World Health Organization
Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

10 MAY 2024, 99th YEAR / 10 MAI 2024, 99e ANNÉE
No 19, 2024, 99, 225–248
http://www.who.int/wer

Contents

225 Malaria vaccines: WHO position paper

Sommaire

225 Note de synthèse: position de l'OMS à propos des vaccins antipaludiques

Malaria vaccines: WHO position paper

Introduction

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

The position papers have been reviewed by external experts and WHO staff and have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization.[1] This paper has also been reviewed and endorsed by the WHO Malaria Policy Advisory Group (MPAG).[2] The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method was used to assess systematically the quality of the available evidence. The SAGE and MPAG decision-making process is reflected in "evidence-to-recommendation" tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described on the WHO website.[3] The WHO Global Malaria Programme follows the WHO guidelines development process,[4] and WHO guidelines for malaria are available.[5] The position papers are intended for

[1] See https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/.

[2] See https://www.who.int/groups/malaria-policy-advisory-group.

[3] See https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers.

[4] See https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960.

[5] See https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria and https://app.magicapp.org/#/guideline/7663.

Note de synthèse: position de l'OMS à propos des vaccins antipaludiques

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes portent principalement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins concernés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS à propos de 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.[1] La présente note a par ailleurs été examinée et approuvée par le Groupe consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme (MPAG) de l'OMS.[2] La qualité des données disponibles a été évaluée de manière systématique au moyen de la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE et du MPAG est reflété dans les tableaux des données à l'appui des recommandations. La procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est décrite sur le site Web de l'OMS.[3] Suivant le processus d'élaboration des lignes directrices de l'OMS,[4] le Programme mondial de lutte contre le paludisme de l'OMS a publié des lignes directrices de l'OMS sur le paludisme.[5] Les notes de

[1] Voir https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/.

[2] Voir https://www.who.int/groups/malaria-policy-advisory-group.

[3] Voir https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers.

[4] Voir https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960.

[5] Voir https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria and https://app.magicapp.org/#/guideline/7663.

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

This position paper supersedes the 2022 WHO position paper on malaria vaccines.[6] It includes the updated WHO recommendations on the use of the RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M vaccines for the reduction of malaria morbidity and mortality in children living in endemic areas, prioritizing areas of moderate and high malaria transmission. It also incorporates findings from the evaluation of the WHO-coordinated Malaria Vaccine Implementation Programme (MVIP), through which the RTS,S/AS01 vaccine was introduced in routine immunization programmes through large pilot programmes from 2019 through to 2023 in Ghana, Kenya and Malawi.

Recommendations on the use of malaria vaccines were discussed by SAGE and MPAG during a joint session in September 2023 and were subsequently endorsed by WHO. Evidence presented at the meetings of SAGE and MPAG can be accessed online.[7]

This position paper contains off-label recommendations.[8]

Background

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

La présente note 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 contre le paludisme. Les notes de synthèse peuvent par ailleurs présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnels de santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

La présente note de synthèse sur les vaccins antipaludiques remplace celle publiée en 2022.[6] Elle présente les recommandations actualisées de l'OMS sur l'utilisation des vaccins RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M pour réduire la morbidité et la mortalité palustres chez les enfants vivant dans des zones d'endémie, en donnant la priorité aux zones de transmission modérée à élevée du paludisme. Elle intègre également les résultats de l'évaluation du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique coordonné par l'OMS (MVIP), par lequel le vaccin RTS,S/AS01 a été introduit dans les programmes de vaccination systématique dans le cadre de vastes programmes pilotes menés entre 2019 et 2023 au Ghana, au Kenya et au Malawi.

Les recommandations sur l'utilisation des vaccins antipaludiques ont été examinées par le SAGE et le MPAG lors d'une session conjointe en septembre 2023, puis approuvées par l'OMS. Les données présentées lors des réunions du SAGE et du MPAG sont disponibles en ligne.[7]

Cette note de synthèse présente des recommandations hors indication.[8]

Généralités

Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle, que l'on contracte par la piqûre de moustiques *anopheles* infectés. Dans de nombreuses zones d'endémie, la transmission du paludisme se produit tout au long de l'année et se caractérise souvent par des augmentations saisonnières. Dans les zones où le paludisme est fortement saisonnier, la transmission peut se limiter à une période de quelques mois dans l'année, essentiellement déterminée par le régime des précipitations. L'intensité de la transmission varie généralement en fonction de la prévalence du parasite dans la population humaine et de ses habitudes alimentaires, de l'efficacité, de la densité et du taux de survie du moustique vecteur, lesquels sont largement tributaires de la température et de l'humidité, de la composition des espèces vectrices et des mesures de lutte antivectorielle. Du fait de la variabilité des facteurs écologiques, climatiques et de lutte antivectorielle, qui conditionnent l'abondance des gîtes larvaires et la survie des moustiques, la transmission palustre est généralement hétérogène au sein d'un même pays. Les principaux facteurs contribuant à la charge du paludisme sont l'efficacité

[6] Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352337).

[7] See https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage_meeting_september_2023.

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

[6] Note de synthèse: position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – mars 2022 (https://iris.who.int/handle/10665/352337).

[7] Voir https://www.who.int/news-room/events/detail/2023/09/25/default-calendar/sage_meeting_september_2023.

[8] Les recommandations présentées dans cet article sont fondées sur l'avis d'experts indépendants qui ont examiné les meilleures données factuelles disponibles, une analyse du rapport risques-avantages et d'autres facteurs, selon que de besoin. La présente publication peut contenir des recommandations sur l'utilisation de produits médicinaux pour une indication, sous une forme galénique, à une posologie, pour une population ou suivant d'autres paramètres qui ne figurent pas dans les indications approuvées. Les parties prenantes concernées doivent se familiariser avec les prescriptions juridiques et éthiques nationales applicables. L'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue pour responsable de l'achat, de la distribution et/ou de l'administration d'un produit, quel qu'en soit l'usage.

conditions resulting in increased exposure to mosquito bites, and weak health systems with limited access to quality prevention and treatment services.

Epidemiology

Malaria continues to cause high levels of disease and death; an estimated 249 million cases and 608 000 deaths occurred globally in 2022.[9] However, malaria is preventable and treatable. The global priority is to reduce the burden of disease and death while pursuing the long-term vision of national elimination and, ultimately, global malaria eradication.

Approximately 95% of malaria cases and deaths occur in sub-Saharan Africa, with the remainder occurring largely in South-East Asia and South America.[9] Almost all malaria deaths are caused by *Plasmodium falciparum* and most occur in African children under 5 years of age, with the highest burden concentrated in those under 3 years of age.[10] Adults who have lived in areas with high malaria transmission since childhood and remain resident in such areas are generally not at risk of death from malaria, as they usually have partial immunity acquired as a result of repeated infections in childhood.[10] *Plasmodium vivax* is an important cause of malaria morbidity outside sub-Saharan Africa.[9]

In any country there may be areas with moderate and high transmission (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. Current WHO guidance defines malaria transmission levels as follows: high malaria transmission settings are those with an approximate annual parasite incidence (API) greater than 450 cases per 1000 population or a *P. falciparum* prevalence in children aged 2–10 years ($Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$) greater than 35%; moderate transmission settings are those with an API between 250 and 450 cases per 1000 population or between 10% and 35% $Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$; and low transmission settings are those with an API between 100 and 250 cases per 1000 population or between 1% and 10% $Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$.[11] These thresholds are indicative and should not be regarded as absolutes for determining the applicability of WHO recommendations for malaria interventions.

The burden of malaria in Africa has been reduced substantially in recent decades due to the scale-up of malaria control measures.[9] However, the rate of progress

[9] World malaria report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023, accessed February 2024).

[10] World malaria report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021 (https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021, accessed February 2024).

[11] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373339/WHO-UCN-GMP-2023.01-Rev.1-eng.pdf, accessed April 2024).

du vecteur à transmettre le paludisme d'une personne à l'autre, les mauvaises conditions de logement entraînant une exposition accrue aux piqûres de moustiques et la faiblesse des systèmes de santé qui offrent un accès limité à des services de prévention et de traitement de qualité.

Épidémiologie

Le paludisme continue d'engendrer des niveaux élevés de morbidité et de mortalité; selon les estimations, 249 millions de cas et 608 000 décès sont survenus dans le monde en 2022.[9] Pourtant, le paludisme est une maladie évitable et peut être traité. La priorité mondiale est de réduire la charge de la maladie et les décès associés tout en poursuivant la vision à long terme de l'élimination du paludisme à l'échelle nationale et, à terme, son éradication à l'échelle mondiale.

Environ 95% des cas et des décès dus au paludisme surviennent en Afrique subsaharienne, le reste se trouvant en grande partie en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud.[9] La quasi-totalité de ces décès est imputable à *Plasmodium falciparum* et la plupart concernent des enfants africains âgés de moins de 5 ans, ceux âgés de moins de 3 ans payant le plus lourd tribut.[10] De manière générale, les adultes qui ont vécu dans des zones de forte transmission palustre depuis l'enfance et qui y résident toujours ne sont pas à risque de décès, car ils ont le plus souvent acquis une immunité partielle à la suite d'infections répétées pendant l'enfance.[10] *Plasmodium vivax* est une cause importante de morbidité palustre en dehors de l'Afrique subsaharienne.[9]

Dans un même pays, il peut y avoir des zones de transmission modérée ou élevée (où le paludisme est une cause majeure de mortalité chez l'enfant), des zones de transmission variable (où des épidémies sporadiques touchent toutes les classes d'âge) et des zones où la transmission palustre est minime ou inexistante. Les orientations actuelles de l'OMS définissent les niveaux de transmission du paludisme comme suit: les zones de forte transmission palustre sont celles où l'incidence parasitaire annuelle approximative est supérieure à 450 cas pour 1000 habitants ou dans lesquelles la prévalence de *P. falciparum* chez les enfants âgés de 2 à 10 ans ($Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$) est supérieure à 35%; les zones de transmission modérée sont celles où l'incidence parasitaire annuelle se situe entre 250 et 450 cas pour 1000 habitants ou dans lesquelles la $Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$ est comprise entre 10% et 35%; et les zones de faible transmission sont celles où l'incidence parasitaire annuelle se situe entre 100 et 250 cas pour 1000 habitants ou dans lesquelles la $Pf\text{PR}_{2\text{-}10}$ est comprise entre 1% et 10%.[11] Ces seuils sont établis à titre indicatif et ne doivent pas être considérés comme des seuils absolus pour déterminer l'applicabilité des recommandations de l'OMS relatives aux interventions contre le paludisme.

L'intensification des mesures de lutte contre le paludisme a permis de réduire considérablement la charge du paludisme en Afrique au cours des dernières décennies.[9] Toutefois, les

[9] World malaria report 2023. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023, consulté en février 2024).

[10] World malaria report 2021. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2021 (https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021, consulté en février 2024).

[11] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373339/WHO-UCN-GMP-2023.01-Rev.1-eng.pdf, consulté en avril 2024).

in reducing both malaria cases and malaria deaths has slowed since 2014 and, in some countries with the highest burden, the annual number of malaria cases has increased.[9] The stagnation in progress probably reflects plateauing investment in the face of steadily growing populations, suboptimal access to and use of recommended interventions, and increasing insecticide and drug resistance. New tools, strategies and enhanced problem-solving approaches are needed to further improve malaria control.

The economic impact of malaria is substantial. An analysis conducted in 2001 estimated that the loss of economic growth in countries with intensive malaria reached up to 1.3% per year, or an estimated US$ 12 billion of lost productivity in Africa annually due to malaria.[12] A recent systematic review noted limitations in available data but confirmed that the societal and household economic burden remains high.[13] An analysis of data from 180 countries between 2000 and 2017 showed that each 10% reduction in malaria incidence was associated with an average rise of 0.3% in per capita gross domestic product (GDP) and more rapid GDP growth. The rise in GDP per capita was more marked in high-burden and low-income countries, where the same reduction in malaria incidence was associated with a nearly 2% increase in per capita GDP.[14] The economic impact of malaria disproportionately affects the poor – the cost of treatment for a single case of severe malaria can impose severe financial challenges on a family.[15]

Pathogen

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

Disease

The incubation period in non-immune persons, from the time of *P. falciparum* infection to initial symptoms,

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

[13] Andrade MV et al. The economic burden of malaria: a systematic review. Malar J. 2022;21:283.

[14] Sarma N et al. The economic burden of malaria: revisiting the evidence. Am J Trop Med Hyg. 2019;101(6):1405–15.

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

progrès en matière de réduction des cas et des décès dus au paludisme ont ralenti depuis 2014, et, dans certains pays où la charge est la plus élevée, le nombre annuel de cas de paludisme a augmenté.[9] Cette stagnation reflète probablement un plafonnement des investissements face à une croissance démographique régulière, un accès et un recours sous-optimaux aux interventions recommandées, et un accroissement de la résistance aux insecticides et aux médicaments antipaludiques. De nouveaux outils, de nouvelles stratégies et de meilleures approches de résolution des problèmes sont nécessaires pour améliorer encore la lutte contre le paludisme.

L'impact économique du paludisme est considérable. Une analyse réalisée en 2001 a estimé que la perte de croissance économique dans les pays où la transmission palustre est intense atteignait jusqu'à 1,3% par an, soit une perte de productivité annuelle imputable au paludisme estimée à 12 milliards USD en Afrique.[12] Une revue systématique récente a mis en évidence des limites dans les données disponibles, mais a confirmé que le fardeau économique pour la société et les ménages reste élevé.[13] Une analyse des données provenant de 180 pays entre 2000 et 2017 a montré que chaque tranche de réduction de 10% de l'incidence du paludisme était associée à une augmentation moyenne de 0,3% du produit intérieur brut (PIB) par habitant et à une croissance plus rapide du PIB. L'augmentation du PIB par habitant était plus marquée dans les pays à forte charge de morbidité et à faible revenu, où cette même réduction de l'incidence du paludisme était associée à une augmentation de près de 2% du PIB par habitant.[14] L'impact économique du paludisme touche de manière disproportionnée les pauvres – le coût du traitement d'un seul cas de paludisme grave pouvant poser de graves difficultés financières à une famille.[15]

Agent pathogène

Cinq espèces de protozoaires parasites du genre *Plasmodium* peuvent infecter les humains dans des conditions naturelles: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. L'être humain est 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 palustre chez l'être humain résulte de l'injection de 10 à plusieurs centaines de sporozoïtes du paludisme par des moustiques anophèles femelles. Au cours des 5 à 8 jours suivants – ou davantage, selon l'espèce parasitaire – les parasites se développent et se multiplient dans les cellules hépatiques, puis des dizaines de milliers de parasites sont libérés dans la circulation sanguine où ils envahissent les hématies. Les cycles de réplication dans les hématies et de rupture érythrocytaire qui s'ensuivent conduisent à l'infection et à la destruction d'autres hématies et à l'apparition des manifestations cliniques du paludisme.

Maladie

La période d'incubation chez les personnes non immunisées, allant de l'infection par *P. falciparum* à l'apparition des premiers

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

[13] Andrade MV et al. The economic burden of malaria: a systematic review. Malar J. 2022;21:283.

[14] Sarma N et al. The economic burden of malaria: revisiting the evidence. Am J Trop Med Hyg. 2019;101(6):1405–15.

[15] Malaria eradication: benefits, future scenarios and feasibility. Genève. Organisation mondiale de la Santé; April 2020 (https://www.who.int/publications/i/item/9789240003675, consulté en novembre 2021).

usually ranges from 8 to 14 days. In persons with some degree of immunity, the incubation period may be longer. The frequency of episodes of malaria and the characteristics of the disease vary according to the intensity and seasonality of malaria transmission which, together with genetic factors, influences the development and maintenance of naturally acquired immunity and the consequent age pattern of disease. In areas of high transmission, young children often experience 4–6 episodes of clinical malaria each year, even when the most effective currently available malaria control tools are used, such as insecticide-treated nets (ITNs) and diagnosis and treatment.[16] Morbidity due to infection with *P. falciparum* can range from mild febrile illness, which is difficult to distinguish clinically from other undifferentiated febrile illnesses, to life-threatening disease with coma, respiratory distress, severe anaemia or circulatory shock. In young children and non-immune adults in particular, the clinical picture can change rapidly from an apparently mild condition to a life-threatening illness.

