



Contents

- 33 Malaria vaccine: WHO position paper – January 2016

Sommaire

- 33 Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016

Malaria vaccine: WHO position paper – January 2016
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 generally concerned 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 are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). This paper has also been reviewed and endorsed by the WHO Malaria Policy Advisory Committee (MPAC)¹ (<http://www.who.int/malaria/mpac/en/>). A systematic assessment of the evidence has been conducted. The GRADE methodology was used to assess systematically the quality of available evidence. The SAGE/MPAC decision-making process is reflected in the evidence-to-recommendation table. A description of the process followed for the development of vaccine position papers is available at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. This paper is also intended to provide information for national malaria control programmes. The vaccine position papers may also be of interest to

Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016
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, qui traitent généralement de l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins concernés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, ces notes sont également évaluées et approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). Les présentes notes ont par ailleurs été examinées et approuvées par le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (MPAC)¹ (<http://www.who.int/malaria/mpac/fr/>). La qualité des données disponibles a fait l'objet d'une analyse systématique au moyen de la méthodologie GRADE. Le processus de décision du SAGE/MPAC est reflété dans le tableau indiquant les recommandations émises au regard des données factuelles existantes. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite dans le document: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf.

Les notes de 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 antipaludique. Les notes de synthèse peuvent par

**WORLD HEALTH
ORGANIZATION**
Geneva

**ORGANISATION MONDIALE
DE LA SANTÉ**
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

01.2016
ISSN 0049-8114
Printed in Switzerland

¹ See http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_DOL_public_statement_Oct2015.pdf, accessed January 2016.

¹ Voir http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_DOL_public_statement_Oct2015.pdf, consulté en janvier 2016.

international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, the medical community, scientific media and the general public.

This is the first WHO position paper on a malaria vaccine. It focuses primarily on the available evidence concerning the only candidate malaria vaccine to have received a positive regulatory assessment, which was issued by the European Medicines Agency (EMA) in July 2015.² Recommendations on the potential use of this *Plasmodium falciparum* malaria vaccine were discussed by MPAC in October 2015; evidence presented at that SAGE meeting can be accessed at: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Background

Epidemiology

According to the latest WHO data, an estimated 438 000 people died of malaria in 2015, with over 90% of these deaths occurring in sub-Saharan Africa, and nearly all of the others occurring in South-East Asia and South America.³ Almost all malaria deaths are caused by *Plasmodium falciparum*. Most of these deaths occur in African children younger than 5 years. 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. Worldwide, the number of new episodes of clinical malaria in 2015 is estimated to be around 214 million.³

P. vivax is the dominant *Plasmodium* species in endemic areas outside sub-Saharan Africa. Vaccine development efforts have focused on preventing illness from *P. falciparum* and, to a lesser extent, on *P. vivax*.⁴

In different endemic areas, malaria parasite transmission may occur throughout the year, often with seasonal increases in intensity, or transmission may be limited to a short period each year, determined largely by rainfall patterns. The intensity of transmission generally varies as a function of the density and the biting and survival rates of the mosquito vector, which are strongly influenced by temperature and humidity, as well as by vector control measures. Because of variations in ecological and climatic factors, which influence the abundance of vector breeding sites and the survival of the mosquitoes, malaria transmission may be very heterogeneous within a country. Within a single country there may be areas with very high levels of transmission

ailleurs présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, le corps médical, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document est la première note de synthèse de l'OMS traitant de la vaccination antipaludique. Il porte essentiellement sur les données disponibles au sujet du seul vaccin antipaludique candidat ayant obtenu un avis réglementaire favorable, émis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en juillet 2015.² Les recommandations relatives à l'utilisation éventuelle de ce vaccin contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* ont été examinées par le MPAC en octobre 2015; les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Généralités

Épidémiologie

Selon les dernières données de l'OMS, on estime que 438 000 personnes sont décédées du paludisme en 2015. Plus de 90% de ces décès sont survenus en Afrique subsaharienne, les autres victimes se trouvant pratiquement toutes en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud.³ La quasi-totalité de ces décès sont imputables à *Plasmodium falciparum* et les enfants africains de <5 ans en sont les victimes les plus fréquentes. Les adultes qui vivent depuis l'enfance dans des zones caractérisées par une forte transmission palustre et qui continuent de résider dans ces zones ne risquent généralement pas de mourir de paludisme. Selon les estimations, quelque 214 millions de nouveaux accès de paludisme clinique sont survenus à l'échelle mondiale en 2015.³

P. vivax est l'espèce dominante de *Plasmodium* dans les zones d'endémie en dehors de l'Afrique subsaharienne. Les efforts de développement des vaccins se sont concentrés sur la prévention des maladies dues à *P. falciparum* et, dans une moindre mesure, à *P. vivax*.⁴

Selon les zones d'endémie, la transmission des parasites palustres peut survenir tout au long de l'année, présentant souvent une augmentation saisonnière de l'intensité, ou se limiter chaque année à une courte période, déterminée par le régime des précipitations. L'intensité de la transmission varie généralement en fonction de la densité des moustiques vecteurs et de leurs taux de piqûre et de survie, variables qui sont fortement tributaires de la température et de l'humidité, ainsi que des mesures de lutte antivectorielle. Du fait de la variabilité des facteurs écologiques et climatiques, qui conditionnent l'abondance des gîtes larvaires et la survie des moustiques, la transmission palustre peut présenter un caractère très hétérogène au sein d'un même pays. On peut ainsi trouver, dans un pays donné, des zones de très forte transmission où le paludisme est

² The RTS,S/AS01 vaccine has received a positive Scientific Opinion by EMA in accordance with Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004 which allows the Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) to give opinions, in co-operation with WHO, on medicinal products for human use that are intended exclusively for markets outside of the European Union (EU). For more information: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp, accessed January 2016.

³ World Health Organization. World Malaria Report 2015. Geneva, Switzerland, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf, accessed January 2016).

⁴ Good MF. Our impasse in developing a malaria vaccine. Cell Mol Life Sci. 2011;68(7):1105–1113.

² Le vaccin RTS,S/AS01 a obtenu l'avis scientifique favorable de l'EMA en vertu de l'Article 58 du Règlement (CE) N° 726/2004 permettant au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA de rendre un avis, en concertation avec l'OMS, concernant les médicaments à usage humain destinés à être mis exclusivement sur les marchés hors de l'Union européenne (UE). Pour de plus amples informations, voir: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000157.jsp; consulté en janvier 2016.

³ Organisation mondiale de la Santé. World Malaria Report 2015. Genève, Suisse, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf, consulté en janvier 2016).

⁴ Good MF. Our impasse in developing a malaria vaccine. Cell Mol Life Sci. 2011;68(7):1105–1113.

where malaria is a prominent cause of childhood mortality, areas with variable transmission where sporadic epidemics affect all age groups, and areas with little or no malaria transmission.

Malaria is a vector-borne disease transmitted through the bites of *Anopheles* mosquitoes; a tiny fraction of infections are transmitted via other routes (e.g. transfusion or congenital transmission). About 40 different *Anopheles* species are important worldwide, with different species predominating in different regions. Most of the main vector species bite between dusk and dawn. *Anopheles* mosquitoes breed in water and breeding preference varies by species, some preferring shallow transient collections of fresh water, such as puddles, hoof prints and irrigation channels, while others prefer permanent water for oviposition such as rice fields, swamps and lagoons in which the water may be fresh or brackish, or household water tanks. Transmission is more intense in places where the lifespan of the vector is longer (allowing time for the parasite to complete its development within the mosquito) and where mosquitoes prefer to bite humans rather than other mammals. The long lifespan and strong preference for human blood of the principal African vector species, along with the predominance of *P. falciparum*, are the main factors that explain why the burden of morbidity and mortality due to malaria is concentrated mainly in sub-Saharan Africa. Poor housing conditions which increase exposure to mosquito bites, and limited access to clinical care which reduces recovery rates, are also important contributing factors for higher transmission intensity.

A measure of the malaria parasite transmission intensity is given by the entomological inoculation rate (EIR), which is the estimated average number of times that an individual is bitten by a *Plasmodium* infected mosquito in a given period. In different malaria-endemic areas the annual EIR may range from >1000 to <1. In areas of intense transmission (annual EIR >20–30), most children will have detectable parasites in their blood throughout the year. Over the last decade the number and extent of such very high transmission areas in Africa has been reduced substantially as a result of scaled-up malaria control measures.³

Pathogen

Several species of the *Plasmodium* protozoan parasite can infect humans under 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 the long-tailed and pig-tailed macaques. Malaria infection is established in humans following the injection of the sporozoite form of the parasite by female anopheline mosquitoes. Subsequent development usually takes place over 5–8 days, with multiplication of the parasite in liver cells, followed by release of parasites into the blood-stream and invasion of erythrocytes. Replication within these cells and their subsequent rupture leads to the clinical manifestations of malaria.

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 ne présentant que peu ou pas de transmission palustre.

Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle, transmise par les piqûres de moustiques *Anopheles*; une partie infime des infections mettent en jeu d'autres voies de transmission (par exemple, transfusion ou transmission congénitale). Il existe environ 40 espèces principales de moustiques *Anopheles* dans le monde, différentes espèces étant prédominantes dans différentes régions. Dans leur majorité, les principales espèces vecteurs du paludisme piquent entre le crépuscule et l'aube. Les moustiques *Anopheles* se reproduisent dans l'eau, chaque espèce ayant ses préférences: certaines privilégient les eaux douces peu profondes et transitoires, comme les flaques d'eau, les empreintes laissées par les sabots d'animaux ou les canaux d'irrigation, tandis que d'autres préfèrent pondre leurs œufs dans des eaux permanentes, comme les rizières, les marécages et les lagons, où l'eau peut être douce ou saumâtre, ou encore dans l'eau de réservoirs domestiques. La transmission est plus intense aux endroits où les moustiques ont une durée de vie plus longue (ce qui permet au parasite d'achever son cycle de développement dans le moustique) et où ils préfèrent piquer les êtres humains plutôt que les autres mammifères. Les principales espèces présentes sur le continent africain ont une longue durée de vie et une forte préférence pour le sang humain. Ces facteurs, conjugués à la prédominance de *P. falciparum*, expliquent pourquoi la charge de morbidité et de mortalité associée au paludisme se concentre essentiellement en Afrique subsaharienne. Les mauvaises conditions de logement, qui amplifient le risque d'exposition aux piqûres de moustiques, et l'accès limité aux soins cliniques, qui réduit le taux de guérison, contribuent également de manière notable à l'augmentation de l'intensité de la transmission.

L'intensité de la transmission palustre peut être mesurée à l'aide du taux d'inoculation entomologique, c'est-à-dire l'estimation du nombre moyen de fois qu'une personne est piquée par des moustiques infectés par *Plasmodium* au cours d'une période donnée. Selon la zone d'endémie, le taux annuel d'inoculation entomologique peut varier de >1000 à <1. Dans les zones de transmission intense (taux annuel >20–30), la plupart des enfants auront des parasites détectables dans le sang tout au long de l'année. Au cours des dix dernières années, l'intensification des mesures de lutte antipaludique a permis une forte réduction du nombre et de la taille de ces zones de très forte transmission en Afrique.³

Agent pathogène

Plusieurs espèces de protozoaires parasites du genre *Plasmodium* peuvent infecter l'homme dans des conditions naturelles: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. L'homme représente le seul réservoir connu 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 chez l'être humain résulte d'une injection de la forme sporozoïte du parasite par les moustiques anophèles femelles. Dans la phase de développement suivante, qui dure généralement de 5 à 8 jours, les parasites se multiplient dans les cellules hépatiques, puis gagnent la circulation sanguine et pénètrent dans les globules rouges. Ils se répliquent dans les globules rouges et, lorsque ces derniers éclatent, les manifestations cliniques du paludisme apparaissent.

Disease

The usual range of the incubation period, from the time of *P. falciparum* infection to initial symptoms, is 8–14 days in non-immune persons. In those with some degree of immunity, the incubation period may be much longer. The frequency of episodes of malaria and the characteristics of malaria disease vary, depending on the infected individual's age, genetics and immune response from previous malaria infections, and the intensity and seasonality of malaria transmission. Depending on the level of transmission and the degree of exposure and susceptibility, individuals exposed to malaria may suffer one or multiple episodes each year; repeated episodes of *P. falciparum* malaria in the same individuals are generally due to reinfections or, in some cases, to incomplete clearance of the primary infection due to inadequate antimalarial treatment. In areas of moderate or high transmission children commonly experience 4–6 febrile illnesses per year attributable to malaria. Morbidity due to infection with *P. falciparum* can range from mild febrile illness which is difficult to distinguish clinically from other similar 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 within 24 hours, from an apparently mild condition to a life-threatening illness.

Severe morbidity and mortality from falciparum malaria result from sequestration of infected erythrocytes and associated vital organ dysfunction. Sequestration causes microvascular obstruction-related brain pathology, metabolic acidosis compounded by severe anaemia due to accelerated erythrocyte destruction, hypoglycaemia, circulatory shock, and in older children and adults, renal failure and pulmonary oedema.

The incidence of severe malaria and its associated case-fatality rates differ, depending on the specific syndromes of severe malaria, the transmission characteristics, access to health services and a variety of parasite and host factors. In children, common manifestations of severe malaria are severe anaemia, cerebral malaria or metabolic acidosis, which may occur separately or in combination. Cerebral malaria is the syndrome which is associated with the highest case fatality, particularly when combined with severe respiratory distress (reflecting metabolic acidosis); it occurs more frequently in older children. Severe malaria anaemia occurs especially in infants in areas with very high year-round transmission.

