

Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022

Introduction

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff and reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>). This paper has also been reviewed and endorsed by the WHO Malaria Policy Advisory Group (MPAG) (<https://www.who.int/groups/malaria-policy-advisory-group>). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method was used to assess systematically the quality of the available evidence. The SAGE and MPAG decision-making process is reflected in “evidence-to-recommendation” tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described at: www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. The WHO Global Malaria Programme follows the WHO guidelines development process described at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>. The WHO guidelines for malaria are available at <https://app.magicapp.org/#/guideline/5700>. The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization

Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – mars 2022

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial.

Ces notes ont été examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) de l'OMS sur la vaccination (<https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization>). Ce document a également été examiné et approuvé par le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) de l'OMS (<https://www.who.int/groups/malaria-policy-advisory-group>). La qualité des données disponibles a été évaluée de manière systématique au moyen de la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE et du MPAG est reflété dans les tableaux des données à l'appui des recommandations. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. Le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS suit le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS décrit dans le manuel disponible à l'adresse: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>. Les lignes directrices de l'OMS sur le paludisme sont disponibles à l'adresse: <https://app.magicapp.org/#/guideline/5542>. Les notes de

programmes. This paper is also intended to provide information for national malaria control programmes. The vaccine position papers may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

This position paper supersedes the 2016 publication, “Malaria vaccine: WHO position paper-2016.”¹ It includes the updated WHO recommendations on the wider use of the RTS,S/AS01 vaccine for the reduction of malaria morbidity and mortality in children living in areas of moderate to high malaria transmission. It also incorporates findings from the evaluation of the WHO-coordinated Malaria Vaccine Implementation Programme (MVIP), recommended by SAGE and MPAG in 2015, and from additional studies since 2015. This paper does not include findings on vaccine efficacy in infants first vaccinated at 6–12 weeks of age. Because of the lower vaccine efficacy observed in this age category, WHO did not recommend pilot implementation or RTS,S/AS01 vaccine introduction for these young infants. Recommendations² on the use of RTS,S/AS01 vaccine were discussed by SAGE and MPAG during a joint session in October 2021; evidence presented at the meeting can be accessed at https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Oct2021.pdf.

Background

Malaria is a vector-borne disease transmitted through the bite of anopheline mosquitoes that are infected with the parasite. In many endemic areas, malaria parasite transmission occurs throughout the year, often with seasonal increases. In areas of highly seasonal malaria, transmission may be primarily limited to several months each year, influenced largely by rainfall patterns. The intensity of transmission generally varies as a function of parasite prevalence in the human population and the feeding habits, density, and survival rates of the mosquito vector. These in turn are strongly influenced by temperature and humidity, vector species composition and vector control measures. Because variations in ecological, climatic, and vector control factors influence the abundance of vector breeding sites and the survival of mosquitoes, malaria transmission is usually heterogeneous within a country. In any country there may be areas with very high transmission, where malaria is a

synthèse de l’OMS s’adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. La présente note constitue également une source d’information pour les programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Les notes de synthèse peuvent par ailleurs présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note de synthèse remplace la publication de 2016 intitulée «Note de synthèse: position de l’OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016».¹ Elle présente les recommandations actualisées de l’OMS sur l’utilisation à plus grande échelle du vaccin RTS,S/AS01 pour réduire la morbidité et la mortalité palustres chez les enfants vivant dans des zones de transmission modérée à élevée du paludisme. Elle intègre également les résultats de l’évaluation du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP) coordonné par l’OMS, qui avait été recommandé par le SAGE et le MPAG en 2015, et d’études supplémentaires conduites depuis 2015. Cet article n’inclut pas les données d’efficacité du vaccin chez les nourrissons vaccinés pour la première fois à l’âge de 6 à 12 semaines. La moindre efficacité du vaccin observée dans cette catégorie d’âge a conduit l’OMS à ne pas recommander la mise en œuvre pilote ou l’introduction du vaccin RTS,S/AS01 pour ces jeunes nourrissons. Les recommandations² sur l’utilisation du vaccin RTS,S/AS01 ont été examinées par le SAGE et le MPAG lors d’une session conjointe qui s’est tenue en octobre 2021; les données présentées à cette occasion peuvent être consultées à l’adresse: https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_Oct2021.pdf.

Contexte

Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle, transmise par les piqûres de moustiques anophèles infectés par le parasite. Dans de nombreuses zones d’endémie, la transmission du parasite du paludisme se produit tout au long de l’année, souvent avec des pics saisonniers. Dans les zones où le paludisme est fortement saisonnier, la transmission peut se limiter une période de quelques mois dans l’année, essentiellement déterminée par le régime des précipitations. L’intensité de la transmission varie généralement en fonction de la prévalence du parasite dans la population humaine et des habitudes alimentaires, de la densité et des taux de survie du moustique vecteur, lesquels sont largement tributaires de la température et de l’humidité, de la composition des espèces vectrices et des mesures de lutte antivectorielle. Du fait de la variabilité des facteurs écologiques, climatiques et de lutte antivectorielle, qui conditionnent l’abondance des gîtes larvaires et la survie des moustiques, la transmission palustre est généralement hétérogène au sein d’un même pays. On peut ainsi trouver, dans un

¹ Malaria vaccines: WHO Position Paper – January 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. (<https://ahpsr.who.int/publications/i/item/who-position-paper-on-malaria-vaccines>, accessed February 2022).

² The recommendations contained in this document are based on independent expert advice, having considered the best available evidence, a risk-benefit analysis and other factors as appropriate. This document may include recommendations on the use of medicinal products for an indication, in a dosage form, dose regimen, population or other use parameters that are not included in the approved labelling. Relevant stakeholders should familiarize themselves with applicable national legal and ethical requirements. WHO does not accept any liability for the procurement, distribution and/or use of any product for any use.

¹ Note de synthèse: position de l’OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2016. (<https://ahpsr.who.int/publications/i/item/who-position-paper-on-malaria-vaccines>, consulté en février 2022).

² Les recommandations contenues dans cette publication sont fondées sur l’avis d’experts indépendants qui ont examiné les données scientifiques les plus solides disponibles, l’analyse risques-avantages et d’autres facteurs, le cas échéant. Cette publication peut contenir des recommandations sur l’utilisation de produits médicaux selon une indication, sous une forme galénique, suivant un schéma posologique, pour une population cible ou autres paramètres d’utilisation ne figurant pas parmi les usages approuvés. Les parties prenantes concernées doivent connaître les exigences juridiques et éthiques nationales en vigueur. L’OMS décline toute responsabilité quant à l’achat, la distribution et/ou l’administration de tout produit, quel qu’en soit l’usage.

prominent cause of childhood mortality, areas with variable transmission, where sporadic epidemics affect all age groups, and areas with little or no malaria transmission. In sub-Saharan Africa, important contributing factors to the burden of malaria include the efficiency of the vector in transmitting malaria from one person to another, poor housing conditions resulting in increased exposure to mosquito bites, and weak health systems with limited access to quality prevention and treatment services.

Epidemiology

Malaria continues to cause unacceptably high levels of disease and death, as documented in successive editions of the *World malaria report*.³ According to the latest report, there were an estimated 241 million cases and 627 000 deaths globally in 2020.³ Malaria is preventable and treatable. The global priority is to reduce the burden of disease and death while pursuing the long-term vision of malaria eradication.

Approximately 95% of malaria cases and deaths occur in sub-Saharan Africa, with the remainder occurring largely in South-East Asia and South America.³ Almost all malaria deaths are caused by *Plasmodium falciparum* and most occur in African children under 5 years of age. Adults who have lived in areas with high malaria transmission since childhood and remain resident in such areas are generally not at risk of death from malaria, as they usually have naturally acquired immunity as a result of repeated infections in childhood.³ *Plasmodium vivax* is an important cause of malaria morbidity outside sub-Saharan Africa. Vaccine development efforts have focused on preventing illness from *P. falciparum* and, to a lesser extent, *P. vivax*.⁴

Current WHO guidance defines moderate to high malaria transmission settings as those with an annual incidence greater than around 250 cases per 1000 population or a prevalence of *P. falciparum* infection in children aged 2–10 years (PfPR₂₋₁₀) of approximately 10% or more.⁵

The burden of malaria in Africa has been reduced substantially in recent decades as a result of scaled-up malaria control measures.² However, since 2014, the rate of progress in reducing both malaria cases and deaths has slowed, and in some countries with the highest burden, the annual number of malaria cases has increased.² The stagnation in progress probably reflects plateauing investment in the face of steadily growing populations, suboptimal access to and use of recommended interventions, and reaching the limit of what

pays donné, des zones de très forte transmission où le paludisme est une cause majeure de mortalité chez l'enfant, des zones de transmission variable avec des épidémies sporadiques touchant toutes les tranches d'âge, et des zones où la transmission palustre est minime ou inexistante. En Afrique subsaharienne, les principaux facteurs contribuant à la charge du paludisme sont l'efficacité du vecteur dans la transmission du paludisme d'une personne à l'autre, les mauvaises conditions de logement entraînant une exposition accrue aux piqûres de moustiques et la faiblesse des systèmes de santé avec un accès limité à des services de prévention et de traitement de qualité.

Épidémiologie

Le paludisme continue d'engendrer des niveaux inacceptables de morbidité et de mortalité, comme l'indiquent les éditions successives du *Rapport sur le paludisme dans le monde*.³ Selon le dernier rapport, on estime à 241 millions le nombre de cas de paludisme et à 627 000 le nombre de décès associés dans le monde en 2020.³ Le paludisme est une maladie évitable qui peut être traitée. La priorité mondiale est de réduire la charge de la maladie et les décès liés au paludisme tout en poursuivant la vision à long terme de l'éradication du paludisme.

Environ 95% des cas et des décès de paludisme surviennent en Afrique subsaharienne, le reste se trouvant en grande partie en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud.³ La quasi-totalité de ces décès dus sont imputables à *Plasmodium falciparum* et la plupart surviennent chez des enfants africains âgés de <5 ans. Les adultes qui vivent dans des zones de forte transmission palustre depuis l'enfance et qui y résident toujours ne risquent généralement pas de décéder du paludisme, car ils ont le plus souvent acquis une immunité naturelle à la suite d'infections répétées pendant l'enfance.³ *Plasmodium vivax* est une cause importante de morbidité palustre en dehors de l'Afrique subsaharienne. Les efforts déployés pour mettre au point des vaccins se sont concentrés sur la prévention la morbidité due à *P. falciparum* et, dans une moindre mesure, à *P. vivax*.⁴

Selon les orientations actuelles de l'OMS, les zones de transmission palustre modérée à élevée sont celles dans lesquelles l'incidence annuelle est supérieure à environ 250 cas pour 1000 habitants ou dans lesquelles la prévalence de l'infection à *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans (PfPR₂₋₁₀) est d'environ 10% ou plus.⁵

La charge du paludisme en Afrique a été considérablement réduite au cours des dernières décennies grâce à l'intensification des mesures de lutte contre le paludisme.² Toutefois, depuis 2014, les progrès en matière de réduction des cas et des décès de paludisme ont ralenti et, dans certains pays où la charge est la plus élevée, le nombre annuel de cas de paludisme a augmenté.² Cette stagnation reflète probablement un plafonnement des investissements face à la croissance constante de la population, l'accès et le recours sous-optimaux aux interventions recommandées, et le fait que l'on ait atteint la limite de

³ World malaria report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>, accessed November 2021).

⁴ Good MF. Our impasse in developing a malaria vaccine. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(7):1105–13.

⁵ WHO guidelines for malaria. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria>, accessed November 2021).

³ Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>, consulté en novembre 2021).

⁴ Good MF. Our impasse in developing a malaria vaccine. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(7):1105–13.

