

Informations supplémentaires pour : Mwapasa V, Asante KP, Milligan P, et al. Impact de l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E sur la mortalité chez les jeunes enfants au Ghana, au Kenya et au Malawi : une évaluation observationnelle d'un programme de mise en œuvre avec randomisation en grappes. *Lancet* 2026; 407: 1796–808.

Cette annexe faisait partie de la soumission originale et a été évaluée par des pairs.

Cette traduction est une gracieuseté du projet OPT-MVAC, soutenu par le Global Health EDCTP3 Joint Undertaking.

Table des matières

Abréviations	5
1. Introduction du vaccin	6
Tableau S1. Calendrier de vaccination systématique du Programme essentiel de vaccination, incluant le calendrier d'administration des doses de RTS,S au Ghana, au Kenya et au Malawi	7
Figure S1. Éligibilité à la première dose de RTS,S pendant les premiers mois de l'introduction du vaccin dans chaque pays. A : Schéma utilisé par le PEV au Ghana pour expliquer l'éligibilité. B : Situation correspondante au Kenya et au Malawi	8
Figure S2. Nombre de doses de RTS,S administrées dans chaque pays au cours des 46 mois de l'évaluation.....	9
Figure S3. Nombre de quatrième doses de RTS,S administrées avant et après le changement de la limite d'âge inférieure de 24 à 18 mois au Ghana (20 février 2023)	10
Tableau S2. Doses totales de vaccin administrées dans les zones de mise en œuvre, d'après les données administratives des programmes nationaux de vaccination systématique	11
2. Description des méthodes utilisées.....	12
Surveillance de la mortalité	12
Enquêtes auprès des ménages	13
Échantillonnage des ménages	13
Questionnaires d'enquête auprès des ménages.....	15
Test pour le paludisme.....	15
Surveillance des hôpitaux sentinelles.....	16
Méthodes de surveillance des hôpitaux sentinelles.....	16
Laboratoires de référence de l'OMS pour la méningite	16
Gestion des données	17
Méthodes statistiques	17
3. Considérations éthiques	19
Liste des comités d'éthique.....	19
Consentement éclairé.....	20
Consentement implicite à la vaccination.....	20
Rôle du promoteur.....	20
4. Comparaison entre les enquêtes initiales et finales de la couverture d'autres vaccins, la supplémentation en vitamine A, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, et la recherche de soins en cas de fièvre	21

Figure S4. Comparaison de la couverture d'autres vaccins et d'autres indicateurs entre les enquêtes initiales et finales	21
5. Estimations de la couverture de RTS,S et équité de la couverture.....	23
Tableau S3A. Estimations de la couverture vaccinale (et intervalles de confiance à 95 %) pour les doses 1, 2 et 3 de RTS,S d'après les enquêtes intermédiaires et finales, et pour la dose 4 d'après les enquêtes finales.....	24
Tableau S3B. Estimations de couverture (et intervalles de confiance à 95 %) des doses 1, 2 et 3 de RTS,S pour les filles et les garçons d'après les enquêtes intermédiaires.....	25
Tableau S3C. Estimations de couverture (et intervalles de confiance à 95 %) des doses 1, 2, 3 et 4 de RTS,S pour les filles et les garçons d'après les enquêtes finales.....	26
Figure S5. Équitabilité de la couverture des doses 3 et 4 de RTS,S/AS01 _E dans les zones de mise en œuvre.....	27
6. Calcul des rapports de taux de mortalité et analyses supplémentaires de la mortalité chez les filles et les garçons, et par tranche d'âge	28
Figure S6. Distribution des décès inclus dans les analyses dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison de chaque pays, en fonction de l'âge, du temps et de l'éligibilité	29
Tableau S4. Nombre de décès inclus dans les analyses.....	31
Figure S6A. Exemple des zones de comparaison du Malawi pour expliquer les événements inclus et exclus des analyses dans les Tableaux S4 et S5	32
Tableau S5. Calcul des rapports de taux de mortalité	33
Tableau S6. Rapports de taux de mortalité dans les deux sexes, chez les filles, et chez les garçons	34
S6A. Taux d'incidence approximatifs de la mortalité toutes causes confondues.....	36
Tableau S6A. Taux de mortalité (toutes causes confondues) chez les enfants éligibles au vaccin dans les zones de comparaison	36
Annulation du dénominateur exprimé en personnes-temps lors de l'estimation des rapports de taux au moyen de l'estimateur du double rapport.....	37
Tableau S6B. Estimations du nombre de décès évités.....	38
Comparaison des taux de mortalité à partir d'estimations issues d'autres sources	39
Analyse par tranche d'âge.....	41
Figure S7. Décès inclus dans les analyses stratifiées par âge, en fonction du temps écoulé depuis l'éligibilité aux doses 1, 3 et 4	42
Figure S8. Hospitalisations pour paludisme grave en fonction du temps écoulé depuis l'éligibilité aux doses 1, 3 et 4	43
Figure S9. Estimations de l'impact par tranche d'âge.....	44
Tableau S7. Estimations de l'impact par tranche d'âge	45
7. Comparaison entre les tranches d'âge incluses dans l'analyse de l'impact au mois 46 et celles incluses dans les analyses de sécurité en 2021	46

Figure S10. Distribution des événements en fonction du calendrier des analyses de sécurité de 2021 et de l'analyse de l'impact sur la mortalité de 2023, illustrée à partir des données de décès dans les zones de comparaison	46
8. Estimations des rapports de taux d'incidence pour les critères hospitaliers	47
Tableau S7. Définitions des cas	49
Tableau S8. Estimations des rapports de taux d'incidence pour les critères d'hospitalisation chez les enfants éligibles à au moins une dose de RTS,S	50
Tableau S9. Estimations des rapports de taux pour les critères d'hospitalisation chez les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S	51
9. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave	52
Tableau S10. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de comparaison, parmi tous les enfants de 1-59 mois et parmi les enfants éligibles au RTS,S	52
Tableau S11. Pourcentage des hospitalisations avec un test positif pour le paludisme et répondant aux critères du paludisme grave, par tranche d'âge, dans les zones de comparaison	53
Figure S11. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Ghana	54
Figure S12. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Kenya	55
Figure S13. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Malawi	56
Figure S14. Organigramme de la mortalité toutes causes confondues	57
Figure S15. Organigramme des hospitalisations	58
Figure S16. Organigramme des hospitalisations pour paludisme grave	59
Figure S17. Organigramme des hospitalisations pour neuropaludisme	60
Figure S18. Organigramme des hospitalisations pour méningite	61
Tableau S12. Dates clés, tranches d'âge, et périodes de recueil des données pour les enquêtes transversales, l'administration du vaccin et les analyses	62
Tableau S13. Coefficients de variation des nombres d'événements dans les groupes éligibles et non éligibles dans les zones de mise en œuvre et de comparaison, et corrélation des nombres d'événements entre enfants éligibles et non éligibles dans chaque zone, pour chaque critère	63
10. Références	64

Abréviations

AVAREF	Forum africain de réglementation des vaccins
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
LCR	Liquide céphalorachidien
EDS	Enquête démographique et de santé
ZD	Zone de dénombrement
EMA	Agence européenne des médicaments
PEV	Programme élargi de vaccination
GPS	Système de positionnement mondial
CSD	Carnet de santé conservé au domicile
PID	Pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide à effet rémanent
MII	Moustiquaire imprégnée d'insecticide
KEMRI	Kenya Medical Research Institute
PL	Ponction lombaire
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
MICS	Enquête en grappes à indicateurs multiples
EIP	Enquête sur les indicateurs du paludisme
EVP	Évaluation du programme de vaccination antipaludique
ANR	Autorité nationale de réglementation
TDR	Test diagnostique rapide
RTS,S	Vaccin antipaludique RTS,S/AS01 _E
SERU	Unité d'éthique scientifique du Kenya Medical Research Institute
AV	Autopsie verbale
OMS	Organisation mondiale de la Santé
WRAIR	Walter Reed Army Institute of Research