Case fatality rates in severe malaria have been estimated at 13–20% for hospitalized children or > 90% if the child remains at home.[17] Severe malaria may present as life-threatening anaemia caused by erythrocyte destruction, splenic removal of both infected and non-infected erythrocytes, and reduced generation of new erythrocytes. More frequently in older children, severe malaria may present as cerebral malaria, with altered consciousness and coma due to sequestration of infected erythrocytes in the cerebral microvasculature, with respiratory distress and/or as dysfunction of multiple vital organs often associated with metabolic acidosis. Other manifestations may include hypoglycaemia, shock, renal failure and pulmonary oedema.

Those who survive severe malaria may have long-term sequelae. In up to 25% of paediatric survivors of cerebral malaria, persistent neurological sequelae – including impaired cognition, motor skills and visual coordination – as well as seizures and attention deficit hyperactivity disorder have been reported.[18] Severe malarial anaemia may also contribute to long-term impaired cognitive ability.[19]

The contribution of malaria to increased childhood mortality due to common childhood illness – such as pneumonia, diarrhoea and malnutrition (i.e. indirect malaria mortality) – is substantial. Furthermore, malaria infection strongly predisposes children to bacteraemia and can account for more than half of all

symptômes, dure généralement entre 8 et 14 jours. Elle peut être plus longue chez les sujets qui présentent un certain degré d'immunité. La fréquence des accès palustres et les caractéristiques de la maladie varient en fonction de l'intensité et de la saisonnalité de la transmission du paludisme et de facteurs génétiques qui influent sur le développement et le maintien de l'immunité acquise naturellement et sur le schéma pathologique lié à l'âge qui en résulte. Dans les zones de forte transmission, les jeunes enfants connaissent souvent 4 à 6 accès de paludisme clinique chaque année, même lorsque les outils les plus efficaces contre le paludisme actuellement disponibles sont utilisés, comme les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), le diagnostic et le traitement.[16] La morbidité associée à l'infection par *P. falciparum* peut aller d'une affection fébrile bénigne, difficile à distinguer d'autres maladies fébriles sur le plan clinique, à une maladie engageant le pronostic vital pouvant s'accompagner d'un coma, d'une détresse respiratoire, d'une anémie sévère ou d'un choc circulatoire. Le tableau clinique peut évoluer rapidement, passant d'une affection apparemment bénigne à une maladie potentiellement mortelle, en particulier chez les jeunes enfants et les adultes non immunisés.

Les taux de létalité dans les cas de paludisme grave ont été estimés à 13%-20% pour les enfants hospitalisés et à >90% pour les enfants restés à la maison.[17] Le paludisme grave peut se présenter sous la forme d'une anémie potentiellement mortelle due à la destruction des hématies, à l'élimination splénique des hématies infectées et non infectées et à la diminution de la synthèse de nouvelles hématies. Il peut aussi prendre la forme d'un neuropaludisme que l'on rencontre plus fréquemment chez les enfants plus âgés; celui-ci peut s'accompagner d'une altération de la conscience et d'un coma dus à la séquestration d'hématies infectées dans la microvascularisation cérébrale et d'une détresse respiratoire et/ou d'un dysfonctionnement de plusieurs organes vitaux souvent associé à une acidose métabolique. D'autres manifestations telles que l'hypoglycémie, l'état de choc, l'insuffisance rénale et l'œdème pulmonaire peuvent également survenir.

Les personnes qui survivent à un paludisme grave peuvent en conserver des séquelles à long terme. Jusqu'à 25% des enfants ayant survécu à un neuropaludisme présentent des séquelles neurologiques persistantes, notamment des troubles cognitifs, moteurs et de la coordination visuelle, ainsi que des convulsions et un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité.[18] L'anémie palustre sévère peut également contribuer à une altération à long terme des capacités cognitives.[19]

La contribution du paludisme à l'augmentation de la mortalité pédiatrique due à des maladies courantes de l'enfant, telles que la pneumonie, la diarrhée et la malnutrition, appelée mortalité indirecte due au paludisme, est significative. En outre, l'infection palustre prédispose fortement les enfants à la bactériémie et peut être à l'origine de plus de la moitié des cas de bacté-

[16] 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.

[17] Thwing J et al. Protective efficacy of malaria case management and intermittent preventive treatment for preventing malaria mortality in children: a systematic review for the Lives Saved Tool. BMC Public Health. 2011;11(Suppl 3):S14.

[18] Schiess N et al. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. Malar J. 2020;19(1):266.

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

[16] 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.

[17] Thwing J et al. Protective efficacy of malaria case management and intermittent preventive treatment for preventing malaria mortality in children: a systematic review for the Lives Saved Tool. BMC Public Health. 2011;11(Suppl 3):S14.

[18] Schiess N et al. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. Malar J. 2020;19(1):266.

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

cases of bacteraemia in malaria endemic areas.[20] Mild-to-moderate anaemia among children is common in communities with moderate-to-high *P. falciparum* malaria transmission.[21] In settings of moderate-to-high transmission, malaria in pregnancy is a major cause of fetal, neonatal and infant mortality (spontaneous abortion, stillbirth, prematurity and low birth weight). Malaria in pregnancy also causes maternal anaemia. In areas of low transmission, non-immune women may suffer severe *P. falciparum* malaria, resulting in pregnancy loss and a high maternal mortality rate (~50%).[22]

Prevention

An estimated 2.1 billion cases of malaria and 11.7 million malaria deaths have been averted globally between 2000 and 2022 as a result of scaling up malaria control interventions.[9] In most African countries, substantial malaria control activities have been implemented, including: widespread deployment of ITNs; the use of indoor residual spraying (IRS) of insecticides in limited settings; chemoprevention for pregnant women; in areas of highly seasonal transmission, seasonal malaria chemoprevention (SMC) for children; prompt diagnosis using quality-assured rapid diagnostic tests (RDTs) or high-quality microscopy; and treatment with highly effective artemisinin-combination therapies (ACTs), including improved access at the community level. While many factors – such as improvements in socioeconomic status, nutrition, infrastructure, housing and increasing urbanization – may have contributed to the reduction in malaria burden, much of the observed decrease between 2000 and 2014 is likely to be attributable to the large-scale deployment of preventive measures and improvements in case management.

None of the recommended malaria control interventions are sufficiently efficacious to serve as a standalone intervention. Countries use local data and contextual information to determine the appropriate mix of interventions to be used for a given area, to achieve optimum impact and save the most lives with available resources. Malaria vaccine is one of the high-impact malaria interventions. It can provide important reductions in clinical malaria, severe malaria and malaria deaths and, when incorporated into the mix of prevention tools, can contribute to maximizing impact.

ITNs reduce both morbidity and mortality,[23] with an estimated 45% efficacy against uncomplicated malaria episodes, 44% efficacy against severe malaria episodes

riémie dans les zones d'endémie palustre.[20] L'anémie légère à modérée chez les enfants est fréquente dans les communautés où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée à élevée.[21] Dans les zones de transmission modérée à élevée, le paludisme pendant la grossesse est une cause majeure de mort fœtale et de mortalité néonatale et infantile (avortement spontané, mortinaissance, prématurité et faible poids de naissance). Le paludisme pendant la grossesse provoque également une anémie maternelle. Dans les zones de faible transmission, les femmes non immunisées peuvent développer un paludisme grave à *P. falciparum*, entraînant la perte du fœtus et un taux de mortalité maternelle élevé (~ 50%).[22]

Prévention

On estime que 2,1 milliards de cas de paludisme et 11,7 millions de décès dus à une infection palustre ont été évités mondialement entre 2000 et 2022 grâce à l'intensification des interventions de lutte contre le paludisme.[9] Dans la plupart des pays africains, d'importantes activités de lutte contre le paludisme ont été déployées, notamment: le déploiement à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide; la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH) dans certaines zones; la chimioprévention du paludisme pour les femmes enceintes; la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants vivant dans des zones de transmission fortement saisonnière; le diagnostic rapide au moyen d'un TDR (test de diagnostic rapide) de qualité avérée ou d'une microscopie de qualité; le traitement des patients avec des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) efficaces; et l'amélioration de l'accès à ces traitements au niveau communautaire. Si de nombreux facteurs – tels que l'amélioration du statut socioéconomique, de la nutrition, des infrastructures et des logements et l'urbanisation croissante – ont pu contribuer à la réduction de la charge du paludisme, une grande part de cette diminution observée entre 2000 et 2014 étant probablement attribuable au déploiement à grande échelle de mesures préventives et à l'amélioration de la prise en charge des cas.

Aucune des interventions recommandées de lutte contre le paludisme n'est suffisamment efficace pour être utilisée seule. Les pays se basent sur les données locales et les informations contextuelles pour déterminer la combinaison appropriée d'interventions à mettre en œuvre dans une zone donnée, afin d'obtenir un impact optimal et de sauver le plus grand nombre de vies avec les ressources disponibles. Le vaccin antipaludique est l'une des interventions à fort impact. Il permet de réduire considérablement les cas de paludisme clinique, de paludisme grave et de décès dus au paludisme et, lorsqu'il est intégré à une combinaison d'outils de prévention, il peut contribuer à maximiser les résultats.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide réduisent à la fois la morbidité et la mortalité,[23] avec une efficacité estimée à 45% contre les accès palustres non compliqués, à 44% contre les

[20] Scott JA et al. Relation between falciparum malaria and bacteraemia in Kenyan children: a population-based, case-control study and a longitudinal study. Lancet. 2011;378(9799):1316–23.

[21] White NJ. Anaemia and malaria. Malar J. 2018;17:371.

[22] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.1: Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO-UCN-GMP-2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

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

[20] Scott JA et al. Relation between falciparum malaria and bacteraemia in Kenyan children: a population-based, case-control study and a longitudinal study. Lancet. 2011;378(9799):1316–23.

[21] White NJ. Anaemia and malaria. Malar J. 2018;17:371.

[22] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.1: Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO-UCN-GMP-2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

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

and 17% efficacy against all-cause mortality in children under 5 years of age (compared with no nets).[24] Huge investments in ITN deployment in the past 20 years have resulted in substantial increases in ITN ownership and use. In 2022, 70% of households in sub-Saharan Africa had at least one ITN and 56% of children under 5 years of age slept under an ITN.[9] Emerging insecticide resistance to pyrethroids is rapidly spreading in malaria vectors, compromising the effectiveness of pyrethroid-based ITNs and IRS programmes. In areas of high pyrethroid resistance, ITNs combining pyrethroids with other ingredients are now recommended for use.[25]

Chemoprevention therapies include SMC, perennial malaria chemoprevention (PMC), intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children (IPTsc),[26] post-discharge malaria chemoprevention (PDMC)[27] and chemoprevention for pregnant women. SMC is recommended in areas of highly seasonal malaria transmission and comprises the intermittent administration of full treatment courses of an antimalarial medicine (currently amodiaquine plus sulfadoxine-pyrimethamine) to children during the malaria season. SMC is given monthly for 3–5 consecutive months each year, typically until the child reaches at least 5 years of age. In children under 5 years of age, SMC implemented at scale has demonstrated an 88% protective effectiveness against clinical malaria within 28 days of treatment.[28, 29] In 2022, SMC was implemented in 17 countries in the Sahel and other areas of highly seasonal transmission in sub-Saharan Africa.[9]

PMC, formerly known as the intermittent preventive treatment of malaria in infants (IPTi), is the administration of a full treatment course of an antimalarial medicine to prevent illness in children living in areas of perennial malaria transmission.[30] Clinical trials have shown a 22% reduction in clinical malaria during the first year of life when PMC with sulfadoxine-pyrimethamine was administered to children under 12 months

accès de paludisme grave et à 17% contre la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans (par rapport à l'absence de moustiquaires) dans les zones de forte transmission.[24] Les investissements considérables réalisés dans le déploiement des MII au cours des 20 dernières années se sont traduits par une augmentation substantielle de la possession et de l'utilisation de ces moustiquaires. En 2022, 70% des ménages d'Afrique subsaharienne possédaient au moins une MII et 56% des enfants âgés de moins de 5 ans dormaient sous une MII.9 Toutefois, la résistance émergente aux pyréthrinoïdes se propage rapidement parmi les vecteurs du paludisme, compromettant l'efficacité des moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes et des programmes de PIH. Dans les régions où la résistance aux pyréthrinoïdes est élevée, il est désormais recommandé d'utiliser des MII associant des pyréthrinoïdes et d'autres principes actifs.[25]

Les chimiothérapies préventives comprennent la chimioprévention du paludisme saisonnier, la chimioprévention du paludisme pérenne, le traitement préventif intermittent (TPI) des enfants d'âge scolaire,[26] la chimioprévention du paludisme post-hospitalisation[27] et le traitement préventif des femmes enceintes. La CPS est recommandée dans les zones de transmission fortement saisonnière du paludisme et consiste à administrer de manière intermittente un traitement antipaludique complet (actuellement l'amodiaquine associée à la sulfadoxine-pyriméthamine) aux enfants pendant la saison palustre. Elle est administrée une fois par mois pendant 3 à 5 mois consécutifs chaque année, généralement jusqu'à ce que l'enfant atteigne l'âge de 5 ans au moins. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, cette approche mise en œuvre à grande échelle a montré une efficacité protectrice de 88% contre le paludisme clinique dans les 28 jours suivant le traitement.[28, 29] En 2022, la CPS a été mise en œuvre dans 17 pays du Sahel et dans d'autres zones de transmission fortement saisonnière en Afrique subsaharienne.[9]

La chimioprévention du paludisme pérenne, anciennement connue sous le nom de traitement préventif intermittent des nourrissons, consiste à administrer un traitement antipaludique complet pour prévenir la maladie chez les enfants vivant dans des zones de transmission pérenne du paludisme.[30] Des essais cliniques ont montré une réduction de 22% du paludisme clinique au cours de la première année de vie lorsque la chimioprévention du paludisme pérenne avec la sulfadoxine-pyrimé-

[24] Lengeler C et al. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:CD000363.

[25] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.1.1: Vector control: interventions recommended for large-scale deployment. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, accessed April 2024).

[26] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.4: Intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children (IPTsc). Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

[27] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.5: Post-discharge malaria chemoprevention (PDMC). Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

[28] Cairns M et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case–control studies in 5 countries. PLOS Medicine. 2021;18(9):e1003727.

[29] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.3: Seasonal malaria chemoprevention. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

[30] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.2. Perennial malaria chemoprevention (PMC) – formerly intermittent prevention treatment of malaria in infants (IPTi). Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

[24] Lengeler C et al. Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2:CD000363.

[25] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.1.1: Vector control: interventions recommended for large-scale deployment. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, consulté en avril 2024).

[26] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.4: Intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children (IPTsc). Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

[27] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.5: Post-discharge malaria chemoprevention (PDMC). Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

[28] Cairns M et al. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention (SMC) treatments when SMC is implemented at scale: Case–control studies in 5 countries. PLOS Medicine. 2021;18(9):e1003727.