⁵ Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2021 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/guidelines-for-malaria>, consulté en novembre 2021).

can be achieved with current tools in the most highly burdened places. New tools, strategies and enhanced problem-solving approaches are needed to improve malaria control.

The economic impact of malaria is substantial. The loss of economic growth in countries with endemic malaria is estimated to be as high as 1.3% per year, with an estimated US\$12 billion of lost productivity in Africa annually due to malaria.⁶ An analysis of data from 180 countries between 2000 and 2017 showed that each 10% reduction in malaria incidence was associated with an average rise of 0.3% in per capita gross domestic product (GDP) and faster GDP growth. The rise in GDP per capita was more marked in high-burden and low-income countries, where the same reduction in malaria incidence was associated with a nearly 2% increase in GDP per capita.⁷ The economic impact of malaria disproportionately affects the poor – the cost of treatment for a single case of severe malaria can impose severe financial challenges for a family.⁸

Pathogen

Five species of the *Plasmodium* protozoan parasite can infect humans in natural circumstances – *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* and *P. knowlesi*. Humans are the only known reservoirs of these parasite species, with the exception of *P. knowlesi*, for which the natural hosts are long-tailed and pig-tailed macaques. Malaria infection is established in humans following the injection of between 10 and several hundred malaria sporozoites by female anopheline mosquitoes. During the next 5–8 days, the parasites develop and multiply in liver cells, following which tens of thousands of parasites are released into the bloodstream, where they invade erythrocytes. Further replication and rupture cycles in erythrocytes lead to the infection of additional erythrocytes and clinical manifestations of malaria.

Disease

The incubation period in non-immune individuals, from the time of *P. falciparum* infection to initial symptoms, usually ranges from 8 to 14 days. In those with some degree of immunity, the incubation period may be longer. The frequency of episodes of malaria and the characteristics of the disease vary according to the intensity and seasonality of malaria transmission, which together with genetic factors influence the development and maintenance of naturally acquired immunity and the consequent age-pattern of disease. In areas of high transmission, young children often experience 4–6 episodes of clinical malaria each year, even when

ce qui peut être accompli avec les outils actuels dans les zones les plus touchées. De nouveaux outils, stratégies et approches améliorées de résolution des problèmes sont nécessaires pour renforcer la lutte contre le paludisme.

L'impact économique du paludisme est considérable. La croissance économique dans les pays où le paludisme est endémique est amputée à hauteur de 1,3% par an, avec une perte de productivité estimée à 12 milliards USD en Afrique chaque année en raison du paludisme.⁶ Une analyse des données issues de 180 pays entre 2000 et 2017 a montré que chaque tranche de réduction de 10% de l'incidence du paludisme était associée à une augmentation moyenne de 0,3% du produit intérieur brut (PIB) par habitant et à une croissance plus rapide du PIB. L'augmentation du PIB par habitant a été plus marquée dans les pays à forte charge et à faible revenu, où cette même réduction de l'incidence du paludisme a été associée à une augmentation de près de 2% du PIB par habitant.⁷ L'impact économique du paludisme frappe de manière disproportionnée les pauvres – le coût du traitement d'une seule personne atteinte de paludisme grave peut engendrer de sérieuses difficultés financières pour la famille.⁸

Agent pathogène

Cinq espèces de protozoaires parasites du genre *Plasmodium* peuvent infecter les humains dans des conditions naturelles: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. Les humains sont les seuls réservoirs connus de ces espèces parasitaires, à l'exception de *P. knowlesi*, dont les hôtes naturels sont les macaques à longue queue et à queue de cochon. L'infection palustre chez l'humain résulte de l'inoculation de 10 à plusieurs centaines de sporozoïtes du paludisme par des moustiques anophèles femelles. Au cours des 5 à 8 jours suivants, les parasites se développent et se multiplient dans les cellules hépatiques; les dizaines de milliers de parasites ainsi produits gagnent ensuite la circulation sanguine, envahissent les érythrocytes, et continuent de se répliquer jusqu'à ce que les érythrocytes se rompent; les parasites libérés infectent alors d'autres érythrocytes, conduisant à l'apparition des manifestations cliniques du paludisme.

Maladie

La période d'incubation chez les personnes non immunisées, allant de l'infection par *P. falciparum* à l'apparition des premiers symptômes, dure généralement entre 8 et 14 jours. Elle peut être plus longue chez les sujets qui présentent un certain degré d'immunité. La fréquence des accès palustres et les caractéristiques de la maladie varient en fonction de l'intensité et de la saisonnalité de la transmission du paludisme et de facteurs génétiques qui influent sur le développement et le maintien de l'immunité acquise naturellement et sur le schéma pathologique lié à l'âge qui en résulte. Dans les zones de forte transmission, les jeunes enfants connaissent souvent 4 à 6 accès de paludisme clinique chaque année, même lorsque les outils

⁶ Samba E. The malaria burden and Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64(1–2 Suppl): ii.

⁷ Sarma N, et al. The economic burden of malaria: revisiting the evidence. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(6):1405–1415.

⁸ Malaria eradication: benefits, future scenarios and feasibility. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240003675>), accessed November 2021).

⁶ Samba E. The malaria burden and Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 64(1–2 Suppl): ii.

⁷ Sarma N, et al. The economic burden of malaria: revisiting the evidence. *Am J Trop Med Hyg.* 2019; 101(6):1405–1415.

⁸ Éradication du paludisme: avantages, scénarios futurs et faisabilité. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2020 (<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240003675>, consulté en novembre 2021).

the most effective currently available malaria control tools are used, such as insecticide-treated nets (ITNs).⁹ Morbidity due to infection with *P. falciparum* can range from mild febrile illness, which is difficult to distinguish clinically from other undifferentiated febrile illnesses, to life-threatening disease with coma, respiratory distress, severe anaemia or circulatory shock. In young children and non-immune adults in particular, the clinical picture can change rapidly, from an apparently mild condition to a life-threatening illness.

Severe malaria may present as life-threatening anaemia caused by erythrocyte destruction, splenic removal of both infected and non-infected erythrocytes, and reduced synthesis of new erythrocytes. Alternatively, it may present as cerebral malaria, with obtundation and coma due to sequestration of infected erythrocytes in the cerebral microvasculature, with respiratory distress, and/or as dysfunction of multiple vital organs often associated with metabolic acidosis. Other manifestations may include hypoglycaemia, shock, renal failure and pulmonary oedema. Those who survive severe malaria may have long-term sequelae. In up to 25% of pediatric survivors of cerebral malaria, persistent neurological sequelae, including impaired cognition, motor skills, and visual coordination, as well as seizures and attention deficit hyperactivity disorder have been reported.¹⁰ Severe malarial anaemia may also contribute to long-term impaired cognitive ability.¹¹

Case-fatality rates in severe malaria vary but may be as high as 10–20%.¹² Severe malarial anaemia occurs commonly in infants and young children living in areas with high malaria transmission. Cerebral malaria occurs more frequently in older children. In hospitals with the capacity to carry out transfusions, mortality from severe malarial anaemia is lower than that from cerebral malaria. Unfortunately, many children with severe malarial anaemia do not reach such facilities. Mild to moderate anaemia among children is near universal in communities with moderate to high malaria transmission, largely as *P. falciparum* infection. The contribution of malaria-associated anaemia to deaths in the community has not been measured, but is likely to be substantial.

In settings of moderate to high transmission, malaria in pregnancy is a major cause of fetal loss (spontaneous abortion, stillbirth, prematurity and low birth weight). Malaria in pregnancy also causes maternal anaemia. In areas of low transmission, non-immune

de lutte contre le paludisme les plus efficaces actuellement disponibles sont utilisés, tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticide.⁹ La morbidité associée à l'infection par *P. falciparum* peut aller d'une affection fébrile bénigne, difficile à distinguer sur le plan clinique d'autres maladies fébriles indifférenciées, à une maladie engageant le pronostic vital pouvant s'accompagner d'un coma, d'une détresse respiratoire, d'une anémie sévère ou d'un choc circulatoire. Le tableau clinique peut évoluer rapidement, passant d'une affection apparemment bénigne à une maladie potentiellement mortelle, en particulier chez les jeunes enfants et les adultes non immunisés.

Le paludisme grave peut se présenter sous la forme d'une anémie potentiellement mortelle causée par la destruction des érythrocytes, l'élimination splénique des érythrocytes infectés et non infectés et la diminution de la synthèse de nouveaux érythrocytes. Il peut aussi prendre la forme d'un neuropaludisme, avec une obnubilation et un coma dus à la séquestration d'érythrocytes infectés dans la microvascularisation cérébrale et une détresse respiratoire, et/ou d'un dysfonctionnement de plusieurs organes vitaux souvent associé à une acidose métabolique. Parmi les autres manifestations figurent l'hypoglycémie, l'état de choc, l'insuffisance rénale et l'œdème pulmonaire. Ceux qui survivent à un paludisme grave peuvent en conserver des séquelles à long terme. Jusqu'à 25% des enfants ayant survécu à un neuropaludisme présentent des séquelles neurologiques persistantes, notamment des troubles cognitifs, moteurs et de la coordination visuelle, ainsi que des convulsions et un trouble déficit de l'attention avec hyperactivité.¹⁰ L'anémie palustre sévère peut également contribuer à une altération à long terme des capacités cognitives.¹¹

Les taux de létalité parmi les cas de paludisme grave varient, mais peuvent atteindre 10% à 20%.¹² L'anémie palustre sévère survient fréquemment chez les nourrissons et les jeunes enfants vivant dans des zones de forte transmission. Le neuropaludisme est plus fréquent chez les enfants plus âgés. Dans les hôpitaux ayant la capacité d'effectuer des transfusions, la mortalité due à l'anémie palustre sévère est inférieure à celle engendrée par le neuropaludisme. Malheureusement, de nombreux enfants atteints d'anémie palustre sévère n'ont pas accès à de tels établissements. L'anémie légère à modérée chez les enfants est quasi universelle dans les communautés où la transmission du paludisme, en grande partie due à une infection à *P. falciparum*, est modérée à élevée. La contribution de l'anémie palustre aux décès dans la communauté n'a pas été mesurée, mais il est probable qu'elle soit substantielle.

Dans les zones de transmission modérée à élevée, le paludisme pendant la grossesse est une cause majeure de perte fœtale (avortement spontané, mortinaissance, prématurité et faible poids de naissance). Le paludisme pendant la grossesse provoque également une anémie maternelle. Dans les zones de

⁹ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9988): 31–45.

¹⁰ Schiess N, et al. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J*. 2020; 19(1): 266.

¹¹ Bangirana P, et al. Severe malarial anemia is associated with long-term neurocognitive impairment. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(3): 336–44.

¹² Olliaro P. Editorial commentary: mortality associated with severe *Plasmodium falciparum* malaria increases with age. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2): 158–60.

⁹ RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2015; 386(9988): 31–45.

¹⁰ Schiess N, et al. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J*. 2020; 19(1): 266.

¹¹ Bangirana P, et al. Severe malarial anemia is associated with long-term neurocognitive impairment. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(3): 336–44.

¹² Olliaro P. Editorial commentary: mortality associated with severe *Plasmodium falciparum* malaria increases with age. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(2): 158–60.

women may suffer severe *falciparum* malaria resulting in pregnancy loss and a high maternal mortality rate (~50%).¹³

Prevention

An estimated 1.7 billion cases of malaria and 10.6 million deaths have been averted over the past 20 years as a result of the scaling up of malaria control interventions.³ In most African countries, substantial malaria control activities have been implemented, including: the widespread deployment of ITNs; the use of indoor residual spraying (IRS) of insecticides in limited settings; chemoprevention for pregnant women; seasonal malaria chemoprevention (SMC) for children living in settings with intensely seasonal transmission; and prompt diagnosis using quality-assured rapid diagnostic tests (RDTs) or high-quality microscopy and treatment with highly effective artemisinin-combination therapies (ACTs), including improved access at the community level. While many factors, including economic development, may have contributed to reducing the occurrence of malaria, most of the observed decrease is likely to be attributable to the large-scale deployment of these prevention measures and improvements in case management.