1. Introduction du vaccin

Les informations concernant le choix des pays et des Partenaires de l'évaluation, les autorisations réglementaires, la randomisation, l'introduction du vaccin et le plan d'évaluation sont détaillées ailleurs [1,2]. En bref, des régions pilotes ont été sélectionnées par le ministère de la santé dans chaque pays : 66 districts au Ghana, 46 sous-comtés dans l'ouest du Kenya et, au Malawi, 46 zones représentant les populations desservies par des groupes de centres de vaccination. Ces 158 grappes disposaient chacune d'une cohorte annuelle d'environ 4 000 nourrissons survivants. Une randomisation contrainte a été utilisée dans chaque pays afin de déterminer dans quelles grappes le RTS,S serait introduit en 2019, et dans lesquelles l'introduction serait différée, ces dernières servant de grappes de comparaison pour l'évaluation. Les programmes nationaux de vaccination de chaque pays ont ainsi introduit le RTS,S/AS01_E (RTS,S) à l'échelle infranationale le 23 avril 2019 (au Malawi), le 30 avril 2019 (au Ghana) et le 13 septembre 2019 dans l'ouest du Kenya. Le calendrier d'administration du RTS,S prévoyait l'administration de doses à l'âge de 6, 7, 9 et 24 mois au Ghana et au Kenya, et à l'âge de 5, 6, 7 et 22 mois au Malawi (Tableau S1), avec un intervalle minimal de 1 mois entre les doses. Les politiques de rattrapage variaient selon les pays : au Ghana, seuls les enfants âgés de 6 ou 7 mois au cours du premier mois d'introduction du RTS,S étaient éligibles à la première dose ; au Kenya, tout enfant âgé de 6 à 11 mois était éligible à la première dose à partir de la date d'introduction ; au Malawi, il n'y avait pas de rattrapage : lors de l'introduction du vaccin, les enfants âgés de 5 mois pouvaient recevoir la dose 1, mais les enfants âgés de 6 mois et plus à la date d'introduction n'étaient pas éligibles. Les tranches d'âge éligibles pendant l'introduction du vaccin sont présentées dans la Figure S1. Les enfants n'étaient pas éligibles à la première dose de RTS,S après l'âge de 12 mois, ni éligibles à la quatrième dose après l'âge de 36 mois.

À la suite de la recommandation de l'OMS concernant le vaccin RTS,S en octobre 2021, les pays ont élaboré des plans d'extension, mis à jour les outils et mené des activités de formation et de communication, aboutissant à l'introduction du vaccin RTS,S dans les grappes de comparaison le 29 novembre 2022 au Malawi, le 20 février 2023 au Ghana, et le 7 mars 2023 au Kenya. L'introduction dans les zones de comparaison a donc eu lieu dès que possible pour chacun des pays, tout en laissant néanmoins suffisamment de temps pour mener l'évaluation à son terme. L'évaluation s'est poursuivie pendant 46 mois, jusqu'au 28 février 2023 au Ghana et au Malawi, et jusqu'au 12 juillet 2023 au Kenya. Les événements (décès, hospitalisations) survenus à partir de ces dates chez des enfants qui auraient été éligibles au RTS,S dans les zones de comparaison, ainsi que les événements survenus dans les mêmes groupes d'âge dans les zones de mise en œuvre, ont été exclus des analyses. Pendant les 46 mois de l'évaluation, 1 363 780 enfants au total ont reçu la première dose de RTS,S dans les zones de mise en œuvre. Parmi eux, 1 289 504 enfants ont reçu la première dose avant l'introduction du RTS,S dans les zones de comparaison (Figure S2, Tableau S2). Au Ghana, la couverture de la dose 4 a augmenté lorsque l'âge d'administration de la quatrième dose est passé de 24 à 18 mois au cours du dernier mois de notre évaluation (Figure S3).

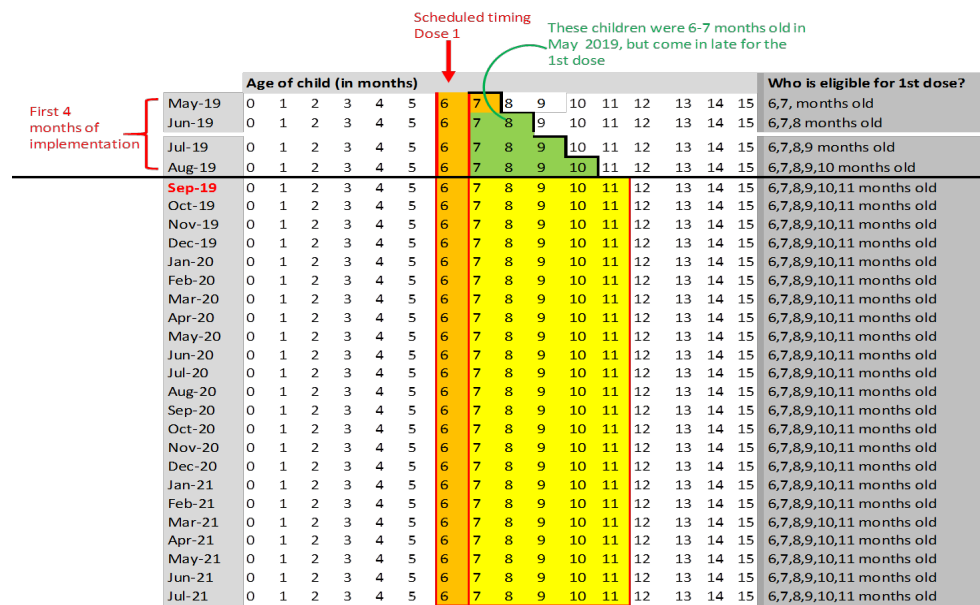
Tableau S1. Calendrier de vaccination systématique du Programme essentiel de vaccination, incluant le calendrier d'administration des doses de RTS,S au Ghana, au Kenya et au Malawi

Vaccin	Âge de l'enfant											
	Naissance	6 sem	10 sem	14 sem	5 mois	6 mois	7 mois	9 mois	12 mois	18 mois	22 mois	24 mois
BCG	1											
Polio oral	0	1	2	3								
DTC-HepB-Hib (penta)		1	2	3								
Pneumocoque conj.		1	2	3								
Rotavirus		1	2									
Polio inactivé				1								
Méningocoque A conj.										1		
Rougeole-Rubéole								1		2		
Fièvre jaune								1				
RTS,S au Ghana						1	2	3				4
RTS,S au Kenya						1	2	3				4
RTS,S au Malawi					1	2	3				4	
Vitamine A						1						4
Vermifuge												1

Les cellules en jaune indiquent les doses de RTS,S dans chaque pays. Le calendrier de vaccination antipaludique présenté ici fait partie du calendrier du PEV au Ghana.