[29] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.3: Seasonal malaria chemoprevention. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

[30] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.2. Perennial malaria chemoprevention (PMC) – formerly intermittent prevention treatment of malaria in infants (IPTi). Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

of age.[31] Despite having been recommended by WHO since 2009, as of 2024, PMC has only been introduced widely in Sierra Leone. PMC is currently being piloted in many countries, including Benin, Côte d'Ivoire, Cameroon and Mozambique.[32]

In 2022, WHO guidance was updated to include recommendations for IPTsc[33] and PDMC.[27] IPTsc involves the administration of a full treatment course of an antimalarial medicine at regular intervals and has been evaluated in children aged 5–15 years. PDMC is the post-discharge administration of a full antimalarial treatment course at regular intervals in children admitted to the hospital with severe anaemia – children who are at high risk of severe malaria or death in the months following discharge. Studies evaluating PDMC have shown a 77% reduction in mortality and a 68% reduction in re-admission due to severe malaria during the period when PDMC was administered (ranging from 14 weeks to 3 months post-discharge).[34]

To prevent malaria in pregnancy, WHO recommends intermittent preventive treatment in pregnancy (IPTp) with sulfadoxine-pyrimethamine given at monthly intervals, starting as early as possible in the second trimester, with the aim of ensuring that at least 3 doses are received.[22] As of 2023, 35 countries in the WHO African Region had adopted IPTp. In 2022, among 33 reporting countries, 42% of pregnant women received at least 3 doses of IPTp, as recommended by WHO.[9]

In 2021, WHO recommended malaria vaccine for the prevention of *P. falciparum* malaria in children. Two malaria vaccines are recommended for use. As of early 2024, malaria vaccine has been introduced in 8 countries, with additional malaria endemic countries planning to introduce in coming months.

Diagnosis

Prompt, accurate diagnosis of malaria is an important part of effective case management.[5] A diagnosis of malaria requires confirmation through microscopy, RDTs or polymerase chain reaction (PCR). The microscopic detection of the malaria parasite on a thick or thin blood smear is highly sensitive and requires reliable, high-quality microscopy, which is rarely available. In most settings and facilities, RDTs are routinely used to

[31] Esu EB et al. Intermittent prevention treatment for malaria in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 17 July 2021. (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011525.pub3/full, accessed April 2024).

[32] The Plus Project: reducing morbidity and mortality due to malaria and anemia in children under 2. Washington (DC): Population Services International (https://www.psi.org/project/plusproject/, accessed March 2024).

[33] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.4. Intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children (IPTsc). Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, accessed April 2024).

[34] Phiri K al. Post-discharge malaria chemoprevention in children admitted with severe anaemia in malaria-endemic settings in Africa: a systematic review and meta-analysis. 18 May 2022. Report considered by the WHO/GMP Guidelines Development Group on Malaria Chemoprevention for "Section 4.2.5. Post-discharge malaria chemoprevention (PDMC)" of the WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022 (https://zenodo.org/records/6559926, accessed April 2024).

thamine était administrée à des enfants âgés de moins de 12 mois.[31] En 2024, bien que cette chimioprévention ait été recommandée par l'OMS en 2009, seule la Sierra Leone l'avait mise en œuvre à grande échelle. La chimioprévention du paludisme pérenne est actuellement testée dans de nombreux pays, dont le Bénin, le Cameroun, la Côte d'Ivoire et le Mozambique.[32]

En 2022, les orientations de l'OMS ont été mises à jour pour inclure des recommandations concernant le traitement préventif intermittent des enfants d'âge scolaire[33] et la chimioprévention du paludisme post-hospitalisation.[27] Le TPI des enfants d'âge scolaire consiste à administrer un traitement antipaludique complet à intervalles réguliers et a été évalué chez les enfants âgés de 5 à 15 ans. La chimioprévention du paludisme post-hospitalisation consiste à administrer, après la sortie de l'hôpital, un traitement antipaludique complet à intervalles réguliers aux enfants admis à l'hôpital avec une anémie sévère – ces enfants présentant un risque élevé de paludisme grave ou de décès dans les mois suivant leur sortie. Des études visant à évaluer cette approche ont montré une réduction de 77% de la mortalité et de 68% des réadmissions pour paludisme grave au cours de la période d'administration de cette chimioprévention (dont la durée varie de 14 semaines à 3 mois après la sortie de l'hôpital).[34]

Pour prévenir le paludisme chez la femme enceinte, l'OMS recommande l'administration d'un TPI de sulfadoxine-pyriméthamine pendant la grossesse à intervalles mensuels, en commençant le plus tôt possible au cours du deuxième trimestre, l'objectif étant d'administrer au moins 3 doses.[22] En 2023, 35 pays de la Région africaine de l'OMS avaient adopté le TPI pendant la grossesse. En 2022, parmi les 33 pays ayant communiqué leurs données, 42% des femmes enceintes avaient reçu au moins 3 doses de TPI pendant la grossesse, conformément aux recommandations de l'OMS.[9]

En 2021, l'OMS a recommandé le vaccin antipaludique pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez l'enfant. Deux vaccins contre le paludisme sont recommandés. En 2024, le vaccin antipaludique était introduit dans 8 pays et d'autres pays d'endémie palustre prévoient de l'introduire dans les mois à venir.

Diagnostic

Une prise en charge efficace des cas de paludisme requiert un diagnostic rapide et précis de la maladie.[5] Le diagnostic doit être confirmé par une microscopie, un TDR ou un test PCR (amplification en chaîne par polymérase). La détection du parasite palustre par l'examen microscopique d'un frottis sanguin ou d'une goutte épaisse est très sensible et requiert une microscopie fiable et de qualité, qui est rarement disponible. Dans la plupart des milieux et des établissements, les TDR sont couram-

[31] Esu EB et al. Intermittent prevention treatment for malaria in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 17 July 2021. (https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011525.pub3/full, consulté en avril 2024).

[32] The Plus Project: reducing morbidity and mortality due to malaria and anemia in children under 2. Washington (DC): Population Services International (https://www.psi.org/project/plusproject/, consulté en mars 2024).

[33] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 4.2.4. Intermittent preventive treatment of malaria in school-aged children (IPTsc). Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01-Rev.1, consulté en avril 2024).

[34] Phiri K al. Post-discharge malaria chemoprevention in children admitted with severe anaemia in malaria-endemic settings in Africa: a systematic review and meta-analysis. 18 May 2022. Report considered by the WHO/GMP Guidelines Development Group on Malaria Chemoprevention for "Section 4.2.5. Post-discharge malaria chemoprevention (PDMC)" of the WHO Guidelines for malaria, 3 June 2022 (https://zenodo.org/records/6559926, consulté en avril 2024).

detect specific malaria antigens in a finger-prick capillary blood sample. Diagnosis using PCR to detect parasites in blood samples or dried blood spots is primarily used in research settings.

Treatment

Treatment for malaria depends on the species of *Plasmodium*, disease severity and local antimalarial resistance patterns. WHO guidelines for malaria provide recommendations on the use of different antimalarial medicines.[35] The primary objective of treatment is to ensure the rapid and complete elimination of the malaria parasites from the blood to prevent progression to severe disease and death. WHO recommends that uncomplicated *P. falciparum* malaria be treated with ACTs, and severe malaria with intravenous or intramuscular artesunate followed by oral ACTs. Multidrug resistance has emerged in the Greater Mekong subregion of South-East Asia, causing high treatment failure rates for some ACTs. Nevertheless, some other ACTs remain efficacious in these countries. As of 2024, artemisinin partial resistance has been confirmed in 4 African countries; to date there is no confirmed resistance in Africa to lumefantrine, the partner drug in the most commonly used ACT regimen.[9]

Acquired immunity

Natural immunity to malaria is acquired gradually with repeated exposure to *Plasmodium* infection. Immunity is acquired more rapidly against the more severe forms of the disease. With increasing age, there is progressive protection first against severe malaria and mortality, then against uncomplicated malaria and, to a lesser extent, against asymptomatic parasitaemia. In areas of moderate-to-high transmission, malaria mortality rates begin to fall by around 2 years of age, with the incidence of acute febrile malaria falling later in childhood.[36]

Naturally acquired immunity is believed to wane substantially in people who migrate out of a malaria-endemic region and are no longer regularly exposed to malaria infection for a number of years. Furthermore, the use of available preventive interventions can delay the development of naturally acquired immunity, resulting in malaria rebound, which is a period of increased malaria risk after time-limited protection from malaria (i.e. after chemoprevention, vaccination or vector control). Malaria rebound has been shown to occur infrequently and, when present, the extent of malaria rebound has not been shown to outweigh the benefits of malaria interventions.[37]

ment utilisés pour détecter des antigènes palustres spécifiques dans un échantillon de sang capillaire prélevé par piqûre au bout du doigt. Le diagnostic par PCR pour détecter les parasites dans des échantillons de sang ou des taches de sang séché est principalement utilisé dans les établissements de recherche.

Traitement

Le traitement du paludisme dépend de l'espèce de *Plasmodium*, de la gravité de la maladie et des profils de résistance aux médicaments antipaludiques au niveau local. Les lignes directrices de l'OMS sur le paludisme fournissent des recommandations sur l'utilisation de différents produits antipaludiques.[35] Le principal objectif du traitement est d'assurer l'élimination rapide et complète des parasites palustres présents dans le sang pour éviter l'évolution vers une forme grave et le décès. L'OMS recommande de traiter le paludisme à *P. falciparum* non compliqué par une CTA, et le paludisme grave par de l'artésunate administré par voie intraveineuse ou intramusculaire suivie d'une CTA par voie orale. La multirésistance est apparue dans la sous-région du Grand Mékong en Asie du Sud-Est, entraînant des taux élevés d'échec thérapeutique pour certaines CTA. Néanmoins, d'autres CTA restent efficaces dans ces pays. En 2024, une résistance partielle à l'artémisinine était confirmée dans 4 pays africains; à ce jour, en Afrique, il n'y a pas de résistance confirmée à la luméfantrine, le médicament associé dans le schéma de CTA le plus couramment utilisé.[9]

Immunité acquise

L'immunité naturelle contre le paludisme s'acquiert progressivement à la suite d'expositions répétées à l'infection à *Plasmodium*. Elle s'acquiert plus rapidement vis-à-vis des formes graves de la maladie. Avec l'âge, une protection s'établit progressivement, dans un premier temps contre le paludisme grave et la mortalité associée, puis contre le paludisme non compliqué et, dans une moindre mesure, contre la parasitémie asymptomatique. Dans les zones de transmission modérée à élevée, les taux de mortalité due au paludisme commencent à baisser vers l'âge de 2 ans, l'incidence des accès palustres fébriles aigus diminuant plus tard au cours de l'enfance.[36]

L'immunité acquise naturellement semble baisser sensiblement chez les personnes qui quittent une région d'endémie palustre et cessent d'être régulièrement exposées à l'infection pendant plusieurs années. En outre, la mise en œuvre des interventions préventives disponibles peut retarder le développement de l'immunité acquise naturellement, ce qui entraîne un rebond du paludisme, c'est-à-dire une période de risque accru de paludisme après une protection limitée dans le temps (conférée par la chimioprévention, la vaccination ou la lutte antivectorielle). Il a été démontré que le rebond du paludisme est peu fréquent et, lorsqu'il se produit, il n'a pas été prouvé que son ampleur l'emporte sur les avantages apportés par les interventions de lutte contre le paludisme.[37]

[35] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 5.2: Treating malaria. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, accessed April 20234).

[36] Paton RS et al. Malaria infection and severe disease risks in Africa. Science. 2021:373(6557):926–31.

[37] Technical consultation on the malaria rebound phenomenon: report on a virtual meeting, 22–23 March 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.

[35] WHO guidelines for malaria, 16 October 2023. Section 5.2: Treating malaria. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1, consulté en avril 20234).

[36] Paton RS et al. Malaria infection and severe disease risks in Africa. Science. 2021:373(6557):926–31.

[37] Technical consultation on the malaria rebound phenomenon: report on a virtual meeting, 22–23 March 2022. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2022.

Malaria vaccines

Two malaria vaccines, RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M, are WHO-prequalified and recommended for use. Both are pre-erythrocytic vaccines that prevent *P. falciparum* infection in children and subsequent illness and death; they are not designed to interrupt malaria transmission. The recommended malaria vaccines prevent *P. falciparum* malaria, and there is no known cross-protection with other *Plasmodium* species. However, in areas where *P. falciparum* and other *Plasmodium* species, including *P. vivax*, are endemic, the vaccine can provide important protection against *P. falciparum* malaria. A number of additional malaria vaccine candidates are currently in the research pipeline at different stages of clinical development, including vaccines targeting the pre-erythrocytic stage, as the currently recommended vaccines do.[38, 39] More recently, vaccine development efforts have also targeted the blood stage (erythrocytic),[40] sexual-stage antigens for the prevention of human-to-mosquito malaria transmission[41] and other malaria species such as *P. vivax*.[38] New technologies, such as DNA- and mRNA-based vaccines[42–44] and the ongoing development of adjuvants,[45] are being explored for use in malaria vaccines. In 2014, WHO published guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of *P. falciparum*.[46]

Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M are pre-erythrocytic vaccines targeting the central repeat amino acid sequence Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) region of the *P. falciparum* circumsporozoite protein (CSP). Both vaccines

Vaccins antipaludiques

L'OMS a préqualifié deux vaccins antipaludiques, le RTS,S/AS01 et le R21/Matrix-M, dont l'usage est recommandé. Tous deux sont des vaccins dits pré-érythrocytaires qui préviennent l'infection à *P. falciparum* chez l'enfant ainsi que la maladie et le décès associés; ils ne sont pas conçus pour interrompre la transmission du paludisme. Les vaccins antipaludiques recommandés préviennent le paludisme à *P. falciparum* et ne confèrent aucune protection croisée connue contre d'autres espèces de *Plasmodium*. Toutefois, dans les régions où *P. falciparum* et d'autres espèces de *Plasmodium*, y compris *P. vivax*, sont endémiques, le vaccin peut offrir une protection importante contre le paludisme à *P. falciparum*. Un certain nombre d'autres vaccins antipaludiques candidats font actuellement l'objet de travaux de recherche et ont atteint différents stades de développement clinique, notamment des vaccins ciblant le stade pré-érythrocytaire, à l'instar des vaccins actuellement recommandés.[38, 39] Plus récemment, les travaux de mise au point de vaccins ont également ciblé les antigènes des formes sexuées au stade érythrocytaire[40] pour la prévention de la transmission des parasites palustres de l'humain au moustique[41] et d'autres espèces de *Plasmodium* telles que *P. vivax*.[38] De nouvelles technologies, telles que les vaccins à base d'ADN et d'ARNm,[42-44] et le développement d'adjuvants,[45] sont à l'étude pour entrer dans la composition des vaccins antipaludiques. En 2014, l'OMS a publié le document intitulé *Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of Plasmodium falciparum*.[46]

Caractéristiques, composition, dosage, administration et conservation des vaccins

Le RTS,S/AS01 et le R21/Matrix-M sont des vaccins dits pré-érythrocytaires ciblant une région centrale formée d'une répétition de la séquence d'acides aminés Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) sur la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum*. Les

[38] WHO review of malaria vaccine clinical development. Geneva: World Health Organization; 2024 (https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-review-of-malaria-vaccine-clinical-development, accessed February 2024).

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

[40] Minassian AM et al. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. Med. 2021;2(6):701–19.e19. doi:10.1016/j.medj.2021.03.014.

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

[42] Draper SJ et al.Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. Vaccine. 2015;33(52):7433-43.

[43] Safety and immune responses after vaccination with an investigational RNA-based vaccine against malaria. Mainz: BioNTech SE (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581641, accessed March 2024).

[44] A clinical trial to evaluate the safety, efficacy, and immune responses after vaccination with an investigational RNA-based vaccine against malaria. Mainz: BioNTech SE (https://clinicaltrials.gov/study/NCT06069544, accessed March 2024)

[45] Adjuvant development for vaccines and for autoimmune and allergic diseases. Washington (DC): Small Business Innovation Research (SBIR) and Small Business Technology Transfer (STTR); 2020 (https://www.sbir. gov/node/1710229, accessed November 2021).

[46] Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of Plasmodium falciparum. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-third report. Geneva: World Health Organization; 2014: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No.980; https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-malaria-vaccine-annex-3-trs-980, accessed April 2024).

[38] WHO review of malaria vaccine clinical development. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2024 (https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-review-of-malaria-vaccine-clinical-development, consulté en février 2024).

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

[40] Minassian AM et al. Reduced blood-stage malaria growth and immune correlates in humans following RH5 vaccination. Med. 2021;2(6):701–19.e19. doi:10.1016/j.medj.2021.03.014.

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

[42] Draper SJ et al.Recent advances in recombinant protein-based malaria vaccines. Vaccin. 2015;33(52):7433-43.