Randomized controlled trials have shown that ITNs reduce both morbidity and mortality from malaria. Drawing on studies largely conducted before 2001,¹⁴ a Cochrane review estimated that ITNs had 45% efficacy against uncomplicated malaria episodes and 17% protective efficacy against all-cause mortality in children aged under 5 years (compared with no nets) in areas of high transmission.¹⁵ Huge investments in ITN deployment in the past 20 years have resulted in approximately 50% of children using ITNs in sub-Saharan Africa.⁶ In 2019, globally, 87 million people were protected by IRS, representing 2.6% of the population at risk.³ Emerging insecticide resistance, including to pyrethroids, is rapidly spreading in malaria vectors, potentially compromising the effectiveness of ITN and IRS programmes, which have relied heavily on this class of insecticide.

SMC is the intermittent administration of full treatment courses of an antimalarial medicine (currently amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine) to children during the malaria season in settings with highly seasonal malaria transmission patterns. SMC is given

faible transmission, les femmes non immunisées peuvent contracter un paludisme grave à *falciparum* entraînant la perte du fœtus et un taux de mortalité maternelle élevé (~ 50%).¹³

Prévention

On estime que 1,7 milliard de cas de paludisme et 10,6 millions de décès ont été évités au cours des 20 dernières années grâce à l'intensification des interventions de lutte contre le paludisme.³ Dans la plupart des pays africains, d'importantes activités de lutte contre le paludisme ont été mises en œuvre, notamment: le déploiement à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide; la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations dans certaines zones; la chimioprévention pour les femmes enceintes; la chimioprévention du paludisme saisonnier pour les enfants vivant dans des zones de transmission saisonnière intense; la rapidité du diagnostic à l'aide de tests de diagnostic rapides (TDR) de qualité garantie ou d'une microscopie de qualité et du traitement avec des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) très efficaces, notamment grâce à un meilleur accès au niveau communautaire. Si de nombreux facteurs, dont le développement économique, ont pu contribuer à réduire l'incidence du paludisme, cette diminution est sans doute en grande partie attribuable au déploiement à grande échelle de ces mesures de prévention et à l'amélioration de la prise en charge des cas.

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que l'usage de moustiquaires imprégnées d'insecticide permettait de réduire à la fois la morbidité et la mortalité associées au paludisme. S'appuyant sur des études menées en grande partie avant 2001,¹⁴ une revue Cochrane a estimé que ces moustiquaires avaient une efficacité de 45% contre les accès palustres non compliqués et une efficacité protectrice de 17% contre la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans (par rapport à l'absence de moustiquaires) dans les zones de forte transmission.¹⁵ Les investissements considérables réalisés dans le déploiement des moustiquaires imprégnées d'insecticide au cours des 20 dernières années ont permis à environ 50% des enfants d'en bénéficier en Afrique subsaharienne.⁶ En 2019, dans le monde, 87 millions de personnes étaient protégées par la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations, ce qui représente 2,6% de la population à risque.³ Cependant, la résistance émergente aux insecticides, y compris aux pyrèthroïdes, se propage rapidement chez les vecteurs palustres, ce qui pourrait compromettre l'efficacité des programmes de distribution de moustiquaires et de pulvérisation dans les habitations, fortement tributaires de cette classe d'insecticides.

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) est l'administration intermittente d'un traitement complet d'antipaludéens (actuellement l'amodiaquine associée à la sulfadoxine-pyriméthamine) aux enfants durant la saison palustre dans les zones où la transmission du paludisme saisonnier est forte. Elle

¹³ Guidelines for the treatment of malaria (third edition). Geneva: World Health Organization (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf).

¹⁴ Pryce J, et al. Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11: CD000363.

¹⁵ Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2: CD000363.

¹³ Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2015 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf).

¹⁴ Pryce J, et al. Insecticide-treated nets for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11: CD000363.

¹⁵ Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2: CD000363.

monthly, for 3 or more consecutive months, with the objective of maintaining therapeutic antimalarial drug concentrations in the recipient's blood throughout the period of greatest risk. SMC has been shown in clinical trials and routine use to reduce the incidence of both uncomplicated and severe malaria by 75% in children aged under 5 years.^{16, 17} Estimates of protection against uncomplicated malaria range from 25% to 98% depending on the programme coverage achieved and the measurement methodology used; this highlights the challenge of extrapolating trial data to public health impact under routine conditions.¹⁸ Since 2012, WHO has recommended use of SMC in areas with highly seasonal malaria transmission across sub-Saharan Africa, where an estimated 40 million children aged 3–59 months could benefit from this intervention every year.^{13, 19} In 2020, SMC was implemented in 13 countries and reached nearly 33.5 million children.³

Intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi) is the administration of a full therapeutic course of an antimalarial drug, sulfadoxine-pyrimethamine, to infants during 3 of their routine visits for immunization in the first year of life. IPTi has been shown to reduce malaria in infancy by 30%.²⁰ Despite having been recommended by WHO in 2009, to date IPTi has only been used widely in Sierra Leone.

To prevent malaria in pregnancy, WHO recommends intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp) with one dose of sulfadoxine-pyrimethamine offered at each scheduled antenatal care visit (maximum monthly) after the first trimester.^{13, 21} this policy has been adopted in most African countries. In 2020, among reporting countries, 32% of pregnant women received at least 3 doses of IPTp, as recommended by WHO.³

Diagnosis

Prompt, accurate diagnosis of malaria is an important part of effective case management. A diagnosis of malaria requires confirmation through either microscopy, RDT, or polymerase chain reaction (PCR). The microscopic detection of the malaria parasite on a thick or thin blood smear is considered the gold standard for diagnosis, but reliable, high-quality microscopy is rarely

est administrée une fois par mois, pendant au moins 3 mois consécutifs, l'objectif étant de maintenir la concentration sanguine de médicaments antipaludiques à un niveau adéquat chez les receveurs pendant la période de risque maximal. Les essais cliniques et l'utilisation systématique de la CPS ont démontré qu'elle réduisait l'incidence du paludisme non compliqué et du paludisme grave de 75% chez les enfants âgés de moins de 5 ans.^{16, 17} Les estimations de la protection contre le paludisme non compliqué variaient de 25% à 98% en fonction de la couverture du programme et de la méthode de mesure utilisée, ce qui souligne la difficulté d'extrapoler les données des essais à l'impact sur la santé publique dans des conditions réelles.¹⁸ Depuis 2012, l'OMS recommande d'administrer la CPS dans les zones de forte transmission saisonnière du paludisme en Afrique subsaharienne, où environ 40 millions d'enfants âgés de 3 à 59 mois pourraient bénéficier de cette intervention chaque année.^{13, 19} En 2020, la CPS a été mise en œuvre dans 13 pays et a bénéficié à près de 33,5 millions d'enfants.³

Le traitement préventif intermittent des nourrissons (TPIIn) est l'administration d'un traitement complet de sulfadoxine-pyriméthamine aux nourrissons à l'occasion de 3 visites prévues dans le calendrier de vaccination systématique au cours de la première année de vie. Il a été démontré que le TPIIn réduit l'incidence du paludisme durant la petite enfance de 30%.²⁰ Bien qu'il ait été recommandé par l'OMS en 2009, à ce jour, seule la Sierra Leone a largement mis en œuvre le TPIIn.

Pour prévenir le paludisme pendant la grossesse, l'OMS recommande un traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg) avec une dose de sulfadoxine-pyriméthamine administrée à chaque visite prénatale programmée (une fois par mois maximum) après le premier trimestre.^{13, 21} cette approche a été adoptée dans la plupart des pays africains. En 2020, dans l'ensemble des pays ayant communiqué leurs données, 32% des femmes enceintes avaient reçu au moins 3 doses au titre du TPIg, conformément aux recommandations de l'OMS.³

Diagnostic

Une prise en charge efficace des cas de paludisme requiert un diagnostic rapide et précis de la maladie. Le diagnostic de paludisme doit être confirmé par une microscopie, un TDR ou un test PCR (amplification en chaîne par polymérase). La détection du parasite palustre par l'examen microscopique d'un frottis sanguin (mince) ou d'une goutte épaisse est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic, mais une micros-

¹⁶ Meremikwu MM, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2: CD003756.

¹⁷ Wilson AL. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of intermittent preventive treatment of malaria in children (IPTc). *PLoS One*, 2011. 6(2): p. e16976.

¹⁸ Cairns M, et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: case-control studies in 5 countries. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003727.

¹⁹ WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337978>, accessed February 2022).

²⁰ Esu EB, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 7: CD011525.

²¹ WHO policy brief: intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Geneva: World Health Organization; 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-GMP-2014.4>; accessed February 2022).

¹⁶ Meremikwu MM, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2: CD003756.

¹⁷ Wilson AL. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of intermittent preventive treatment of malaria in children (IPTc). *PLoS One*, 2011. 6(2): p. e16976.

¹⁸ Cairns M, et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: case-control studies in 5 countries. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003727.

¹⁹ Recommandation de politique générale de l'OMS : chimioprévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337982>, consulté le février 2022).

²⁰ Esu EB, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 7: CD011525.

²¹ WHO policy brief: intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy using sulfadoxine-pyrimethamine (IPTp-SP). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2014 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-GMP-2014.4>; consulté en février 2022).

available. In such situations, RDTs to detect specific malaria antigens in a capillary blood sample are routinely used, including at most peripheral health facilities. Diagnosis using PCR to detect parasites in blood samples or dried blood spots is primarily used in research settings.

Treatment

Treatment for malaria depends on the species of *Plasmodium*, disease severity, and local antimalarial resistance patterns. WHO treatment guidelines are available.⁴ The primary objective of treatment is to ensure the rapid and complete elimination of the malaria parasites from the blood to prevent progression to severe disease and death. WHO recommends that uncomplicated *P. falciparum* malaria be treated with ACTs, and severe malaria with intravenous or intramuscular artesunate followed by oral ACTs. Monitoring for antimalarial drug resistance is important. Multidrug resistance has emerged in the Greater Mekong subregion in South-East Asia, making *P. falciparum* malaria unresponsive to some ACT regimens. Nevertheless, some ACT regimens remain efficacious in each of Greater Mekong subregion countries. Genetic mutations associated with artemisinin resistance have been detected in a limited number of African countries in recent years; to date there is no evidence of widespread clinical resistance.³

Acquired immunity

Natural immunity to malaria is acquired gradually with repeated exposure to *Plasmodium* infection. Immunity is acquired more rapidly against the more severe forms of the disease. Hence, with increasing age, there is progressive protection first against severe malaria and ensuing mortality, then against uncomplicated malaria and, much more slowly, asymptomatic parasitaemia. In areas of moderate to high transmission, malaria mortality rates begin to fall by around 2 years of age, with the incidence of acute febrile malaria falling later in childhood.²²

Naturally acquired immunity is believed to wane substantially in people who migrate out of a malaria-endemic region and are no longer regularly exposed to malaria infection for a number of years. The use of available preventive interventions can delay the development of naturally acquired immunity. Significant roles for both humoral and cell-mediated effectors have been demonstrated in animal models, and both humoral and cell-mediated immune responses are induced in humans after natural malaria infection.²³

Malaria vaccines

The RTS,S/AS01 vaccine is the first and currently the only malaria vaccine to be recommended for use by

copie fiable et de qualité est rarement disponible. Dans de telles situations, on utilise couramment le TDR pour détecter les antigènes spécifiques du paludisme dans un échantillon de sang capillaire, notamment dans la plupart des établissements de santé périphériques. Le diagnostic par PCR pour détecter les parasites dans des échantillons de sang ou des taches de sang séché est principalement utilisé dans les établissements de recherche.