Figure S1. Éligibilité à la première dose de RTS,S pendant les premiers mois de l'introduction du vaccin dans chaque pays. A : Schéma utilisé par le PEV au Ghana pour expliquer l'éligibilité. B : Situation correspondante au Kenya et au Malawi

A



B

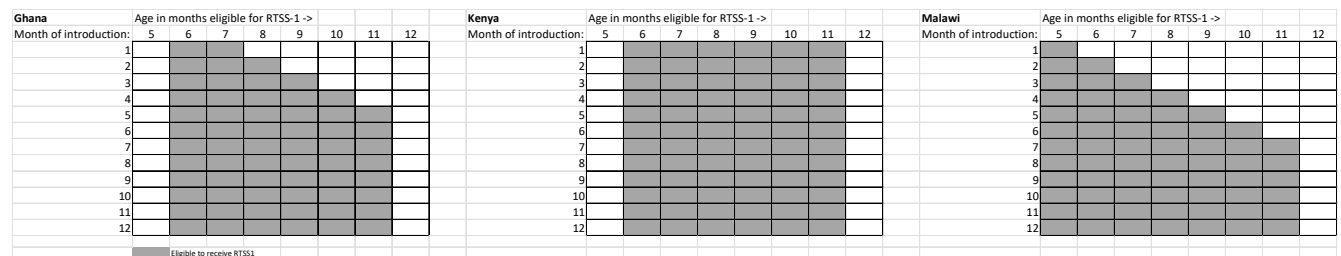


Figure S2. Nombre de doses de RTS,S administrées dans chaque pays au cours des 46 mois de l'évaluation

Le nombre de premières doses administrées au cours des premiers mois reflète la politique de rattrapage, illustrée à la Figure S1. Le vaccin RTS,S a été introduit le 30 avril 2019 au Ghana, le 13 septembre 2019 au Kenya et le 23 avril 2019 au Malawi.

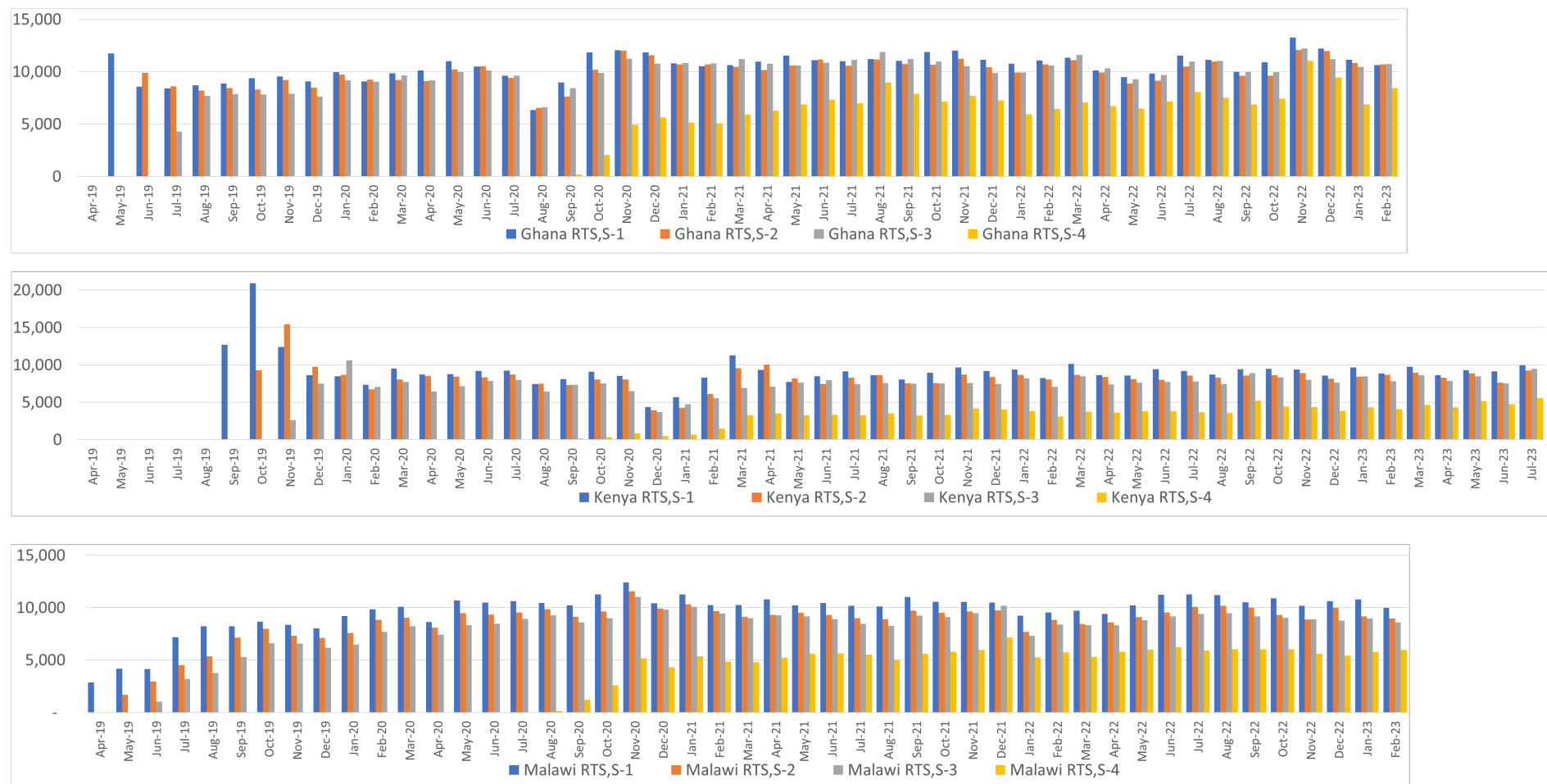


Figure S3. Nombre de quatrième doses de RTS,S administrées avant et après le changement de la limite d'âge inférieure de 24 à 18 mois au Ghana (20 février 2023)

Avant le 20 février 2023, les enfants âgés de 24 à 35 mois étaient éligibles à la quatrième dose de RTS,S. À partir du 20 février 2023, les enfants âgés de 18 à 59 mois étaient éligibles à la quatrième dose de RTS,S. La visite à 18 mois pour le RTS,S-4, ainsi que l'élargissement de la tranche d'âge éligible coïncident avec la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole à 18 mois et avec le vaccin Méningocoque-A. Au Ghana, la visite à 18 mois coïncide également avec la distribution de MII, le suivi de la croissance et la supplémentation en vitamine A [9].

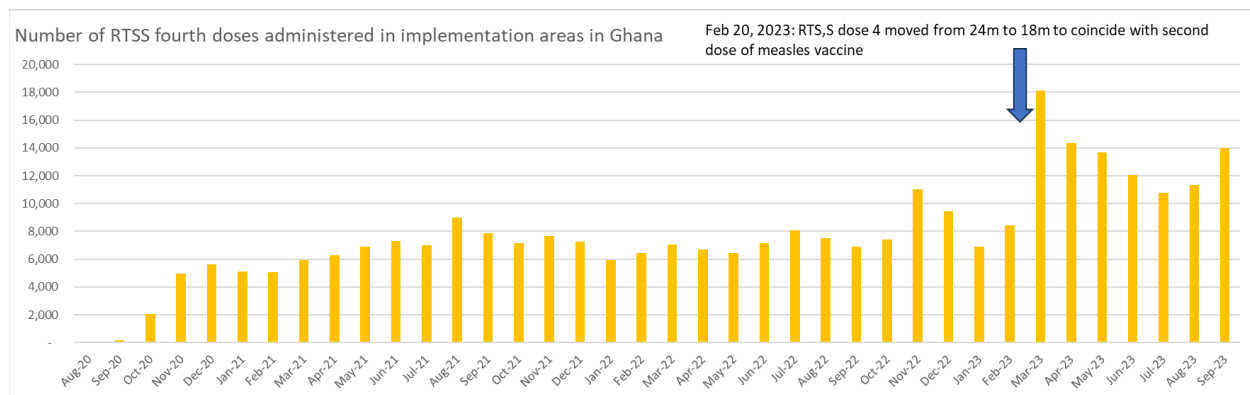


Tableau S2. Doses totales de vaccin administrées dans les zones de mise en œuvre, d'après les données administratives des programmes nationaux de vaccination systématique