[43] Safety and immune responses after vaccination with an investigational RNA-based vaccine against malaria. Mainz: BioNTech SE (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581641, consulté en mars 2024).

[44] A clinical trial to evaluate the safety, efficacy, and immune responses after vaccination with an investigational RNA-based vaccine against malaria. Mainz: BioNTech SE (https://clinicaltrials.gov/study/NCT06069544, consulté en mars 2024).

[45] Adjuvant development for vaccines and for autoimmune and allergic diseases. Washington (DC): Small Business Innovation Research (SBIR) and Small Business Technology Transfer (STTR); 2020 (https://www.sbir. gov/node/1710229, consulté en novembre 2021).

[46] Guidelines on the quality, safety and efficacy of recombinant malaria vaccines targeting the pre-erythrocytic and blood stages of Plasmodium falciparum. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixty-third report. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2014: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No.980; https://www.who.int/publications/m/item/recombinant-malaria-vaccine-annex-3-trs-980, consulté en avril 2024).

are recombinant protein virus-like particles formed from a fusion protein comprising the CSP region and hepatitis B virus surface antigen (hBsAg) nanoparticles. This recombinant fusion protein is produced through expression in yeast (*Saccharomyces cerevisiae* for RTS,S and *Hansenula polymorpha* for R21).

The formulation of RTS,S/AS01 comprises 25 µg of RTS,S with the AS01 adjuvant system. This adjuvant system contains the immunomodulatory molecules 3-O-desacyl-f4-monophosphoryl lipid A and a saponin derived from the bark of the *Quillaja saponaria* tree (QS21) together with liposomes. The RTS,S antigen is lyophilized and needs to be reconstituted with the liquid AS01 adjuvant suspension prior to administration. The vaccine is produced as a 2-dose RTS,S powder to be reconstituted with a 2-dose AS01 adjuvant suspension. After reconstitution the total volume is 1 mL (2 doses of 0.5 mL).[47]

R21/Matrix-M comprises 5 µg of R21 and 50 µg of Matrix-M, a saponin-derived adjuvant, and is available as a fully liquid single-vial formulation. Each R21/Matrix-M dose is 0.5 mL, with one-dose and 2-dose vials available.[48]

Neither of the vaccines includes preservative, and vials should therefore be discarded at the end of the vaccination session or within 6 hours after opening, whichever comes first. The vaccines should be stored at 2–8 °C. The shelf-life is 3 years for RTS,S/AS01 and 2 years for R21/Matrix-M. A vaccine vial monitor (VVM Type 14) is on the RTS,S/AS01 reconstitution vial and the R21/Matrix-M vial cap.[47, 48]

Manufacturers' recommended schedules

The manufacturer of RTS,S/AS01 recommends that the first dose of the vaccine is given to children aged from 5 months to 17 months. The first 3 doses should be administered at one-month intervals, with a fourth dose given 18 months after the third dose.[47] The manufacturer of R21/Matrix-M recommends that the first dose of the vaccine is given to children aged from 5 months to 36 months of age. The first 3 doses should be administered at one-month intervals, with a fourth dose given 12 months after the third dose.[48]

Immunogenicity

RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M are highly immunogenic, inducing both high titres of circumsporozoite (CS) antibodies and CS-specific CD4 T-cells. No reliable correlate of protection for malaria has been identified, and data on the relationship between anti-CS titres and protection from clinical malaria in children living in endemic settings are mixed. In the RTS,S/AS01 phase 3 trial, post-vaccination antibody titres were associated with a

deux vaccins contiennent des particules protéiques pseudovirales recombinantes formées à partir d'une protéine de fusion comprenant la région CSP et de nanoparticules de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (hBsAg). Cette protéine de fusion recombinante est produite par expression dans une levure (*Saccharomyces cerevisiae* pour le RTS,S et *Hansenula polymorpha* pour le R21).

Le vaccin RTS,S/AS01 est formulé avec 25µg de RTS,S et le système adjuvant AS01. Ce dernier est constitué de molécules immunomodulatrices de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl-lipide-A et d'une saponine dérivée de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria* (QS21) avec des liposomes. L'antigène RTS,S est lyophilisé et doit être reconstitué avec le système adjuvant AS01 liquide avant l'administration. Ce vaccin est actuellement produit sous la forme d'une poudre de RTS,S (2 doses) à reconstituer avec une suspension de système adjuvant AS01 (2 doses). Après reconstitution, le volume total est de 1 ml (2 doses de 0,5 ml).[47]

Le vaccin R21/Matrix-M contient 5 µg de R21 et 50 µg de Matrix-M, un adjuvant dérivé de la saponine. Sa formulation est entièrement liquide et conditionnée dans un flacon unique monodose ou 2 doses, chaque dose ayant un volume de 0,5 ml.[48]

Aucun de ces vaccins ne contient d'agent conservateur; les flacons doivent donc être jetés à la fin de la séance de vaccination ou au plus tard dans un délai de 6 heures après ouverture. Les vaccins doivent être conservés à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. La durée de conservation est de 3 ans pour le RTS, S/AS01 et de 2 ans pour le R21/Matrix-M. Une pastille de contrôle du vaccin (PCV Type 14) se trouve sur le flacon de reconstitution du RTS,S/AS01 et sur le bouchon du flacon de R21/Matrix-M.[47, 48]

Calendriers vaccinaux recommandés par les fabricants

Le fabricant du RTS,S/AS01 recommande d'administrer la première dose de vaccin aux enfants âgés de 5 à 17 mois. Les 3 premières doses doivent être administrées à un mois d'intervalle, et une quatrième dose doit être administrée 18 mois après la troisième dose.[47] Le fabricant du R21/Matrix-M recommande d'administrer la première dose du vaccin aux enfants âgés de 5 à 36 mois. Les 3 premières doses doivent être administrées à un mois d'intervalle, et une quatrième dose 12 mois après la troisième dose.[48]

Immunogénicité

Le RTS,S/AS01 et le R21/Matrix-M sont hautement immunogènes, induisant à la fois des titres élevés d'anticorps anti-circonsporozoïtes (CS) et de lymphocytes T CD4 spécifiques aux CS. Aucun indicateur fiable de la protection contre le paludisme n'a été identifié, et les données sur la relation entre les titres anti-CS et la protection contre le paludisme clinique chez les enfants vivant dans des zones d'endémie sont disparates. Dans l'essai de phase 3 du RTS,S/AS01, les titres d'anticorps postvac-

[47] Prequalification of Medical Products: Mosquirix. Geneva: World Health Organization (https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/mosquirix, accessed April 2024).

[48] Prequalification of Medical Products: R21 Malaria. Geneva: World Health Organization; 2023 (1-dose vial presentation https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/r21-malaria and 2-dose vial presentation https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/r21-malaria-0, accessed April 2024).

[47] Prequalification of Medical Products: Mosquirix. Genève. Organisation mondiale de la Santé (https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/mosquirix, consulté en avril 2024).

[48] Prequalification of Medical Products: R21 Malaria. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (1-dose vial presentation https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/r21-malaria and 2-dose vial presentation https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/r21-malaria-0, consulté en avril 2024).

lower incidence of malaria in infants aged 6–12 weeks but were not associated with protection against malaria in children aged 5–17 months.[49] In the R21/Matrix-M phase 3 trial, a significantly lower incidence of clinical malaria 12 months after the third dose was observed in the highest compared with the lowest terciles of post-vaccination antibody titres.[50] Even in the trials where a correlation between anti-CS titres and outcomes has been observed, the considerable variation in outcomes remains unexplained, with some children experiencing malaria despite high antibody titres.[49] Measured anti-CS antibody geometric mean titres (GMTs) are highest one month after the third dose; GMTs following the fourth dose were lower than this peak level for RTS,S/AS01 when provided 18 months after the third dose.[51] WHO has established 2 international reference reagents for antimalarial (*P. falciparum* and *P. vivax*) human serum (codes:10/198 and 19/198) to facilitate comparison of immunological data across studies in malaria vaccine development.[52, 53]

Vaccine efficacy

A pivotal phase 3 trial evaluated the efficacy of 3 or 4 doses of RTS,S/AS01 in 8922 children aged 5–17 months and 6537 children aged 6–12 weeks at the time of the first dose in an "age-based" vaccination approach. There were 11 trial sites in 7 countries across a broad range of transmission settings, including one highly seasonal setting. Among the older children, in the 12 months following administration of the first 3 doses, vaccine efficacy against clinical malaria (uncomplicated and severe) was 51% (95% CI 47–55) and against severe malaria was 45% (95% CI 22–60). Over a median of 46 months follow-up after the third dose, in children aged 5–17 months who received a fourth dose 18 months after the third dose, vaccine efficacy against clinical malaria was 39% (95% CI 34–43) and against severe malaria was 29% (95% CI 6–46) (per protocol analyses).[16] Over the same period, the vaccine reduced severe malarial anaemia by 61% (95% CI 27–81) and the need for blood transfusions by 29% (95% CI 4–47). Vaccine efficacy against malaria-related hospitalization was 37%

cination étaient associés à une incidence plus faible de paludisme chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, mais n'étaient pas associés à une protection contre le paludisme chez les enfants âgés de 5 à 17 mois.[49] Dans l'essai de phase 3 du R21/Matrix-M, une incidence significativement plus faible du paludisme clinique 12 mois après la troisième dose a été observée dans les terciles les plus élevés des titres d'anticorps postvaccination par rapport aux terciles les plus faibles.[50] Même dans les essais où une corrélation entre les titres anti-CS et les résultats a été observée, on ne parvient pas à expliquer pourquoi les résultats varient considérablement, certains enfants contractant le paludisme malgré des titres d'anticorps élevés.[49] Les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps anti-CS mesurés culminent un mois après la troisième dose; les MGT suivant la quatrième dose étaient inférieures à ce niveau maximal pour le RTS,S/AS01 lorsque cette dose était administrée 18 mois après la troisième dose.[51] L'OMS a établi 2 réactifs de référence internationaux pour le sérum humain antipaludique (*P. falciparum* et *P. vivax*; codes 10/198 et 19/198) afin de faciliter la comparaison des données immunologiques issues des différentes études menées dans le cadre de la mise au point de vaccins antipaludiques.[52, 53]

Efficacité dans le cadre des essais cliniques

Un essai pivot de phase 3 a évalué l'efficacité de 3 ou 4 doses de RTS,S/AS01 chez 8922 enfants âgés de 5 à 17 mois et 6537 enfants âgés de 6 à 12 semaines au moment de la première dose, suivant une approche de vaccination basée sur l'âge. Cet essai a été mené sur 11 sites dans 7 pays couvrant un large éventail de contextes de transmission, y compris une zone de transmission fortement saisonnière. Parmi les enfants plus âgés, dans les 12 mois suivant l'administration des 3 premières doses, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique (non compliqué et grave) s'établissait à 51% (IC à 95% = [47;55]) et contre le paludisme grave à 45% (IC à 95% = [22;60]). Sur une période médiane de 46 mois de suivi après la troisième dose, chez les enfants âgés de 5-17 mois ayant reçu une quatrième dose 18 mois après la troisième dose, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique était de 39% (IC à 95% = [34;43]) et contre le paludisme grave de 29% (IC à 95% = [6;46]) (analyses per protocole).[16] Au cours de cette même période, le vaccin a réduit l'anémie palustre sévère de 61% (IC 95% = [27;81]) et la nécessité de transfusions sanguines de 29% (IC à 95% = [4;47]). L'efficacité du vaccin contre l'hospitalisation liée

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

[50] Datoo MS et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10426):533–44.

[51] Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Geneva: World Health Organization (https://zenodo.org/records/6394605, accessed April 2024).

[52] Bryan D et al. International collaborative study to evaluate and establish the 1st WHO Reference Reagent for anti-malaria (Plasmodium falciparum) human serum. Document WHO/BS/2014.2235, submitted to the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 25 October 2014. Geneva: World Health Organization; 2014 (https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2014.2235, accessed April 2024).

[53] Olomu C al. Collaborative study to evaluate the proposed World Health Organization Reference Reagent for Anti-Malaria (Plasmodium vivax) human plasma. Document WHO/BS/2020.2382, submitted to the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24–28 August 2020. Geneva: World Health Organization (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who--ref-reagent-for-anti-malaria-(plasmodium-vivax)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4 , accessed April 2024).

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

[50] Datoo MS et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10426):533–44.

[51] Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Genève. Organisation mondiale de la Santé (https://zenodo.org/records/6394605, consulté en avril 2024).

[52] Bryan D et al. International collaborative study to evaluate and establish the 1st WHO Reference Reagent for anti-malaria (Plasmodium falciparum) human serum. Document WHO/BS/2014.2235, submitted to the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 25 October 2014. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2014 (https://www.who.int/publications/m/item/WHO-BS-2014.2235, consulté en avril 2024).

[53] Olomu C al. Collaborative study to evaluate the proposed World Health Organization Reference Reagent for Anti-Malaria (*Plasmodium vivax*) human plasma. Document WHO/BS/2020.2382, submitted to the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 24–28 August 2020. Genève. Organisation mondiale de la Santé (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/ecbs/reference-materials/2020/bs-2020-2382-first-who--ref-reagent-for-anti-malaria-(plasmodium-vivax)-plasma.pdf?sfvrsn=accb4d2c_4 , consulté en avril 2024).

(95% CI 24–49) during the 4-year follow-up period.[51] Among children 5–17 months of age who were randomized to a 3-dose schedule, vaccine efficacy during 46 months of follow-up was 28% (95% CI 23–33) against clinical malaria and 1.1% (95% CI –23 to 21) against severe malaria (per protocol analyses).[16, 51] The number of clinical malaria cases averted during the 4-year follow-up period was 1774 (95% CI 1387–2186) per 1000 among children who received 4 vaccine doses and 1363 (95% CI 995–1797) per 1000 among children who received 3 vaccine doses.[16] The largest numbers of cases averted per 1000 vaccinees were at sites with the greatest disease burden, reaching more than 6500 cases averted per 1000 children vaccinated with 4 doses.[16] Determinants of vaccine efficacy were explored in a multivariate model; neither ITN use [incident rate ratio 1.07 (95% CI 0.96–1.19)] nor IRS use [IRR 0.98 (95% CI 0.74–1.29)] affected vaccine efficacy.[49]

A subset of children aged 5–17 months at first vaccination (1739 total) from 3 of the 11 RTS,S/AS01 phase 3 trial sites were followed for an additional 3 years (7 years in total) in an open-label extension study.[54] Transmission intensity in the 3 sites ranged from low transmission (Kilifi, Kenya) to high perennial and highly seasonal transmission (Kombewa, Kenya and Nanoro, Burkina Faso, respectively). Although there was no significant efficacy against severe malaria during the additional 3 years, the natural decrease in risk of severe malaria with age meant that the benefits documented in the first 4 years of follow-up were still evident at the end of the 7 years (vaccine efficacy against severe malaria during the entire 7-year period for the 4-dose group was 37% (95% CI 15–53; *P*=0.0028), and for the 3-dose group 10% (95% CI –18 to 32; P=0.44)). During the same 7-year period, vaccine efficacy against clinical malaria was 24% (95% CI 16–31, *P*<0.0001) for the 4-dose group and 19% (95% CI 11–27; *P*<0.0001) for the 3-dose group. Thus, children who received 3 or 4 doses of RTS,S/AS01 benefited for at least 7 years after vaccination and did not have an excess risk of clinical or severe malaria.