Traitement

Le traitement du paludisme dépend de l'espèce de *Plasmodium*, de la gravité de la maladie et des profils de résistance aux antipaludéens au niveau local. L'OMS a publié des lignes directrices sur le traitement du paludisme.⁴ Le principal objectif du traitement est d'assurer l'élimination rapide et complète des parasites du paludisme présents dans le sang afin de prévenir l'évolution vers une forme grave et le décès. L'OMS recommande de traiter le paludisme à *P. falciparum* non compliqué par des CTA, et le paludisme grave par de l'artésunate par voie intraveineuse ou intramusculaire suivi de CTA par voie orale. La surveillance de la résistance aux antipaludéens est importante. La multirésistance à ces médicaments est apparue dans la sous-région du Grand Mékong en Asie du Sud-Est, rendant le paludisme à *P. falciparum* insensible à certains schémas de CTA, même si d'autres schémas restent efficaces dans chacun des pays de cette sous-région. Des mutations génétiques associées à la résistance à l'artémisinine ont été détectées dans quelques pays africains ces dernières années; à ce jour, il n'existe aucune preuve d'une résistance clinique généralisée.³

Immunité acquise

L'immunité naturelle contre le paludisme s'acquiert progressivement à la suite d'expositions répétées à l'infection par *Plasmodium*. L'immunité contre les formes les plus graves de la maladie est acquise plus rapidement. Ainsi, avec l'âge, on observe une protection progressive, d'abord contre le paludisme grave et la mortalité qui s'ensuit, puis contre le paludisme non compliqué et, beaucoup plus lentement, contre la parasitémie asymptomatique. Dans les zones de transmission modérée à élevée, les taux de mortalité due au paludisme commencent à baisser vers l'âge de 2 ans, l'incidence des accès palustres fébriles aigus diminuant plus tard au cours de l'enfance.²²

L'immunité acquise naturellement semble baisser sensiblement chez les personnes qui quittent une région d'endémie palustre et ne sont plus exposées régulièrement à l'infection pendant plusieurs années. La mise en œuvre des interventions préventives disponibles peut retarder le développement de l'immunité acquise naturellement. Le rôle majeur des mécanismes effecteurs à médiation cellulaire et humorale a été démontré dans des modèles animaux. Chez l'humain, des réponses immunitaires à médiation cellulaire et humorale sont induites après une infection palustre naturelle.²³

Vaccins antipaludiques

Le vaccin RTS,S/AS01 est le premier et actuellement le seul vaccin antipaludique recommandé par l'OMS. En 2015, le RTS,S/

²² Paton RS, et al. Malaria infection and severe disease risks in Africa. *Science*. 2021; 373(6557): 926–931.

²³ Moorthy VS, et al. Immunological mechanisms underlying protection mediated by RTS,S: a review of the available data. *Malar J*. 2009; 8: 312.

²² Paton RS, et al. Malaria infection and severe disease risks in Africa. *Science*. 2021; 373(6557): 926–931.

²³ Moorthy VS, et al. Immunological mechanisms underlying protection mediated by RTS,S: a review of the available data. *Malar J*. 2009; 8: 312.

WHO. In 2015, RTS,S/AS01 received a positive scientific opinion from the European Medicines Agency.^{24, 25} In 2019, it received national regulatory authorization for use in pilot areas of Ghana, Kenya and Malawi, where it is provided to children through routine child immunization services as part of pilot phased introduction.

Two vaccine candidates are approaching late-stage clinical evaluation: the R21/MatrixM vaccine targeting PfCSP protein²⁶ and the attenuated whole sporozoite vaccine PfSPZ.²⁷ Additional candidates targeting other malaria life-cycle stages include the Rh5 blood-stage vaccine candidate²⁸ and Pfs25 and Pfs230 vaccine candidates targeting sexual-stage antigens to prevent human-to-mosquito transmission.²⁹ New technologies, such as DNA- and mRNA-based vaccines,³⁰ the ongoing development of adjuvants,³¹ and delivery platforms such as virus-like particles (VLPs)³² and vesicle-based technologies,²⁸ are being explored for use in malaria vaccines. WHO has developed guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *P. falciparum*³³ and a set of preferred product characteristics (PPCs), including attributes ranging from safety and efficacy to route of administration, product stability and storage, to help support the ongoing development of new malaria vaccines. These PPCs are currently being updated to reflect recent advances in malaria vaccine research and development.³⁴

Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

RTS,S/AS01 is a pre-erythrocytic recombinant protein vaccine, based on the RTS,S recombinant antigen. It comprises the hybrid polypeptide RTS, in which regions

AS01 a reçu un avis scientifique favorable de l'Agence européenne des médicaments.^{24,25} En 2019, il a reçu une autorisation réglementaire nationale pour une utilisation dans des zones pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi, où il est administré aux enfants via les services de vaccination systématique de l'enfant dans le cadre d'une introduction pilote échelonnée.

Deux vaccins candidats sont proches de la phase avancée de l'évaluation clinique: le vaccin R21/MatrixM ciblant la protéine PfCSP²⁶ et le vaccin à sporozoïtes entiers atténués PfSPZ.²⁷ D'autres vaccins candidats ciblent d'autres stades du cycle de vie du parasite palustre: le vaccin candidat Rh5 ciblant le stade sanguin²⁸ et les vaccins candidats Pfs25 et Pfs230 ciblant les antigènes au stade sexuel pour prévenir la transmission de l'humain au moustique.²⁹ De nouvelles technologies, telles que les vaccins à base d'ADN et d'ARNm,³⁰ le développement continu d'adjuvants³¹ et les plateformes d'administration telles que les particules pseudovirales³² et les technologies à base de vésicules,²⁸ sont à l'étude pour une utilisation dans les vaccins antipaludiques. L'OMS a élaboré des lignes directrices sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des vaccins antipaludiques recombinants ciblant les stades pré-érythrocytaire et sanguin de *P. falciparum*³³ et un ensemble de caractéristiques préférées pour les produits, notamment des attributs allant de la sécurité et de l'efficacité à la voie d'administration, à la stabilité et à la conservation du produit, pour aider à soutenir la mise au point de nouveaux vaccins antipaludiques. Ces caractéristiques sont en cours de mise à jour pour refléter les progrès récemment accomplis dans la recherche et le développement des vaccins antipaludiques.³⁴

Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation des vaccins

Le RTS,S/AS01 est un vaccin à base de protéine recombinante au stade pré-érythrocytaire produit à partir de l'antigène recombinant RTS,S. Il est contenu dans le polypeptide hybride RTS,

²⁴ Mosquirix: Opinion on medicine for use outside EU. Amsterdam, The Netherlands. European Medicine Agency (<https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>, accessed November 2021).

²⁵ Assessment report Mosquirix. Amsterdam: European Medicines Agency; 2015 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-assessment-report/mosquirix-public-assessment-report_en.pdf, accessed November 2021).

²⁶ Datto MS, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021; 397(10287): 1809–1818.

²⁷ Butler D. Promising malaria vaccine to be tested in first large field trial. *Nature*. 2019 (<https://www.nature.com/articles/d41586-019-01232-4>).

²⁸ Minassian AM, et al. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med (NY)*. 2021; 2(6): 701–719.e19.

²⁹ Safety and immunogenicity of Pfs25M-EPA/AS01 and Pfs230D1M-EPA/AS01 vaccines, transmission blocking vaccines against *Plasmodium falciparum*, at full and fractional dosing in adults in Mali. National Institutes of Health Clinical Center (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942277>, accessed November 2021).

³⁰ Draper SJ, et al. Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. *Vaccine*. 2015; 33(52): 7433–43.

³¹ Adjuvant development for vaccines and for autoimmune and allergic diseases. Washington DC, United States of America. The Small Business Innovation Research and Small Business Technology Transfer (SBIR and STTR): 2020 (<https://www.sbir.gov/node/1710229>, accessed November 2021).

³² VLPs is the delivery platform used for RTS,S/AS01.

³³ Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, Annex 3, TRS No 980. Geneva, Switzerland. World Health Organization: 3 July 2014 (<https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-malaria-vaccine-annex-3-trs-980>).

³⁴ WHO preferred product characteristics (PPC) for malaria vaccines. Geneva: World Health Organization; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/149822>, accessed February 2022).

²⁴ Mosquirix: Opinion on medicine for use outside EU. Amsterdam (Pays-Bas). Agence européenne des médicaments (<https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>, consulté en novembre 2021).

²⁵ Assessment report Mosquirix. Amsterdam, Agence européenne des médicaments, 2015 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-assessment-report/mosquirix-public-assessment-report_en.pdf, consulté en novembre 2021).

²⁶ Datto MS, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021; 397(10287): 1809–1818.

²⁷ Butler D. Promising malaria vaccine to be tested in first large field trial. *Nature*. 2019 (<https://www.nature.com/articles/d41586-019-01232-4>).

²⁸ Minassian AM, et al. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. *Med (NY)*. 2021; 2(6): 701 à 719.e19.

²⁹ Safety and immunogenicity of Pfs25M-EPA/AS01 and Pfs230D1M-EPA/AS01 vaccines, transmission blocking vaccines against *Plasmodium falciparum*, at full and fractional dosing in adults in Mali. National Institutes of Health Clinical Center (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942277>, consulté en novembre 2021).

³⁰ Draper SJ, et al. Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. *Vaccine*. 2015; 33(52): 7433–43.

³¹ Adjuvant development for vaccines and for autoimmune and allergic diseases. Washington DC, États-Unis d'Amérique. The Small Business Innovation Research and Small Business Technology Transfer (SBIR et STTR): 2020 (<https://www.sbir.gov/node/1710229>, consulté en novembre 2021).

³² Les particules pseudovirales constituent la plateforme d'administration utilisée pour le vaccin RTS, S/AS01.

³³ Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, Annex 3, TRS No 980. Genève, Suisse. Organisation mondiale de la Santé, 3 juillet 2014 (<https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-malaria-vaccine-annex-3-trs-980>).

³⁴ WHO preferred product characteristics (PPC) for malaria vaccines. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/149822>, consulté en février 2022).

of the *P. falciparum* circumsporozoite protein known to induce humoral (R region) and cellular (T region) immune responses are covalently bound to the hepatitis B virus surface antigen (S). This recombinant fusion protein (RTS) is expressed in *Saccharomyces cerevisiae* together with free hepatitis B surface antigen (S), to form RTS,S virus-like particles. The formulation comprises 25 µg of RTS,S with the AS01 adjuvant system. This adjuvant system contains the immunomodulatory molecules 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A and a saponin derived from the bark of the *Quillaja saponaria* tree (QS21) together with liposomes. The RTS,S antigen is lyophilized and needs to be reconstituted with the liquid AS01 adjuvant system prior to administration. The vaccine is currently produced as a 2-dose RTS,S powder to be reconstituted with a 2-dose AS01 adjuvant system suspension. After reconstitution the total volume is 1 ml (2 doses of 0.5 ml). No preservative is included in either the RTS,S formulation or the AS01 adjuvant system. The vials should therefore be discarded at the end of the vaccination session, or within 6 hours after opening, whichever comes first.²⁴ The reconstituted vaccine should be administered by injection into the deltoid muscle in children aged 5 months or older. The vaccine should be stored at 2–8 °C. The shelf life of the RTS,S/AS01 vaccine is 3 years. A vaccine vial monitor is on the AS01 vial.²⁴

Manufacturer's recommended dosage and schedules, including boosters

The manufacturer recommends that the first dose of the vaccine is given to children aged from 6 weeks through 17 months. The first 3 doses should be administered at one-month intervals, with a fourth dose given 18 months after the third dose.²⁴