Malaria in pregnancy is a major cause of abortion, low birth weight, stillbirth and maternal anaemia. Severe falciparum malaria in non-immune women in late-stage pregnancy has a high mortality rate (~50%).⁵

Maladie

La période d'incubation, allant de l'infection par *P. falciparum* à l'apparition des premiers symptômes, dure généralement entre 8 et 14 jours chez les personnes non immunisées. Elle peut être beaucoup 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'âge et du profil génétique des patients, de la réponse immunitaire résultant d'infections palustres antérieures, ainsi que de l'intensité et de la saisonnalité de la transmission. Selon l'intensité de la transmission et le degré individuel d'exposition et de sensibilité, les sujets exposés peuvent connaître un ou plusieurs accès palustres par an; la survenue d'accès répétés de paludisme à *P. falciparum* chez un même patient est généralement imputable à une réinfection ou, dans certains cas, à une guérison incomplète de la première infection suite à un traitement anti-paludique inadéquat. Dans les zones de transmission forte ou modérée, les enfants sont souvent atteints de 4 à 6 affections fébriles par an dues au paludisme. La morbidité associée à l'infection par *P. falciparum* peut aller d'une affection fébrile bénigne, difficile à distinguer d'autres maladies semblables sur le plan clinique, à une maladie engageant le pronostic vital pouvant être accompagnée d'un coma, d'une détresse respiratoire, d'une grave anémie ou d'un choc circulatoire. Le tableau clinique peut changer en l'espace de 24 heures, passant d'une affection apparemment bénigne à une maladie potentiellement mortelle, en particulier chez les jeunes enfants et les adultes non immunisés.

Les cas graves de morbidité et de mortalité dus au paludisme à falciparum résultent de la séquestration des globules rouges infectés, entraînant le dysfonctionnement d'organes vitaux. Cela peut se traduire par une pathologie cérébrale liée à une obstruction microvasculaire, une acidose métabolique aggravée par une anémie sévère due à la destruction accélérée des hématies, une hypoglycémie, un choc circulatoire et, chez les enfants plus âgés et les adultes, une insuffisance rénale ou un œdème pulmonaire.

L'incidence et le taux de létalité des formes graves de paludisme varient en fonction des syndromes spécifiques concernés, des caractéristiques de la transmission, de l'accès des patients aux services de santé et de divers facteurs liés au parasite et à l'hôte. Chez les enfants, les manifestations les plus courantes du paludisme grave, pouvant survenir seules ou en combinaison, sont l'anémie sévère, le neuropaludisme et l'acidose métabolique. Le neuropaludisme est le syndrome dont le taux de létalité est le plus élevé, en particulier lorsqu'il s'accompagne d'une détresse respiratoire grave (signe d'acidose métabolique); il est plus fréquent chez les enfants plus âgés. L'anémie sévère d'origine palustre se manifeste plus particulièrement chez les nourrissons vivant dans des zones à très forte transmission tout au long de l'année.

Durant la grossesse, l'infection palustre est une cause majeure d'avortement spontané, de mortinatalité, d'insuffisance du poids de naissance et d'anémie maternelle. Chez les femmes non immunes ayant atteint un stade avancé de la grossesse, les formes graves de paludisme à falciparum se caractérisent par un taux de mortalité élevé (~50%).⁵

⁵ World Health Organization. Guidelines for the Treatment of Malaria. Geneva, Switzerland: 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf, accessed January 2016).

⁵ Organisation mondiale de la Santé. Guidelines for the Treatment of Malaria. Genève, Suisse, 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf, consulté en janvier 2016).

Diagnosis, treatment and prevention

The number of deaths from malaria has fallen by 60% globally since 2000.³ In most African countries, substantial malaria control activities have been implemented, including the widespread deployment of long-lasting insecticidal nets (LLINs), the use of indoor residual spraying (IRS) of insecticides in some settings, prompt diagnosis using quality-assured rapid diagnostic tests (RDTs) and treatment with highly effective artemisinin-combination therapies (ACTs). These interventions are highly cost-effective. In many settings, they have been associated with reduction of incidence rates of malaria and malaria deaths by at least 50% since 2000,⁶ and in some geographic areas which had very high malaria prevalence there have been substantial reductions. While many factors, including economic development, may have contributed, most of the decrease is likely attributable to large-scale deployment of LLINs, IRS, RDTs and ACTs. However, many individuals and communities still do not have access to these interventions, and WHO has called for urgent scale-up of the existing control measures.³

Randomized controlled trials have shown that LLINs reduce both morbidity and mortality from malaria. A Cochrane Review estimated 50% efficacy of insecticide-treated nets (ITNs; LLINs were not available at that time) against uncomplicated malaria episodes and 17% efficacy of ITNs against all-cause mortality in children aged <5 years (compared to no nets) in areas of high transmission.⁷ IRS is highly effective in reducing malaria transmission and, in some settings, interrupting malaria transmission.⁸ In 2014, in the WHO African Region, 50 million people were protected by IRS, representing almost 7% of the population at risk.³ However, insecticide resistance, including to pyrethroids, is rapidly spreading in malaria vectors, potentially compromising the effectiveness of LLIN and IRS programmes, which rely heavily on this class of insecticides.

ACTs are the recommended first-line antimalarial treatment. Monitoring for antimalarial drug resistance is important, as multi-drug resistance has emerged in the Greater Mekong Region in South-East Asia, making *falciparum* malaria unresponsive to many of the available ACTs.

To prevent malaria in pregnant women and newborn infants, WHO recommends intermittent preventive

Diagnostic, traitement et prévention

Depuis 2000, le nombre de décès dus au paludisme a chuté de 60% dans le monde.³ Dans la plupart des pays africains, d'importantes activités de lutte antipaludique ont été déployées, s'appuyant notamment sur une vaste distribution de moustiquaires à imprégnation durable, la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations dans certains endroits, l'utilisation de tests diagnostiques rapides de qualité avérée et l'administration d'associations thérapeutiques à base d'artémisinine pour traiter la maladie. Ces interventions présentent un excellent rapport coût-efficacité. Dans de nombreux contextes, elles sont associées à une baisse d'au moins 50% de l'incidence du paludisme et du nombre de décès d'origine palustre depuis 2000⁶ et, dans certaines zones géographiques à très forte prévalence, la réduction observée est considérable. Bien que de nombreux facteurs, dont le développement économique, aient pu y contribuer, cette amélioration est avant tout attribuable à la distribution à grande échelle de moustiquaires, à la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent et à l'utilisation de tests diagnostiques rapides et d'associations thérapeutiques à base d'artémisinine. Toutefois, ces interventions restant inaccessibles pour de nombreuses personnes et communautés, l'OMS a appelé à une intensification urgente des mesures actuelles de lutte antipaludique.³

Des essais contrôlés randomisés ont démontré que l'usage de moustiquaires à imprégnation durable permet de réduire les taux de morbidité et de mortalité associés au paludisme. Selon une étude Cochrane, les moustiquaires imprégnées d'insecticide (non dotées d'une imprégnation durable, ce type de moustiquaire n'étant pas encore disponible au moment de l'étude) ont une efficacité approximative de 50% contre les accès palustres simples et de 17% contre la mortalité toutes causes confondues chez les enfants de <5 ans (par rapport à l'absence de moustiquaires) dans les zones de forte transmission.⁷ La pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations est une intervention d'une grande efficacité permettant de réduire la transmission palustre, ou même, dans certains contextes, de l'interrompre.⁸ En 2014, dans la Région africaine de l'OMS, cette pulvérisation a permis de protéger 50 millions de personnes, soit près de 7% de la population à risque.³ Cependant, une résistance aux insecticides, y compris aux pyréthrinoides, 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.

Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine sont recommandées comme traitement antipaludique de première intention. Il est essentiel de surveiller la résistance aux médicaments antipaludiques, une multirésistance étant apparue dans le Bassin du Mékong, en Asie du Sud-Est, rendant le paludisme à *falciparum* insensible à de nombreuses associations thérapeutiques existantes à base d'artémisinine.

Pour prévenir le paludisme chez les femmes enceintes et les nouveau-nés, l'OMS recommande un traitement préventif inter-

⁶ O'Meara WP, et al. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):545–555.

⁷ Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD000363.

⁸ Pluess B, et al. Indoor residual spraying for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD006657. DOI: 10.1002/14651858.CD006657.pub2

⁶ O'Meara WP, et al. Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):545–555.

⁷ Lengeler C. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(2):CD000363.

⁸ Pluess B, et al. Indoor residual spraying for preventing malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD006657. DOI: 10.1002/14651858.CD006657.pub2

treatment of malaria in pregnancy (IPTp) with a treatment dose of sulfadoxine-pyrimethamine to be offered at each scheduled antenatal care (ANC) visit (maximum monthly) after the first trimester;^{5,9} this policy has been adopted in most African countries. In 2014, among reporting countries, 17% of all pregnant women received 3 doses of IPTp, as recommended by WHO.³

Seasonal malaria chemoprevention (SMC) is defined as the intermittent administration of full treatment courses of an antimalarial medicine (currently amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimethamine) to children during the malaria season. SMC is given monthly during the transmission season, for 3 or 4 consecutive months, with the objective of maintaining therapeutic antimalarial drug concentrations in the blood throughout the period of greatest risk in order to prevent malarial illness. SMC has been shown to reduce the incidence of both uncomplicated and severe malaria by 75% in children aged <5 years.^{10, 11} Since 2012, WHO has recommended SMC in areas of highly seasonal malaria transmission across sub-Saharan Africa, where an estimated 25 million children aged 3–59 months could benefit from this intervention every year.^{5, 12} In 2015, SMC was implemented in 9 countries.

Naturally-acquired immunity

Natural immunity to malaria is acquired gradually with repeated exposure to malaria infection, and is acquired more rapidly for the more severe forms of the disease, so that, with increasing age, there is progressive protection first against severe malaria and ensuing mortality, then against illness with malaria, and, much more slowly, against microscopy-detectable parasitaemia. In areas of very 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 or adolescence with the acquisition of partial immunity.

The mechanisms underlying naturally-acquired immunity are not fully understood. Immunity acquired during childhood is partially lost in pregnancy which explains the increased frequency of low birth weight and of maternal anaemia during the first and sometimes second pregnancies.

Naturally-acquired immunity is believed to wane substantially if an individual migrates out of a malaria-

mittent durant la grossesse, reposant sur l'administration d'une dose de sulfadoxine-pyriméthamine à chaque visite prénatale ordinaire (au maximum une fois par mois) après le premier trimestre;^{5,9} cette approche a été adoptée dans la plupart des pays africains. En 2014, dans l'ensemble des pays ayant communiqué leurs résultats, 17% des femmes enceintes avaient reçu 3 doses au titre du traitement préventif intermittent du paludisme durant la grossesse, conformément aux recommandations de l'OMS.³

La chimioprévention du paludisme saisonnier consiste en l'administration intermittente d'un traitement complet de médicaments antipaludiques (actuellement l'amodiaquine associée à la sulfadoxine-pyriméthamine) aux enfants durant la saison palustre. Elle est administrée une fois par mois, pendant 3 à 4 mois consécutifs, durant la saison de transmission, l'objectif étant de maintenir la concentration sanguine de médicaments antipaludiques à un niveau adéquat pour prévenir les accès palustres pendant la période de risque maximal. Il a été démontré que cette approche permet de réduire l'incidence du paludisme de 75% chez les enfants de <5 ans, qu'il s'agisse d'une forme simple ou grave de la maladie.^{10, 11} Depuis 2012, l'OMS recommande la chimioprévention du paludisme saisonnier dans les zones de forte transmission saisonnière en Afrique subsaharienne, où elle pourrait bénéficier chaque année à quelque 25 millions d'enfants âgés de 3 à 59 mois.^{5, 12} En 2015, cette chimioprévention a été mise en œuvre dans 9 pays.

Immunité acquise naturellement

L'immunité naturelle au paludisme est acquise de manière progressive, à l'issue d'expositions répétées à l'infection palustre. Elle s'acquiert plus rapidement vis-à-vis des formes graves de la maladie. Ainsi, avec l'âge, une protection s'établit progressivement, dans un premier temps contre le paludisme grave et sa mortalité associée, puis contre la maladie palustre et, beaucoup plus lentement, contre les parasitémiées détectables par microscopie. Dans les zones de très forte transmission, les taux de mortalité associés au paludisme commencent à reculer vers l'âge de 2 ans, l'incidence des accès palustres fébriles aigus diminuant plus tard au cours de l'enfance ou de l'adolescence du fait de l'acquisition d'une immunité partielle.

Les mécanismes impliqués dans l'acquisition de l'immunité naturelle ne sont pas entièrement connus. L'immunité acquise au cours de l'enfance est en partie perdue durant la grossesse, ce qui explique pourquoi un faible poids de naissance et une anémie maternelle sont plus fréquents lors des premières grossesses, voire parfois des secondes.

L'immunité acquise naturellement semble baisser sensiblement lorsqu'une personne quitte une région d'endémie palustre et

⁹ World Health Organization. Updated WHO Policy Recommendation: Intermittent Preventive Treatment of malaria in pregnancy using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP). Geneva, Switzerland: 2012 (http://www.who.int/malaria/iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf, accessed January 2016).

¹⁰ Wilson AL, Taskforce IP. 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):e16976.

¹¹ Meremikwu MM, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD003756.

¹² World Health Organization. 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, Switzerland: 2012 (http://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_policy_recommendation_en_032012.pdf, accessed January 2016).

⁹ Organisation mondiale de la santé. Updated WHO Policy Recommendation: Intermittent Preventive Treatment of malaria in pregnancy using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP). Genève, Suisse, 2012 (http://www.who.int/malaria/iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf, consulté en janvier 2016).

¹⁰ Wilson AL, Taskforce IP. 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):e16976.

¹¹ Meremikwu MM, et al. Intermittent preventive treatment for malaria in children living in areas with seasonal transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(2):CD003756.