	Ghana	Kenya	Malawi	Total
Date de mise en œuvre	30 avr. 2019	13 sept. 2019	23 avr. 2019	
Fin de l'évaluation (mois 46)	28 févr. 2023	28 févr. 2023	12 juill. 2023	
Doses administrées pendant la période d'évaluation				
Dose 1	482 612	426 005	455 163	1 363 780
Dose 2	451 043	376 956	398 622	1 226 621
Dose 3	435 286	328 634	369 034	1 132 954
Dose 4	200 801	115 340	160 756	476 897
Total des doses	1 569 742	1 246 934	1 383 575	4 200 251
Date d'introduction du RTS,S dans les zones de comparaison	20 févr. 2023	7 mars 2023	29 nov. 2022	
Doses administrées avant la date de mise en œuvre du RTS,S dans les zones de comparaison*				
Dose 1	479 200	387 221	423 083	1 289 504
Dose 2	447 610	341 357	369 883	1 158 850
Dose 3	431 836	294 085	342 118	1 068 039
Dose 4	198 092	95 196	143 239	436 527
Total des doses	1 556 738	1 117 858	1 278 323	3 952 919

L'administration du RTS,S/AS01_E (RTS,S) a été mise en œuvre par les programmes nationaux de vaccination systématique au Ghana, au Kenya et au Malawi. La vaccination par RTS,S a été introduite dans les zones de comparaison alors que l'évaluation (dans les groupes d'âge supérieurs) était encore en cours dans chaque pays. Les enfants ayant reçu les trois doses de primovaccination après cette date n'ont pas contribué à l'évaluation. *Les quatrièmes doses administrées après cette date aux enfants qui n'auraient pas été éligibles à la dose 4 dans les zones de comparaison sont incluses dans l'évaluation.

2. Description des méthodes utilisées

Des descriptions détaillées des objectifs, du plan et des méthodes de l'évaluation ont été publiées [1,3]. Nous présentons ci-dessous un bref descriptif des procédures spécifiquement pertinentes pour l'analyse et l'interprétation des données après 46 mois d'introduction.

Surveillance de la mortalité

Les calculs de puissance indiquaient que, dans chaque pays, 23 grappes dans chacune des zones de mise en œuvre et de comparaison, avec une cohorte annuelle moyenne d'environ 4 000 naissances par grappe, permettraient de détecter, avec une puissance de 80 %, une réduction de 10 % sur 46 mois, en supposant un taux de mortalité de 8,5 pour 1 000 enfants-années dans les zones de comparaison, et un coefficient de variation entre grappes de 0,1 [3, p. 42]. Les taux de mortalité au cours de la première année d'évaluation étaient inférieurs aux prévisions, mais suffisants pour permettre de détecter, avec une puissance de 90 %, une réduction de 10 % dans une analyse groupée ; il a donc été décidé que l'analyse principale porterait sur l'ensemble des pays.

Ghana : Au Ghana, des informateurs communautaires clés (*Community Key Informants*, CCI) ont été formés par le système de santé habituel pour signaler les événements indésirables survenus dans la communauté, suite aux interventions de santé publique telles que la vaccination, en utilisant un registre communautaire. Pour cette évaluation, environ [7 310] CCI ont reçu une formation supplémentaire sur l'identification et la déclaration des décès chez les enfants de moins de 5 ans. Lorsqu'un CCI était informé d'un décès, il se rendait au domicile de la famille dès que possible afin de confirmer l'événement et de compléter un formulaire de déclaration de décès. Il signalait ensuite le décès au coordinateur de district des autopsies verbales (*District Verbal Autopsy Coordinator*, DVAC) en envoyant le formulaire de déclaration complété, ou par appel téléphonique. Les agents de santé communautaires (ASC) dans les zones relevant des *Community-based Health and Planning Services* assistaient les CCI pour s'assurer que les décès étaient signalés aux DVAC. Chaque DVAC utilisait une tablette Samsung Galaxy, équipée de REDCap, pour saisir les données électroniquement puis, pour tous les décès d'enfants âgés de 1 à 59 mois, se rendait au domicile de l'enfant afin de réaliser une autopsie verbale au moyen de l'outil d'autopsie verbale électronique 2016 de l'OMS dans REDCap, après avoir demandé le consentement des parents ou de la personne s'occupant de l'enfant. Les décès d'enfants âgés de 1 à 59 mois survenus dans les hôpitaux sentinelles étaient recoupés afin de vérifier qu'ils avaient été signalés par les CCI, et des autopsies verbales étaient ensuite organisées pour tout décès non signalé. Les DVAC étaient supervisés par des coordinateurs régionaux des autopsies verbales (*Regional Verbal Autopsy Coordinators*, RVAC), qui leur apportaient un appui en observant les entretiens menés par les DVAC et en répétant chaque mois, à des fins de contrôle qualité, certains entretiens d'autopsie verbale sélectionnés de manière aléatoire.

Kenya : Au Kenya, la surveillance s'est appuyée sur un système existant dans lequel les décès d'enfants de moins de 5 ans sont déclarés par des volontaires de santé communautaire (*Community Health volunteer*, CHV), soutenus et encadrés par des assistants de santé communautaire (*Community Health Assistant*, CHA). Chaque unité de santé communautaire (*Community Health Unit*, CHU), couvrant une population d'environ 5 000 personnes, comprenait environ 10 volontaires de santé communautaire. Lorsqu'un décès était signalé, le volontaire de santé communautaire principal se rendait au domicile environ 2 semaines après le décès afin de compléter un Formulaire de Localisation spécifiant l'âge et le sexe du défunt, ainsi que la date et le lieu du décès ; ces données étaient ensuite vérifiées par l'assistant de santé

communautaire, numérisées et téléversées dans une base de données au moyen de ScanForm. Un gestionnaire de données vérifiait ensuite les données et, pour les décès survenus chez des enfants âgés de 5 à 48 mois, informait l'équipe de terrain afin qu'une visite par un assistant de santé communautaire soit organisée pour réaliser une autopsie verbale, entre 1 et 3 mois après le décès. Une formation initiale du personnel chargé de la surveillance de la mortalité a été organisée pour les personnes référentes de la stratégie communautaire au niveau du comté, les personnes référentes au niveau des sous-comtés et deux assistants de santé communautaire désignés dans chacun des 46 sous-comtés. Cette équipe était chargée de former 611 assistants de santé communautaire supplémentaires, auxquels il a ensuite été demandé, sous la supervision de l'équipe principale de l'évaluation du programme de vaccination antipaludique (MVPE), de former plus de 14 000 volontaires de santé communautaire dans les CHU qu'ils soutenaient. Par la suite, 1 478 volontaires de santé communautaire—un par CHU—ont été formés à la déclaration des décès, et 96 assistants de santé communautaire désignés—deux par sous-comté—ont été formés à la réalisation des autopsies verbales. De mars à octobre 2020, en raison des directives liées au COVID-19, les visites des volontaires de santé communautaire aux ménages n'étaient plus autorisées et les autopsies verbales ne pouvaient pas être réalisées. Les volontaires de santé communautaire ont continué de recueillir des informations sur les décès et de les déclarer au volontaire de santé communautaire principal, qui complétait les formulaires de localisation sans se rendre dans les ménages.

Malawi: Au Malawi, la surveillance de la mortalité s'est appuyée sur le système national d'enregistrement, dans le cadre duquel les chefs de village (*village headman*, VH), assistés de leurs secrétaires, étaient tenus d'enregistrer les décès survenus dans leur communauté, tandis que le personnel des établissements de santé enregistrerait les décès survenus dans leur établissement. Au total, 51 assistants d'évaluation de recherche à temps plein (au moins un dans chaque grappe), 2 784 rapporteurs de village, couvrant chacun 3 à 4 villages, ainsi que les chefs de village et leurs secrétaires, ont été formés à l'enregistrement des décès. Lorsqu'un décès était signalé au chef du village par des membres de la famille ou des rapporteurs de village, le chef du village, avec l'appui de son secrétaire, complétait un formulaire d'enregistrement du décès et consignait les informations relatives à la personne décédée (nom et prénoms, date de naissance, âge et lieu de résidence, ainsi que la date et le lieu du décès) dans le registre des décès du village. Les AE se rendaient ensuite au domicile 14 à 28 jours après le décès afin de confirmer ces informations et de compléter un questionnaire d'autopsie verbale. Lorsqu'un décès d'enfant de moins de 5 ans survenait dans un établissement de santé, le personnel formé complétait un formulaire d'enregistrement du décès à partir des informations figurant dans les dossiers de l'établissement et de celles fournies par les proches de la personne décédée. Les rapporteurs de village devaient rencontrer leur chef de village chaque semaine afin de s'assurer que tous les décès avaient été déclarés, et les AE rendaient régulièrement visite aux chefs de village, aux rapporteurs de village et au personnel des établissements de santé à des fins de supervision et pour extraire les données des formulaires d'enregistrement vers des tablettes PC.