In Nanoro, Burkina Faso, one of the 11 phase 3 sites and an area of highly seasonal malaria transmission, more cases of clinical malaria were observed during the extended 3-year follow-up period in RTS,S/AS01 recipients than in the control group (4-dose vaccine efficacy –30% (95% CI –60 to –6), *P*= 0.011; 3-dose vaccine efficacy –26% (95% CI –56 to –20, *P*=0.034). However, there was still an overall benefit of vaccination during the entire 7-year follow-up period for children who received 4 doses; vaccine efficacy was 14% (95% CI 3–23; *P*=0.012) among children who received 4 doses and 7% (95% CI –4 to 18; *P*=0.21) for 3 doses.[54]

au paludisme était de 37% (IC à 95% = [24;49]) au cours de la période de suivi de 4 ans.[51] Chez les enfants âgés de 5-17 mois répartis au hasard pour recevoir un schéma à 3 doses, l'efficacité du vaccin au cours des 46 mois de suivi était de 28% (IC à 95% = [23;33]) contre le paludisme clinique et de 1,1% (IC à 95% = [-23;21]) contre le paludisme grave (analyses per protocole).[16, 51] Le nombre de cas de paludisme clinique évités au cours de cette même période était de 1774 (IC à 95% = [1387;2186]) pour 1000 chez les enfants ayant reçu 4 doses de vaccin et de 1363 (IC à 95% = [995;1797]) pour 1000 chez ceux qui avaient reçu 3 doses de vaccin.[16] Le plus grand nombre de cas évités pour 1000 enfants vaccinés intéressait les sites où la charge de morbidité était la plus élevée, atteignant plus de 6500 cas évités pour 1000 enfants vaccinés avec 4 doses.[16] Les déterminants de l'efficacité du vaccin ont été étudiés au moyen d'un modèle multivarié, qui a établi que ni l'utilisation de MII (ratio des taux d'incidence [RTI]: 1,07; IC à 95% = [0,96;1,19]) ni la PIH (RTI: 0,98; IC à 95% = [0,74;1,29]) n'ont affecté l'efficacité du vaccin.[49]

Un sous-ensemble d'enfants âgés de 5-17 mois au moment de la première vaccination (1739 au total) provenant de 3 des 11 sites de l'essai de phase 3 du RTS,S/AS01 a été suivi pendant 3 années supplémentaires (7 ans au total) dans le cadre d'une étude d'extension ouverte.[54] L'intensité de la transmission variait selon le site, allant d'une faible transmission (Kilifi, Kenya) à une forte transmission pérenne (Kombewa, Kenya) et une transmission fortement saisonnière (Nanoro, Burkina Faso). Même si l'on n'a pas constaté d'efficacité significative contre le paludisme grave au cours des 3 années supplémentaires, la diminution naturelle du risque de paludisme grave avec l'âge signifie que les avantages documentés au cours des 4 premières années de suivi étaient encore visibles à la fin de la période de 7 ans (l'efficacité du vaccin contre le paludisme grave sur l'ensemble de la période de 7 ans pour le groupe ayant reçu 4 doses était de 37% (IC à 95% = [15;53]; *P* = 0,0028), et pour le groupe ayant reçu 3 doses de 10% (IC à 95% = [-18;32]; *P* = 0,44). Sur cette période de 7 ans, l'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique était de 24% (IC à 95% = [16;31]; *P*<0,0001) pour le groupe ayant reçu 4 doses et de 19% (IC à 95% = [11;27]; *P*<0,0001) pour le groupe ayant reçu 3 doses. Ainsi, les enfants qui ont reçu 3 ou 4 doses de RTS,S/AS01 en ont conservé les bénéfices pendant au moins 7 ans après la vaccination et n'ont pas eu d'excès de risque de paludisme clinique ou grave.

À Nanoro (Burkina Faso), l'un des 11 sites choisis pour l'essai de phase 3 et qui est une zone de transmission fortement saisonnière du paludisme, on a observé davantage de cas de paludisme clinique au cours de la période de suivi prolongée de 3 ans dans le groupe ayant reçu le RTS,S/AS01, par rapport au groupe témoin (efficacité après 4 doses de vaccin: -30%; IC à 95% = [-60;-6]; *P* = 0,011; efficacité après 3 doses de vaccin: -26%; IC à 95% = [-56;-20]; *P* = 0,034). Cependant, les enfants qui avaient reçu 4 doses ont conservé un bénéfice global de la vaccination pendant toute la période de suivi de 7 ans; l'efficacité du vaccin était de 14% (IC à 95% = [3;23]; *P* = 0,012) dans le groupe 4 doses et de 7% (IC à 95% = [-4;18]; *P* = 0,21) dans le groupe 3 doses.[54]

[54] Tinto H et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(8):821–32.

[54] Tinto H et al. Long-term incidence of severe malaria following RTS,S/AS01 vaccination in children and infants in Africa: an open-label 3-year extension study of a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(8):821–32.

A separate trial of RTS,S/AS01 took advantage of the vaccine's high initial efficacy to protect children living in settings in Burkina Faso and Mali with an intense malaria transmission season of 4–5 months. An initial 6861 children were recruited to evaluate a "seasonal" vaccination approach of up to a total of 7 vaccine doses; 3 doses were given at monthly intervals and subsequent annual single doses (up to 4 doses total) were provided with or without SMC, just prior to the high transmission season, during a 5-year follow-up period.[55, 56] The vaccine was non-inferior to SMC [hazard ratio comparing RTS,S/AS01 with SMC was 0.92 (95% CI 0.84–1.01) which excluded the prespecified non-inferiority margin of 1.20]. Additionally, the protective efficacy of the vaccine combined with SMC was significantly better than SMC alone, preventing 72% (95% CI 64–78) of clinical malaria cases during a 1-year follow-up period. During a 3-year follow-up period (5 doses total), protective efficacy of the vaccine with SMC compared with SMC alone was 63% (95% CI 58–67) against clinical malaria, 71% (95% CI 42–85) against hospital admission with severe malaria and 73% (95% CI 3–92) against death from malaria.[55] Results were similar during 5-year follow-up (7 doses total); protective efficacy was 58% (95% CI 53–62) against clinical malaria, 67% (95% CI 40–81) against hospital admission with severe malaria and 67% (95% CI –3 to 89) against death from malaria.[56]

The efficacy of a 4-dose schedule of R21/Matrix-M was evaluated in a multi-centre phase 3 trial in 4878 children aged 5–36 months at first vaccination.[50] The trial was conducted in 5 study sites in East and West Africa. The vaccine was administered using a seasonal approach at 2 study sites with highly seasonal malaria transmission (Bougouni, Mali and Nanoro, Burkina Faso) with 3 doses given at monthly intervals just prior to the malaria transmission season and a fourth dose given 12 months after dose 3, just prior to the subsequent high-transmission season. SMC was administered through door-to-door campaigns during the peak transmission season by the government according to national guidelines. The vaccine was provided using an age-based approach in 3 sites, with 3 monthly doses given upon enrolment and a fourth dose given 12 months after dose 3. Two of these sites, located in East Africa, have low-to-moderate malaria transmission (Bagamoyo, United Republic of Tanzania and Kilifi, Kenya) and the third, in West Africa, has highly seasonal moderate transmission (Dandé, Burkina Faso). In Dandé, SMC was provided according to national guidelines.[50]

When the vaccine was administered using a seasonal approach, R21/Matrix-M prevented 75% (95% CI 71–78) of clinical malaria cases during the 12-month period following the administration of 3 doses. When given

Un autre essai visant à évaluer le RTS,S/AS01 a tiré parti de la grande efficacité initiale du vaccin pour protéger les enfants vivant dans des zones du Burkina Faso et du Mali où la transmission saisonnière du paludisme est intense pendant 4 à 5 mois. Dans un premier temps, 6861 enfants ont été recrutés en vue d'évaluer une approche de vaccination «saisonnière» qui prévoyait jusqu'à 7 doses de vaccin pour chaque enfant; 3 doses ont été administrées à des intervalles mensuels, puis les doses ultérieures (jusqu'à 4 doses au total) ont été administrées annuellement avec ou sans CPS, juste avant la saison de forte transmission, pendant une période de suivi de 5 ans.[55, 56] Le vaccin n'était pas inférieur à la CPS (le rapport de risques comparant le RTS,S/AS01 à la CPS était de 0,92; IC à 95% = [0,84;1,01], ce qui excluait la marge de non-infériorité prédéfinie de 1,20). De plus, l'efficacité de la protection conférée par le vaccin associé à la CPS était significativement meilleure que celle de la CPS seule, prévenant 72% (IC à 95% = [64;78]) des cas de paludisme clinique au cours d'une période de suivi d'un an. Au cours d'une période de suivi de 3 ans (5 doses au total), l'efficacité du vaccin associé à la CPS par rapport à la CPS seule était de 63% (IC à 95% = [58;67]) contre le paludisme clinique, de 71% (IC à 95% = [42;85]) contre l'hospitalisation pour paludisme grave et de 73% (IC à 95% = [3;92]) contre le décès dû au paludisme.[55] Les résultats étaient comparables au cours du suivi de 5 ans (7 doses au total): l'efficacité était de 58% (IC à 95% = [53;62]) contre le paludisme clinique, de 67% (IC à 95% = [40;81]) contre l'hospitalisation pour paludisme grave et de 67% (IC à 95% = [-3;89]) contre le décès dû au paludisme.[56]

L'efficacité d'un schéma vaccinal à 4 doses de R21/Matrix-M a été évaluée dans le cadre d'un essai multicentrique de phase 3 portant sur 4878 enfants âgés de 5-36 mois au moment de la première vaccination.[50] L'essai a été mené dans 5 sites en Afrique de l'Est et de l'Ouest. Le vaccin a été administré selon une approche saisonnière dans 2 sites où la transmission du paludisme est fortement saisonnière (Bougouni, Mali et Nanoro, Burkina Faso): 3 doses ont été administrées à intervalles mensuels juste avant la saison de transmission palustre et une quatrième dose a été administrée 12 mois après la troisième dose, juste avant la saison de forte transmission suivante. La CPS a été administrée par les autorités publiques dans le cadre de campagnes porte-à-porte pendant le pic de transmission, conformément aux directives nationales. Le vaccin a été administré selon une approche basée sur l'âge dans 3 sites, avec 3 doses mensuelles administrées lors du recrutement dans l'essai et une quatrième dose administrée 12 mois après la troisième dose. Dans 2 de ces sites, situés en Afrique de l'Est, la transmission palustre est modérée (Bagamoyo, République-Unie de Tanzanie et Kilifi, Kenya); dans le troisième site, situé en Afrique de l'Ouest, la transmission est modérée mais fortement saisonnière (Dandé, Burkina Faso). À Dandé, la CPS a été administrée conformément aux directives nationales.[50]

Lorsqu'il était administré selon une approche saisonnière, le vaccin R21/Matrix-M a prévenu 75% (IC à 95% = [71;78]) des cas de paludisme clinique au cours de la période de 12 mois suivant l'administration de 3 doses. Lorsqu'il était administré

[55] Chandramohan D et al.Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. N Engl J Med. 2021;385(11):1005–17.

[56] Dicko AD et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;24(1):75–86.

[55] Chandramohan D et al.Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. N Engl J Med. 2021;385(11):1005–17.

[56] Dicko AD et al. Seasonal vaccination with RTS,S/AS01E vaccine with or without seasonal malaria chemoprevention in children up to the age of 5 years in Burkina Faso and Mali: a double-blind, randomized, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;24(1):75–86.

using an age-based approach in areas of low-to-moderate transmission, R21/Matrix-M reduced clinical malaria cases by 66% (95% CI 56–73) during the 12 months following the third dose (per protocol analyses).[57]

There was a small number of severe disease events in the R21/Matrix-M clinical trial, and the trial was not powered to enable conclusions to be made on the vaccine efficacy against the secondary endpoints of severe malaria, hospitalized malaria or mortality.[57] The R21/Matrix-M phase 3 trial did not include settings with high perennial malaria transmission and did not evaluate the efficacy of a 3-dose schedule.

Duration of protection

When RTS,S/AS01 was provided in an age-based approach across a range of malaria endemicities, and with the fourth dose given 18 months after the third dose, vaccine efficacy during the first 6 months following completion of the initial 3 doses was 68%, and efficacy waned over time.[49, 58] During the 6 months after the fourth dose, vaccine efficacy was 43%; thus, although the fourth dose extended the period of protection, it did not restore efficacy to the level seen after the first 3 doses. Vaccine efficacy against clinical malaria remained positive during 48 months of follow-up and during the extended follow-up of 7 years for children who received 3 or 4 doses of the vaccine, while efficacy against severe malaria remained positive for children who received the 4-dose regimen, but not for those who received the 3-dose regimen.[54] It should be noted that, in areas of moderate and high transmission, the period of highest risk for severe malaria is during the first few years of life, when the vaccine provides greatest protection.

When R21/Matrix-M was provided in an age-based approach, with the fourth dose given 12 months after dose 3, vaccine efficacy was 77% and 68% during the one- to 3-month period and the 4- to 6-month period after the third dose, respectively (modified per protocol analyses). Minimal additional waning occurred during the subsequent 6 months. Vaccine efficacy during the 6-month period after the fourth dose was 56% (per protocol analyses).[57]

Effectiveness

Data on the effectiveness of RTS,S/AS01 were generated through evaluation of large pilot phased introductions via the routine immunization systems in parts of Ghana, Kenya and Malawi between 2019 and 2023. In each country, the pilot areas had an annual birth cohort of approximately 120 000 children. During the 46 months of pilot implementation, pooled data across the 3 countries showed a vaccine-attributable reduction in all-cause mortality (excluding injury) of 13% (95% CI 3–22%), a reduction in severe malaria hospitalizations

selon une approche basée sur l'âge dans les zones de transmission faible à modérée, le R21/Matrix-M a réduit les cas de paludisme clinique de 66% (IC à 95% = [56;73]) au cours des 12 mois suivant la troisième dose (analyses per protocole).[57]

Un petit nombre de manifestations palustres sévères ont été observées dans l'essai clinique du R21/Matrix-M; toutefois, l'essai n'avait pas la puissance nécessaire pour permettre de tirer des conclusions sur l'efficacité du vaccin par rapport aux critères d'évaluation secondaires que sont le paludisme grave, l'hospitalisation pour paludisme ou le décès dû au paludisme.[57] L'essai de phase 3 du R21/Matrix-M n'a pas porté sur des contextes de forte transmission pérenne du paludisme et n'a pas évalué l'efficacité d'un schéma à 3 doses.

Durée de la protection

Lorsque le RTS,S/AS01 était administré selon une approche basée sur l'âge dans différents contextes d'endémicité palustre, et que la quatrième dose était administrée 18 mois après la troisième dose, l'efficacité du vaccin au cours des 6 premiers mois suivant l'achèvement du schéma vaccinal initial de 3 doses était de 68%, puis diminuait au fil du temps.[49, 58] Au cours des 6 mois suivant la quatrième dose, l'efficacité du vaccin était de 43%; ainsi, bien que la quatrième dose ait prolongé la période de protection, elle n'a pas rétabli l'efficacité au niveau observé après la série initiale de 3 doses. L'efficacité du vaccin contre le paludisme clinique est restée positive pendant les 48 mois de suivi initial et pendant le suivi prolongé de 7 ans chez les enfants qui avaient reçu 3 ou 4 doses de vaccin, tandis que l'efficacité contre le paludisme grave est restée positive chez les enfants qui avaient reçu le schéma à 4 doses, mais pas pour ceux qui avaient reçu le schéma à 3 doses.[54] Il convient de noter que, dans les zones de transmission modérée et élevée, la période où le risque de paludisme grave est le plus élevé correspond aux premières années de la vie, lorsque le vaccin offre la meilleure protection.

Lorsque le R21/Matrix-M était administré selon une approche basée sur l'âge, la quatrième dose étant administrée 12 mois après la troisième dose, l'efficacité du vaccin était de 77% et 68% au cours de la période de 1-3 mois et de 4-6 mois après la troisième dose, respectivement (analyses per protocole modifiées). Une baisse supplémentaire minime a été observée au cours des 6 mois suivants. L'efficacité du vaccin au cours de la période de 6 mois suivant la quatrième dose était de 56% (analyses per protocole).[57]

Efficacité en population

Les données d'efficacité en population du RTS,S/AS01 sont issues de l'évaluation d'une vaste introduction pilote échelonnée assurée par les systèmes de vaccination systématique dans des régions du Ghana, du Kenya et du Malawi entre 2019 et 2023. Dans chaque pays, les zones pilotes comptaient une cohorte de naissance annuelle d'environ 120 000 enfants. Au cours des 46 mois de mise en œuvre du projet pilote, les données groupées des 3 pays ont montré une réduction attribuable au vaccin de la mortalité toutes causes confondues (à l'exclusion des blessures) de 13% (IC à 95% = [3;22]), une réduc-

[57] Full evidence report on the R21/Matrix-M malaria vaccine. Geneva: World Health Organization (https://zenodo.org/records/10908560, accessed April 2024).