¹² Organisation mondiale de la santé. WHO policy recommendation: Seasonal Malaria Chemoprevention (SMC) for *Plasmodium falciparum* malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Genève, Suisse, 2012 (http://www.who.int/malaria/publications/atoz/smc_policy_recommendation_en_032012.pdf, consulté en janvier 2016).

endemic region and ceases to have regular exposure to malaria infection for a number of years. The use of available preventive interventions affects the time course of naturally-acquired immunity: effective prevention is likely to 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 and following inoculation of many candidate malaria vaccines including the vaccine described below.¹³

Vaccines

More than 30 *P. falciparum* malaria vaccine candidates are at either advanced preclinical or clinical stages of evaluation.¹⁴ Approaches that use recombinant protein antigens and target different stages of the parasite life-cycle are being developed, but only the RTS,S/AS01 vaccine has completed Phase 3 evaluation and received a positive regulatory assessment.² WHO has developed a set of principles to ensure the quality, safety, and efficacy of recombinant vaccines targeting pre-erythrocytic and blood stage malaria parasites.¹⁵

The Phase 3 trial of the RTS,S/AS01 vaccine enrolled 2 age categories of children, aged 6–12 weeks and 5–17 months at the time of first vaccination. There were 11 trial sites across sub-Saharan Africa. Study participants were randomized 1:1:1 to receive 4 doses of RTS,S/AS01 (R3R), 3 doses of RTS,S/AS01 followed by 1 dose of control vaccine (R3C), or 4 doses of control vaccines (C3C). The 3 initial doses were given at monthly intervals, with the 4th dose at 18 months after the 3rd dose.¹⁶ The group vaccinated at 5–17 months of age were followed up for about 4 years, on average, and the group vaccinated at 6–12 weeks for about 3 years. The control vaccine used for the first 3 vaccinations was the MenC conjugate vaccine in the 6–12 week category, and the rabies vaccine in the 5–17 month category. For both age categories, the MenC conjugate vaccine was used as the control vaccine for the 4th dose. The characteristics of the vaccine and the findings from this trial and from Phase 2 trials where RTS,S/AS01 has been evaluated together with the vaccines from the Expanded Programme on Immunization (EPI), are described in the following sections. The trial populations had high coverage with LLINs, with around 80% rate of use of these nets and good access to diagnosis and treatment facilities, in both the intervention and the control groups.

cesse d'être régulièrement exposée à l'infection pendant plusieurs années. La mise en œuvre des interventions préventives actuellement disponibles influe sur la chronologie de cette immunité naturelle, une prévention efficace étant susceptible de retarder l'acquisition de l'immunité naturelle. Le rôle majeur des mécanismes effecteurs à médiation cellulaire et humorale a été démontré dans les modèles animaux. Chez l'homme, des réponses immunitaires, à médiation tant cellulaire qu'umorale, sont induites après une infection palustre naturelle et suite à l'inoculation de nombreux vaccins candidats, y compris le vaccin décrit ci-après.¹³

Vaccins

Plus de 30 vaccins candidats contre le paludisme à *P. falciparum* sont en phase d'évaluation clinique ou préclinique avancée.¹⁴ Des approches utilisant des antigènes protéiques recombinants et ciblant différentes phases du cycle de vie parasitaire sont en cours d'élaboration, mais seul le vaccin RTS,S/AS01 a achevé l'évaluation de phase 3 et obtenu un avis réglementaire favorable.² L'OMS a défini une série de principes pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins recombinants ciblant les parasites palustres aux stades pré-érythrocytaire et sanguin.¹⁵

L'essai de phase 3 du vaccin RTS,S/AS01 a été mené auprès d'enfants appartenant à 2 classes d'âge différentes, 6–12 semaines et 5–17 mois, au moment de la première vaccination. Il s'est déroulé sur 11 sites différents en Afrique subsaharienne. Les participants ont été répartis aléatoirement en 3 groupes égaux (randomisation 1:1:1), le premier recevant 4 doses de RTS,S/AS01 (R3R), le second recevant 3 doses de RTS,S/AS01 suivies de 1 dose de vaccin témoin (R3C), et le troisième recevant 4 doses de vaccin témoin (C3C). Les 3 premières doses étaient espacées d'un mois et la 4^e dose était administrée 18 mois après la 3^e.¹⁶ Les enfants vaccinés entre 5 et 17 mois ont fait l'objet d'un suivi de 4 ans en moyenne et ceux qui avaient été vaccinés entre 6 et 12 semaines ont été suivis environ 3 ans. Le vaccin témoin utilisé pour les 3 premières doses était le vaccin conjugué MenC pour le groupe vacciné à l'âge de 6 à 12 semaines et le vaccin antirabique pour le groupe vacciné à l'âge de 5 à 17 mois. Dans les 2 classes d'âge, le vaccin conjugué MenC était le vaccin témoin pour la 4^e dose. Les caractéristiques du vaccin et les résultats de cet essai, ainsi que des essais de phase 2 visant à évaluer le RTS,S/AS01 avec les vaccins du Programme élargi de vaccination (PEV), sont décrits ci-après. Les populations participant à l'essai, aussi bien dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin, bénéficiaient d'un taux élevé d'utilisation des moustiquaires à imprégnation durable, atteignant environ 80%, et d'un bon accès aux services de diagnostic et de traitement.

¹³ Moorthy VS, Ballou WR. Immunological mechanisms underlying protection mediated by RTS,S: a review of the available data. *Malar J.* 2009;8:312.

¹⁴ World Health Organization. Tables of malaria vaccine projects globally «The Rainbow Tables» 2015. (http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/, accessed January 2016).

¹⁵ World Health Organization. WHO Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, WHO Technical Report Series, No. 980, Annex 3. (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Malaria_Guidelines_TRS_980_Annex_3.pdf, accessed January 2016).

¹⁶ Leach A, et al. Clinical Trials Partnership C. Design of a phase III multicenter trial to evaluate the efficacy of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in children across diverse transmission settings in Africa. *Malar J.* 2011;10:224.

¹³ Moorthy VS, Ballou WR. Immunological mechanisms underlying protection mediated by RTS,S: a review of the available data. *Malar J.* 2009;8:312.

¹⁴ Organisation mondiale de la Santé. Tables of malaria vaccine projects globally «The Rainbow Tables» 2015. (http://www.who.int/immunization/research/development/Rainbow_tables/en/, consulté en janvier 2016).

¹⁵ Organisation mondiale de la Santé. WHO Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *Plasmodium falciparum*, WHO Technical Report Series, No. 980, Annex 3 (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Malaria_Guidelines_TRS_980_Annex_3.pdf, consulté en janvier 2016).

¹⁶ Leach A, et al. Clinical Trials Partnership C. Design of a phase III multicenter trial to evaluate the efficacy of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in children across diverse transmission settings in Africa. *Malar J.* 2011;10:224.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration, storage

RTS,S/AS01 is a pre-erythrocytic stage hybrid recombinant protein vaccine, based on the RTS,S recombinant antigen. It comprises the hybrid polypeptide RTS in which regions of the *P. falciparum* circumsporozoite protein known to induce humoral (R region) and cellular immune (T region) responses are covalently bound to the hepatitis B 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 25µg of RTS,S with the AS01_E adjuvant system. This novel adjuvant system contains the immunomodulatory molecules 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) and a saponin derived from the bark of the *Quillaja saponaria* tree (QS21) together with liposomes. The RTS,S antigen is formulated, lyophilized and reconstituted with the liquid AS01 adjuvant system prior to administration. The pharmaceutical form corresponds therefore to a powder (RTS,S) and a suspension (AS01) for reconstitution for injection. The powder contains, in addition to the RTS,S antigen, the following excipients: sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dihydrate, and sodium dihydrogen phosphate dehydrate.¹⁷ The suspension includes, in addition to the MPL and QS-21 immuno-enhancer components, additional excipients: dioleoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholesterol, sodium chloride, disodium phosphate. The vaccine is currently produced as a 2-dose glass vial of RTS,S powder to be reconstituted with a 2-dose glass vial of AS01 adjuvant system suspension. After reconstitution the total volume is 1mL, of which 0,5 mL represents 1 vaccine dose to be administered intramuscularly. No preservative is included in either RTS,S formulation or AS01_E adjuvant system. The vials should therefore be discarded at the end of the vaccination session, or within 6 hours after opening, whichever comes first.¹⁸ In the trial, the reconstituted 0.5mL vaccine was administered by intramuscular injection into the antero-lateral thigh in children aged 6–12 weeks, and into the deltoid in children aged 5–17 months. The vaccine should be stored at 2–8 °C.¹⁷

Immunogenicity

There is no evidence that natural exposure to malaria infection boosts the response to RTS,S. In a recent analysis the incidence of malaria in vaccinated children has been shown to be inversely associated with the concentration of anti-CS antibodies post-vaccination and anti-CS IgG response is being proposed as a surrogate of protection for RTS,S/AS01.¹⁹ However there is as yet no generally accepted correlate of protection induced by RTS,S/AS01.

Propriétés, contenu, dosage, administration et stockage du vaccin

Le RTS,S/AS01 est un vaccin hybride à base de protéine recombinante de stade pré-érythrocytaire utilisant l'antigène recombinant RTS,S. Il contient le polypeptide hybride RTS, dans lequel les régions de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* qui induisent une réponse immunitaire humorale (région R) ou cellulaire (région T) sont liées par covalence à l'antigène de surface de l'hépatite B (S). Cette protéine de fusion recombinante (RTS) est exprimée dans *Saccharomyces cerevisiae* avec des antigènes libres de surface de l'hépatite B (S) pour former des particules RTS,S de type viral. Le vaccin, contenant 25µg de RTS,S, est formulé avec le système adjuvant AS01_E. Il s'agit d'un nouveau système adjuvant constitué de molécules immunomodulatrices de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl-lipide-A (MPL) et d'une saponine dérivée de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria* (QS21) avec des liposomes. L'antigène RTS,S est formulé, lyophilisé et reconstitué avec le système adjuvant liquide AS01 avant l'administration. La forme pharmaceutique du vaccin consiste donc en une poudre (RTS,S) et une suspension (AS01) à reconstituer pour injection. Outre l'antigène RTS,S, la poudre contient les excipients suivants: saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dihydraté et dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.¹⁷ La suspension est constituée des composants immunostimulants MPL et QS21, ainsi que des excipients suivants: dioleoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholestérol, chlorure de sodium, phosphate disodique. Le vaccin est actuellement produit sous forme de poudre RTS,S dans un flacon en verre de 2 doses, à reconstituer avec la suspension du système adjuvant AS01, également fournie dans un flacon en verre de 2 doses. Après reconstitution, le volume total est de 1 ml. Chaque dose vaccinale à administrer par voie intramusculaire correspond à un volume de 0,5 ml. Aucun agent conservateur n'est contenu dans la formulation de RTS,S, ni dans le système adjuvant AS01_E. Les flacons doivent donc être mis au rebut à la fin de la session de vaccination, au plus tard dans un délai de 6 heures après ouverture.¹⁸ Lors de l'essai, le vaccin reconstitué de 0,5 ml a été administré par injection intramusculaire dans la face antéro-latérale de la cuisse pour les enfants de 6 à 12 semaines et dans le muscle deltoïde pour les enfants de 5 à 17 mois. Le vaccin doit être conservé entre 2° C et 8° C.¹⁷

Immunogénicité

Rien n'indique qu'une exposition naturelle à l'infection palustre stimule la réponse au RTS,S. Une analyse récente ayant démontré que l'incidence du paludisme chez les enfants vaccinés est inversement associée à la concentration en anticorps anti-CS après la vaccination, il est proposé d'utiliser la réponse en IgG anti-CS comme indicateur de la protection conférée par le RTS,S/AS01.¹⁹ Toutefois, il n'existe à ce jour aucun indicateur généralement accepté de cette protection.

¹⁷ European Medicines Agency. Annex 1: Summary of Product Characteristics (Mosquirix), 2015 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500194574.pdf, accessed January 2016).

¹⁸ World Health Organization. WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP) Geneva, Switzerland, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, accessed January 2016).

¹⁹ White MT, et al. Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1450–1458.

¹⁷ European Medicines Agency. Annex 1: Summary of Product Characteristics (Mosquirix), 2015 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500194574.pdf, consulté en janvier 2016).

¹⁸ Organisation mondiale de la Santé. WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). Genève, Suisse, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/135972/1/WHO_IVB_14.07_eng.pdf, consulté en janvier 2016).

¹⁹ White MT, et al. Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1450–1458.

In the Phase 3 trial, RTS,S/AS01 was immunogenic in children in both age categories (6–12 weeks and 5–17 months).^{20, 21} Multiple studies have shown 98% seropositivity for anti-CS antibody response (defined as 0.5 EU/mL measured by ELISA) in children.²² Very few children did not respond to RTS,S/AS01. Anti-CS antibody geometric mean titres (GMTs) in the Phase 3 trial were highest 1 month after the 3rd dose; GMTs following the 4th dose were lower than this peak level.²¹ GMT values were higher in the 5–17 month age category than in the 6–12 week age category at each time point at which measurements were made following vaccination.

The infants aged 6–12 weeks had variable levels of pre-existing maternally-acquired anti-CS IgG but they had little or no pre-existing naturally-acquired immunity to CS antigen through prior exposure to malaria infection. In this age category, analysis of the Phase 3 data showed that infants who were seropositive for anti-CS IgG at baseline (assumed to be predominantly maternal antibodies) had lower post-vaccination anti-CS IgG, consistent with evidence for interference by maternally-acquired CS antibodies.

The Phase 3 trial showed some evidence, in the infants vaccinated at 6–12 weeks of age, of an association between anti-CS antibody titres reached at 1 month post dose 3 and the incidence of clinical malaria. There was no evidence of such an association in those vaccinated at 5–17 months of age, but in this group RTS,S/AS01 induced approximately 3-fold higher IgG antibody titres at first vaccination than in those vaccinated at 6–12 weeks.²¹ Additional investigations are ongoing to further characterize the association between immunologic markers and protection against disease.

Efficacy

Clinical malaria

In the 5–17 months age category in the Phase 3 trial, vaccine efficacy against all episodes of clinical malaria^{23, 24} over 12 months following the first 3 doses was 51.3% (95% CI, 47.5–54.9) across all sites (R3C+R3R groups combined).^{25, 26} Over 18 months post dose 3, efficacy was

Dans l'essai de phase 3, le RTS,S/AS01 était immunogène chez les enfants des 2 groupes d'âge (6 à 12 semaines et 5 à 17 mois).^{20, 21} De nombreuses études ont montré que le taux de séropositivité de la réponse en anticorps anti-CS chez les enfants (seuil de positivité défini à 0,5 EU/ml par la méthode ELISA) était de 98%.²² Une absence de réponse au vaccin RTS,S/AS01 n'a été observée que chez très peu d'enfants. Les titres moyens géométriques d'anticorps anti-CS dans l'essai de phase 3 ont culminé 1 mois après la 3^e dose; ils étaient à un niveau inférieur à ce pic après la 4^e dose.²¹ À chaque fois qu'ils ont été mesurés, les titres moyens géométriques étaient plus élevés dans le groupe d'âge de 5 à 17 mois que dans le groupe de 6 à 12 semaines.