Immunogenicity

RTS,S/AS01 is highly immunogenic, inducing both high titres of circumsporozoite (CS) antibodies and CS-specific CD4 T-cells. No reliable correlate of protection for malaria has been identified, and data on the relationship between anti-CS titres and protection from clinical malaria in children living in endemic settings are mixed. Even in trials where a correlation between anti-CS titres and outcomes has been observed, considerable variation in outcomes remains unexplained, with some children experiencing malaria despite high antibody titres.^{17, 19} Measured anti-CS antibody geometric mean titres (GMTs) are highest one month after the third dose; GMTs following the fourth dose are generally lower than this peak level.^{8, 10} WHO has established 2 international reference reagents for antimalarial (*P. falciparum* and *P. vivax*) human serum (code: 10/198 and 19/198) to facilitate standardization and harmonization of immunological assays used in malaria vaccine development.^{35, 36}

³⁵ Bryan D, et al. International collaborative study to evaluate and establish the 1st WHO Reference Reagent for anti-malaria (*Plasmodium falciparum*) human serum. WHO/BS/2014.2235 (https://www.who.int/biologicals/BS_2235_HK_WHO_RR_Anti-malaria_Pf_human_serum.pdf?ua=1)

³⁶ Olomu C, et al. Collaborative study to evaluate the proposed World Health Organization Reference Reagent for Anti-Malaria (*Plasmodium vivax*) human plasma. WHO/BS/2020.2382 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who-ref-reagent-for-anti-malaria-\(plasmodium-vivax\)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who-ref-reagent-for-anti-malaria-(plasmodium-vivax)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4)).

dans lequel les régions de la protéine circumsporozoïtaire qui induit une réponse immunitaire humorale (région R) ou cellulaire (région T) sont liées par covalence à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (S). Cette protéine de fusion recombinante (RTS) est exprimée dans *Saccharomyces cerevisiae* avec des antigènes de surface de l'hépatite B (S) libres pour former des particules pseudovirales RTS,S. Le vaccin, contenant 25µg de RTS,S, est formulé avec le système adjuvant AS01. Il s'agit d'un système constitué de molécules immunomodulatrices de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl-lipide-A et d'une saponine dérivée de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria* (QS21) avec des liposomes. L'antigène RTS,S est lyophilisé et doit être reconstitué avec le système adjuvant AS01 liquide avant l'administration. Le vaccin est actuellement produit sous la forme de RTS,S en poudre (2 doses) à reconstituer avec une suspension de système adjuvant AS01 (2 doses). Après reconstitution, le volume total est de 1 ml (2 doses de 0,5 ml). Aucun conservateur n'est inclus dans la formulation du RTS,S ni dans le système adjuvant AS01. Les flacons doivent donc être jetés à la fin de la séance de vaccination, au plus tard dans un délai de 6 heures après ouverture.²⁴ Le vaccin reconstitué doit être administré par injection dans le muscle deltoïde chez les enfants âgés de 5 mois ou plus. Le vaccin doit être conservé entre 2 °C et 8 °C. La durée de conservation du vaccin RTS,S/AS01 est de 3 ans. Une pastille de contrôle du vaccin est apposée sur le flacon de l'AS01.²⁴

Posologie et schémas vaccinaux recommandés par le fabricant, y compris les rappels

Le fabricant recommande d'administrer la première dose de vaccin aux enfants âgés de 6 semaines à 17 mois. Les 3 premières doses doivent être administrées à un mois d'intervalle, et une quatrième dose doit être administrée 18 mois après la troisième dose.²⁴

Immunogénicité

Le RTS,S/AS01 est hautement immunogène, induisant à la fois des titres élevés d'anticorps anti-circumsporozoïtes (CS) et de lymphocytes T CD4 spécifiques aux CS. Aucun indicateur fiable de la protection contre le paludisme n'a été identifié, et les données sur la relation entre les titres anti-CS et la protection contre le paludisme clinique chez les enfants vivant dans des zones d'endémie sont disparates. Même dans les essais où une corrélation entre les titres anti-CS et les résultats a été observée, on ne parvient pas à expliquer pourquoi les résultats varient considérablement, certains enfants contractant le paludisme malgré des titres d'anticorps élevés.^{17, 19} Les moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-CS mesurés culminent un mois après la troisième dose; les moyennes géométriques des titres suivant la quatrième dose sont généralement inférieures à ce niveau maximal.^{8, 10} L'OMS a établi 2 réactifs internationaux de référence pour le sérum humain antipaludique (*P. falciparum* et *P. vivax*) (codes: 10/198 et 19/198) afin de faciliter la standardisation et l'harmonisation des dosages immunologiques utilisés dans la mise au point de vaccins antipaludiques.^{35, 36}

³⁵ Bryan D, et al. International collaborative study to evaluate and establish the 1st WHO Reference Reagent for anti-malaria (*Plasmodium falciparum*) human serum. WHO/BS/2014.2235 (https://www.who.int/biologicals/BS_2235_HK_WHO_RR_Anti-malaria_Pf_human_serum.pdf?ua=1)

³⁶ Olomu C, et al. Collaborative study to evaluate the proposed World Health Organization Reference Reagent for Anti-Malaria (*Plasmodium vivax*) human plasma. WHO/BS/2020.2382 ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who-ref-reagent-for-anti-malaria-\(plasmodium-vivax\)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who-ref-reagent-for-anti-malaria-(plasmodium-vivax)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4)).

Vaccine efficacy

A pivotal phase 3 trial evaluated the efficacy of 3 or 4 doses of RTS,S/AS01 in 8922 children aged 5–17 months and 6537 children aged 6–12 weeks at the time of the first dose. There were 11 trial sites across a broad range of transmission settings, including one highly seasonal setting. Among the older children, in the 12 months following administration of the first 3 doses, vaccine efficacy against clinical malaria (uncomplicated and severe) was 51% (95% CI 47–55) and against severe malaria was 45% (95% CI 22–60). Over a median of 46 months' follow-up after the third dose, in children who received a fourth dose 18 months after the third dose, vaccine efficacy against clinical malaria was 39% (95% CI 34–43) and against severe malaria 29% (95% CI 6–46) (per protocol analyses).⁹ Over the same period, the vaccine reduced severe malarial anaemia by 61% (95% CI 27–81) and the need for blood transfusions by 29% (95% CI 4–47). Vaccine efficacy against malaria-related hospitalization was 37% (95% CI 24–49) during the 4-year follow-up period.³⁷ Results suggested that 3 doses alone had no effect on the overall incidence of severe malaria, with the protective effect in the first 18 months balanced by an increase in cases in the period from 18 months to the end of the trial.³⁸ The number of clinical malaria cases averted during the same period was 1363 (95% CI 995–1797) per 1000 among children who received 3 vaccine doses, and 1774 (95% CI 1387–2186) per 1000 among those given 4 vaccine doses.⁹ The largest numbers of cases averted per 1000 vaccinees were at sites with the greatest disease burden, reaching more than 6500 cases averted per 1000 children vaccinated with 3 doses.⁹

A subset of children from 3 of the 11 phase 3 trial sites was followed for an additional 3 years (7 years in total for those first vaccinated at 5–17 months of age) in an open-label extension study.³⁹ Although there was no significant efficacy against severe malaria during the additional 3 years, the natural decrease in risk of severe malaria with age meant that the benefits documented in the first 4 years of follow-up were still evident at the end of the 7 years (vaccine efficacy against severe malaria for the 4-dose group was 37% (95% CI 15–53; $P=0.0028$), and for the 3-dose group 10% (95% CI –18 to 32; $P=0.44$)). Over the entire 7-year period, vaccine efficacy against clinical malaria was 24% (95% CI 16–31, $P<0.0001$) for the 3-dose group and 19% (95% CI 11–27; $P<0.0001$) for the 4-dose group. Thus, children in areas with moderate to high malaria transmission who received 3 or 4 doses of RTS,S/AS01 benefited for at least 7 years after vaccination and did not have an excess risk of clinical or severe malaria.

Efficacité en essai clinique

Un essai pivot de phase 3 a évalué l'efficacité de 3 ou 4 doses de RTS,S/AS01 chez 8922 enfants âgés de 5 à 17 mois et 6537 enfants âgés de 6 à 12 semaines au moment de la première dose. Cet essai a été mené sur 11 sites couvrant un large éventail de contextes de transmission, y compris une zone de forte transmission saisonnière. Parmi les enfants plus âgés, dans les 12 mois suivant l'administration des 3 premières doses, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique (non compliqué et sévère) s'établissait à 51% (IC à 95% = [47 ; 55]) et contre le paludisme grave à 45% (IC à 95% = [22 ; 60]). Sur une période médiane de 46 mois de suivi après la troisième dose, chez les enfants ayant reçu une quatrième dose 18 mois après la troisième dose, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique était de 39% (IC à 95% = [34 ; 43]) et contre le paludisme grave de 29% (IC à 95% = [6 ; 46]) (analyses per protocole).⁹ Au cours de cette même période, le vaccin a réduit l'anémie palustre sévère de 61% (IC 95% = [27 ; 81]) et la nécessité de transfusions sanguines de 29% (IC à 95% = [4 ; 47]). L'efficacité du vaccin contre les hospitalisations liées au paludisme était de 37% (IC à 95% = [24 ; 49]) au cours de la période de suivi de 4 ans.³⁷ Par ailleurs, les données indiquent que l'administration de 3 doses seulement n'a pas d'effet sur l'incidence globale du paludisme grave, l'effet protecteur obtenu lors des 18 premiers mois étant compensé par une hausse du nombre de cas entre le 18^e mois et la fin de l'essai.³⁸ Le nombre de cas de paludisme clinique évités au cours de cette même période était de 1363 (IC à 95% = [995 ; 1797]) pour 1000 chez les enfants ayant reçu 3 doses de vaccin, et de 1774 (IC à 95% = [1387 ; 2186]) pour 1000 chez ceux ayant reçu 4 doses de vaccin.⁹ Le plus grand nombre de cas évités pour 1000 enfants vaccinés intéressait les sites où la charge de morbidité était la plus élevée, atteignant plus de 6500 cas évités pour 1000 enfants vaccinés avec 4 doses.⁹

Un sous-ensemble d'enfants provenant de 3 des 11 sites de l'essai de phase 3 a été suivi pendant 3 années supplémentaires (7 ans au total pour ceux ayant reçu leur première dose à l'âge de 5 à 17 mois) dans une étude d'extension ouverte.³⁹ Même si l'on n'a pas constaté d'efficacité significative contre le paludisme grave au cours des 3 années supplémentaires, la diminution naturelle du risque de paludisme grave avec l'âge signifie que les avantages documentés au cours des 4 premières années de suivi étaient encore visibles à la fin de la période de 7 ans (l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave pour le groupe ayant reçu 4 doses était de 37% (IC à 95% = [15 ; 53]; $P = 0,0028$), et pour le groupe ayant reçu 3 doses de 10% (IC à 95% = [-18 ; 32]; $P = 0,44$). Sur l'ensemble de la période de 7 ans, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique était de 24% (IC à 95% = [16 ; 31]; $P<0,0001$) pour le groupe ayant reçu 4 doses et de 19% (IC à 95% = [11 ; 27]; $P<0,0001$) pour le groupe ayant reçu 3 doses. Ainsi, les enfants des zones de transmission modérée à élevée du paludisme qui ont reçu 3 ou 4 doses de RTS,S/AS01 en ont conservé les bénéfices pendant au moins 7 ans après la vaccination et n'ont pas eu d'excès de risque de paludisme clinique ou grave.

³⁷ Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Geneva: World Health Organization (<https://www.who.int/initiatives/malaria-vaccine-implementation-programme>, accessed November 2021).

³⁸ Smith P on behalf of the Joint Technical Expert Group (JTEG). Summary of RTS,S/AS01 clinical trial data. Geneva: World Health Organization ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-\(sept2021\).pdf?sfvrsn=c9737be_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-(sept2021).pdf?sfvrsn=c9737be_5)), accessed November 2021.