Enquêtes auprès des ménages

Échantillonnage des ménages

Trois enquêtes ont été menées dans chaque pays : au départ (enquête initiale), environ 18 mois après l'introduction du RTS,S (enquête intermédiaire), et environ 30 mois après l'introduction du RTS,S (enquête finale), dans toutes les grappes de mise en œuvre et de comparaison. Les dates des enquêtes de début, de mi-parcours et de fin de l'évaluation dans chacun des pays sont présentées au Tableau S12.

Dans toutes les enquêtes, la couverture de chaque dose de chaque vaccin recommandé du Programme élargi de vaccination (PEV) a été estimée, à l'exception de l'enquête intermédiaire au Kenya limitée aux enfants âgés de 12 à 23 mois ; la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole n'a donc pas été estimée. Chaque enquête visait également à estimer la couverture et l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, à documenter les comportements de recherche de soins en cas de fièvre, et à évaluer la couverture de l'administration d'antihelminthiques (vermifugation) et de la supplémentation en vitamine A chez les enfants des grappes de mise en œuvre et de comparaison. Cela a permis de rechercher une éventuelle modification de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, des comportements de recherche de soins en cas de fièvre, de la couverture des vaccinations systématiques, et de la couverture d'autres interventions essentielles chez l'enfant entre les grappes de mise en œuvre et les grappes de comparaison au cours de la période d'évaluation.

La couverture des première, deuxième et troisième doses de RTS,S a été mesurée dans les enquêtes intermédiaires et finale chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. La couverture de la quatrième dose de RTS,S a été mesurée dans l'enquête de fin d'évaluation. Il était prévu de mesurer la couverture de la dose 4 dans une fourchette d'âge de 12 mois, commençant 6 mois après l'âge prévu pour la dose 4, soit chez les enfants âgés de 30 à 41 mois au Ghana et au Kenya (où la dose 4 était recommandée à l'âge de 24 mois), et chez les enfants âgés de 28 à 39 mois au Malawi (où la dose 4 était recommandée à l'âge de 22 mois). Cette approche est conforme à la pratique habituelle pour mesurer la couverture de la deuxième dose de vaccin contre la rougeole (chez les enfants âgés de 24 à 35 mois lorsque la deuxième dose de vaccin contre la rougeole est recommandée à l'âge de 18 mois). En pratique, les fourchettes d'âge de l'enquête pour la dose 4 étaient de 30 à 40 mois au Ghana, car au moment de l'enquête les enfants âgés de 41 mois n'étaient pas éligibles au RTS,S, et de 30 à 36 mois au Kenya pour la même raison.

Le plan et la conduite des enquêtes initiale et intermédiaire sont décrits dans Asante *et al.* [1]. Le plan des enquêtes finales était similaire et utilisait les mêmes unités primaires d'échantillonnage que les enquêtes intermédiaires. Dans chacune des 158 grappes (66 au Ghana, 46 au Kenya et 46 au Malawi), quatre zones de dénombrement (ZD) ont été sélectionnées avec une probabilité proportionnelle à la taille de la population, à partir d'une liste de toutes les ZD de la grappe. Au Ghana, chaque ZD sélectionnée a ensuite été subdivisée en segments de population approximativement égaux ; un segment a été sélectionné de manière aléatoire, et tous les ménages de ce segment ont été visités, et tous les enfants âgés de 5 à 48 mois ont été inclus dans l'enquête. Au Kenya et au Malawi, avant chaque enquête, un recensement des ménages a été effectué dans chaque ZD sélectionnée afin d'identifier tous les ménages comptant des enfants éligibles à l'enquête. Les tranches d'âge incluses dans les enquêtes au Kenya étaient de 5 à 48 mois pour l'enquête initiale, 12 à 23 mois pour l'enquête intermédiaire, et 12 à 41 mois pour l'enquête finale ; et de 5 à 48 mois pour les trois enquêtes au Malawi. Tous les ménages comptant des enfants dans les tranches d'âge éligibles ont été pris en compte dans la base de sondage. Au Kenya, pour les enquêtes initiale et finale, 35 ménages ont été sélectionnés de manière aléatoire dans chaque ZD à partir de la liste des ménages comptant des enfants éligibles ; pour l'enquête intermédiaire, en raison de la tranche d'âge restreinte, tous les ménages comptant des enfants éligibles ont été inclus. Au Malawi, 35 ménages ont été sélectionnés de manière aléatoire dans chaque ZD à partir de la liste des ménages comptant des enfants éligibles, et les 25 premiers ménages répondants ont été inclus dans l'enquête ; pour l'enquête intermédiaire, 45 ménages ont été sélectionnés de manière aléatoire, et seuls les 35 premiers ménages répondants ont été inclus. Jusqu'à deux visites de rappel ont été effectuées afin de réduire au minimum l'absence de réponse.

Les tailles des échantillons de ces enquêtes sont résumées ci-dessous :

	Initiale		Intermédiaire		Finale	
	5-48 mois	12-23 mois	5-48 mois	12-23 mois	5-48 mois	12-23 mois
Ghana	7 797	2 293	7 195	2 311	8 992	2 834
Kenya	4 952	1 338		3 074	4 280*	1 810
Malawi	4 881	1 469	6 843	2 740	4 909	1 391
					*12-41 mois	

Questionnaires d'enquête auprès des ménages

Dans chaque pays, les variables quantitatives de l'enquête de faisabilité ont été tirées des questionnaires standard utilisés dans les enquêtes démographiques et de santé (EDS), les enquêtes sur les indicateurs du paludisme (EIP) et les enquêtes en grappes à indicateurs multiples (MICS), avec l'ajout de variables supplémentaires pertinentes pour l'évaluation du programme de vaccination antipaludique (MVPE). Dans chaque pays, les questionnaires ont été programmés sur des tablettes portables.

Les questionnaires portaient notamment, sans s'y limiter, sur les domaines suivants :

- Domaine des informations relatives au ménage :
 - Coordonnées GPS du ménage
 - Recensement du ménage et informations démographiques
 - Caractéristiques et biens du ménage permettant de créer des tertiles socioéconomiques des ménages
 - Mesures de lutte contre le paludisme, notamment le nombre de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) dans le ménage, et indication précisant si l'habitation avait fait l'objet d'une pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide à effet rémanent (PID)
 - Caractéristiques générales du ménage, de la personne répondante et des enfants éligibles
- Domaine de la santé de l'enfant
 - Utilisation des MII
 - Antécédents vaccinaux (d'après la carte de vaccination et/ou les souvenirs de la mère ou de la personne s'occupant de l'enfant)
 - Autres interventions de santé publique chez l'enfant (vermifugation, supplémentation en vitamine A)
 - Comportements de recherche de soins en cas de fièvre
 - Accès aux établissements de santé et utilisation de ces établissements
 - Statut de la carte de vaccination, et dates auxquelles les enfants ont reçu les vaccins RTS,S et les autres vaccins systématiques du PEV

Au Ghana et au Malawi, les informations sur la couverture vaccinale des enfants ont été recueillies à partir du carnet de santé conservé au domicile (CSD) et, uniquement si celui-ci n'était pas disponible, à partir des souvenirs de la mère ou de la personne s'occupant de l'enfant. Au Kenya, la couverture vaccinale a été consignée à partir du CSD, et des souvenirs de la mère ou de la personne s'occupant de l'enfant.