Les nourrissons de 6 à 12 semaines présentaient des taux variables d'IgG anti-CS préexistants transmis par leur mère, mais n'avaient que peu ou pas d'immunité naturelle aux antigènes CS, qui découlerait d'une exposition antérieure à l'infection palustre. Dans ce groupe d'âge, l'analyse des données de l'essai de phase 3 a montré que les nourrissons qui étaient séropositifs pour les IgG anti-CS lors du test initial de référence (anticorps présumés comme étant essentiellement d'origine maternelle) présentaient un taux moindre d'IgG anti-CS après vaccination, résultat qui concorde avec les données suggérant une interférence des anticorps anti-CS transmis par la mère.

L'essai de phase 3 semble indiquer un lien, chez les nourrissons vaccinés entre 6 et 12 semaines, entre les titres d'anticorps anti-CS obtenus 1 mois après la 3^e dose et l'incidence de paludisme clinique. Aucun élément ne suggère l'existence de ce lien chez les enfants vaccinés entre 5 et 17 mois, mais, dans ce groupe, le RTS,S/AS01 a induit, lors de la première vaccination, des titres d'anticorps IgG environ 3 fois supérieurs à ceux des enfants vaccinés entre 6 et 12 semaines.²¹ Des enquêtes complémentaires sont en cours pour caractériser de manière plus détaillée l'association existant entre les marqueurs immunologiques et la protection conférée contre la maladie.

Efficacité

Paludisme clinique

Dans le groupe d'âge de 5 à 17 mois de l'essai de phase 3, l'efficacité du vaccin contre tous les accès de paludisme clinique^{23, 24} dans les 12 mois suivant l'administration des 3 premières doses était de 51,2% (IC à 95%: 47,5–54,9) sur l'ensemble des sites (groupes R3C+R3R confondus).^{25, 26} Dans les

²⁰ RTS,S/AS01 also induces anti-HBs antibody responses. Non-inferiority compared with Engerix-B has been demonstrated for anti-HBs seroprotection rates, and the EMA provided a positive scientific opinion for RTS,S/AS01 protection against hepatitis B (See footnote 34). Given the WHO position on the use of hepatitis B vaccines and targeted age groups this is of limited public health relevance in view of the recommended infant doses of hepatitis B vaccine.

²¹ 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.

²² White MT, et al. A combined analysis of immunogenicity, antibody kinetics and vaccine efficacy from phase 2 trials of the RTS,S malaria vaccine. *BMC Med*. 2014;12:117.

²³ The efficacy figures reported here refer to prevention of all episodes of clinical malaria. The reasons why this endpoint is preferable from the public health perspective are explained in the report from a 2008 WHO Consultation (see footnote 24).

²⁴ Moorthy VS, et al. WHO Malaria Vaccine Advisory Committee. MALVAC 2008: Measures of efficacy of malaria vaccines in phase 2b and phase 3 trials—scientific, regulatory and public health perspectives. *Vaccine*. 2009;27(5):624–628.

²⁵ Grading of scientific evidence – table I: Is there demonstrated short term efficacy of three doses of RTS,S/AS01 in preventing clinical malaria in children? (see footnote 31).

²⁶ 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(7):e1001685.

²⁰ Le RTS,S/AS01 induit également une réponse en anticorps anti-HB. Sa non-infériorité par rapport à Engerix-B, en termes de taux de séroprotection anti-HB, a été démontrée, et l'EMA a émis un avis scientifique favorable quant à la protection conférée par RTS,S/AS01 contre l'hépatite B (voir note de bas de page 34). Compte tenu de la position de l'OMS concernant l'utilisation des vaccins contre l'hépatite B et les tranches d'âge ciblées, cette caractéristique est peu pertinente au vu des doses de vaccin anti-hépatite B recommandées chez le nourrisson.

²¹ 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.

²² White MT, et al. A combined analysis of immunogenicity, antibody kinetics and vaccine efficacy from phase 2 trials of the RTS,S malaria vaccine. *BMC Med*. 2014;12:117.

²³ Les valeurs d'efficacité indiquées ici se rapportent à la prévention de tous les accès de paludisme clinique. Les raisons pour lesquelles ce critère d'évaluation est à privilégier, du point de vue de la santé publique, sont expliquées dans le rapport d'une consultation menée par l'OMS en 2008 (voir note de bas de page 24).

²⁴ Moorthy VS, et al. WHO Malaria Vaccine Advisory Committee. MALVAC 2008: Measures of efficacy of malaria vaccines in phase 2b and phase 3 trials—scientific, regulatory and public health perspectives. *Vaccine*. 2009;27(5):624–628.

²⁵ Cotation des preuves scientifiques – tableau I: Is there demonstrated short term efficacy of three doses of RTS,S/AS01 in preventing clinical malaria in children? (voir note de bas de page 31).

²⁶ 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(7):e1001685.

45.7% (95% CI, 41.7–49.5).²⁶ For the whole trial period (median participant follow-up of 48 months) efficacy was 26.2% (95% CI, 20.8–31.2) among participants who received a 3-dose schedule (R3C).²¹ Among those who received the 4-dose schedule (R3R) overall vaccine efficacy was 39.0% (95% CI, 34.3–43.3).²¹ Vaccine efficacy (up to month 32) was slightly higher among boys than girls in the 3-dose group (37% and 32% respectively) and in the 4 dose group (43% and 35% respectively).²⁷

Vaccine efficacy was lower at every time point in those first vaccinated at 6–12 weeks of age compared to those first vaccinated at 5–17 months. In the former age category, vaccine efficacy against all episodes of clinical malaria 12 months following the first 3 doses was 32.9% (95% CI, 26.3–38.9) across all trial sites (R3C+R3R).²⁸ Over 18 months post dose 3, efficacy was 26.6% (95% CI, 20.3–32.4)²⁶ and for the whole trial period (median participant follow-up of 38 months), 18.2% (95% CI, 11.4–24.5) among participants who received a 3-dose schedule (R3C).²¹ The addition of a 4th dose 18 months after the first 3 doses increased overall efficacy to 26.7% (95% CI, 20.5–32.4).²¹ Vaccine efficacy (up to month 32) was lower among boys than girls in the 3-dose group (10% and 30% respectively) and in the 4-dose group (19% and 32% respectively).²⁷

Recent information indicates efficacy of the vaccine against genotypes of the malaria parasite that do not match the sequence contained in the RTS,S antigen. Point estimates were slightly lower for clinical malaria efficacy against mismatched genotypes in the 5–17 month age category compared to matched genotypes ($p=0.06$ for comparison of hazard ratios). Interpretation of the results for public health is difficult as only first episodes of malaria were included in the analysis.²⁹

Severe malaria

In the 5–17 month age category, vaccine efficacy against all episodes of severe malaria in the first 12 months was 44.5% (95% CI, 23.8–59.6) (R3C+R3R).^{30,31} Over 18 months post dose 3, efficacy was 37.7% (95% CI, 18.0–52.6), and in those receiving a 3-dose schedule (R3C), the overall efficacy was -2.2% (95% CI, -31.3–20.4) over the full trial period. This result suggests that 3 doses alone had no effect on the overall incidence of severe malaria, the

18 mois suivant la 3^e dose, elle était de 45,7% (IC à 95%: 41,7–49,5).²⁶ Pour toute la période de l'essai (durée médiane de suivi de 48 mois), l'efficacité était de 26,2% (IC à 95%: 20,8–31,2) parmi les enfants ayant suivi le schéma d'administration à 3 doses (R3C).²¹ Chez les sujets qui avaient suivi le schéma d'administration à 4 doses (R3R), l'efficacité globale du vaccin était de 39,0% (IC à 95%: 34,3–43,3).²¹ L'efficacité vaccinale (jusqu'au 32^e mois) était légèrement meilleure chez les garçons que chez les filles, aussi bien dans le groupe ayant reçu 3 doses (37% et 32% respectivement) que dans celui qui avait reçu 4 doses (43% et 35% respectivement).²⁷

À chaque fois qu'elle a été mesurée, l'efficacité vaccinale était plus faible chez les enfants qui avaient reçu la première dose entre 6 et 12 semaines que chez ceux qui l'avaient reçue entre 5 et 17 mois. Dans le premier groupe d'âge, l'efficacité du vaccin contre tous les accès de paludisme clinique 12 mois après l'administration des 3 premières doses était de 32,9% (IC à 95%: 26,3–38,9) sur l'ensemble des sites (R3C+R3R).²⁸ Dans les 18 mois suivant la 3^e dose, l'efficacité était de 26,6% (IC à 95%: 20,3–32,4)²⁶ et pour toute la période de l'essai (durée médiane de suivi de 38 mois), elle était de 18,2% (IC à 95%: 11,4–24,5) parmi les enfants ayant suivi le schéma d'administration à 3 doses (R3C).²¹ L'ajout de la 4^e dose 18 mois après l'administration des 3 premières doses a fait passer l'efficacité globale à 26,7% (IC à 95%: 20,5–32,4).²¹ L'efficacité vaccinale (jusqu'au 32^e mois) était plus faible chez les garçons que chez les filles, aussi bien dans le groupe ayant reçu 3 doses (10% et 30% respectivement) que dans celui qui avait reçu 4 doses (19% et 32% respectivement).²⁷

De récentes informations indiquent que le vaccin est efficace contre des génotypes du parasite palustre ne concordant pas avec la séquence contenue dans l'antigène RTS,S. Les estimations ponctuelles de l'efficacité contre le paludisme clinique ont indiqué que dans le groupe d'âge de 5 à 17 mois, l'efficacité était légèrement plus faible contre les génotypes non concordants que contre les génotypes concordants ($p=0,06$ pour la comparaison des risques relatifs). Il est difficile d'interpréter ces résultats en termes de santé publique car seuls les premiers accès de paludisme ont été inclus dans l'analyse.²⁹

Paludisme grave

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, l'efficacité du vaccin contre tous les accès de paludisme grave au cours des 12 premiers mois était de 44,5% (IC à 95%: 23,8–59,6) (R3C+R3R).^{30, 31} Dans les 18 mois suivant la 3^e dose, elle était de 37,7% (IC à 95%: 18,0–52,6) et, parmi les enfants ayant suivi le schéma d'administration à 3 doses (R3C), l'efficacité globale pour toute la période de l'essai était de -2,2% (IC à 95%: -31,3–20,4). Ce résultat indique que l'administration de 3 doses seulement n'a pas

²⁷ Smith PG. Review of RTS,S clinical trial results. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Meeting – 21 October 2015. Geneva, Switzerland, 2015 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/Smith_Malaria_Review_RTS_S_AS01_print.pdf; accessed January 2016).

²⁸ RTS,S Clinical Trials Partnership. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2284–2295.

²⁹ Neafsey DE, et al. Genetic Diversity and Protective Efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *New Engl J Med.* 2015;373(21):2025–2037.

³⁰ Grading of scientific evidence – table II: What is the short-term efficacy of three doses of RTS,S/AS01 in preventing severe malaria in children? (see footnote 31).

³¹ Joint Technical Expert Group & World Health Organization. Background Paper on the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine, 2015 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/1_Final_malaria_vaccine_background_paper_v2015_09_30.pdf, accessed January 2016).

²⁷ Smith PG. Review of RTS,S clinical trial results. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) Meeting – 21 October 2015. Genève, Suisse, 2015 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/Smith_Malaria_Review_RTS_S_AS01_print.pdf; consulté en janvier 2016).

²⁸ RTS,S Clinical Trials Partnership. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med.* 2012;367(24):2284–2295.

²⁹ Neafsey DE, et al. Genetic Diversity and Protective Efficacy of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. *New Engl J Med.* 2015;373(21):2025–2037.

³⁰ Cotation des preuves scientifiques – tableau II: What is the short-term efficacy of three doses of RTS,S/AS01 in preventing severe malaria in children? (voir note de bas de page 31).

³¹ Joint Technical Expert Group & Organisation mondiale de la santé. Background Paper on the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine, 2015 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/october/1_Final_malaria_vaccine_background_paper_v2015_09_30.pdf, consulté en janvier 2016).

apparent protective effect in the first 18 months being balanced by a relative increase in cases in the period from 18 months to the end of the trial. Among those who received the 4-dose schedule (R3R), the vaccine efficacy against severe malaria up to the end of the trial was 31.5% (95% CI, 9.3–48.3).

Vaccine efficacy against severe malaria was consistently lower for the 6–12 week age category than in the 5–17 month category. In the former, vaccine efficacy against severe malaria in the first 12 months following the 3rd dose of vaccine was 38.5% (95% CI, 7.8–59.0) (R3C+R3R).³¹ During the 18 months post dose 3, efficacy was 17.4% (95% CI, -16.2–41.3), and in the 3-dose schedule group (R3C), efficacy was 16.0% (95% CI, -14.5–38.4) over the whole period to trial end. Among those who received a 4th dose (R3R), vaccine efficacy to the end of the trial was 20.5% (95% CI, -9.8–42.5).

Other outcomes

In the 5–17 month age category, there was a 41.7% reduction in hospitalization due to malaria (95% CI, 29.4–51.8) over the 18 month period following the 3rd dose (R3C+R3R).³¹ Among participants who received the 3-dose schedule (R3C), efficacy against malaria-related hospitalization was 12.1% (95% CI, -5.0–26.4) during the full trial period. Among participants who received a 4-dose schedule (R3R), vaccine efficacy against malaria-related hospitalization was 37.2% (95% CI, 23.6–48.5) during the full observation period. In the 5–17 month age category, vaccine efficacy was 19.1% (95% CI, 8.7–28.2) against all-cause hospitalization in the first 18 months (R3C+R3R) and 14.9% (95% CI, 3.6–24.8) among those who received a 4th dose (R3R). When malaria was excluded as a cause of hospitalization, the vaccine efficacy estimates were no longer significant.

For bacteraemia, pneumonia and malaria mortality, which was low in both intervention and control groups, vaccine efficacy was not demonstrated.