³⁹ Tinto H, et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(8): 821-832.

³⁷ Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Genève, Organisation mondiale de la Santé (<https://www.who.int/initiatives/malaria-vaccine-implementation-programme>, consulté en novembre 2021).

³⁸ Smith P on behalf of the Joint Technical Expert Group (JTEG). Summary of RTS,S/AS01 clinical trial data. Genève, Organisation mondiale de la Santé ([https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-\(sept2021\).pdf?sfvrsn=c9737be_5](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-(sept2021).pdf?sfvrsn=c9737be_5)), consulté en novembre 2021).

³⁹ Tinto H, et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(8): 821-832.

In Nanoro, Burkina Faso, one of the 11 phase 3 sites and an area of highly seasonal malaria transmission, more cases of clinical malaria were observed during the extended follow-up period in RTS,S/AS01 recipients than in the control group (4-dose vaccine efficacy -30% (95% CI -60 to -6), $P=0.011$; 3-dose vaccine efficacy -26% (95% CI -56 to -20, $P=0.034$). However, there was still a benefit of vaccination during the entire 7-year follow-up among children who received the 4-dose schedule (vaccine efficacy 14% (95% CI 3-23; $P=0.012$) for the 4-dose schedule and 7% (95% CI -4 to 18; $P=0.21$) for the 3-dose schedule).³⁷

A separate trial of RTS,S/AS01 took advantage of the vaccine's high initial efficacy to protect children living in settings in Burkina Faso and Mali with an intense 4-5 month-long malaria transmission season. The primary series of 3 doses at monthly intervals and subsequent annual single doses were provided just prior to the high transmission season.⁴⁰ The vaccine was non-inferior to SMC (hazard ratio comparing RTS,S/AS01 with SMC was 0.92 (95% CI: 0.841,1.01), which excluded the prespecified non-inferiority margin of 1.20). Additionally, the combination of the vaccine and SMC was significantly better than either SMC alone or RTS,S/AS01 alone - the protective efficacy of the combination compared with SMC alone was 63% (95% CI 58-67) against clinical malaria, 70% (95% CI 42-85) against hospital admission with severe malaria, and 73% (95% CI 3-93) against death from malaria. The vaccine was safe when given in this way, with no safety signals or serious adverse effects.

Duration of protection

Vaccine efficacy in the first 6 months following completion of the initial 3 doses was 68%; efficacy waned over time.^{35, 41, 42} Six months after the fourth dose, vaccine efficacy was 43%; thus, although the fourth dose extended the period of protection, it did not restore efficacy to the level seen after the initial vaccine series. This is likely to be due in part to the acquisition of immunity from natural infection in the comparison group. Vaccine efficacy against clinical malaria remained positive during 48 months of follow-up for children who received 3 or 4 doses of the vaccine, while efficacy against severe malaria remained positive for children who received the 4-dose regimen, but not those who received the 3-dose regimen. Vaccine efficacy remained positive during 7 years of follow-up. Although there was no added protection after the first 48 months of follow-up, the impact observed during the first years of protection from the vaccine was not subsequently lost.³⁷ It should also be noted that, in areas of moderate to high transmission, the period of highest risk for severe malaria is during the first few years of life, when the vaccine provides greatest protection.

À Nanoro (Burkina Faso), dans l'un des 11 sites de phase 3 et une zone de forte transmission saisonnière du paludisme, on a observé davantage de cas de paludisme clinique au cours de la période de suivi prolongée dans le groupe ayant reçu le RTS,S/AS01 que dans le groupe témoin (efficacité de 4 doses de vaccin: -30%; IC à 95% = [-60 ; -6]; $P = 0,011$); efficacité de 3 doses de vaccin: -26%; IC à 95% = -56 ; -20; $P = 0,034$). Cependant, on a constaté les bénéfices de la vaccination pendant toute la période de suivi de 7 ans chez les enfants qui ont reçu le schéma à 4 doses (efficacité du vaccin: 14% (IC à 95% = [3 ; 23]; $P = 0,012$) pour le schéma à 4 doses et 7% (IC à 95% [-4 ; 18]; $P = 0,21$) pour le schéma à 3 doses).³⁷

Un autre essai visant à évaluer le RTS,S/AS01 a tiré parti de la grande efficacité initiale du vaccin pour protéger les enfants vivant dans des zones du Burkina Faso et du Mali où la transmission saisonnière du paludisme est intense pendant 4 à 5 mois. La série initiale de 3 doses espacées d'un mois et les doses annuelles ultérieures ont été administrées juste avant la saison de forte transmission.⁴⁰ Le vaccin n'était pas inférieur à la CPS (le rapport de risque comparant le RTS,S/AS01 à la CPS était de 0,92; IC à 95% = [0,84 ; 1,01], ce qui excluait la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,20). De plus, la combinaison du vaccin et de la CPS était significativement plus efficace que la CPS seule ou le RTS,S/AS01 seul - l'efficacité protectrice de cette combinaison par rapport à la CPS seule était de 63% (IC à 95% = [58 ; 67]) contre le paludisme clinique, de 70% (IC à 95% = [42 ; 85]) contre l'admission à l'hôpital pour un paludisme grave et de 73% (IC à 95% = [3 ; 93]) contre le décès dû au paludisme. Le vaccin était sûr lorsqu'il était administré de cette manière, sans signaux de sécurité ni effets indésirables graves.

Durée de la protection

L'efficacité du vaccin au cours des 6 premiers mois suivant les 3 doses initiales était de 68% et a diminué au fil du temps.^{35, 41, 42} Six mois après la quatrième dose, l'efficacité du vaccin était de 43%. Ainsi, bien que la quatrième dose ait prolongé la période de protection, elle n'a pas rétabli l'efficacité au niveau observé après la série initiale de 3 doses. Cela est probablement dû en partie à l'acquisition d'une immunité conférée par l'infection naturelle dans le groupe témoin. L'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique est restée positive pendant 48 mois de suivi chez les enfants qui ont reçu 3 ou 4 doses de vaccin, tandis que l'efficacité contre le paludisme grave est restée positive chez les enfants qui ont reçu le schéma à 4 doses, mais pas chez ceux qui ont reçu le schéma à 3 doses. L'efficacité du vaccin est restée positive pendant 7 ans de suivi. Bien qu'il n'y ait pas eu de protection supplémentaire après les 48 premiers mois de suivi, l'effet protecteur du vaccin observé au cours des premières années n'a pas été perdu par la suite.³⁷ Il convient également de noter que, dans les zones de transmission modérée à élevée, la période où le risque de paludisme grave est le plus élevé correspond aux premières années de la vie, lorsque le vaccin offre la meilleure protection.

⁴⁰ Chandramohan D, et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med.* 2021; 385(11): 10051017.

⁴¹ Vandoolaeghe P, et al. The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children 5 to 17 months of age at first vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2016; 15:1481-93.

⁴² RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001685.

⁴⁰ Chandramohan D, et al. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med.* 2021; 385(11): 10051017.

⁴¹ Vandoolaeghe P, et al. The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children 5 to 17 months of age at first vaccination. *Expert Rev Vaccines.* 2016; 15:1481-93.

⁴² RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001685.

Effectiveness

Data on the effectiveness of RTS,S were generated through evaluation of the pilot phased introductions via the routine immunization systems in parts of Ghana, Kenya and Malawi.³⁵ In each country, an annual cohort of approximately 120 000 children is born in the pilot areas. During the first 2 years of vaccination (18 months for Kenya, which began vaccinating 6 months after Ghana and Malawi), approximately 62% of age-eligible children had received at least 3 vaccine doses. Pooled data across the 3 countries showed that hospitalization with severe malaria among children eligible for at least 3 doses of vaccine was reduced by 29% (rate ratio 0.71 (95% CI 0.55–0.93), and hospitalization with malarial parasitaemia or antigenaemia was reduced by 21% (95% CI 7–32).³⁵

Vaccine uptake was equitable by sex and socioeconomic status and had no negative effect on the uptake of other childhood vaccinations, ITN use, or health-seeking behaviour for febrile illness.³⁵ Introduction of RTS,S/AS01 extended the reach of malaria prevention tools; across the 3 countries, more than 2-thirds of the children who reportedly did not sleep under an ITN received at least their first dose of RTS,S/AS01. Overall, vaccine introduction increased to over 90% the proportion of children with access to one or more malaria prevention tools (ITN or RTS,S/AS01).

Vaccine safety

The most serious adverse reaction associated with RTS,S/AS01 was febrile seizures within 7 days (but mainly within 2–3 days) post-vaccination, which affected 0.1% of children after the first 3 doses and 0.25% after the fourth dose; the seizures resolved without long-term consequence.^{10,43} The most commonly reported adverse reactions were fever (27%), irritability (14%) and injection site reactions, such as pain (16%) and swelling (7%).²⁴

Three safety signals, thought to be chance findings, were identified in the pivotal phase 3 trial: there was an excess of meningitis, cerebral malaria (in the context of an overall reduction in severe malaria) and deaths among girls who had received RTS,S/AS01.⁴⁴ These safety signals were not seen in the phase 2 trials,⁴⁵ subsequent phase 3 trials^{38,39} or through prospective monitoring through the pilot evaluations in Ghana, Kenya, and Malawi.³⁶ This supports the conclusion that the safety signals observed were chance findings.³⁶

Efficacité du vaccin en population

Les données sur l'efficacité en population du RTS,S sont issues de l'évaluation de l'introduction pilote échelonnée via les systèmes de vaccination systématique dans certaines régions du Ghana, du Kenya et du Malawi.³⁵ Dans chaque pays, une cohorte annuelle d'environ 120 000 enfants est née dans ces zones pilotes. Au cours des 2 premières années de vaccination (18 mois pour le Kenya, qui a commencé à vacciner 6 mois après le Ghana et le Malawi), environ 62% des enfants éligibles avaient reçu au moins 3 doses de vaccin. Les données groupées des 3 pays ont montré que les hospitalisations d'enfants atteints de paludisme grave parmi ceux qui répondaient aux critères pour recevoir au moins 3 doses de vaccin a été réduite de 29% (ratio des taux: 0,71 (IC à 95% = [0,55 ; 0,93]), et les hospitalisations d'enfants présentant une parasitémie ou une antigénémie palustres ont été réduites de 21% (IC à 95% = [7 ; 32]).³⁵

L'adoption du vaccin était équitablement répartie selon le sexe et le statut socio-économique et n'a eu aucun effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile.³⁵ L'introduction du RTS,S/AS01 a étendu la portée des outils de prévention du paludisme; dans les 3 pays, plus des 2 tiers des enfants qui ne dormaient pas sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ont reçu au moins leur première dose de RTS,S/AS01. Dans l'ensemble, l'introduction du vaccin a fait passer la proportion d'enfants ayant accès à un ou plusieurs outils de prévention du paludisme (moustiquaire imprégnée d'insecticide ou RTS,S/AS01) à plus de 90%.

Sécurité du vaccin

La réaction indésirable la plus grave associée au RTS,S/AS01 était des convulsions fébriles dans les 7 jours (mais principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination, qui ont touché 0,1% des enfants après les 3 premières doses et 0,25% après la quatrième dose; les convulsions ont disparu sans conséquence à long terme.^{10,43} Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient la fièvre (27%), l'irritabilité (14%) et les réactions au point d'injection comme la douleur (16%) et l'œdème (7%).²⁴

Trois signaux de sécurité, considérés comme des événements fortuits, ont été identifiés dans l'essai pivot de phase 3: un excès de méningite, de neuropaludisme (dans le contexte d'une réduction globale du paludisme grave) et de décès chez les filles ayant reçu le RTS,S/AS01.⁴⁴ Ces signaux de sécurité n'ont pas été observés dans les essais de phase 2,⁴⁵ les essais ultérieurs de phase 3^{38,39} ou la surveillance prospective menée dans le cadre des évaluations pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi.³⁶ Cela conforte la conclusion selon laquelle les signaux de sécurité observés étaient des événements fortuits.³⁶

⁴³ Guerra Mendoza Y, et al. Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa. *Hum Vacc & Immunother.* 2019; 15: 2386–98.