Test pour le paludisme

Des prélèvements de sang capillaire au bout du doigt ont été réalisés chez tous les enfants afin de détecter les infections à *Plasmodium spp.* au moyen de tests diagnostiques rapides (TDR) lors de chaque enquête.

Au Ghana et au Malawi, les TDR n'ont été réalisés que lors des enquêtes initiales et finales. Les enfants avec un TDR positif recevaient un traitement conformément aux recommandations thérapeutiques antipaludiques du ministère de la santé de chaque pays.

Surveillance des hôpitaux sentinelles

Dans les trois pays, les Partenaires de l'évaluation ont sélectionné de manière raisonnée des hôpitaux sentinelles (8 au Ghana, 6 au Kenya, 4 au Malawi), en tenant compte de l'équilibre géographique global entre les grappes de mise en œuvre et les grappes de comparaison, du volume d'hospitalisations pédiatriques, et de la capacité à prélever et analyser le liquide céphalorachidien (LCR).

Du personnel d'étude a été recruté afin de renforcer les capacités du personnel du ministère de la santé. Tout le personnel travaillant dans les services de pédiatrie a été formé aux recommandations cliniques nationales, en mettant l'accent sur les indications de réalisation des ponctions lombaires (PL), les définitions de cas et l'enregistrement des données. Le personnel a reçu une nouvelle formation sur la réalisation des ponctions lombaires. Le personnel de laboratoire a reçu une nouvelle formation sur l'évaluation et à la classification de l'aspect macroscopique et microscopique du LCR. Des TDR et des kits de ponction lombaire ont été fournis par les Partenaires de l'évaluation aux services de pédiatrie des hôpitaux sentinelles.

Méthodes de surveillance des hôpitaux sentinelles

Au Ghana et au Malawi, les personnes s'occupant d'enfants âgés de 1 à 59 mois hospitalisés dans les services de pédiatrie ont été sollicitées consécutivement afin de recueillir leur consentement et de procéder à leur inclusion. Au Kenya, la surveillance était intégrée au *Clinical Information Network* (CIN), une initiative d'amélioration de la qualité pour laquelle une approbation éthique avait été obtenue en vue de l'utilisation de données désidentifiées sans consentement individuel [5]. Le consentement était nécessaire dans les trois pays pour le stockage, l'utilisation future et l'expédition des échantillons. Le personnel propre à l'étude était chargé, en dernier ressort, d'examiner l'ensemble des dossiers afin de vérifier que tous les enfants éligibles avaient été inclus, que le consentement avait été obtenu lorsque nécessaire, et que leurs données avaient été recueillies et qu'elles étaient complètes.

Les données démographiques et cliniques, ainsi que le statut vaccinal (doses de RTS,S et de tous les vaccins recommandés par le PEV), ont été consignés dans des cahiers d'observation standardisés. Les procédures ont été réalisées selon des algorithmes diagnostiques et des définitions de cas standardisés. Pour les cas cliniquement indiqués conformément aux recommandations (suspicion de méningite ou altération de la conscience, voir Tableau S4), une ponction lombaire était réalisée dans le cadre des soins courants, le LCR était envoyé au laboratoire de l'hôpital pour analyse de la couleur et de la turbidité (aspect macroscopique), ainsi que pour la numération des globules blancs (microscopie). Une aliquote de LCR (0,5 ml) était congelée à -20 °C et conservée localement jusqu'à son envoi à un laboratoire central dans chaque pays, où elle était congelée à -80 °C et conservée avant son expédition à un laboratoire de référence de l'OMS pour la méningite.

Laboratoires de référence de l'OMS pour la méningite

Les échantillons de LCR du Ghana ont été expédiés au *Medical Research Council* (MRC) en Gambie, tandis que les échantillons du Kenya et du Malawi ont été expédiés au *National Institute for Communicable Diseases* (NICD) en Afrique du Sud. Les agents pathogènes recherchés et les tests par réaction de polymérisation en chaîne utilisés sont décrits ailleurs [1].

Gestion des données

Les données issues des enquêtes auprès des ménages menées avant ou peu après l'introduction du vaccin (enquête initiale), environ 18 mois après l'introduction (enquête intermédiaire) et environ 30 mois après l'introduction (enquête finale), ainsi que les données issues de la surveillance de la mortalité dans les hôpitaux sentinelles et dans les communautés, ont été gérées dans chaque pays par le personnel des Partenaires de l'évaluation, avec vérification de leur exhaustivité, de leur plage de valeurs et de leur cohérence. Les données ont été transmises à la *London School of Hygiene and Tropical Medicine* (LSHTM) au moyen de plateformes sécurisées. Le personnel de la LSHTM a effectué des contrôles mensuels de qualité et d'exhaustivité, notamment des contrôles de l'exhaustivité de la déclaration des décès, et a tenu des réunions mensuelles—ou plus fréquentes si nécessaire—avec le personnel des Partenaires de l'évaluation afin de vérifier les données et d'identifier d'éventuelles divergences.

Méthodes statistiques

Estimation des rapports de taux d'incidence

Les rapports de taux d'incidence comparant les cohortes éligibles à la vaccination dans les zones de mise en œuvre aux cohortes correspondantes dans les zones de comparaison ont été estimés au moyen d'estimateurs de rapport [8]. Ces derniers comparaient, dans chacune des deux zones, le rapport entre le nombre d'événements chez les enfants d'âge éligible et le nombre d'événements chez les enfants d'âge non éligible. L'objectif était d'estimer la réduction du nombre de décès qui résulterait de l'introduction du vaccin dans une région. L'estimateur de rapport utilisé pondérait les grappes selon le nombre d'événements, ce qui nous permettait d'estimer l'effet moyen au niveau de la population des grappes [12].

La surveillance hospitalière et la surveillance de la mortalité dans les communautés ont été maintenues pour tous les enfants âgés de 1 à 59 mois ; cette tranche d'âge comprenait les enfants éligibles au vaccin RTS,S/AS01_E, ainsi que les enfants trop âgés pour recevoir le vaccin et ceux trop jeunes pour avoir reçu leur première dose.

Dans chaque grappe, les enfants hospitalisés et les enfants dont le décès a été déclaré peuvent être classés dans des groupes éligibles ou non éligibles. La classification dans le groupe éligible (groupe A) ou non éligible (groupe B) est déterminée par l'âge au moment de l'hospitalisation ou du décès et la date d'introduction du RTS,S/AS01_E, et non sur le fait qu'ils aient effectivement reçu ou non le RTS,S ; cette classification peut donc être appliquée exactement de la même manière dans les grappes de comparaison et de mise en œuvre (voir Figure S5).

Nous utilisons les données issues des tranches d'âge non éligibles pour améliorer les estimations du rapport de taux d'incidence dans les tranches d'âge éligibles à la vaccination. Cette approche atténue une partie de la perte de puissance résultant du plan en grappes, et permet de contrôler les facteurs de confusion liés à tout déséquilibre de randomisation. De manière analogue, l'utilisation de données initiales relatives à l'incidence du critère d'évaluation, recueillies dans toutes les grappes pendant une période antérieure à l'intervention, vise également à améliorer la puissance et à contrôler les facteurs de confusion.