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

[57] Full evidence report on the R21/Matrix-M malaria vaccine. Genève. Organisation mondiale de la Santé (https://zenodo.org/records/10908560, consulté en avril 2024).

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

of 22% (95% CI 3–36%) and a reduction in hospitalization with malarial parasitaemia or antigenaemia of 17% (95% CI 5–27%) in children age-eligible for vaccination. These measurements of impact took place during a period of vaccine scale-up, when approximately 63–75% of age-eligible children had received at least 3 vaccine doses and 33–54% had received 4 doses.[59]

Household surveys conducted in the pilot areas showed that RTS,S/AS01 vaccine uptake was equitable by sex and socioeconomic status and had no negative effect on the uptake of other childhood vaccinations, ITN use, or health-seeking behaviour for febrile illness. Introduction of RTS,S/AS01 extended the reach of malaria prevention tools; across the 3 countries, more than two-thirds of the children who reportedly did not sleep under an ITN received at least their first dose of RTS,S/AS01. Overall, vaccine introduction increased the proportion of children who were reached with one or more malaria prevention tools (ITN or RTS,S/AS01) to over 90%.[59]

Vaccine safety

On the basis of clinical trial data and pilot evaluation, the most serious adverse reaction associated with RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M is febrile seizures within 7 days (but mainly within 2–3 days) post-vaccination, with an attributable risk of 2.5 per 1000 doses of RTS,S/AS01 administered[16, 60] and 1 per 2800 doses of R21/Matrix-M administered.[57] The seizures resolved without long-term consequences.[51, 57] The most commonly reported adverse reactions were fever (27% for RTS,S/AS01 and 38% for R21/Matrix-M), followed less frequently by irritability, and injection site reactions such as pain and swelling.[51, 57]

Three safety signals were identified in the RTS,S/AS01 pivotal phase 3 trial.[61] These safety signals were rigorously monitored prospectively as part of the pilot evaluations in Ghana, Kenya and Malawi. The safety signals were not found to be associated with vaccination, supporting the conclusion that they were chance findings.[62] A statistically non-significant imbalance in deaths was observed in the R21/Matrix-M phase 3 trial; no deaths were assessed as being related to vaccination.[57]

tion des hospitalisations pour paludisme grave de 22% (IC à 95% = [3;36]) et une réduction des hospitalisations pour parasitémie ou antigénémie palustres de 17% (IC à 95% = [5;27]) chez les enfants d'âge éligible à la vaccination. Ces mesures d'impact ont été effectuées pendant une période d'intensification de la vaccination, lorsque 63% à 75% des enfants d'âge éligible avaient reçu au moins 3 doses de vaccin et 33% à 54% avaient reçu 4 doses.[59]

Des enquêtes auprès des ménages menées dans les zones pilotes ont montré que l'adoption du vaccin RTS,S/AS01 était équitablement répartie selon le sexe et le statut socio-économique et n'a eu aucun effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, sur l'utilisation de MII ou sur la propension à consulter en cas de maladie fébrile. L'introduction du RTS,S/AS01 a permis d'étendre la portée des outils de prévention du paludisme; dans les 3 pays, plus des deux tiers des enfants qui ne dormaient pas sous une MII ont reçu au moins leur première dose de RTS,S/AS01. Globalement, l'introduction du vaccin a porté à plus de 90% la proportion d'enfants bénéficiant d'un ou plusieurs outils de prévention du paludisme (MII ou RTS,S/AS01).[59]

Sécurité des vaccins

Sur la base des données des essais cliniques et de l'évaluation pilote, la réaction indésirable la plus grave associée au RTS,S/AS01 et au R21/Matrix-M était des convulsions fébriles survenant dans les 7 jours (mais principalement dans les 2-3 jours) suivant la vaccination, avec un risque attribuable de 2,5 pour 1000 doses de RTS,S/AS01 administrées[16, 60] et de 1 pour 2800 doses de R21/Matrix-M administrées.[57] Ces convulsions disparaissaient sans conséquences à long terme.[51, 57] Les réactions indésirables les plus fréquemment signalées étaient la fièvre (27% pour le RTS,S/AS01 et 38% pour le R21/Matrix-M), suivie à une moindre fréquence par l'irritabilité et les réactions au point d'injection telles que la douleur et l'œdème.[51, 57]

Trois signaux de sécurité ont été identifiés dans l'essai pivot de phase 3 du RTS,S/AS01.[61] Ils ont fait l'objet d'une surveillance prospective rigoureuse dans le cadre des évaluations pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi. Les signaux de sécurité n'étaient pas associés à la vaccination et ont été considérés comme des événements fortuits.[62] Une disparité des décès, statistiquement non significative, a été observée dans l'essai de phase 3 du R21/Matrix-M; aucun décès n'a été jugé lié à la vaccination.[57]

[59] Milligan P, Fogelson A. Statistical report on the results of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Pilot Evaluation 46 months after the vaccine was introduced (4 February 2024). Geneva: World Health Organization (https://zenodo.org/records/10992015, accessed April 2024).

[60] Guerra Mendoza Y et al. Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(10):2386–98.

[61] Background paper on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Prepared by the Joint Technical Expert Group on Malaria Vaccines (JTEG) and the WHO Secretariat, September 2015. (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2015/7_session_malaria/Oct2015_session7_malaria%20vaccines.pdf, accessed April 2024).

[62] Asante KP et al. Feasibility, safety, and impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine when implemented through national immunisation programmes: evaluation of cluster-randomised introduction of the vaccine in Ghana, Kenya, and Malawi. Lancet. 4 April 2024. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00004-7.

[59] Milligan P, Fogelson A. Statistical report on the results of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Pilot Evaluation 46 months after the vaccine was introduced (4 February 2024). Genève. Organisation mondiale de la Santé (https://zenodo.org/records/10992015, consulté en avril 2024).

[60] Guerra Mendoza Y et al. Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(10):2386–98.

[61] Background paper on the RTS,S/AS01 malaria vaccine. Prepared by the Joint Technical Expert Group on Malaria Vaccines (JTEG) and the WHO Secretariat, September 2015. (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2015/7_session_malaria/Oct2015_session7_malaria%20vaccines.pdf, consulté en avril 2024).

[62] Asante KP et al. Feasibility, safety, and impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine when implemented through national immunisation programmes: evaluation of cluster-randomised introduction of the vaccine in Ghana, Kenya, and Malawi. Lancet. 4 April 2024. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00004-7.

Contraindications

The only contraindication to the use of RTS,S/AS01 or R21/Matrix M vaccines is hypersensitivity to a previous dose of malaria vaccine or hepatitis B vaccines or to any of the vaccine components.[47, 48]

Alternative schedules, fractional or reduced-dose schedules

To date, efficacy has been demonstrated for a total of 7 seasonally targeted doses of RTS,S/AS01 over 5 high-transmission seasons, given as 3 monthly doses followed by annual doses just prior to the subsequent 4 high-transmission seasons.[55, 56] Efficacy has also been demonstrated for 4 seasonally targeted doses of R21/Matrix-M over 2 high-transmission seasons.[50]

A clinical trial explored alternative vaccine schedules for RTS,S/AS01, including the use of a fractional third and fourth dose to increase vaccine efficacy or for dose-sparing.[63, 64] The trial did not show superiority of the fractional dose schedules over the full dose schedules, although all regimens demonstrated statistically significant vaccine efficacy against clinical malaria when compared with the comparator arm (rabies vaccine).[63, 64]

The value of the fourth dose is being further evaluated with RTS,S/AS01 as part of the pilot evaluations in Ghana, Kenya and Malawi and in an ongoing case-control study (NCT05041556).[65] Results will be available in late 2024.

Co-administration

RTS,S/AS01 given in conjunction with routine childhood vaccines has been evaluated in several trials.[66, 67] Non-inferiority criteria were met for all monovalent and combination vaccines given concomitantly with RTS,S/AS01 – including diphtheria, tetanus, whole cell pertussis, acellular pertussis, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, oral poliovirus, measles, rubella, yellow fever, rotavirus and pneumococcal conjugate vaccines.[47] A study is currently underway to assess the safety and immunogenicity of R21/Matrix-M co-administered with yellow fever and measles-rubella vaccine and pentavalent (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus*

Contre-indications

La seule contre-indication à l'utilisation des vaccins RTS, S/AS01 ou R21/Matrix-M est l'hypersensibilité à une précédente dose de vaccin antipaludique ou de vaccin anti-hépatite B, ou à l'un des composants des vaccins.[47, 48]

Autres schémas vaccinaux, schémas à doses fractionnées ou réduites

À ce jour, l'efficacité du RTS,S/AS01 a été démontrée pour 7 doses saisonnières ciblées administrées au cours de 5 saisons de forte transmission, à raison de 3 doses mensuelles suivies de doses annuelles juste avant les 4 saisons ultérieures de forte transmission.[55, 56] L'efficacité du R21/Matrix-M a également été démontrée pour 4 doses saisonnières ciblées administrées au cours de 2 saisons de forte transmission.[50]

Un essai clinique visant à évaluer d'autres schémas vaccinaux pour le RTS,S/AS01, notamment l'administration d'une troisième et d'une quatrième dose fractionnée pour augmenter l'efficacité vaccinale ou pour économiser des doses a également été mené.[63, 64] Cet essai n'a pas montré la supériorité des schémas à doses fractionnées par rapport aux schémas à doses complètes, bien que tous les schémas thérapeutiques aient démontré une efficacité vaccinale statistiquement significative contre le paludisme clinique par rapport au groupe de comparaison (vaccin antirabique).[63, 64]

La valeur de la quatrième dose de RTS,S/AS01 fait l'objet d'une étude plus approfondie dans le cadre des évaluations pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi et d'une étude cas-témoins en cours (NCT05041556).[65] Les résultats seront disponibles à la fin de 2024.

Coadministration

L'administration concomitante du RTS,S/AS01 avec les vaccins pédiatriques de routine a été évalué dans plusieurs essais.[66, 67] Les critères de non-infériorité ont été remplis pour tous les vaccins monovalents et combinés suivants administrés en même temps que le RTS,S/AS01: antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux à cellules entières, anticoquelucheux acellulaire, anti-hépatite B, anti-*Haemophilus* influenzae de type b, antipoliomyélitique oral, antirougeoleux, antirubéoleux, antiamarile, antirotavirus et antipneumococcique conjugué.[47] Une étude est en cours pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du R21/Matrix-M administré de manière concomitante avec les vaccins antiamarile, antirougeoleux-antirubéoleux, pentavalent (diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B et *Haemophilus*

[63] Samuels AM et al. Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine administered according to different full, fractional, and delayed third or fourth dose regimens in children aged 5–17 months in Ghana and Kenya: an open-label, phase 2b, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis. 2022;22(9):1329–42.

[64] Westercamp N et al. Could less be more? Accounting for fractional-dose regimens and different number of vaccines doses when measuring the impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine. JID, 4 March 2024. https://doi.org/10.1093/infdis/jiae075.

[65] Strengthening the evidence for policy on the RTS,S/AS01 malaria vaccine (MVPE-CC). Kintampo Health Research Centre, Ghana (https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041556, accessed March 2024).

[66] 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):741–9.

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

[63] Samuels AM et al. Efficacy of RTS,S/AS01E malaria vaccine administered according to different full, fractional, and delayed third or fourth dose regimens in children aged 5–17 months in Ghana and Kenya: an open-label, phase 2b, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis. 2022;22(9):1329–42.

[64] Westercamp N et al. Could less be more? Accounting for fractional-dose regimens and different number of vaccines doses when measuring the impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine. JID, 4 March 2024. https://doi.org/10.1093/infdis/jiae075.

[65] Strengthening the evidence for policy on the RTS,S/AS01 malaria vaccine (MVPE-CC). Kintampo Health Research Centre, Ghana (https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05041556, consulté en mars 2024).

[66] 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):741–9.

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

influenzae type b), rotavirus, pneumococcal and oral polio vaccines (NCT05155579).[68]

Vulnerable populations

RTS,S/AS01 has been evaluated in infants with a history of preterm birth (less than 37 weeks gestation) and/or low birth weight, in HIV-exposed or in HIV-infected infants and children, and in malnourished infants and children. The vaccine was found to be well tolerated and immunogenic in all groups.[16] Antibody titres were lower in HIV-infected children than in children with an unknown or negative HIV status.[69] A study is currently underway to assess the safety and immunogenicity of R21/Matrix-M in HIV-positive (WHO HIV stage 1 or 2 disease) children aged 5–36 months (NCT05385510).[70]

Estimated impact and cost-effectiveness

Mathematical modeling analysis conducted by 2 independent research groups have examined the addition of the RTS,S/AS01 vaccine to existing malaria control interventions and treatment, and these analyses provide estimates of cases, malaria deaths and disability-adjusted life-years (DALYs) averted over a 15-year period.[51] The 2 models were previously reviewed by WHO and used to conduct analyses of modelled public health impact and cost-effectiveness of RTS,S/AS01.[51, 71] With an assumed coverage of 80% for the first 3 doses, and with 80% of these individuals receiving the fourth dose (64% coverage overall), all models predicted a substantial additional public health impact, compared with no vaccine, in settings with a parasite prevalence in children aged 2–10 years ($Pf\text{PR}_{2-10}$) between 10% and 50%. In these settings, which broadly equate to areas of moderate-to-high malaria transmission, median estimates from the 2 models [Open Malaria (Swiss Tropical and Public Health Institute/Telethon Kids Institute) and the malaria model from Imperial College, respectively] for a 4-dose age-based schedule were 417 and 448 malaria deaths averted per 100 000 fully vaccinated children (defined as having received at least 3 vaccine doses) and 9.2% and 18.6% of malaria deaths averted in children under 5 years of age. Public health impact and cost-effectiveness tended to be greater at higher levels of transmission. While estimates of public health impact at low transmission from 3-10% $Pf\text{PR}_{2-10}$ were positive, results differed between the 2 models in settings below 10% $Pf\text{PR}_{2-10}$, and, therefore, model estimates were uncertain at these transmission levels.[51]

influenzae de type b), antirotavirus, antipneumococcique et antipoliomyélitique oral (NCT05155579).[68]

Populations vulnérables

Le RTS,S/AS01 a été évalué chez des nourrissons nés prématurément (avant 37 semaines de grossesse) et/ou de faible poids à la naissance, chez des nourrissons et des enfants exposés au VIH ou infectés par le VIH, ainsi que chez les nourrissons et les enfants souffrant de malnutrition. Le vaccin s'est avéré bien toléré et immunogène dans tous ces groupes.[16] Les titres d'anticorps étaient plus faibles chez les enfants infectés par le VIH que chez les enfants dont le statut sérologique pour le VIH n'était pas connu ou était négatif.[69] Une étude est en cours pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité du R21/Matrix-M chez des enfants séropositifs pour le VIH (infection de stade 1 ou 2, selon les critères de l'OMS) âgés de 5 à 36 mois (NCT05385510).[70]

Estimation de l'impact et du rapport coût-efficacité

Deux groupes de recherche indépendants ont effectué une modélisation mathématique visant à évaluer l'ajout du vaccin RTS,S/AS01 aux interventions et traitements existants contre le paludisme; ces modèles ont généré des estimations du nombre de cas et de décès dus au paludisme et des années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) évitées sur une période de 15 ans.[51] Les 2 modèles ont préalablement été examinés par l'OMS et utilisés pour analyser l'impact modélisé sur la santé publique et le rapport coût-efficacité du RTS,S.[51, 71] En supposant que 80% des personnes ont reçu les 3 premières doses, et que 80% de ces personnes ont reçu une quatrième dose (couverture globale: 64%), tous les modèles prévoyaient un impact supplémentaire substantiel sur la santé publique, par rapport à l'absence de vaccin, dans les contextes où la prévalence du parasite chez les enfants âgés de 2 à 10 ans ($Pf\text{PR}_{2-10}$) se situe entre 10% et 50%. Dans ces contextes, qui correspondent globalement aux zones de transmission modérée à élevée du paludisme, les estimations médianes issues des 2 modèles (Open Malaria de l'Institut tropical et de santé publique suisse/Telethon Kids Institute et le modèle de paludisme de l'Imperial College, respectivement) pour un schéma à 4 doses en fonction de l'âge étaient de 417 et 448 décès dus au paludisme évités pour 100 000 enfants complètement vaccinés (définis comme ayant reçu au moins 3 doses de vaccin) et de 9,2% et 18,6% de décès dus au paludisme évités chez les enfants âgés de moins de 5 ans. L'impact sur la santé publique et le rapport coût-efficacité étaient généralement meilleurs lorsque les niveaux de transmission étaient plus élevés. Si les estimations de l'impact sur la santé publique en contexte de faible transmission ($Pf\text{PR}_{2-10}$ comprise entre 3% et 10%) étaient positives, les 2 modèles ne donnaient pas les mêmes résultats dans des contextes où la $Pf\text{PR}_{2-10}$ était inférieure à 10%; à ces niveaux de transmission, les estimations des modèles étaient donc incertaines.[51]

[68] Assessment of safety and immunogenicity of a single vial presentation of R21/Matrix-M and co-administration with EPI vaccines. University of Oxford (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05155579, accessed March 2024).