Duration of protection

In the 5–17 month age category, when vaccine efficacy was analysed by time interval (noting the limitation that the various randomization groups had different histories of malaria disease at the start of the various time intervals after the 1st dose which may affect their level of naturally-acquired immunity), efficacy against clinical malaria of 3 doses alone declined in the successive 6-month periods, counted from the date of dose 3 administration. Efficacy in the first 6-month interval was 67.6% (95% CI, 63.8–71.0), and fell progressively in subsequent 6-month intervals to 38.9% (95% CI, 36.3–44.0), 27.9% (95% CI, 20.2–34.9), 13.9% (95% CI, 4.7–22.1), 12.5% (95% CI, 1.1–22.6), and finally to 0.1% (95% CI, -9.9–9.1) in the last 6-month interval (from 30 months following the 3rd vaccine dose to the end of the trial).³¹

In the 6 months following the 4th dose of RTS,S/AS01 in the R3R group (given at 18 months after the 3rd dose),

d'effet sur l'incidence globale du paludisme grave, la protection apparente obtenue dans les 18 premiers mois étant compensée par une hausse relative du nombre de cas dans la période écoulée entre le 18e mois et la fin de l'essai. Chez les enfants ayant suivi le schéma d'administration à 4 doses (R3R), l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave jusqu'à la fin de l'essai était de 31,5% (IC à 95%: 9,3–48,3).

L'efficacité du vaccin contre le paludisme grave était systématiquement plus faible dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines que dans celle de 5 à 17 mois. Dans le premier groupe, l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave dans les 12 mois suivant la 3^e dose était de 38,5% (IC à 95%: 7,8–59,0) (R3C+R3R).³¹ Dans les 18 mois suivant la 3^e dose, elle était de 17,4% (IC à 95%: -16,2–41,3). Sur toute la période de l'essai, l'efficacité était de 16,0% (IC à 95%: -14,5–38,4) dans le groupe ayant suivi le schéma à 3 doses (R3C) et de 20,5% (IC à 95%: -9,8–42,5) chez les enfants ayant reçu une 4^e dose (R3R).

Autres résultats

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, on a observé un recul de 41,7% du nombre d'hospitalisations dues au paludisme (IC à 95%: 29,4–51,8) au cours des 18 mois suivant l'administration de la 3^e dose (R3C+R3R).³¹ Parmi les enfants ayant suivi le schéma de vaccination à 3 doses (R3C), l'efficacité du vaccin contre les hospitalisations d'origine palustre était de 12,1% (IC à 95%: -5,0–26,4) sur toute la période de l'essai. Parmi les sujets ayant reçu 4 doses (R3R), son efficacité contre les hospitalisations d'origine palustre était de 37,2% (IC à 95%: 23,6–48,5) durant toute la période d'observation. Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, l'efficacité du vaccin contre les hospitalisations toutes causes confondues était de 19,1% (IC à 95%: 8,7–28,2) au cours des 18 premiers mois (R3C+R3R) et de 14,9% (IC à 95%: 3,6–24,8) chez les enfants ayant reçu une 4^e dose (R3R). Lorsque le paludisme était exclu des causes d'hospitalisation, les valeurs estimées de l'efficacité vaccinale n'étaient plus significatives.

Pour la bactériémie, la pneumonie et la mortalité associée au paludisme, peu fréquentes dans le groupe d'intervention comme dans le groupe témoin, l'efficacité du vaccin n'a pas été démontrée.

Durée de la protection

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, lorsque l'efficacité vaccinale a été analysée par intervalles de temps (tout en notant les restrictions liées au fait qu'au début de chaque intervalle après la première dose, les groupes randomisés avaient des antécédents palustres différents susceptibles d'influer sur leur niveau d'immunité acquise naturellement), l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique, dans le schéma à 3 doses seulement, a reculé pour chaque période successive de 6 mois à compter de la date d'administration de la 3^e dose. L'efficacité, qui était de 67,6% (IC à 95%: 63,8–71,0) durant le premier intervalle de 6 mois, a progressivement baissé au cours de chaque intervalle de 6 mois suivant, passant à 38,9% (IC à 95%: 36,3–44,0), 27,9% (IC à 95%: 20,2–34,9), 13,9% (IC à 95%: 4,7–22,1), 12,5% (IC à 95%: 1,1–22,6), et enfin 0,1% (IC à 95%: -9,9–9,1) lors du dernier intervalle de 6 mois (à partir de 30 mois après la 3^e dose jusqu'à la fin de l'essai).³¹

Dans la période de 6 mois suivant la 4^e dose de RTS,S/AS01 (administrée 18 mois après la 3^e dose) dans le groupe R3R,

vaccine efficacy against clinical malaria was 42.9% (95% CI, 36.4–48.7) compared to the control group (C3C).³¹ Comparison with the estimated efficacy of almost 68% in the first 6-month interval following the first 3 doses suggests that efficacy following the 4th dose does not return to that following the initial vaccine series. Efficacy also declined after the 4th dose: in the interval from 6 to 12 months after the 4th dose efficacy was 30.5% (95% CI, 20.5–39.3), and from 12 months after the 4th dose to the trial end, efficacy was 14.6% (95% CI, 5.8–22.6). A similar pattern of waning efficacy over time was also seen in the 6–12 week age category; vaccine efficacy became progressively lower at every time point following the last dose.

When analysed by time interval from last dose, vaccine efficacy against severe malaria in the 5–17 month age category was high in the first 6 months following the 3rd dose at 70.1% (95% CI, 49.0–82.5), but had dropped to -47.9% (95% CI, -134.6–6.8) in the interval from 18 to 30 months after the first 3 doses had been given, and to -74.2% (95% CI, -220.0–5.2) in the interval from 30 months to trial end.^{31, 32} Among participants who received a 4th dose at 18 months following dose 3, efficacy against severe malaria was -6.0 (95% CI, -75.2–35.9) between 18 and 30 months, and -22.7% (95% CI, -137.9–36.8) between 30 months and trial end. However, there was overall positive efficacy against severe malaria over the full observation period in the group that received 4 doses (31.5%, 95% CI 9.3–48.3), in contrast to no efficacy in those who received the 3-dose schedule (-2.2%, 95% CI -31.3–20.4). Of note, the incidence of severe malaria decreased by the end of the trial in all randomization groups such that few cases were observed regardless of vaccine arm.

Vaccine safety

In the 5–17 month age category, the proportion of unsolicited reports of adverse events within 30 days of any of the first 3 vaccine doses was similar in the RTS,S/AS01 (R3C+R3R) and control (C3C) groups: 86.1% (95% CI, 84.2–87.8) and 86.8% (95% CI, 84.1–89.2), respectively.³³ Of solicited symptoms, pain, drowsiness, irritability, loss of appetite, and fever (>37.5 °C) were reported more frequently in the 7 days following RTS,S/AS01 than following the control vaccine. Fever was the most frequently reported solicited symptom, occurring after 31.1% of any of the first 3 doses in the RTS,S/AS01 (R3C+R3R) groups (95% CI, 29.7–32.5) compared with 13.4% of doses in the control group (95% CI, 12.0–14.9). Grade 3 fever (>39 °C) occurred in 2.5% of participants in the RTS,S/AS01 groups (95% CI, 2.1–3.1) compared to 1.1% in the control group (95% CI, 0.7–1.7). Fever in the RTS,S/AS01 groups was more frequent after the 2nd and 3rd dose than after the 1st dose.³⁴ Fever occurred in 36.3% of children receiving a 4th dose of RTS,S/AS01

L'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique était de 42,9% (IC à 95%: 36,4–48,7) par comparaison au groupe témoin (C3C).³¹ Par rapport à l'efficacité observée lors du premier intervalle de 6 mois suivant les 3 premières doses, estimée à près de 68%, cette valeur semble indiquer que l'efficacité ne retrouve pas, après la 4e dose, le niveau qu'elle avait après la première série de vaccinations. L'efficacité a également reculé après la 4e dose, passant à 30,5% (IC à 95%: 20,5–39,3) durant la période de 6 à 12 mois après la 4e dose et à 14,6% (IC à 95%: 5,8–22,6) à partir de 12 mois après la 4e dose jusqu'à la fin de l'essai. Une tendance semblable de baisse de l'efficacité au cours du temps a été observée dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines, l'efficacité vaccinale diminuant progressivement à chaque fois qu'elle était mesurée après la dernière dose.

Lorsqu'elle a été analysée par intervalles de temps à partir de la dernière dose dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave était forte au cours des 6 premiers mois suivant la 3e dose, s'élevant à 70,1% (IC à 95%: 49,0–82,5), mais est tombée à -47,9% (IC à 95%: -134,6–6,8) dans l'intervalle compris entre 18 mois et 30 mois après l'administration des 3 premières doses, et à -74,2% (IC à 95%: -220,0–5,2) dans la période écoulée à partir de 30 mois jusqu'à la fin de l'essai.^{31, 32} Chez les sujets ayant reçu une 4e dose 18 mois après la 3e dose, l'efficacité contre le paludisme grave était de -6,0% (IC à 95%: -75,2–35,9) entre 18 et 30 mois et de -22,7% (IC à 95%: -137,9–36,8) entre 30 mois et la fin de l'essai. Toutefois, sur l'ensemble de la période d'observation, l'efficacité globale contre le paludisme grave était positive dans le groupe ayant reçu 4 doses (31,5%, IC à 95%: 9,3–48,3), tandis qu'elle était nulle dans le groupe ayant reçu 3 doses (-2,2%, IC à 95%: -31,3–20,4). Il convient de remarquer qu'à la fin de l'essai, l'incidence du paludisme grave avait diminué dans tous les groupes randomisés, de sorte que peu de cas étaient observés, quel que soit le bras de l'étude concerné.

Innocuité du vaccin

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, la proportion de manifestations indésirables signalées spontanément dans les 30 jours suivant l'administration de l'une quelconque des 3 premières doses était comparable dans les groupes RTS,S/AS01 (R3C+R3R) et le groupe témoin (C3C), s'élevant respectivement à 86,1% (IC à 95%: 84,2–87,8) et 86,8% (IC à 95%: 84,1–89,2).³³ Parmi les symptômes notifiés sur demande, la douleur, la somnolence, l'irritabilité, la perte d'appétit et la fièvre (>37,5 °C) étaient plus fréquemment signalés, dans les 7 jours suivant la vaccination, chez les sujets ayant reçu le RTS,S/AS01 que dans le groupe témoin. La fièvre était le plus fréquent des symptômes signalés sur demande, survenant après 31,1% des vaccinations avec l'une quelconque des 3 premières doses chez les sujets recevant le RTS,S/AS01 (R3C+R3R) (IC à 95%: 29,7–32,5), contre 13,4% dans le groupe témoin (IC à 95%: 12,0–14,9). Une fièvre de grade 3 (>39 °C) est apparue chez 2,5% des enfants des groupes RTS,S/AS01 (IC à 95%: 2,1–3,1), contre 1,1% du groupe témoin (IC à 95%: 0,7–1,7). Dans les groupes RTS,S/AS01, la fièvre était plus fréquente après les 2e et 3e doses qu'après la 1re dose.³⁴ Une

³² Grading of scientific evidence – table III: Is there need for a fourth dose following immunization with the first three doses of RTS,S/AS01 in children to prevent severe malaria? (see footnote 31).

³³ Agnandji ST, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1863–1875.

³⁴ European Medicines Agency. Assessment report: Mosquirix™, 2015 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500194576.pdf, accessed January 2016).

³² Cotation des preuves scientifiques – tableau III: Is there need for a fourth dose following immunization with the first three doses of RTS,S/AS01 in children to prevent severe malaria? (voir note de bas de page 31).

³³ Agnandji ST, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1863–1875.

³⁴ European Medicines Agency. Assessment report: Mosquirix™, 2015 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500194576.pdf, consulté en janvier 2016).

(R3R group) compared with 11.0% of RTS,S/AS01 vaccinated children receiving the control vaccine for the 4th dose (R3C group), and 7.1% of children receiving a 4th dose of control vaccine (C3C group).

In the 6–12 week age category, the proportion of children with an unsolicited adverse event report within 30 days of any of the first 3 doses co-administered with DTPwHepB/Hib and oral poliovirus vaccine (OPV) were similar in the RTS,S/AS01 and control groups: 79.4% (95% CI, 77.2–81.5) and 81.3% (95% CI, 78.3–84.1), respectively. The proportion of solicited local symptoms (pain, redness, and swelling) was also similar in the RTS,S/AS01 and control groups. The rates of systemic reactions (drowsiness, irritability, and fever) were higher for participants in the RTS,S/AS01 groups than for the control group. Fever again occurred more frequently in the RTS,S/AS01 group and was reported after 30.6% of doses in the RTS,S/AS01 groups (95% CI 29.2, 32.0) compared with 21.1% of doses in the control group (95% CI, 19.4–22.8).²⁸ In this age category, rates of solicited general reactogenicity did not increase with subsequent doses of RTS,S/AS01.³⁴

In the 5–17 month age category, from the first dose to the trial end, serious adverse events (SAEs) (based on MedDRA preferred terms) were slightly less frequent in the RTS,S/AS01 groups than in the control group (R3R: 24.2%, R3C: 25.3%, C3C: 28.4%) and this remained so when malaria SAEs were excluded (R3R: 22.6%, R3C: 23.7%, C3C: 26.4%).^{21, 35} In the 6–12 week age category frequencies of SAEs were similar in the RTS,S/AS01 and control groups.

For RTS,S/AS01, in addition to the confirmed risk of febrile convulsions within 7 days of vaccination, 2 safety signals (meningitis, cerebral malaria) emerged from the Phase 3 trials, for which the cause is unknown.

In the 5–17 month age category, the incidence of febrile convulsions within the 7 days following any of the first 3 vaccinations was 1.0 per 1000 doses (95% CI, 0.6–1.6) in the RTS,S/AS01 groups (R3R + R3C) and 0.5 per 1000 doses (95% CI, 0.1–1.3) in the control group (C3C), for a risk ratio of 1.8 (95% CI, 0.6–4.9).³¹ For all children who experienced a convulsion, a history of fever was reported.

Following a 4th dose of RTS,S/AS01, the incidence of febrile convulsions was 2.5 per 1000 doses (95% CI, 0.9–5.3) in the R3R group.^{21, 31} The incidence in the RTS,S/AS01 group without a 4th dose (R3C), which received MenC conjugate vaccine as control vaccine at 18 months, was 1.2 per 1000 doses (95% CI, 0.3–3.5), while the incidence in the control group (C3C), which received MenC as the control vaccine at 18 months (and rabies vaccine for the first 3 doses), was 0.4 (95% CI, 0.0–2.3).

fièvre est survenue chez 36,3% des enfants ayant reçu une 4^e dose de RTS,S/AS01 (groupe R3R), par rapport à 11,0% des enfants vaccinés par le RTS,S/AS01 et recevant un vaccin témoin pour la 4^e dose (groupe R3C) et 7,1% des enfants recevant 4 doses de vaccin témoin (groupe C3C).

Dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines, la proportion d'enfants présentant des manifestations indésirables signalées spontanément dans les 30 jours après la vaccination avec l'une quelconque des 3 premières doses, co-administrée avec le vaccin DTc-HepB-Hib et le vaccin antipoliomyélitique oral (VPO), était comparable dans les groupes RTS,S/AS01 et le groupe témoin, s'élevant respectivement à 79,4% (IC à 95%: 77,2–81,5) et 81,3% (IC à 95%: 78,3–84,1). Les groupes RTS,S/AS01 et le groupe témoin comptaient également une proportion semblable de symptômes locaux signalés sur demande (douleur, rougeurs et œdèmes). Les taux de réactions systémiques (sommolence, irritabilité et fièvre) étaient plus élevés chez les participants des groupes RTS,S/AS01 que chez ceux du groupe témoin. De nouveau, la fièvre était plus fréquente chez les enfants recevant le RTS,S/AS01, étant signalée après 30,6% des doses dans les groupes RTS,S/AS01 (IC à 95%: 29,2–32,0), contre 21,1% dans le groupe témoin (IC à 95%: 19,4–22,8).²⁸ Dans cette classe d'âge, aucune augmentation du taux de réactogénéricité générale signalée sur demande n'a été observée pour les doses ultérieures de RTS,S/AS01.³⁴

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, de la première dose à la fin de l'essai, les réactions indésirables graves (selon la terminologie MedDRA) étaient légèrement moins fréquentes dans les groupes RTS,S/AS01 que dans le groupe témoin (R3R: 24,2%, R3C: 25,3%, C3C: 28,4%), y compris lorsque les réactions indésirables graves liées au paludisme étaient exclues (R3R: 22,6%, R3C: 23,7%, C3C: 26,4%).^{21, 35} Dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines, les réactions indésirables graves étaient d'une fréquence comparable dans les groupes RTS,S/AS01 et le groupe témoin.

Outre le risque confirmé de convulsions fébriles dans les 7 jours suivant la vaccination, 2 signaux relatifs à la sécurité du vaccin RTS,S/AS01 (méningite et neuropaludisme) ont été détectés à l'issue des essais de phase 3, leur cause n'étant pas connue.

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, l'incidence des convulsions fébriles dans les 7 jours suivant l'administration d'une quelconque des 3 premières doses était de 1,0 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,6–1,6) dans les groupes RTS,S/AS01 (R3R+R3C) et de 0,5 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,1–1,3) dans le groupe témoin (C3C), soit un risque relatif de 1,8 (IC à 95%: 0,6–4,9).³¹ Des antécédents de fièvre étaient signalés pour tous les enfants présentant des convulsions.

Après l'administration d'une 4^e dose de RTS,S/AS01, l'incidence des convulsions fébriles s'élevait à 2,5 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,9–5,3) dans le groupe R3R.^{21, 31} Dans le groupe RTS,S/AS01 sans 4^e dose (R3C), auquel le vaccin conjugué MenC a été administré à titre de vaccin témoin à 18 mois, cette incidence était de 1,2 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,3–3,5), tandis qu'elle se chiffrait à 0,4 (IC à 95%: 0,0–2,3) dans le groupe témoin (C3C), qui a reçu le vaccin MenC à titre de vaccin témoin à 18 mois (et le vaccin antirabique pour les 3 premières doses).

³⁵ Grading of scientific evidence – table V: What is the risk of other (non-meningitis) serious adverse events following vaccination with RTS,S/AS01 in children? (see footnote 31).

³⁵ Cotation des preuves scientifiques – tableau V: What is the risk of other (non-meningitis) serious adverse events following vaccination with RTS,S/AS01 in children? (voir note de bas de page 31).

In the 6–12 week age category, the incidence of febrile convulsions within 7 days following any of the first 3 doses was 0.16 per 1000 doses (95% CI, 0.02–0.57) in the RTS,S/AS01 groups (R3R + R3C) and 0.47 per 1000 doses (95% CI, 0.10–1.37) in the control group (C3C), for a risk ratio of 0.3 (95% CI, 0.1–2.0).³¹ Following a 4th dose of RTS,S/AS01 the incidence was 2.2 per 1000 doses (95% CI, 0.6–5.6), similar to that in the 5–17 month age category; the incidence rates following MenC vaccination in the R3C and C3C groups remained low.^{21, 31}

In the 20 months following the 1st dose, meningitis was reported as a SAE in 16 of the 5949 participants in the 5–17 month age category RTS,S/AS01 group (R3R+R3C), and in 1 of the 2974 participants in the control group (C3C) (2:1 randomization), for a relative risk of 8.0 (95% CI, 1.1–60.3).^{26, 36} There were 6 deaths among the meningitis cases (5 in R3R+R3C group and 1 in the C3C group). In the period after the 4th dose until the end of the trial, 2 additional cases occurred in the RTS,S/AS01 group that received the 4th RTS,S/AS01 dose (R3R), 3 cases occurred in the RTS,S/AS01 group that did not receive the 4th RTS,S/AS01 dose (R3C), and no additional cases occurred in the control group receiving MenC conjugate vaccine for the 4th dose (C3C).²¹ These findings could be due to chance. The meningitis cases had a variety of etiologies, including meningococcus, pneumococcus, *Haemophilus influenzae*, and tuberculosis; in the majority of cases no pathogen was identified. A review of the cases in relation to time since vaccination revealed no temporal association with any dose.³⁷ An imbalance across the 3 randomization groups in meningitis incidence between vaccine and control groups was not evident in the 6–12 weeks age category.

In children in the 5–17 month age category there was an increased number of cerebral malaria cases in RTS,S/AS01 groups compared to the control group. From study months 0–20, 22 cases of cerebral malaria³⁸ occurred in the RTS,S/AS01 group (R3C+R3R) compared to 6 in the control group (C3C) (2:1 randomization).³¹ From study month 21 until trial end, there were 12 cases in the 4-dose RTS,S/AS01 group (R3R), 9 cases in the 3-dose RTS,S/AS01 group (R3C), and 4 cases in the control group (C3C) (1:1:1 randomization). There were 13 deaths among the cerebral malaria cases (11 in RTS,S/AS01 groups and 2 in the control group). An excess of cerebral malaria was not seen in RTS,S/AS01 vaccinated children in the 6–12 weeks age category. These findings could be due to chance.

For both age categories there was an excess of deaths from all causes combined among vaccinated girls compared to unvaccinated girls, but not in vaccinated boys compared to unvaccinated boys. Combining across age categories and RTS,S/AS01 3-dose and 4-dose study

Dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines, l'incidence des convulsions fébriles dans les 7 jours suivant l'administration d'une quelconque des 3 premières doses était de 0,16 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,02–0,57) dans les groupes RTS,S/AS01 (R3R+R3C) et de 0,47 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,10–1,37) dans le groupe témoin (C3C), soit un risque relatif de 0,3 (IC à 95%: 0,1–2,0).³¹ Après l'administration d'une 4^e dose de RTS,S/AS01, cette incidence était de 2,2 pour 1000 doses (IC à 95%: 0,6–5,6), un chiffre comparable à celui qui était observé pour la classe d'âge de 5 à 17 mois; les taux d'incidence après l'administration du vaccin MenC dans les groupes R3C et C3C sont restés faibles.^{21, 31}

Dans les 20 mois qui ont suivi la 1^{re} dose, des réactions indésirables graves de méningite ont été signalées chez 16 des 5949 enfants des groupes RTS,S/AS01 (R3R+R3C) de la classe d'âge de 5 à 17 mois et chez 1 des 2974 sujets du groupe témoin (C3C) (randomisation 2:1), soit un risque relatif de 8,0 (IC à 95%: 1,1–60,3).^{26, 36} Parmi ces cas de méningite, 6 ont été mortels (5 dans le groupe R3R+R3C et 1 dans le groupe C3C). Dans la période écoulée entre la 4^e dose et la fin de l'essai, 2 cas supplémentaires sont apparus dans le groupe RTS,S/AS01 ayant reçu une 4^e dose de RTS,S/AS01 (R3R), 3 dans le groupe RTS,S/AS01 n'ayant pas reçu de 4^e dose de RTS,S/AS01 (R3C), et aucun cas supplémentaire n'est survenu dans le groupe témoin ayant reçu le vaccin conjugué MenC à titre de 4^e dose (C3C).²¹ Ces résultats pourraient être le fait du hasard. Les cas de méningite étaient d'étiologies diverses, notamment: méningocoques, pneumocoques, *Haemophilus influenzae* et tuberculose; dans la majorité des cas, aucun agent pathogène n'a été identifié. Une analyse de ces cas en fonction du temps écoulé depuis la vaccination n'a révélé aucune association temporelle avec une dose particulière.³⁷ Aucune disparité de l'incidence de la méningite dans les 3 groupes de randomisation n'était apparente entre les groupes vaccinés et le groupe témoin dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines.

Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, les cas de neuropaludisme étaient plus nombreux chez les enfants ayant reçu le RTS,S/AS01 que dans le groupe témoin. Du début au 20^e mois de l'étude, 22 cas de neuropaludisme³⁸ sont survenus dans les groupes RTS,S/AS01 (R3C+R3R), contre 6 dans le groupe témoin (C3C) (randomisation 2:1).³¹ Du 21^e mois jusqu'à la fin de l'essai, 12 cas sont apparus dans le groupe à 4 doses de RTS,S/AS01 (R3R), 9 dans le groupe à 3 doses de RTS,S/AS01 (R3C) et 4 dans le groupe témoin (C3C) (randomisation 1:1:1). Parmi ces cas de neuropaludisme, 13 ont été mortels (11 dans les groupes RTS,S/AS01 et 2 dans le groupe témoin). Dans la classe d'âge de 6 à 12 semaines, on n'a pas observé d'excès du nombre de cas de neuropaludisme chez les enfants vaccinés par le RTS,S/AS01. Ces résultats pourraient être le fait du hasard.

Dans les 2 classes d'âge, le nombre de décès toutes causes confondues était plus important chez les filles vaccinées que chez les filles non vaccinées, mais cette disparité n'a pas été retrouvée chez les garçons. Sur l'ensemble des classes d'âge et des bras de l'étude à 3 ou 4 doses de RTS,S/AS01, le taux de

³⁶ Grading of scientific evidence – table IV: What is the risk of meningitis following vaccination with RTS,S/AS01 in children? (see footnote 31).

³⁷ See No. 29, 2015, pp. 365–372.

³⁸ Vekemans J, et al. Assessment of severe malaria in a multicenter, phase III, RTS, S/AS01 malaria candidate vaccine trial: case definition, standardization of data collection and patient care. *Malaria J.* 2011;10.

³⁶ Cotation des preuves scientifiques – tableau IV: What is the risk of meningitis following vaccination with RTS,S/AS01 in children? (voir note de bas de page 31).

³⁷ Voir N° 29, 2015, pp. 365–372.

³⁸ Vekemans J, et al. Assessment of severe malaria in a multicenter, phase III, RTS, S/AS01 malaria candidate vaccine trial: case definition, standardization of data collection and patient care. *Malaria J.* 2011;10.

arms, the all-cause mortality rate was slightly lower in the RTS,S/AS01 arms than the control arm in males (ratio of deaths 95:56 with 2:1 randomization, post-hoc p-value=0.34) but about 2-fold higher in females (123:33 with 2:1 randomization, post-hoc p-value=0.001), largely due to the low female mortality in the control arm (the female mortality in the RTS, S/AS01 arm was similar to male mortality in control and vaccine arms).²⁷ These findings could be due to chance.

Co-administration

RTS,S/AS01 has been evaluated together with EPI vaccines in a randomized, open-label, Phase 2 trial in Gabon, Ghana and the United Republic of Tanzania^{39, 40} in which 511 children aged 6–10 weeks at recruitment were randomized to receive RTS,S/AS01 together with EPI vaccines following the routine schedule: 2 doses of RTS,S/AS01 were administered together with DTwP/HepB/Hib+OPV on the routine schedule, and the 3rd dose was administered either 1 month later with DTwP/HepB/Hib+OPV (0, 1, 2 schedule) or at approximately 9 months of age with measles and yellow fever vaccines (0,1,7 schedule).

Serious adverse events occurred in 33.5% of participants in the 0,1,2 RTS,S/AS01 administration schedule (95% CI, 26.5–41.2), 27.6% in the 0,1,7 RTS,S/AS01 administration schedule (95% CI, 21.1–35.0), and 28.7% in the control group (95% CI, 22.0–36.1). None of the SAEs was judged to be related to vaccination.⁴⁰

Vaccine efficacy against first malaria episode was assessed at 19 months after the 1st dose.⁴⁰ There was no difference in RTS,S/AS01 vaccine efficacy in the 2 RTS,S/AS01 co-administration schedules with EPI vaccines in the first year after dose 3; vaccine efficacies were estimated as 58.7% (95% CI, 30.7–75.3) and 58.7% (95% CI, 32.0–74.9), respectively.

Non-inferiority criteria have been met for all EPI vaccines given with RTS,S/AS01, compared to when given without RTS,S/AS01 (hepatitis B, diphtheria, tetanus, pertussis, polio, measles, yellow fever).^{34, 39}

Estimated impact of RTS,S/AS01 vaccination

The impact of RTS,S/AS01 vaccination has been assessed by an estimation of cases averted in the Phase 3 clinical trial,²¹ and by use of mathematical models to predict the impact of RTS,S/AS01 when administered in a routine EPI setting.⁴¹

mortalité toutes causes confondues était légèrement plus faible dans les bras RTS,S/AS01 que dans le bras témoin chez les garçons (rapport de 95:56 décès avec une randomisation 2:1, valeur p post-hoc=0,34), mais environ 2 fois plus élevé chez les filles (123:33 avec une randomisation 2:1, valeur p post-hoc=0,001), ce qui s'explique en grande partie par le faible taux de mortalité féminine dans le bras témoin (la mortalité féminine dans le bras RTS,S/AS01 était comparable à la mortalité masculine dans les groupes vaccinés et témoins).²⁷ Ces résultats pourraient être le fait du hasard.