⁴⁴ Joint Technical Expert Group (JTEG). *Summary of RTS,S/AS01 Clinical Trial Data.* Available at https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/Smith_Malaria_Review_RTS_S_AS01_print.pdf.

⁴⁵ Vekemans J, et al. Pooled analysis of safety data from pediatric Phase II RTS,S/AS malaria candidate vaccine trials. *Hum Vaccin.* 2011; 7(12): 1309–16.

⁴³ Guerra Mendoza Y, et al. Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa. *Hum Vacc & Immunother.* 2019; 15: 2386–98.

⁴⁴ Joint Technical Expert Group (JTEG). *Summary of RTS,S/AS01 Clinical Trial Data.* Disponible à l'adresse: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/Smith_Malaria_Review_RTS_S_AS01_print.pdf.

⁴⁵ Vekemans J, et al. Pooled analysis of safety data from pediatric Phase II RTS,S/AS malaria candidate vaccine trials. *Hum Vaccin.* 2011; 7(12): 1309–16.

Contraindications

The only contraindication to use of RTS,S/AS01 vaccine is severe hypersensitivity to any of the vaccine components.²⁴

Alternative schedules, fractional or reduced-dose schedules

To date, efficacy has been demonstrated for 5 seasonally targeted vaccine doses over 3 high transmission seasons, given as a primary series of 3 monthly doses, followed by annual doses just prior to the subsequent 2 high transmission season. Data are still being collected to evaluate the value of additional annual vaccinations prior to subsequent seasons.³⁹

An additional clinical trial is exploring alternative schedules, including the use of a fractional dose to potentially increase vaccine efficacy or for dose sparing.⁴⁶

The value of the fourth dose is being further evaluated as part of the pilot evaluations in Ghana, Kenya and Malawi and in an ongoing case-control study (NCT05041556). Results will be available in 2024.

Co-administration

RTS,S/AS01 given in conjunction with routine childhood vaccines has been evaluated in several trials.^{47, 48} Non-inferiority criteria were met for all vaccines given with RTS,S/AS01, in comparison with the same vaccines given without RTS,S/AS01. RTS,S/AS01 can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines: diphtheria, tetanus, whole cell pertussis, acellular pertussis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, oral poliovirus, measles, rubella, yellow fever, rotavirus and pneumococcal conjugate vaccines.^{24, 46} No co-administration studies have been conducted with RTS,S/AS01 and meningococcus A, typhoid conjugate, cholera, Japanese encephalitis, Tick-borne encephalitis, rabies, mumps, influenza or varicella vaccines.

Vulnerable populations

RTS,S/AS01 has been evaluated in children who were born prematurely (less than 37 weeks' gestation), had low birthweight, had been HIV-exposed or infected, or were malnourished. The vaccine was found to be well tolerated and immunogenic in all groups.⁹ Antibody

Contre-indications

La seule contre-indication à l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 est une forte hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.²⁴

Autres schémas vaccinaux, schémas à doses fractionnées ou réduites

À ce jour, l'efficacité a été démontrée pour 5 doses de vaccin ciblées de façon saisonnière au cours de 3 saisons de forte transmission, administrées sous la forme d'une série initiale de 3 doses mensuelles, suivie de doses annuelles juste avant les 2 saisons de forte transmission suivantes. La collecte des données pour évaluer la valeur des vaccinations annuelles supplémentaires avant les saisons suivantes³⁹ est toujours en cours.

Un autre essai clinique vise à évaluer d'autres schémas de vaccination, notamment l'utilisation de doses fractionnées pour augmenter potentiellement l'efficacité du vaccin ou pour économiser les doses.⁴⁶

La valeur de la quatrième dose fait l'objet d'une évaluation plus approfondie dans le cadre des évaluations pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi et dans le cadre d'une étude cas-témoins en cours (NCT05041556). Les résultats seront disponibles en 2024.

Coadministration

L'administration concomitante du RTS,S/AS01 et des vaccins systématiques de l'enfant a été évaluée dans plusieurs essais.^{47, 48} Les critères de non-infériorité ont été remplis pour tous les vaccins administrés avec le RTS,S/AS01, par rapport à ces mêmes vaccins administrés sans le RTS,S/AS01. Le RTS,S/AS01 peut être administré en concomitance avec les vaccins monovalents ou combinés suivants: antidiphtérique, antitétanique, antioquelucheux à cellules entières, antioquelucheux acellulaire, anti-hépatite B, anti-*Haemophilus influenzae* de type b, antipoliomyélitique oral, antirougeoleux, antirubéoleux, anti-marile, antirotavirus et les vaccins conjugués antipneumococques.^{24, 46} Aucune étude de n'a été menée sur l'administration concomitante du vaccin RTS,S/AS01 et des vaccins contre le méningocoque A, la typhoïde (vaccin conjugué), le choléra, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tiques, la rage, les oreillons, la grippe ou la varicelle.

Populations vulnérables

Le RTS,S/AS01 a été évalué chez des enfants nés prématurément (moins de 37 semaines de grossesse), de faible poids à la naissance, exposés au VIH ou infectés par le VIH, ou souffrant de malnutrition. Le vaccin s'est avéré bien toléré et immunogène dans tous ces groupes.⁹ Les titres d'anticorps étaient plus faibles

⁴⁶ Efficacy, safety and immunogenicity study of GSK biologicals' candidate malaria vaccine (SB257049) evaluating schedules with or without fractional doses, early dose 4 and yearly doses, in children 5–17 months of age. National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276962>).

⁴⁷ Asante KP, et al. Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11(10): p. 741–749.

⁴⁸ Agnandji ST, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01E malaria candidate vaccine when integrated in the expanded program of immunization. *J Infect Dis*. 2010; 202(7): 1076–87.

⁴⁶ Efficacy, safety and immunogenicity study of GSK biologicals' candidate malaria vaccine (SB257049) evaluating schedules with or without fractional doses, early dose 4 and yearly doses, in children 5–17 months of age. National Institutes of Health (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03276962>).

⁴⁷ Asante KP, et al. Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011. 11(10): p. 741–749.

⁴⁸ Agnandji ST, et al. Evaluation of the safety and immunogenicity of the RTS,S/AS01E malaria candidate vaccine when integrated in the expanded program of immunization. *J Infect Dis*. 2010; 202(7): 1076–87.

titres were lower in HIV-infected children than in children with an unknown or negative HIV status.⁴⁹

Estimated impact and cost-effectiveness

Mathematical models examining the addition of the vaccine to existing malaria control interventions and treatment have generated estimates of cases, deaths, and disability-adjusted life-years (DALYs) averted over a 15-year period.⁵⁰ With an assumed coverage of 90% for the first 3 doses, and with 80% of these individuals receiving the fourth dose (72% coverage overall), all models predicted a substantial additional public health impact of RTS,S/AS01 in settings with a parasite prevalence in children aged 2–10 years (PfPR₂₋₁₀) between 10% and 65%. In these settings, which broadly equate to areas of moderate to high malaria transmission, median estimates range from 200 to 700 deaths averted per 100 000 children vaccinated with a 3-dose schedule, and 10–28% of all malaria deaths averted in vaccinated children less than 5 years of age. Public health impact and cost-effectiveness tended to be greater at higher levels of transmission.⁴⁹

At an assumed vaccine price of US\$5 per dose and a PfPR₂₋₁₀ of 10–65%, the models predicted a median incremental cost-effectiveness ratio (ICER) compared with no vaccine of \$25 (95% CI 16–222) per clinical case averted and \$87 (95% CI 48–244) per DALY averted for the 4-dose schedule. Higher ICERs were estimated at low PfPR₂₋₁₀ levels.⁴⁹ Caution is required in the comparison of cost-effectiveness estimates for different interventions evaluated with different methods, outcome measures, time intervals, and context (e.g. with different concurrent health interventions and standards of care). Nevertheless, the predictions of RTS,S/AS01 cost per DALY averted are broadly positive and comparable with other new vaccines, based on mathematical models, and other malaria interventions.⁴⁹

The models of the public health impact and cost-effectiveness of RTS,S were updated with data on the costs of delivery from the pilot implementations.³⁶ Incremental cost-per-case and cost-per-DALY averted for each intervention compared with no vaccine, for an assumed cost per dose of US\$5, were lowest at intermediate to high levels of baseline PfPR₂₋₁₀. ICERs were generally less than US\$100 per DALY averted and US\$20 per case averted for a PfPR₂₋₁₀ of more than 20% for all vaccination schedules. Overall, the model estimated that ICERs were only marginally lower for the seasonal vaccination strategies (i.e. more cost-effective) despite the higher number of overall doses delivered.³⁶

chez les enfants infectés par le VIH que chez les enfants dont le statut sérologique pour le VIH n'était pas connu ou était négatif.⁴⁹

Estimation de l'impact et du rapport coût-efficacité

Les modèles mathématiques évaluant l'adjonction du vaccin aux interventions de lutte et au traitement contre le paludisme existants ont généré des estimations du nombre de cas, de décès et d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) évitées sur une période de 15 ans.⁵⁰ En supposant que 90% des personnes ont reçu les 3 premières doses, dont 80% ont reçu également une quatrième dose (couverture globale: 72%), tous les modèles ont prédit un impact supplémentaire substantiel du RTS,S/AS01 sur la santé publique dans les contextes où la prévalence du parasite chez les enfants âgés de 2 à 10 ans (PfPR₂₋₁₀) se situe entre 10% et 65%. Dans ces contextes, qui correspondent globalement aux zones de transmission modérée à élevée du paludisme, les estimations médianes indiquent que 200 à 700 décès pourraient être évités pour 100 000 enfants vaccinés avec un schéma à 4 doses, et que 10% à 28% de tous les décès dus au paludisme pourraient être évités chez les enfants vaccinés âgés de moins de 5 ans. L'impact sur la santé publique et le rapport coût-efficacité étaient généralement meilleurs lorsque les niveaux de transmission étaient élevés.⁴⁹

En supposant un prix du vaccin de 5 USD par dose et un PfPR₂₋₁₀ de 10% à 65%, les modèles ont prédit un rapport coût-efficacité différentiel médian par rapport à l'absence de vaccination de 25 USD (IC à 95% = [16 ; 222]) par cas clinique évité et de 87 USD (IC à 95% = [48 ; 244]) par DALY évitées pour le schéma à 4 doses. Les estimations du rapport coût-efficacité différentiel étaient plus élevées lorsque la PfPR₂₋₁₀ était faible.⁴⁹ La prudence est de mise lorsqu'on compare des estimations du rapport coût-efficacité pour différentes interventions évaluées avec des méthodes, des mesures de résultats, des intervalles de temps et des contextes différents (par exemple des interventions de santé simultanées et des normes de soins différentes). Néanmoins, les prévisions du coût du RTS,S/AS01 par DALY évitées sont globalement positives et comparables à celles obtenues pour d'autres nouveaux vaccins, basées sur des modèles mathématiques, et pour d'autres interventions de lutte contre le paludisme.⁴⁹

Les modèles de l'impact sur la santé publique et du rapport coût-efficacité du RTS,S ont été mis à jour avec des données sur les coûts d'administration du vaccin issus des mises en œuvre pilotes.³⁶ Les coûts différentiels par cas et par DALY évitées pour chaque intervention par rapport à l'absence de vaccination, pour un coût supposé de 5 USD par dose, étaient les plus bas lorsque la PfPR₂₋₁₀ de base était moyenne à élevée. Pour tous les schémas vaccinaux, les rapports coût-efficacité différentiels étaient généralement inférieurs à 100 USD par DALY évitées et à 20 USD par cas évités pour une PfPR₂₋₁₀ supérieure à 20%. Dans l'ensemble, le modèle estimait que les rapports coût-efficacité différentiels n'étaient que marginalement inférieurs pour les stratégies de vaccination saisonnière (c.-à-d. plus rentables) malgré le nombre plus élevé de doses globales administrées.³⁶

⁴⁹ Otieno L, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children with WHO stage 1 or 2 HIV disease: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(10): 1134–1144.