Le rapport de taux dans chaque strate de pays est estimé comme le rapport du nombre d'événements chez les enfants éligibles et chez les enfants non éligibles dans les zones de mise en œuvre, divisé par le rapport correspondant dans les zones de comparaison : $(n_{1A}/n_{1B})/(n_{0A}/n_{0B})$, où n_{1A} et n_{1B} désignent le nombre d'événements dans les zones de mise en œuvre chez les enfants éligibles (A) et non éligibles (B), et où n_{0A} et n_{0B} désignent les nombres correspondants d'événements dans les zones de comparaison.

Les estimations du personnes-temps ne sont pas utilisées ; elles ne fournissent aucune information supplémentaire à l'estimation du rapport de taux, car, comme expliqué dans la section S6A, les estimations du personnes-temps s'annulent.

L'ajustement sur les covariables utilisées dans la randomisation contrainte n'est pas pertinent, car les valeurs des covariables sont les mêmes pour les groupes éligibles et non éligibles dans chaque grappe, et sont donc implicitement prises en compte.

Les taux absolus approximatifs de mortalité chez les enfants éligibles à la vaccination sont estimés dans la section S6A.

Nous avons corrigé le biais des estimations du rapport de taux au moyen de la méthode décrite par Ma *et al.* [8]. La correction du biais est surtout pertinente pour les critères hospitaliers (Tableaux S12 et S13), pour lesquels le nombre de grappes dans chaque pays est plus faible ; elle est négligeable pour les analyses de mortalité. Les estimations des rapports de taux corrigées du biais ont été calculées dans chaque strate de pays, puis groupées afin d'obtenir l'estimation globale. L'estimation groupée du logarithme du rapport de taux, D_{pooled} , a été calculée comme suit :

$D_{\text{pooled}} = \sum D_i / V(D_i) / \sum 1/V(D_i)$, $i = 1, 2, 3$, où D_i est le logarithme du rapport de taux dans la strate de pays i et $V(D_i)$ la variance de D_i . La variance $V(D_{\text{pooled}}) = 1/\sum [1/V(D_i)]$. Le rapport de taux groupé est donné par $\exp(D_{\text{pooled}})$, avec un intervalle de confiance à $100(1-\alpha)\%$ donné par $\exp[D_{\text{pooled}} \pm t_{\alpha/2, C-6} \sqrt{V(D_{\text{pooled}})}]$, avec un nombre de degrés de liberté égal au nombre total de grappes C moins $2 \times 3 = 6$. La valeur de p pour le test de l'hypothèse selon laquelle le rapport de taux est égal à 1 est obtenue en rapportant la valeur $t = D_{\text{pooled}}/\sqrt{V(D_{\text{pooled}})}$ à la distribution t avec $C-6$ degrés de liberté. Pour tester l'interaction par pays (test Q de Cochran), $\sum [(D_{\text{combined}} - D_i)^2/V(D_i)]$ est rapporté à la distribution χ^2 avec 2 degrés de liberté. $I^2 = 100\% \times (Q - \text{ddl})/Q$ correspond au pourcentage de variation entre les strates dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard.

La méthode d'évaluation de l'interaction selon le sexe est décrite dans le supplément de l'article d'Asante *et al.* [1].

Les décès évités sont estimés en multipliant le nombre de décès chez les enfants éligibles dans les zones de comparaison par 1 moins le rapport de taux groupé (voir Tableau S6B).

Les événements survenus chez des enfants dont l'âge se situait moins de deux mois au-dessus de la limite supérieure de la tranche d'âge éligible ont été exclus des analyses afin de tenir compte de l'imprécision de l'évaluation de l'âge. Les événements survenus après l'introduction du vaccin dans les zones de comparaison chez des enfants qui auraient été éligibles ont également été exclus, tant dans les zones de mise en œuvre que dans les zones de comparaison.

Les zones desservies par les hôpitaux sentinelles ont été définies avant l'introduction du vaccin, sur la base d'un examen des données figurant dans les registres d'hospitalisation avant l'étude. La randomisation contrainte visait à équilibrer les caractéristiques dans les zones de mise en œuvre et de comparaison.

globalement, ainsi qu'au sein de ces zones desservies par les hôpitaux. Les analyses des données des hôpitaux sentinelles ont donc été limitées aux hospitalisations provenant de ces zones desservies prédéfinies (Figure S1).

L'analyse principale de l'impact sur la mortalité a inclus tous les décès, à l'exclusion de ceux dus à des traumatismes, chez les enfants qui étaient éligibles à la troisième dose de RTS,S, à partir de 1 mois après l'âge de première éligibilité à la troisième dose (soit à partir de 8,0 mois au Malawi, et de 10,0 mois au Ghana et au Kenya), dans une analyse groupée pour l'ensemble des pays. Le test Q de Cochran a été utilisé pour évaluer l'homogénéité entre les pays. En outre, nous avons réalisé des analyses d'impact incluant tous les événements à partir de l'âge auquel les enfants étaient éligibles à la première dose de RTS,S, puis répété ces analyses en incluant les décès toutes causes confondues, y compris les traumatismes. Des analyses supplémentaires selon le sexe de l'enfant et par groupe d'âge ont également été réalisées. Les coefficients de variation du nombre d'événements sont présentés pour chaque critère au Tableau S13.

Les méthodes de gestion des données et les méthodes statistiques sont décrites plus en détail dans le supplément de l'article d'Asante *et al.* [1], et dans les rapports statistiques du MVIP [2,4]. Les analyses ont suivi un plan d'analyse statistique [6], un cadre décisionnel [7], ainsi que les recommandations du Comité de surveillance des données et de la sécurité du MVIP et du Groupe consultatif du programme.

3. Considérations éthiques

Liste des comités d'éthique

- Organisation mondiale de la Santé
 - Comité d'éthique de la recherche de l'OMS
- Ghana
 - Comité d'éthique de la recherche du *Ghana Health Service*
 - Autorité ghanéenne des aliments et des médicaments
- Kenya
 - Unité d'examen scientifique et éthique (SERU), *Kenya Medical Research Institute* (KEMRI)
 - Comité d'éthique institutionnel des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) des États-Unis
 - Comité d'éthique institutionnel du *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR)
 - Comité d'éthique de la recherche tropicale de l'Université d'Oxford
 - *Pharmacy and Poisons Board* du Kenya
- Malawi
 - Comité d'éthique institutionnel de l'Université du Malawi
 - Comité d'éthique pour la recherche sur les êtres humains à l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill (*UNC-Chapel Hill*), États-Unis
 - *Pharmacy, Medicines and Poisons Board* du Malawi

Les autorités nationales de réglementation (ANR) ont examiné conjointement le vaccin sous les auspices du Forum africain pour la réglementation des vaccins (AVAREF), avec la participation de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Chacun des trois pays a autorisé l'utilisation du RTS,S dans le cadre des évaluations pilotes.

Consentement éclairé

Le consentement éclairé des parents ou tuteurs légaux a été sollicité pour le recueil des données dans chaque pays, pour chaque composante, conformément aux lignes directrices des comités d'éthique compétents. Pour les enquêtes auprès des ménages, avant toute participation, les parents ou tuteurs légaux ont reçu des informations sur l'enquête, notamment au moyen des documents de consentement éclairé qu'ils étaient invités à signer s'ils acceptaient que leur enfant participe.

Le consentement des parents ou tuteurs légaux était également sollicité avant la réalisation des entretiens d'autopsie verbale après le décès d'un enfant. Au Ghana, le recueil des données hospitalières sentinelles nécessitait le consentement des parents ou tuteurs légaux, tandis qu'au Kenya et au Malawi les investigateurs avaient obtenu des dispenses de consentement pour recueillir des informations médicales désidentifiées concernant les enfants hospitalisés. Dans les trois pays, un consentement individuel a été obtenu pour le stockage et/ou l'expédition des échantillons de LCR vers un laboratoire de référence en vue d'une analyse par PCR multiplexe ciblant plusieurs agents pathogènes.