Administration concomitante

L'administration concomitante du RTS,S/AS01 avec les vaccins du programme élargi de vaccination (PEV) a été évaluée dans une étude ouverte et randomisée de phase 2 menée au Gabon, au Ghana et en République-Unie de Tanzanie,^{39, 40} dans laquelle 511 enfants qui avaient 6 à 10 semaines au moment du recrutement ont été répartis par randomisation dans des groupes recevant le RTS,S/AS01 avec les antigènes du PEV conformément au calendrier de vaccination systématique: 2 doses de RTS,S/AS01 ont été coadministrées avec les vaccins DTcE-HepB-Hib+VPO selon le calendrier ordinaire et la 3e dose a été administrée soit un 1 mois plus tard avec les vaccins DTcE-HepB-Hib+VPO (schéma 0,1,2), soit à l'âge approximatif de 9 mois avec les vaccins anti-marijuana et antirougeoleux (schéma 0,1,7).

Le nombre d'enfants présentant des manifestations indésirables graves était de 33,5% dans le schéma 0,1,2 d'administration du RTS,S/AS01 (IC à 95%: 26,5–41,2), 27,6% dans le schéma 0,1,7 d'administration du RTS,S/AS01 (IC à 95%: 21,1–35,0), et 28,7% dans le groupe témoin (IC à 95%: 22,0–36,1). Il a été estimé qu'aucune de ces manifestations indésirables graves n'était liée à la vaccination.⁴⁰

L'efficacité vaccinale contre un premier accès palustre a été évaluée 19 mois après l'administration de la 1^{re} dose.⁴⁰ Dans la première année suivant la 3^e dose, aucune différence n'a été observée, en termes d'efficacité du vaccin RTS,S/AS01, entre les 2 schémas d'administration du RTS,S/AS01 avec les vaccins du PEV; l'efficacité du vaccin a été estimée à 58,7% (IC à 95%: 30,7–75,3) et 58,7% (IC à 95%: 32,0–74,9) respectivement.

Les critères de non-infériorité ont été satisfaits pour tous les antigènes du PVE coadministrés avec le RTS,S/AS01, par rapport à une administration sans RTS,S/AS01 (hépatite B, diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole, fièvre jaune).^{34, 39}

Estimation de l'impact de la vaccination par le RTS,S/AS01

Les effets de la vaccination par le RTS,S/AS01 ont été évalués en estimant le nombre de cas évités dans l'essai clinique de phase 3²¹ et en utilisant des modèles mathématiques pour prédire l'impact qu'aurait le RTS,S/AS01 s'il était intégré à la vaccination systématique selon le PEV.⁴¹

³⁹ 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):1076–1087.

⁴⁰ 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):741–749.

⁴¹ 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* ([http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)00725-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)00725-4.pdf), accessed January 2016).

³⁹ 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):1076–1087.

⁴⁰ 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):741–749.

⁴¹ 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* ([http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(15\)00725-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(15)00725-4.pdf), consulté en janvier 2016).

The estimated number of cases averted by RTS,S/AS01 in the trial was the sum of differences in the number of cases between the control and the RTS,S/AS01 groups, expressed per 1000 participants vaccinated. Among participants in the 5–17 month age category who received a 3-dose schedule (R3C) or a 4-dose schedule (R3R), the estimated numbers of cases of clinical malaria averted by study end (M2.5-SE) were 1363 (95% CI, 995–1797) and 1774 (95% CI, 1387–2186) per 1000 vaccinees, respectively. In these same groups (R3C and R3R) in the 6–12 month age category, the estimated numbers of cases of clinical malaria averted by study end (M2.5-SE) were 558 (95% CI, 158–926) and 983 (95% CI, 592–1337) per 1000 vaccinees, respectively.²¹ The largest numbers of cases averted per 1000 vaccinees were at sites with the greatest disease burden. The impact of a 4th dose of RTS,S/AS01 was also greatest in these sites.

A comparison of 4 mathematical models of the potential impact of RTS,S/AS01 was carried out.⁴¹ The models assumed that vaccine implementation was added to existing levels of malaria control interventions and treatment. With an assumed coverage of 90% for the first 3 doses and 72% for the 4th dose, all models predict a substantial additional public health impact of RTS,S/AS01 in settings with PfPR_{2–10} between 10% and 65%.⁴² In these moderate to high malaria prevalence settings, median predictions range from 200 to 700 deaths averted per 100 000 vaccinees in a schedule with a 4th dose, and 10% to 28% of all malaria deaths averted in vaccinated children aged <5 years. Public health impact and cost-effectiveness tended to be greater at higher levels of transmission.

Two of the models were designed to include indirect effects of vaccination. These models predict little herd protection from RTS,S/AS01 when vaccination is limited to routine administration in one age group, given the role of infected individuals of all ages in contributing to transmission.

In all models, RTS,S/AS01 vaccination is predicted to lead to an age shift in malaria incidence with children of older ages becoming more affected by disease where enhanced prevention measures are implemented, although the overall benefit is predicted to be positive. In high prevalence settings this shift is predicted to occur sooner than in moderate or low transmission settings. The age-shift is predicted to occur sooner for more severe disease than for uncomplicated malaria cases. The predicted age shift is common to any preventive malaria intervention, and indeed a more pronounced age shift is predicted for SMC.

Le nombre de cas évités grâce au vaccin RTS,S/AS01 lors de l'essai a été estimé en faisant la somme des différences du nombre de cas entre le groupe témoin et les groupes RTS,S/AS01 et est exprimé en nombre de cas pour 1000 sujets vaccinés. Dans la classe d'âge de 5 à 17 mois, le nombre estimé de cas de paludisme clinique évités en fin d'étude (M2,5-SE) pour 1000 enfants vaccinés était de 1363 (IC à 95%: 995-1797) dans le schéma à 3 doses (R3C) et de 1774 (IC à 95%: 1387-2186) dans le schéma à 4 doses (R3R). Dans ces mêmes groupes (R3C et R3R) de la classe d'âge de 6 à 12 semaines, le nombre estimé de cas de paludisme clinique évités en fin d'étude (M2,5-SE) était respectivement de 558 (IC à 95%: 158-926) et 983 (IC à 95%: 592-1337) pour 1000 enfants vaccinés.²¹ Les sites qui comptaient le plus grand nombre de cas évités pour 1000 enfants vaccinés étaient ceux où la charge de morbidité était la plus élevée. L'impact de la 4^e dose de RTS,S/AS01 était également plus fort sur ces sites.

Quatre modèles mathématiques d'évaluation de l'impact potentiel du RTS,S/AS01 ont été comparés.⁴¹ Ces modèles supposaient que la mise en œuvre de la vaccination viendrait s'ajouter aux activités existantes de lutte et de traitement contre le paludisme. Avec une couverture présumée de 90% pour les 3 premières doses et de 72% pour la 4^e dose, tous les modèles prédisaient que le RTS,S/AS01 aurait un impact supplémentaire substantiel sur la santé publique dans les contextes où la prévalence PfPR_{2–10} est comprise entre 10% et 65%.⁴² Dans ces situations de prévalence modérée à forte du paludisme, les prévisions médianes indiquent que 200 à 700 décès pourraient être évités pour 100 000 enfants vaccinés selon un schéma à 4 doses, et que 10% à 28% de tous les décès d'origine palustre pourraient être évités chez les enfants vaccinés de <5 ans. L'impact sur la santé publique et le rapport coût-efficacité étaient généralement d'autant plus importants que les taux de transmission étaient élevés.

Deux des modèles étaient conçus pour inclure les effets indirects de la vaccination. Les prévisions de ces modèles indiquent que la protection collective conférée par le RTS,S/AS01 sera faible si la vaccination se limite à une administration systématique auprès d'une tranche d'âge unique, compte tenu de la contribution des sujets infectés de tous âges à la transmission de la maladie.

Tous les modèles prédisent que la vaccination par le RTS,S/AS01 mènera à un déplacement de l'âge d'incidence du paludisme, la maladie étant susceptible de toucher les enfants plus âgés dans les endroits où les mesures préventives auront été renforcées, l'effet global prévu demeurant toutefois favorable. Ce déplacement de l'âge d'incidence devrait se manifester plus rapidement dans les contextes de forte prévalence que dans les situations de transmission faible ou modérée. Il devrait également être observé plus tôt pour les formes graves de la maladie que pour les cas de paludisme simple. Le déplacement de l'âge d'incidence est une prévision commune à toutes les interventions préventives contre le paludisme; il est particulièrement prononcé pour la chimioprévention du paludisme saisonnier.

⁴² Prevalence of infection as measured by cross-sectional surveys in those aged 2–10 years. Prevalence of infection in children is a commonly used measure of malaria parasite transmission, and settings with PfPR_{2–10} (prevalence of *P. falciparum* in children aged 2–10 years) of >10% are considered moderate to high transmission settings.

⁴² Prévalence de l'infection chez les enfants âgés de 2 à 10 ans, mesurée par des enquêtes transversales. La prévalence de l'infection chez les enfants est souvent utilisée à titre de mesure de la transmission palustre. Ainsi, les contextes où la PfPR_{2–10} (prévalence de *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans) est >10% sont considérés comme des contextes de transmission modérée à forte.

The models did not replicate the magnitude of the age shift in severe disease observed in the Phase 3 trial, such that there was no overall reduction in this endpoint among those receiving 3 vaccine doses in the 5–17 month age group. Therefore, the predictions from the models about impact on severe disease and mortality need to be considered cautiously.

Cost-effectiveness

The economic costs of malaria in 1980–1995 in the most affected countries have been estimated to have been US\$ 74 billion, and the disease has been estimated to reduce gross domestic product by several percentage points.⁴³ The cost-effectiveness of RTS,S/AS01 was assessed in the modelling comparison outlined above.⁴¹ The median of the 4 model predictions for the costs of routine RTS,S/AS01 vaccination in a 4-dose schedule is US\$ 87 per DALY averted (assuming US\$ 5 vaccine cost per dose) in settings with PfPR₂₋₁₀ between 10% and 65% and increases as transmission decreases below a PfPR₂₋₁₀ of 10%. These estimates are consistent with the cost per DALY averted for other vaccines in a broad range of developing countries.^{44, 45, 46}

One model compared the cost-effectiveness of RTS,S/AS01 and other malaria interventions. Considered as a package of preventive interventions, RTS,S/AS01 at US\$ 5 per dose is likely to be less cost effective than the use of either LLINs or SMC (where applicable) at reducing incidence in children aged <5 years, for usage levels up to around 60%–80% for LLINs. The median incremental cost effectiveness ratio per DALY averted for ITNs was US\$27 (range US\$ 8.15–110).⁴⁷ Above 60%–80% LLIN usage, the costs of achieving greater coverage may become proportionately greater, with diminishing returns for increased usage due to increasing disbursements. Thus, the modelling predictions indicate a significant public health impact and high level of cost-effectiveness of RTS,S in moderate to high transmission settings, if implemented after achieving high LLIN usage, and high coverage of SMC (where this intervention is appropriate).

Dans les modèles, le déplacement de l'âge d'incidence des formes graves de la maladie n'avait pas la même ampleur que celle observée dans l'essai de phase 3, de sorte qu'il n'y avait pas de réduction globale de ce critère chez les enfants recevant 3 doses de vaccins dans la classe d'âge de 5 à 17 mois. Les prévisions des modèles concernant l'impact du vaccin sur le paludisme grave et la mortalité doivent donc être abordées avec prudence.

Rapport coût-efficacité

On estime que dans la période 1980–1995, le paludisme a engendré des coûts s'élevant à US \$74 milliards dans les pays les plus gravement touchés, et a conduit à une baisse du produit intérieur brut de plusieurs points de pourcentage.⁴³ Le rapport coût-efficacité du RTS,S/AS01 a été évalué dans le cadre de la comparaison de modèles évoquée ci-dessus.⁴¹ La médiane des prévisions des 4 modèles concernant les coûts de la vaccination systématique par le RTS,S/AS01 selon un schéma à 4 doses s'établit à US \$87 par DALY gagnée (dans l'hypothèse d'un coût de US \$5 par dose) dans les situations où la PfPR₂₋₁₀ est comprise entre 10% et 65%, et augmente lorsque la transmission baisse à un niveau de PfPR₂₋₁₀ inférieur à 10%. Ces estimations concordent avec le coût par DALY gagnée d'autres vaccins employés dans de nombreux pays en développement.^{44, 45, 46}

L'un des modèles permettait de comparer le rapport coût-efficacité du RTS,S/AS01 à celui d'autres interventions antipaludiques. En tenant compte de l'ensemble des interventions préventives disponibles, le vaccin RTS,S/AS01, à un coût de US\$ 5 par dose, présente probablement un rapport coût-efficacité moins favorable que les moustiquaires à imprégnation durable ou que la chimioprévention du paludisme saisonnier (le cas échéant), en termes de réduction de l'incidence de la maladie chez les enfants de <5 ans, lorsque le taux d'utilisation des moustiquaires est de l'ordre de 60% à 80%. Le rapport coût-efficacité différentiel médian des moustiquaires imprégnées d'insecticides est de US\$ 27 par DALY gagnée (variant entre US\$ 8,15 et US\$ 110).⁴⁷ Lorsque le taux d'utilisation des moustiquaires à imprégnation durable dépasse la plage de 60% à 80%, les coûts associés à l'obtention d'une couverture accrue risquent d'augmenter de manière proportionnelle, avec un bénéfice décroissant pour un usage croissant en raison de dépenses accrues. Ainsi, les prévisions de modélisation indiquent que la vaccination par le RTS,S peut avoir un impact considérable sur la santé publique et un très bon rapport coût-efficacité dans les situations de transmission modérée à forte, dans la mesure où elle est mise en œuvre après obtention d'un taux élevé d'utilisation des moustiquaires à imprégnation durable et de couverture de la chimioprévention du paludisme saisonnier (dans les contextes se prêtant à cette intervention).

⁴³ Sachs J, et al. The economic and social burden of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):680–685.

⁴⁴ Jit M, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(7):e406–14.

⁴⁵ Sinha A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet*. 2007;369(9559):389–96.

⁴⁶ Atherly DE, et al. Projected health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries: 2011–2030. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A7–14.

⁴⁷ White MT, et al. Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions—a systematic review. *Malar J*. 2011;10:337.

⁴³ Sachs J, et al. The economic and social burden of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):680–685.

⁴⁴ Jit M, et al. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014;2(7):e406–14.