[69] Otieno L et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children with WHO stage 1 or 2 HIV disease: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1134–44.

[70] Assessment of safety and immunogenicity of R21/Matrix-M in African children living with HIV. University of Oxford (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05385510, accessed March 2024).

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

[68] Assessment of safety and immunogenicity of a single vial presentation of R21/Matrix-M and co-administration with EPI vaccines. University of Oxford (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05155579, consulté en mars 2024).

[69] Otieno L et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children with WHO stage 1 or 2 HIV disease: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(10):1134–44.

[70] Assessment of safety and immunogenicity of R21/Matrix-M in African children living with HIV. University of Oxford (https://clinicaltrials.gov/study/NCT05385510, consulté en mars 2024).

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

At an assumed vaccine price of US$ 5 per dose and across a range of 10–50% *Pf*PR$_{2-10}$, the 2 models [Open Malaria and Imperial College malaria model, respectively] predicted a median incremental cost-effectiveness ratio (ICER) compared with no vaccine of US$ 59 and US$ 28 per clinical case averted and US$ 97 and US$ 103 per DALY averted for the 4-dose schedule. At an assumed vaccine price of US$ 10 per dose in similar settings, the ICERs were US$ 105 and US$ 52 per clinical case averted and US$ 175 and US$ 187 per DALY averted.[51] Higher ICERs were estimated at low *Pf*PR$_{2-10}$ levels. At *Pf*PR$_{2-10}$ lower than 10%, RTS,S/AS01 was estimated to be substantially less cost-effective due to fewer cases and deaths being averted for the same overall cost of a vaccine programme. Nevertheless, based on mathematical models, the predictions of RTS,S/AS01 cost per DALY averted are broadly positive and are comparable with other new vaccines.[51] Incremental cost-per-case and cost-per-DALY delivery approaches for each intervention compared with no vaccine, for an assumed cost per dose of US$ 5, were lowest at intermediate levels of baseline *Pf*PR$_{2-10}$.[71] The malaria model from Imperial College also estimated cost effectiveness of different vaccine delivery approaches. ICERs were generally less than US$ 100 per DALY averted and US$ 20 per case averted for a *Pf*PR$_{2-10}$ of more than 20% for all vaccination approaches. Overall, the model estimated that ICERs were only marginally lower for the seasonal vaccination approaches (i.e. more cost-effective) despite the higher number of overall doses delivered.[51]

Mathematical modelling of public health impact and cost-effectiveness for R21/Matrix-M has been conducted across vaccine delivery approaches (age-based, seasonal, and a hybrid of the 2 approaches[72]), transmission settings (perennial or seasonal) and a range of transmission intensities.[73] A 4-dose schedule of R21/Matrix-M using an age-based, seasonal or hybrid delivery approach at a range of 3–65% *Pf*PR$_{2-10}$ is estimated to avert 32 324–398 726 clinical malaria cases and 216–733 malaria deaths for every 100 000 fully vaccinated children.[57] At an assumed vaccine price of US$ 3 per dose and 20% *Pf*PR$_{2-10}$ (range 65–3%), modelling estimates a median ICER for a 4-dose age-based schedule compared to no vaccine of US$ 7 (4–48) per clinical case averted in perennial settings and US$ 6 (3–63) in seasonal settings. The incremental cost per DALY averted of a 4-dose age-based schedule in perennial settings was US$ 34 (29–139) and US$ 30 (22–172) in seasonal settings. Estimates were similar for a 4-dose seasonal vaccination schedule, with a median ICER at 20% *Pf*PR$_{2-10}$ (range 65–3%) of US$ 9 (5–78) per clinical case averted and US$ 48 (45–221) per DALY averted. Cost-effectiveness was higher at higher transmission

En supposant un prix du vaccin de 5 USD par dose et une *Pf*PR$_{2-10}$ de 10% à 50%, les 2 modèles (Open Malaria et le modèle de paludisme de l'Imperial College, respectivement) ont prédit un rapport coût-efficacité différentiel médian par rapport à l'absence de vaccination de 59 USD et 28 USD par cas clinique évité et de 97 USD et 103 USD par DALY évitée pour le schéma à 4 doses. Dans des contextes similaires mais à un prix du vaccin de 10 USD par dose, le rapport coût-efficacité différentiel s'établissait à 105 USD et 52 USD par cas clinique évité et à 175 USD et 187 USD par DALY évitée.[51] Les estimations donnaient des rapports coût-efficacité différentiels plus élevés quand la PfPR$_{2-10}$ était faible. Lorsqu'elle était inférieure à 10%, les estimations indiquaient un rapport coût-efficacité du RTS,S/AS01 nettement inférieur, car le nombre de cas et de décès évités était moindre pour le même coût global du programme de vaccination. Néanmoins, sur la base des modèles mathématiques, les prédictions du coût du RTS,S/AS01 par DALY évitée sont globalement positives et sont comparables à celles d'autres nouveaux vaccins.[51] Les coûts différentiels par cas évité et par DALY évitée pour chaque intervention par rapport à l'absence de vaccination, pour un coût supposé de 5 USD par dose de vaccin, étaient les plus faibles lorsque la *Pf*PR$_{2-10}$ de base était moyenne.[71] Le modèle de paludisme de l'Imperial College a également estimé le rapport coût-efficacité de différentes approches de livraison des vaccins. Pour tous les schémas vaccinaux, le rapport coût-efficacité différentiel était généralement inférieur à 100 USD par DALY évitée et à 20 USD par cas évité pour une *Pf*PR$_{2-10}$ supérieure à 20%. Globalement, le modèle estimait que les rapports coût-efficacité différentiels n'étaient que marginalement inférieurs pour les différentes approches de vaccination saisonnière (c.-à-d. plus rentables) malgré le nombre plus élevé de doses administrées.[51]

Une modélisation mathématique de l'impact sur la santé publique et du rapport coût-efficacité du R21/Matrix-M a été réalisée pour différentes approches de vaccination (basée sur l'âge, saisonnière et hybride[72]), différents contextes de transmission (pérenne ou saisonnière) et différentes intensités de transmission.[73] On a estimé qu'un schéma à 4 doses de R21/Matrix-M selon une approche de vaccination basée sur l'âge, saisonnière ou hybride, dans un contexte de *Pf*PR$_{2-10}$ comprise entre 3% et 65%, permettait d'éviter 32 324 à 398 726 cas cliniques de paludisme et 216 à 733 décès dus au paludisme pour 100 000 enfants complètement vaccinés.[57] En supposant un prix du vaccin de 3 USD par dose et une *Pf*PR$_{2-10}$ de 20% (fourchette: 65%-3%), la modélisation a estimé le rapport coût-efficacité différentiel médian d'un schéma à 4 doses basé sur l'âge par rapport à l'absence de vaccination à 7 USD (4-48) par cas clinique évité dans des contextes de transmission pérenne et à 6 USD (3-63) dans les contextes de transmission saisonnière. Le coût différentiel par DALY évitée pour ce même schéma vaccinal était estimé à 34 USD (29-139) dans des contextes de transmission pérenne et à 30 USD (22-172) dans des contextes de transmission saisonnière. Les estimations étaient similaires pour un calendrier de vaccination saisonnière à 4 doses, avec un rapport coût-efficacité différentiel médian pour une *Pf*PR$_{2-10}$ de 20%

[72] A hybrid vaccine delivery approach involves giving the first 3 doses through age-based administration and subsequent annual doses seasonally.

[73] Schmit N et al. The public health impact and cost-effectiveness of the R21/Matrix-M malaria vaccine: a mathematical modelling study. Lancet. 8 February 2024. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00816-2.

[72] Une approche de vaccination hybride consiste à administrer les 3 premières doses en fonction de l'âge et les doses annuelles ultérieures de manière saisonnière.

[73] Schmit N et al. The public health impact and cost-effectiveness of the R21/Matrix-M malaria vaccine: a mathematical modelling study. Lancet. 8 February 2024. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00816-2.

intensities across all implementation and dose regimens. In seasonal settings, cost-effectiveness was similar using age-based, seasonal or hybrid vaccination schedules.[73]

Caution is recommended when comparing estimates of cost-effectiveness for different interventions evaluated by different methods, with different outcome measures and time intervals, and in different contexts (e.g. with different concurrent health interventions and standards of care).

WHO's position

WHO recommends the use of malaria vaccines for the prevention of *P. falciparum* malaria in children living in malaria endemic areas, prioritizing areas of moderate and high transmission.[74] However, countries may also consider providing the vaccine in low transmission settings. Decisions on expanding malaria vaccination to low transmission settings should be considered at country level on the basis of the overall malaria control strategy, affordability, cost-effectiveness, and programmatic considerations such as whether the inclusion of such areas would simplify delivery.

Role of the malaria vaccine among other preventive measures

Malaria vaccines should be provided as part of a comprehensive malaria control strategy. All malaria control interventions, including vaccines, provide partial protection; the highest impact is achieved when a mix of interventions is used. Appropriate mixes of interventions (ITNs, preventive chemotherapies, vaccines etc.) should be identified for different subnational settings. These mixes are defined by national malaria programmes on the basis of the local malaria epidemiology (e.g. intensity of transmission, age-pattern of severe disease, vector species and vector behaviour, insecticide and drug resistance patterns) and contextual factors (e.g. structure and function of the health-care system).

The additional visits needed to administer malaria vaccine are opportunities to provide other integrated malaria control and preventive health services. Efforts should be made to take advantage of these visits to catch up on missed vaccinations, administer vitamin A, carry out deworming, provide ITNs and other preventive interventions, and to remind parents and/or caregivers of the importance of continuing to use an ITN every night, using other malaria preventive

(fourchette: 65%-3%) de 9 USD (5-78) par cas clinique évité et de 48 USD (45-221) par DALY évitée. Le rapport coût-efficacité était plus élevé à des intensités de transmission supérieures pour toutes les approches de vaccination et tous les schémas vaccinaux. Dans les contextes de transmission saisonnière, les rapports coût-efficacité pour les stratégies de vaccination basée sur l'âge, saisonnière ou hybride étaient comparables.[73]

La prudence est de mise lorsqu'on compare des estimations du rapport coût-efficacité pour différentes interventions évaluées avec des méthodes, des mesures de résultats, des intervalles de temps et des contextes différents (par exemple des interventions de santé simultanées et des normes de soins différentes).

Position de l'OMS

L'OMS recommande l'utilisation de vaccins antipaludiques pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre, en donnant la priorité aux zones de transmission modérée ou élevée.[74] Toutefois, les pays peuvent également envisager d'utiliser les vaccins dans des contextes de faible transmission. La décision d'étendre la vaccination antipaludique à des contextes de faible transmission doit être prise au niveau national et se fonder sur la stratégie globale de lutte contre le paludisme, l'accessibilité financière, le rapport coût-efficacité et des considérations programmatiques, telles que la question de savoir si l'inclusion de ces zones simplifierait la mise en œuvre.

Rôle du vaccin antipaludique parmi les autres mesures préventives

Les vaccins antipaludiques doivent être fournis dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme. Toutes les interventions de lutte contre le paludisme, y compris les vaccins, offrent une protection partielle et c'est la combinaison de ces interventions qui permet de maximiser l'impact. Le choix des interventions à associer (moustiquaires à imprégnation durable, chimioprévention, vaccins, etc.) dépendra des différents contextes au niveau infranational. Ces combinaisons sont définies par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme (par exemple l'intensité de la transmission, le schéma pathologique lié à l'âge pour les formes graves, les espèces vectrices et le comportement des vecteurs, les profils de résistance aux insecticides et aux médicaments) et de facteurs contextuels (par exemple la structure et le fonctionnement du système de santé).

Les visites supplémentaires nécessaires pour administrer le vaccin antipaludique sont autant d'occasions de fournir d'autres services de santé intégrés de lutte contre le paludisme et de prévention. Il convient de profiter de ces visites pour rattraper les vaccinations manquées, administrer de la vitamine A, effectuer une vermifugation, fournir des moustiquaires imprégnées d'insecticide et proposer d'autres interventions préventives, et pour rappeler aux parents et/ou tuteurs l'importance de continuer à utiliser une MII tous les soirs, de mettre en œuvre

[74] Moderate and high transmission settings are defined as areas with *P. falciparum* parasite prevalence greater than 10% PfPR2-10 or an annual parasite incidence greater than 250 per 1000. These thresholds are indicative and should not be regarded as absolutes for determining the applicability of the malaria vaccine recommendation.
See: WHO guidelines for malaria, 14 March 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1); https://www.mmv.org/sites/default/files/content/document/WHO-UCN-GMP-2023.01-eng.pdf, accessed April 2024).

[74] Les contextes de transmission modérée et élevée sont définis comme des zones dans lesquelles la prévalence de *P. falciparum* (PfPR2-10) est supérieure à 10% ou l'incidence annuelle du parasite est supérieure à 250 pour 1000. Ces seuils sont établis à titre indicatif et ne doivent pas être considérés comme des seuils absolus pour déterminer l'applicabilité des recommandations de l'OMS relatives à la vaccination antipaludique.
Voir: WHO guidelines for malaria, 14 March 2023. Genève. Organisation mondiale de la Santé; 2023 (WHO/UCN/GMP/ 2023.01 Rev.1); https://www.mmv.org/sites/default/files/content/document/WHO-UCN-GMP-2023.01-eng.pdf, consulté en avril 2024).

measures as recommended, and seeking prompt diagnosis and treatment for fever.

Schedule

Malaria vaccines should be provided in a 4-dose schedule in children from 5 months of age for the reduction of malaria disease and burden. Countries may choose to give the first vaccine dose earlier than 5 months of age on the basis of operational considerations, to increase coverage or impact.[75] The minimum interval between any doses is 4 weeks; however, to achieve prolonged protection, the fourth dose should be given 6–18 months after the third dose.

To improve coverage, there can be flexibility in the timing of the fourth dose, including by aligning it with vaccines given in the second year of life. Alternatively, because vaccine efficacy is highest in the first months after vaccination, the fourth dose can be given just prior to seasonal peaks in malaria transmission to optimize vaccine efficacy.

A fifth dose, given one year after the fourth dose, may be provided in areas of highly seasonal transmission and may be considered in other areas – depending on a local assessment of feasibility and cost-effectiveness – where a significant malaria risk remains for children.