⁵⁰ Penny MA, et al. Public health impact and cost-effectiveness of the RTS,S/AS01 malaria vaccine: a systematic comparison of predictions from four mathematical models. *Lancet.* 2016; 387(10016): 367–375.

⁴⁹ Otieno L, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children with WHO stage 1 or 2 HIV disease: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(10): 1134–1144.

⁵⁰ Penny MA, et al. Public health impact and cost-effectiveness of the RTS,S/AS01 malaria vaccine: a systematic comparison of predictions from four mathematical models. *The Lancet.* 2016; 387(10016): 367–375.

WHO position

The RTS,S/AS01 malaria vaccine should be used for the prevention of *P. falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high malaria transmission, as defined by WHO. The RTS,S/AS01 vaccine should be provided in a 4-dose schedule in children from 5 months of age.

Role of the malaria vaccine among other preventive measures

The RTS,S/AS01 malaria vaccine should be provided as part of a comprehensive malaria control strategy. All malaria control interventions provide partial protection and the highest impact is achieved when multiple interventions are used concomitantly. Appropriate mixes of interventions should be identified for different subnational settings. These mixes are defined by national malaria control programmes on the basis of the local malaria epidemiology (e.g. transmission intensity, age-pattern of severe disease, vector species, insecticide resistance patterns) and contextual factors (e.g. structure and function of the formal health system).

Schedule

WHO recommends that the first dose of vaccine be administered from 5 months of age. There should be a minimum interval of 4 weeks between doses. The vaccine should be administered in a 3-dose primary schedule, with a fourth dose provided approximately 12–18 months after the third dose to prolong the duration of protection. However, there can be flexibility in the schedule to optimize delivery, for example, to align the fourth dose with other vaccines given in the second year of life. Children who begin their vaccination series should complete the 4-dose schedule.

Optional schedule for settings with highly seasonal malaria or perennial malaria with seasonal peaks

Countries may consider providing the RTS,S/AS01 vaccine seasonally, with a 5-dose strategy, in areas with highly seasonal malaria or with perennial malaria transmission with seasonal peaks. This strategy seeks to maximize vaccine impact by ensuring that the period of highest vaccine efficacy (just after vaccination) coincides with the period of highest malaria transmission. The primary series of 3 doses should be provided at monthly intervals, with additional doses provided annually, prior to peak transmission season. Countries that choose seasonal deployment of the RTS,S/AS01 vaccine are strongly encouraged to document their experience, including the vaccine effectiveness, feasibility and occurrence of any adverse events following immunization, to provide additional input for future updates to the guidance. WHO also encourages international and national funders to support relevant learning opportunities.

Position de l'OMS

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 devrait être utilisé pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des régions où la transmission du paludisme est modérée à élevée, telle que définie par l'OMS. Le vaccin RTS,S/AS01 doit être administré selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 5 mois.

Rôle du vaccin antipaludique parmi les autres mesures préventives

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 devrait être fourni dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme. Toutes les interventions de lutte contre le paludisme offrent une protection partielle et la mise en œuvre de plusieurs d'entre elles de manière concomitante permet de maximiser l'impact. Il convient d'identifier des combinaisons d'interventions adaptées aux différents contextes infranationaux. Ces combinaisons sont définies par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme (par exemple l'intensité de la transmission, les tranches d'âge touchées par des formes graves, les espèces vectrices, les profils de résistance aux insecticides) et de facteurs contextuels (par exemple la structure et la fonction du système de santé).

Schéma vaccinal

L'OMS recommande d'administrer la première dose de vaccin à partir de l'âge de 5 mois. L'intervalle minimal entre les doses doit être de 4 semaines minimum. Le vaccin doit être administré selon un schéma initial de 3 doses, suivi d'une quatrième dose administrée environ 12 à 18 mois après la troisième dose pour prolonger la durée de la protection. Toutefois, ce schéma peut être adapté pour optimiser l'administration, par exemple, en programmant la quatrième dose en même temps que d'autres vaccins administrés au cours de la deuxième année de vie. Les enfants qui commencent leur série vaccinale doivent recevoir les 4 doses de vaccin.

Schéma vaccinal optionnel pour les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers

Les pays peuvent envisager d'administrer le vaccin RTS,S/AS01 de façon saisonnière, avec une stratégie à 5 doses, dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers. Cette stratégie vise à maximiser l'impact du vaccin en faisant coïncider la période d'efficacité vaccinale la plus élevée (juste après la vaccination) avec la période de transmission palustre la plus forte. La série initiale de 3 doses doit être administrée en respectant des intervalles mensuels, et les doses supplémentaires fournies une fois par an, avant le pic de transmission saisonnière. Les pays qui choisissent le déploiement saisonnier du vaccin RTS,S/AS01 sont fortement encouragés à documenter leur expérience, notamment l'efficacité du vaccin en population, la faisabilité de la vaccination et la survenue de toute manifestation postvaccinale indésirable, afin de fournir des données supplémentaires pour les futures mises à jour de ces orientations. L'OMS encourage également les bailleurs de fonds internationaux et nationaux à soutenir ces possibilités d'apprentissage.

Co-administration

The RTS,S/AS01 vaccine may be administered simultaneously with other vaccines of the childhood immunization programme.

Vaccine safety

The RTS,S/AS01 vaccine is safe and well tolerated. There is a small risk of febrile seizures within 7 days (mainly within 2–3 days) of vaccination. As with any vaccine introduction, proper planning and training of staff to conduct appropriate pharmacovigilance should take place beforehand.

Vaccination of special populations

Malnourished or HIV-positive infants may be vaccinated with the RTS,S/AS01 vaccine using a standard schedule. These children may be at particular risk from malaria infection and the vaccine has been shown to be safe in these groups.

The vaccine should be provided to infants and young children aged 5–17 months who relocate to an area of moderate to high transmission, including during emergency situations.

The vaccine has been developed for use in young children living in malaria-endemic settings, and has not undergone full clinical testing in adults, nor is it recommended for adults. The vaccine is not indicated for travellers, who should use chemoprophylaxis and vector control methods to prevent malaria when travelling to endemic settings.

Surveillance

As for all new vaccines, the effectiveness and safety of the RTS,S/AS01 vaccine should be monitored post-introduction. Countries that choose to introduce the vaccine in a 5-dose seasonal strategy are encouraged to document their experience, including adverse events following immunizations.

Research priorities

The WHO-coordinated Malaria Vaccine Implementation Programme will continue through 2023, with continued monitoring of data on safety, impact, coverage achieved and the added benefit of the fourth dose. In areas with highly seasonal malaria or with perennial malaria transmission with seasonal peaks, operational research is needed specifically related to the seasonal delivery of vaccine doses, including annual pre-season dosing after a primary series given through the routine health clinics. Further evaluation will be required to determine how best to deliver the combination of SMC and seasonal malaria vaccination in these areas. Data should be collected on safety, immunogenicity, and effectiveness of annual doses beyond the fifth dose.

Coadministration

Le vaccin RTS,S/AS01 peut être administré en même temps que d'autres vaccins du programme de vaccination de l'enfant.

Sécurité du vaccin

Le vaccin RTS,S/AS01 est sûr et bien toléré. Il existe un faible risque de convulsions fébriles dans les 7 jours (principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination. Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable.

Vaccination de populations particulières

Les enfants malnutris ou séropositifs pour le VIH peuvent être vaccinés avec le RTS,S/AS01 en suivant le schéma vaccinal standard. Ces enfants peuvent être particulièrement exposés à un risque d'infection palustre et le vaccin s'est avéré sans danger pour ces groupes.

Le vaccin devrait être administré aux nourrissons et aux jeunes enfants âgés de 5 à 17 mois qui déménagent dans une zone de transmission modérée à élevée, notamment lors de situations d'urgence.

Ce vaccin a été mis au point pour être utilisé chez les jeunes enfants vivant dans des zones d'endémie palustre; il n'a pas fait l'objet d'essais cliniques complets chez les adultes et il n'est pas recommandé pour les adultes. Le vaccin n'est pas indiqué pour les voyageurs; ces derniers doivent recourir à la chimioprophylaxie et aux méthodes de lutte antivectorielle pour se protéger du paludisme lorsqu'ils se rendent dans des zones d'endémie.

Surveillance

Comme pour tous les nouveaux vaccins, l'efficacité en population et la sécurité du vaccin RTS,S/AS01 doivent être surveillées après son introduction. Les pays qui choisissent d'introduire le vaccin selon une stratégie saisonnière à 5 doses sont encouragés à documenter leur expérience, notamment les manifestations postvaccinales indésirables.

Priorités de la recherche

Le Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique coordonné par l'OMS se poursuivra jusqu'en 2023, avec une surveillance continue des données sur l'innocuité, l'impact, la couverture atteinte et les avantages supplémentaires conférés par la quatrième dose. Dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers, des travaux de recherche opérationnelle spécifiquement liée à l'administration saisonnière de doses vaccinales, y compris les doses annuelles administrées avant la saison palustre après une série initiale administrée dans le cadre de la vaccination systématique sont nécessaires. Il sera nécessaire de poursuivre l'évaluation afin de déterminer la meilleure façon de fournir la combinaison CPS-vaccination contre le paludisme saisonnier dans ces zones. Des données doivent être recueillies sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité en population de doses annuelles au-delà de la cinquième dose.

Considerations for immunization and health systems

The additional visits needed for RTS,S/AS01 are opportunities to provide other integrated and preventive health services. Efforts should be made to take advantage of these visits to catch up on missed vaccinations, administer vitamin A, carry out deworming and other preventive interventions, and remind parents of the importance of continuing to use an ITN every night and seeking prompt diagnosis and treatment for fever.

A framework for allocation of limited supply

Supplies of the RTS,S/AS01 vaccine are expected to be limited in the short to medium term, and demand is expected to be high. WHO is working with partners to develop a framework to guide the allocation of the initial limited doses of malaria vaccine, using a transparent process that incorporates input from key parties, with appropriate representation and consultation. This framework will include dimensions of market dynamics, learning from experience, scientific evidence for high impact, implementation considerations and social values, including fairness and equity. ■

Considérations relatives à la vaccination et aux systèmes de santé

Les visites supplémentaires nécessaires pour administrer le RTS,S/AS01 sont autant d'occasions de fournir d'autres services de santé intégrés et préventifs. Il faut s'efforcer de profiter de ces visites pour rattraper les vaccinations manquées, administrer de la vitamine A, effectuer une vermifugation et d'autres interventions préventives, et rappeler aux parents l'importance de continuer à utiliser une moustiquaire imprégnée d'insecticide tous les soirs et de consulter rapidement à des fins de diagnostic et de traitement en cas de fièvre.

Un cadre pour l'attribution des vaccins en cas de stocks limités

On s'attend à ce que les stocks de vaccin RTS,S/AS01 soient limités à court et à moyen terme, et à ce que la demande soit élevée. L'OMS travaille avec ses partenaires à l'élaboration d'un cadre pour guider l'attribution des doses initiales limitées de vaccin antipaludique, en utilisant un processus transparent qui intègre les contributions des principales parties prenantes, avec une représentation et une consultation appropriées. Ce cadre tiendra compte de la dynamique du marché, des enseignements tirés de l'expérience, des données scientifiques pour maximiser l'impact, des considérations de mise en œuvre et des valeurs sociales, notamment la justice et l'équité. ■