⁴⁵ Sinha A, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet*. 2007;369(9559):389–396.

⁴⁶ Atherly DE, et al. Projected health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries: 2011–2030. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A7–14.

⁴⁷ White MT, et al. Costs and cost-effectiveness of malaria control interventions—a systematic review. *Malar J*. 2011;10:337.

WHO position

WHO recognizes the importance of malaria due to *P. falciparum* as a major cause of morbidity and mortality, particularly in sub-Saharan Africa, and the essential role of existing malaria control measures in significantly reducing the burden of disease in recent years. Nevertheless, despite considerable scale-up of these interventions, malaria transmission, morbidity and mortality remain high in many endemic settings. Prevention needs to be strengthened still further and new tools are needed.

The RTS,S/AS01 vaccine considered in this position paper has been evaluated in a large Phase 3 trial, and received a positive regulatory assessment. However, a number of uncertainties need to be resolved in order to assess the advisability of introducing the RTS,S/AS01 vaccine for routine use. A highly critical issue is the extent to which the protection demonstrated in children aged 5–17 months in the Phase 3 trial can be replicated in the context of routine health systems, particularly in view of the need for a 4-dose schedule that requires new immunization contacts. WHO therefore recommends further evaluation of RTS,S/AS01 in a series of pilot implementations, addressing several gaps in knowledge, before considering wider country level introduction.⁴⁸

Based on the efficacy data from the Phase 3 trial, WHO does not recommend the use of the RTS,S vaccine in the younger (6–12 weeks) age category, as the vaccine efficacy was found to be low in this age category.

Other questions that should be addressed as part of pilot implementations include the extent to which RTS,S/AS01 vaccination impacts all-cause mortality (including gender-specific mortality), which could not be adequately assessed in the Phase 3 trial owing to the very low overall mortality in the trial; and whether the excess cases of meningitis and cerebral malaria identified during the Phase 3 trial are causally related to RTS,S/AS01 vaccination.

WHO recommends that the pilot implementations use the 4-dose schedule of the RTS,S/AS01 vaccine in 3–5 distinct epidemiological settings in sub-Saharan Africa, at subnational level, covering moderate-to-high transmission settings. These pilot implementations should be done with phased designs and in the context of ongoing high coverage of other proven malaria control measures, particularly LLINs, access to RDTs and ACT, and, where appropriate, SMC. Additional considerations for the choice of settings for pilot implementations may include the existence of Hib, pneumococcal conjugate and, where relevant, Men A conjugate vaccination programmes.

Position de l'OMS

Consciente que le paludisme à *P. falciparum* est une cause majeure de morbidité et de mortalité, en particulier en Afrique subsaharienne, l'OMS reconnaît le rôle essentiel des mesures existantes de lutte antipaludique, qui ont permis une forte réduction de la charge de morbidité palustre ces dernières années. Néanmoins, malgré les efforts considérables déployés pour étendre la portée de ces interventions, de nombreuses zones d'endémie demeurent confrontées à une transmission, une morbidité et une mortalité élevées de paludisme. Les efforts de prévention doivent être encore renforcés, à l'aide de nouveaux outils.

Le vaccin RTS,S/AS01 étudié dans la présente note de synthèse a été évalué dans le cadre d'un vaste essai de phase 3 et a obtenu un avis réglementaire favorable. Toutefois, plusieurs incertitudes doivent encore être levées pour évaluer l'opportunité de l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 en vue d'une administration systématique. Il est notamment crucial de déterminer dans quelle mesure la protection constatée dans le cadre de l'essai de phase 3 chez les enfants de 5 à 17 mois peut être répliquée dans le contexte des soins de santé de routine, en particulier au vu de la nécessité d'administrer 4 doses et donc d'instaurer de nouvelles séances de vaccination. L'OMS recommande donc que le RTS,S/AS01 fasse l'objet d'une évaluation plus approfondie dans le cadre d'une série de projets pilotes de mise en œuvre visant à combler plusieurs lacunes dans les connaissances actuelles avant d'envisager une introduction plus vaste au niveau national.⁴⁸

Sur la base des données d'efficacité recueillies lors de l'essai de phase 3, l'OMS ne recommande pas d'utiliser le vaccin RTS,S dans la tranche d'âge inférieure (6 à 12 semaines), ce dernier s'étant avéré peu efficace dans ce groupe.

D'autres points seront à élucider dans le cadre des projets pilotes de mise en œuvre. Il convient notamment d'estimer l'impact de la vaccination par le RTS,S/AS01 sur la mortalité toutes causes confondues (y compris en fonction du sexe), cet impact n'ayant pas pu être correctement évalué dans l'essai de phase 3 en raison de la très faible mortalité des participants, et de déterminer s'il existe un lien de causalité entre l'excès de cas de méningite et de neuropaludisme observés durant l'essai de phase 3 et la vaccination par le RTS,S/AS01.

L'OMS recommande que les projets pilotes de mise en œuvre utilisent le schéma d'administration de 4 doses de vaccin RTS,S/AS01 dans 3 à 5 contextes épidémiologiques différents en Afrique subsaharienne, au niveau infranational, couvrant des situations de transmission modérée à forte. Ces projets pilotes doivent être conçus pour une mise en œuvre échelonnée et dans un contexte de forte couverture d'autres mesures éprouvées de lutte antipaludique, en particulier l'emploi de moustiquaires à imprégnation durable, l'accès aux tests diagnostiques rapides et aux associations thérapeutiques à base d'artémisinine, et, le cas échéant, la chimioprévention du paludisme saisonnier. Le choix des contextes de déploiement de ces projets pilotes pour également tenir compte de l'existence de programmes de vaccination par le vaccin anti-Hib, le vaccin antipneumococcique conjugué et, le cas échéant, le vaccin conjugué Men A.

⁴⁸ SAGE/MPAC evidence-to-recommendations table on the use of malaria vaccines, 2015. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/malaria/evidence_recommendations_table.pdf, accessed January 2016.

⁴⁸ SAGE/MPAC evidence-to-recommendations table on the use of malaria vaccines, 2015. Disponible uniquement en langue anglaise sur http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/malaria/evidence_recommendations_table.pdf, consulté en janvier 2016.

The pilot implementations should involve sufficiently large populations, followed for an adequate duration, with rigorous evaluation, to allow the following:

Assessment of operational feasibility of providing the malaria vaccine in the target age-group at the recommended 4-dose schedule in the context of health service delivery in various countries; evaluation of the impact of the vaccine on child mortality, including measures to determine the impact of the vaccine when added to concomitant malaria interventions, by sex; surveillance for adverse events following vaccination, with an emphasis on meningitis and cerebral malaria including by sex and using standardized case definitions; and systematic compilation of evidence on the functioning of the immunization programme, adherence to currently recommended malaria control measures, and broader health system functioning and community engagement, including evidence of any adverse effects of vaccine implementation on other malaria control measures.

In the pilot implementation schedules, the malaria vaccine should be given as a 3-dose initial series with a minimum interval between doses of 4 weeks, followed by a 4th dose at 15–18 months after the 3rd dose. The 1st dose should be administered as close as possible to age 5 months and the 3rd dose should be completed by 9 months of age. RTS,S/AS01 can be co-administered with other vaccines in the national immunization programme.

Prior to any pilot implementation, appropriate training and communication materials for the general public and for health workers should be developed and disseminated with particular emphasis on the incomplete protection conferred by the vaccine and hence the need to continue to use other malaria control measures and to seek health care promptly in the case of fever, as well as the importance of ensuring that the child receives all 4 doses of the vaccine.

A series of research recommendations were made by the principal WHO policy advisory committees for immunization and malaria.⁴⁹ These include exploration of alternative schedules and other strategies to improve the effectiveness of the RTS,S vaccine. ■

⁴⁹ See No. 50, 2015, pp. 681–700.

Ces projets doivent couvrir des populations de taille suffisante, suivies pendant une durée adéquate, avec des méthodes d'évaluation rigoureuses, pour atteindre les objectifs suivants:

Évaluer la faisabilité opérationnelle de l'administration du vaccin antipaludique dans la tranche d'âge ciblée selon un schéma à 4 doses dans le contexte de la prestation des services de santé de différents pays; évaluer l'impact du vaccin sur la mortalité de l'enfant, notamment par des mesures permettant de déterminer l'impact du vaccin lorsqu'il est utilisé de concert avec des interventions de lutte antipaludique, selon le sexe; assurer la surveillance des manifestations indésirables après la vaccination, en mettant l'accent sur la méningite et le neuropaludisme, y compris selon le sexe et à l'aide de définitions de cas normalisées; et compiler de manière systématique les données relatives au déroulement du programme de vaccination, à l'application des mesures recommandées de lutte contre le paludisme, au fonctionnement général du système de santé et à la participation communautaire, y compris les données sur les effets néfastes éventuels du programme de vaccination sur les autres mesures de lutte antipaludique.

Le calendrier de vaccination des projets pilotes devrait prévoir une série initiale de 3 doses de vaccin antipaludique, espacées d'au moins 4 semaines, suivie d'une 4^e dose 15 à 18 mois après la 3^e dose. Il convient d'administrer la 1^{re} dose aussi près que possible de l'âge de 5 mois, et la 3^e dose à l'âge de 9 mois au plus tard. Le RTS,S/AS01 peut être administré de manière concomitante avec d'autres vaccins relevant du programme national de vaccination.

Avant tout projet pilote de mise en œuvre, il importe de préparer et de diffuser des documents adaptés de formation et de communication, destinés au grand public et aux agents de santé. Il s'agit en particulier d'expliquer que la protection conférée par le vaccin est incomplète, qu'il reste donc nécessaire d'appliquer les autres mesures de lutte antipaludique et de solliciter rapidement des soins en cas de fièvre, et qu'il est important de n'omettre aucune des 4 doses de vaccin.

Les principaux comités consultatifs de l'OMS sur les politiques de vaccination et de lutte antipaludique ont recommandé la conduite de divers travaux de recherche, visant entre autres à explorer d'autres schémas d'administration et d'autres stratégies d'amélioration de l'efficacité du vaccin RTS,S.⁴⁹ ■

⁴⁹ Voir N° 50, 2015, pp. 681-700.

How to obtain the WER through the Internet

- (1) WHO WWW server: Use WWW navigation software to connect to the WER pages at the following address: <http://www.who.int/wer/>
- (2) An e-mail subscription service exists, which provides by electronic mail the table of contents of the WER, together with other short epidemiological bulletins. To subscribe, send a message to listserv@who.int. The subject field should be left blank and the body of the message should contain only the line subscribe wer-reh. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

- 1) Par le serveur Web de l'OMS: À l'aide de votre logiciel de navigation WWW, connectez-vous à la page d'accueil du REH à l'adresse suivante: <http://www.who.int/wer/>
- 2) Il existe également un service d'abonnement permettant de recevoir chaque semaine par courrier électronique la table des matières du REH ainsi que d'autres bulletins épidémiologiques. Pour vous abonner, merci d'envoyer un message à listserv@who.int en laissant vide le champ du sujet. Le texte lui-même ne devra contenir que la phrase suivante: subscribe wer-reh.

WHO web sites on infectious diseases – Sites internet de l'OMS sur les maladies infectieuses

Avian influenza	http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/	Grippe aviaire
Buruli ulcer	http://www.who.int/buruli/en/	Ulcère de Buruli
Child and adolescent health and development	http://www.who.int/child_adolescent_health/en/	Santé et développement des enfants et des adolescents
Cholera	http://www.who.int/cholera/en/	Choléra
Deliberate use of biological and chemical agents	http://www.who.int/csr/delibepidemics/informationresources/en/	Usage délibéré d'agents chimiques et biologiques
Dengue (DengueNet)	http://apps.who.int/globalatlas/	Dengue (DengueNet)
Epidemic and pandemic surveillance and response	http://www.who.int/csr/en/	Alerte et action en cas d'épidémie et de pandémie
Eradication/elimination programmes	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/	Programmes d'éradication/élimination
Fact sheets on infectious diseases	http://www.who.int/topics/infectious_diseases/factsheets/en/	Aide-mémoires sur les maladies infectieuses
Filariasis	http://www.filaria.org	Filariose
Geographical information systems (GIS)	http://gamapserver.who.int/mapLibrary/	Systèmes d'information géographique
Global atlas of infectious diseases	http://apps.who.int/globalatlas/	Atlas mondial des maladies infectieuses
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	http://www.who.int/csr/outbreaknetwork/en/	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	http://www.who.int/topics/en	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	http://www.who.int/trypanosomiasis_african/en/	Trypanosomiase humaine africaine
Influenza	http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/	Grippe
Influenza network (FluNet)	http://who.int/flunet	Réseau grippe (FluNet)
International Health Regulations	http://www.who.int/ihr/en/	Règlement sanitaire international
International travel and health	http://www.who.int/ith/en/	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	http://www.who.int/leishmaniasis/en	Leishmaniose
Leprosy	http://www.who.int/lep/en	Lèpre
Lymphatic filariasis	http://www.who.int/lymphatic_filariaisis/en/	Filariose lymphatique
Malaria	http://www.who.int/malaria/en	Paludisme
Neglected tropical diseases	http://www.who.int/neglected_diseases/en/	Maladies tropicales négligées
Outbreak news	http://www.who.int/csr/don/en	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	http://www.polioeradication.org/casecount.asp	Poliomyélite
Rabies	http://www.who.int/rabies/en	Rage
Global Foodborne Infections Network (GFN)	http://www.who.int/gfn/en	Réseau mondial d'infections d'origine alimentaire
Smallpox	http://www.who.int/csr/disease/smallpox/en	Variole
Schistosomiasis	http://www.who.int/schistosomiasis/en/	Schistosomiase
Soil-transmitted helminthiases	http://www.who.int/intestinal_worms/en/	Géohelminthiases
Tropical disease research	http://www.who.int/tdr/	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	http://www.who.int/tb/en and/et http://www.stoptb.org	Tuberculose
Immunization, Vaccines and Biologicals	http://www.who.int/immunization/en/	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	http://www.who.int/ihr/lyon/en/index.html	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
WHO Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES)	http://www.who.int/whopes/en	Schéma OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES)
WHO Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, Tunis	http://wmc.who.int/	Centre Méditerranéen de l'OMS pour la Réduction de la Vulnérabilité à Tunis (WMC)
Yellow fever	http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/	Fièvre jaune