In areas with highly seasonal malaria transmission or perennial malaria transmission with seasonal peaks, countries may consider providing the vaccine using an age-based or seasonal approach. Alternatively, countries could consider a hybrid of these approaches, giving the first 3 doses through age-based administration and subsequent annual doses seasonally.

At the time of vaccine introduction, catch-up vaccination can be considered in children up to 5 years of age, subject to local epidemiology and age of high risk, feasibility, affordability and vaccine availability.

Product choice

The choice of product to be used in a country should be based on the product characteristics and programmatic considerations, as well as vaccine supply and long-term affordability.

Interchangeability

The malaria vaccination series for each child should be completed with the same product whenever feasible. However, if the product used for a prior dose is unavailable or unknown, the series should be completed with either of the available WHO-recommended malaria

[75] Although the WHO prequalification issued for RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M malaria vaccines permits children to receive the first dose from 5 months of age, the RTS,S/AS01 manufacturer's licensure specifies from 6 weeks to 17 months of age. Studies with RTS,S/AS01 indicated lower efficacy if the first dose was given around 6 weeks of age. However, the efficacy of RTS,S/AS01 and R21/Matrix-M vaccines is unlikely to be reduced substantially if the first dose is given at 4, rather than 5, months of age.

d'autres mesures recommandées de prévention du paludisme et de consulter rapidement à des fins de diagnostic et de traitement en cas de fièvre.

Calendrier vaccinal

Les vaccins antipaludiques doivent être administrés selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 5 mois pour réduire la morbidité et la charge du paludisme. Les pays peuvent choisir d'administrer la première dose de vaccin avant l'âge de 5 mois sur la base de considérations opérationnelles afin d'augmenter la couverture ou l'impact.[75] L'intervalle minimum entre les doses est de 4 semaines; toutefois, pour prolonger la protection, la quatrième dose doit être administrée 6 à 18 mois après la troisième dose.

Le calendrier vaccinal se veut souple concernant la quatrième dose. Pour améliorer la couverture, on peut envisager de l'administrer en même temps que d'autres vaccins au cours de la deuxième année de vie. Pour optimiser l'efficacité du vaccin, qui culmine dans les premiers mois suivant la vaccination, on peut choisir d'administrer la quatrième dose juste avant les pics saisonniers de transmission palustre.

Une cinquième dose, administrée un an après la quatrième dose, peut être proposée dans les zones de transmission fortement saisonnière et peut être envisagée dans d'autres contextes, sur la base d'une évaluation locale de la faisabilité et du rapport coût-efficacité, quand il existe un risque important de paludisme chez les enfants.

Dans les zones où la transmission palustre est fortement saisonnière ou dans lesquelles la transmission a lieu tout au long de l'année avec des pics saisonniers, les pays peuvent envisager d'adopter une approche de la vaccination basée sur l'âge ou sur la saisonnalité. Ils peuvent aussi opter pour une approche hybride, qui consiste à administrer les 3 premières doses en fonction de l'âge et les doses annuelles ultérieures de manière saisonnière.

Au moment de l'introduction du vaccin, une vaccination de rattrapage peut être envisagée chez les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans, en fonction de l'épidémiologie locale et de l'âge auquel le risque est élevé, de la faisabilité, de l'accessibilité financière et de la disponibilité des vaccins.

Choix du produit

Le choix du produit à utiliser dans un pays doit être fondé sur les caractéristiques du produit et des considérations programmatiques, ainsi que sur l'approvisionnement en vaccins et les coûts à long terme.

Interchangeabilité

Dans la mesure du possible, la série de vaccination antipaludique pour chaque enfant doit être effectuée avec le même produit. Toutefois, si le vaccin utilisé pour une dose antérieure n'est pas disponible ou n'est pas connu, la série doit être complétée par l'un ou l'autre des vaccins antipaludiques recom-

[75] Bien que la préqualification par l'OMS des vaccins antipaludiques RTS,S/AS01 et R21/Matrix-M prévoit l'administration de la première dose à partir de l'âge de 5 mois, le fabricant du RTS,S/AS01 indique que cette première dose peut être administrée aux enfants âgés de 6 semaines à 17 mois. Des études évaluant le RTS,S/AS01 ont montré une moindre efficacité lorsque la première dose était administrée vers l'âge de 6 semaines. Cependant, il est peu probable que l'efficacité des vaccins RTS, S/AS01 et R21/Matrix-M soit notablement réduite si la première dose est administrée à l'âge de 4 mois plutôt que 5 mois.

vaccines. Restarting the vaccine series is not recommended.

Co-administration

Malaria vaccines may be administered simultaneously with other childhood vaccines.

Vaccine safety

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

Contraindications

Malaria vaccines should not be given to anyone who has experienced a severe allergic reaction after a previous hepatitis B vaccination or malaria vaccine dose or vaccine component.

Vaccination of special populations

Malnourished children may be at particular risk of malaria infection and can be vaccinated with either vaccine. RTS,S/AS01 can be given to children with HIV infection. A trial of R21/Matrix-M in HIV-positive infants is ongoing and data are not yet available; therefore, there remains a possibility that R21/Matrix-M efficacy could be impaired in these children.

The malaria vaccine should be provided to infants and young children who relocate to an area of moderate or high transmission, including during emergency situations. Countries are encouraged to consider strategies to improve coverage in populations with high need and at high risk of malaria burden and disease, including under-vaccinated children, hard-to-reach or marginalized populations, persons in areas of conflict or emergency, displaced populations, or those in other areas with poor access to health services. Some of these populations may benefit from delivery through campaigns.

The vaccines are not recommended for use in adults (including health workers and pregnant persons). The vaccine is not indicated for travellers, who should use chemoprophylaxis and vector control methods to prevent malaria when travelling to endemic settings.

Surveillance

As for other vaccines, surveillance should be in place to monitor malaria vaccine safety. The prompt and rigorous investigation of any potentially linked serious adverse event also serves to maintain confidence in the immunization programme.

Research priorities

For all WHO-recommended malaria vaccines, operational research is needed, specifically in relation to the seasonal delivery approach. The research should include

mandés par l'OMS. Il n'est pas recommandé de recommencer la série de vaccination.

Coadministration

Les vaccins antipaludiques peuvent être administrés en même temps que d'autres vaccins pédiatriques.

Sécurité des vaccins

Les deux vaccins sont considérés comme sûrs et bien tolérés. Il existe un faible risque de convulsions fébriles dans les 7 jours (principalement dans les 2-3 jours) suivant la vaccination. Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable.

Contre-indications

Les vaccins antipaludiques ne doivent pas être administrés aux personnes qui ont eu une réaction allergique sévère à un vaccin contre l'hépatite B, à une dose de vaccin antipaludique ou à l'un des composants de ces vaccins.

Vaccination de populations particulières

Les enfants souffrant de malnutrition peuvent être particulièrement exposés au risque d'infection palustre; ils peuvent être vaccinés avec l'un ou l'autre de ces vaccins. Le RTS,S/AS01 peut être administré aux enfants infectés par le VIH. Un essai du vaccin R21/Matrix-M chez des nourrissons séropositifs pour le VIH est en cours et les données ne sont pas encore disponibles; par conséquent, il reste possible que l'efficacité du R21/Matrix-M soit altérée chez ces enfants.

Le vaccin antipaludique devrait être administré aux nourrissons et aux jeunes enfants qui déménagent dans une zone de transmission modérée ou élevée, y compris lors de situations d'urgence. Les pays sont encouragés à envisager des stratégies visant à améliorer la couverture des populations qui en ont le plus besoin et qui sont exposées à un risque élevé de morbidité palustre, notamment les enfants sous-vaccinés, les populations difficiles à atteindre ou marginalisées, les personnes vivant dans des zones de conflit ou d'urgence, les populations déplacées ou celles qui vivent dans d'autres régions où l'accès aux services de santé est limité. Certaines de ces populations peuvent recevoir le vaccin antipaludique dans le cadre de campagnes de vaccination.

L'utilisation du vaccin antipaludique n'est pas recommandée chez l'adulte (y compris les agents de santé et les personnes enceintes). Il n'est pas indiqué pour les voyageurs; ces derniers doivent recourir à la chimioprophylaxie et aux méthodes de lutte antivectorielle pour se protéger du paludisme lorsqu'ils se rendent dans des zones d'endémie.

Surveillance

Comme pour les autres vaccins, une surveillance de la sécurité des vaccins antipaludiques doit être mise en place. L'investigation rapide et rigoureuse de tout événement indésirable grave potentiellement lié au vaccin sert également à maintenir la confiance dans le programme de vaccination.

Priorités de la recherche

Pour tous les vaccins antipaludiques recommandés par l'OMS, des travaux de recherche opérationnelle sont nécessaires, en particulier en ce qui concerne l'approche de vaccination saison-

annual pre-transmission season dosing after 3 doses given through age-based delivery, and how best to deliver the combination of SMC and seasonal malaria vaccination.

Countries are encouraged to document and evaluate their experience with malaria vaccine introductions – in particular for seasonal deployment of the vaccine, expanded age range, or a 5-dose schedule to provide additional input for future updates to the guidance, including vaccine effectiveness, feasibility and the occurrence of adverse events following immunization. Monitoring and evaluation of immunogenicity and reactogenicity of mixed vaccine use is not required but should be documented where feasible.

A number of research priorities have been identified for R21/Matrix-M. However, introduction should not be delayed pending the completion of these studies. These priority research topics include: co-administration with childhood vaccines; post-licensure studies on vaccine effectiveness in high perennial transmission settings; impact on severe malaria and mortality; monitoring of safety in infants and young children; and interchangeability studies to evaluate safety and effectiveness in children who receive different malaria vaccines in the same schedule.

WHO also encourages international and national funders to support relevant learning opportunities. ■

nière. La recherche devrait porter sur l'administration annuelle du vaccin avant la saison de transmission après 3 doses administrées selon une approche basée sur l'âge, et sur la meilleure façon d'administrer la chimioprévention du paludisme saisonnier combinée à la vaccination antipaludique saisonnière.

Les pays sont encouragés à documenter et à évaluer leur expérience d'introduction du vaccin antipaludique – en particulier concernant le déploiement saisonnier du vaccin, l'élargissement de la classe d'âge ou l'utilisation d'un schéma vaccinal à 5 doses – afin de fournir des données supplémentaires pour les futures mises à jour de ces orientations, notamment sur l'efficacité du vaccin en population, la faisabilité et la survenue de manifestations postvaccinales indésirables. La surveillance et l'évaluation de l'immunogénicité et de la réactogénicité de l'utilisation mixte des vaccins ne sont pas obligatoires, mais devraient être documentées dans la mesure du possible.

Un certain nombre de priorités de recherche ont été identifiées pour le vaccin R21/Matrix-M. Toutefois, l'introduction ne devrait pas être retardée en attendant la réalisation de ces études. Ces sujets de recherche prioritaires comprennent: l'administration concomitante avec les vaccins pédiatriques; des études post-homologation sur l'efficacité du vaccin en population dans des contextes de transmission soutenue tout au long de l'année; l'impact sur le paludisme grave et la mortalité; la pharmacovigilance chez les nourrissons et les jeunes enfants; et des études d'interchangeabilité pour évaluer l'innocuité et l'efficacité chez les enfants qui reçoivent des vaccins antipaludiques différents dans le même schéma vaccinal.

L'OMS encourage également les bailleurs de fonds nationaux et internationaux à soutenir les opportunités d'apprentissage pertinentes. ■

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 *Weekly Epidemiological Record* (WER). To subscribe, please go to the home page of the WER and click on "Subscribe to the WER mailing list" or go directly to https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC. A request for confirmation will be sent in reply.

Comment accéder au REH sur Internet?

1) Par le serveur Web de l'OMS: A 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 *Relevé épidémiologique hebdomadaire* (REH). Pour vous abonner, merci de vous rendre sur la page d'accueil du REH et de cliquer sur «S'abonner à la liste de distribution du REH» ou directement à l'adresse suivante: https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC. Une demande de confirmation vous sera envoyée en retour.

www.who.int/wer
Please subscribe at https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC
Content management & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

www.who.int/wer
Merci de vous abonner à l'adresse suivante: https://confirmsubscription.com/h/d/4759AAD079391CCC
Gestion du contenu & production • wantzc@who.int or werreh@who.int

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

Adolescent health	**https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1**	Santé des adolescents
Avian influenza	**https://www.who.int/health-topics/influenza-avian-and-other-zoonotic#tab=tab_1**	Grippe aviaire
Buruli ulcer	**https://www.who.int/health-topics/buruli-ulcer#tab=tab_1**	Ulcère de Buruli
Child health	**https://www.who.int/health-topics/child-health#tab=tab_1**	Santé des enfants
Cholera	**https://www.who.int/health-topics/cholera#tab=tab_1**	Choléra
COVID-19	**https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1**	Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)
Dengue	**https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1**	Dengue
Ebola virus disease	**https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1**	Maladie à virus Ebola
Emergencies	**https://www.who.int/emergencies/situations**	Situations d'urgence sanitaire
Emergencies dashboard	**https://extranet.who.int/publicemergency**	Tableau de bord des urgences sanitaires
Foodborne diseases	**https://www.who.int/health-topics/foodborne-diseases#tab=tab_1**	Maladies d'origine alimentaire
Global Health Observatory (GHO) data	**https://www.who.int/data/gho**	Données de l'Observatoire de la santé mondiale
Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)	**https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system**	Système mondial de surveillance et d'intervention
Global Outbreak Alert and Response Network (GOARN)	**https://extranet.who.int/goarn/**	Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)
Health topics	**https://www.who.int/health-topics/**	La santé de A à Z
Human African trypanosomiasis	**https://www.who.int/health-topics/human-african-trypanosomiasis#tab=tab_1**	Trypanosomiase humaine africaine
Immunization, Vaccines and Biologicals	**https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1**	Vaccination, Vaccins et Biologiques
Influenza	**https://www.who.int/health-topics/influenza-seasonal#tab=tab_1**	Grippe
International Health Regulations	**https://www.who.int/health-topics/international-health-regulations#tab=tab_1**	Règlement sanitaire international
International travel and health	**https://www.who.int/health-topics/travel-and-health#tab=tab_1**	Voyages internationaux et santé
Leishmaniasis	**https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1**	Leishmaniose
Leprosy	**https://www.who.int/health-topics/leprosy#tab=tab_1**	Lèpre
Lymphatic filariasis	**https://www.who.int/health-topics/lymphatic-filariasis#tab=tab_1**	Filiariose lymphatique
Malaria	**https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_1**	Paludisme
Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)	**https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1**	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)
Neglected tropical diseases	**https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1**	Maladies tropicales négligées
Onchocerciasis	**https://www.who.int/health-topics/onchocerciasis#tab=tab_1**	Onchocercose
OpenWHO	**https://openwho.org/**	OpenWHO
Outbreak news	**https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news**	Flambées d'épidémies
Poliomyelitis	**https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1**	Poliomyélite
Rabies	**https://www.who.int/health-topics/rabies#tab=tab_1**	Rage
Schistosomiasis	**https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1**	Schistosomiase
Smallpox	**https://www.who.int/health-topics/smallpox#tab=tab_1**	Variole
Soil-transmitted helminthiases	**https://www.who.int/health-topics/soil-transmitted-helminthiases#tab=tab_1**	Géohelminthiases
Trachoma	**https://www.who.int/health-topics/trachoma#tab=tab_1**	Trachome
Tropical disease research	**https://tdr.who.int/**	Recherche sur les maladies tropicales
Tuberculosis	**https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1**	Tuberculose
Weekly Epidemiological Record	**http://www.who.int/wer**	Relevé épidémiologique hebdomadaire
WHO Lyon Office for National Epidemic Preparedness and Response	**https://www.who.int/about/structure/lyon-office**	Bureau OMS de Lyon pour la préparation et la réponse des pays aux épidémies
Yellow fever	**https://www.who.int/health-topics/yellow-fever#tab=tab_1**	Fièvre jaune
Zika virus disease	**https://www.who.int/health-topics/zika-virus-disease#tab=tab_1**	Maladie à virus Zika