Consentement implicite à la vaccination

Les ministères de la santé du Ghana, du Kenya et du Malawi ont introduit le vaccin antipaludique RTS,S dans le cadre de leurs programmes nationaux de vaccination systématique. Le consentement à l'administration du vaccin était considéré comme implicite lorsque les personnes s'occupant des enfants les amenaient dans les centres de vaccination et acceptaient le vaccin antipaludique. Conformément aux orientations de l'OMS sur le consentement implicite à la vaccination, les procédures de mobilisation communautaire ont été conçues pour fournir aux parents et aux personnes s'occupant des enfants suffisamment d'informations pour leur permettre de décider en connaissance de cause s'ils acceptaient ou refusaient de présenter les enfants d'âge éligible dans les centres pour recevoir le vaccin RTS,S. Aucun consentement éclairé écrit individuel n'a été sollicité pour l'administration du RTS,S, car : 1) ce n'est pas la pratique habituelle lors de l'introduction d'un nouveau vaccin homologué ; 2) l'assurance qualité d'un consentement éclairé formel aurait été difficile à assurer compte tenu de l'ampleur du programme ; et 3) la procédure de recueil du consentement aurait nui au caractère réel du programme et probablement compromis l'évaluation de sa faisabilité et, par conséquent, de son impact.

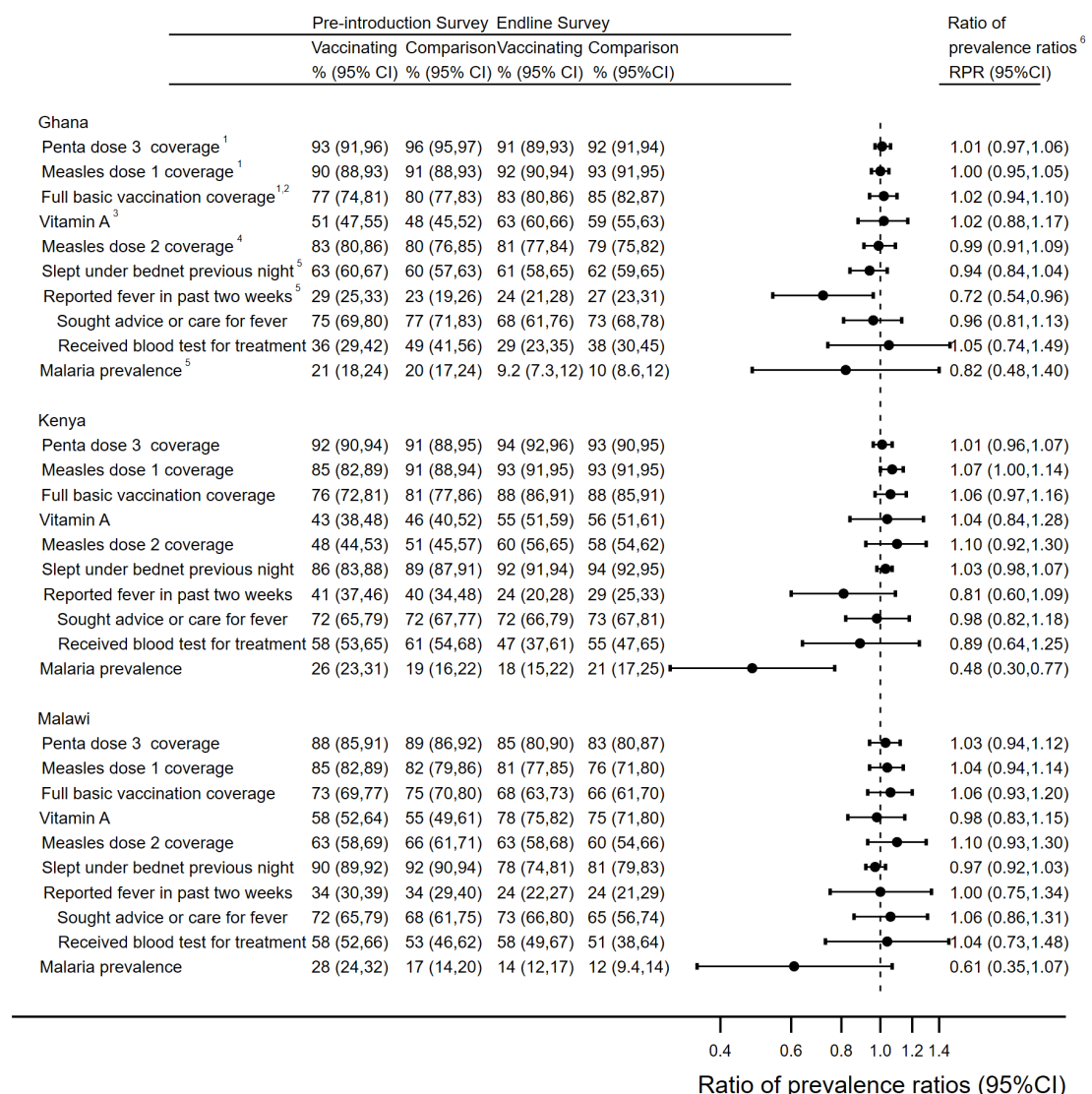
Rôle du promoteur

L'OMS a élaboré le protocole-cadre avec la contribution des Partenaires de l'évaluation, et a engagé les équipes d'évaluation dans les pays, l'équipe chargée de la gestion inter pays, et l'équipe chargée du contrôle qualité et de l'analyse. L'OMS a fourni un appui à la gestion et a contribué à l'équipe principale d'investigateurs pour les analyses, l'interprétation des données et la rédaction du manuscrit. Les équipes d'évaluation avaient accès à l'ensemble des données et assumaient la responsabilité finale de la soumission pour publication.

4. Comparaison entre les enquêtes initiales et finales de la couverture d'autres vaccins, la supplémentation en vitamine A, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, et la recherche de soins en cas de fièvre

Nous avons comparé le rapport entre la couverture vaccinale (ou la prévalence) observée lors de l'enquête finale (environ 30 mois après l'introduction du RTS,S) et celle observée lors de l'enquête initiale, entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison. Le ratio relatif (RPR, le rapport de prévalence dans les grappes de mise en œuvre divisé par le rapport dans les grappes de comparaison, estimé par régression de Poisson pondérée par les poids d'enquête avec erreur-type robuste) est présenté dans les diagrammes en forêt. La couverture vaccinale (hors RTS,S), l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, la supplémentation en vitamine A au cours des 6 derniers mois, et la recherche de soins en cas de fièvre (proportion d'enfants amenés en consultation parmi ceux dont la fièvre avait été signalée par les personnes s'occupant d'eux au cours des deux semaines précédant l'enquête) sont restés similaires dans les zones de mise en œuvre et de comparaison de chaque pays, voir Figure S4.

Figure S4. Comparaison de la couverture d'autres vaccins et d'autres indicateurs entre les enquêtes initiales et finales



1. La couverture vaccinale repose sur le carnet de santé conservé à domicile (CSD) ou sur le rappel, sauf au Ghana lors de l'enquête initiale, où le rappel n'a pas été enregistré ; le RPR pour le Ghana utilise uniquement les données du CSD.
2. La couverture vaccinale de base complète comprend: le BCG à la naissance, trois doses de vaccin antipoliomyélitique oral VPO (hors dose à la naissance), trois doses du vaccin pentavalent et une dose de vaccin contre la rougeole, évaluées chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. Les enfants ayant reçu le vaccin antipoliomyélitique inactivé VPI à 14 semaines à la place de la troisième dose de VPO ont été considérés comme pleinement vaccinés contre la poliomyélite. Le statut VPI n'était disponible que par rappel au Malawi, uniquement à partir du CSD au Ghana, et par aucune des deux méthodes au Kenya.
3. La couverture en vitamine A a été déterminée uniquement à partir du CSD au Ghana, uniquement par rappel au Malawi, et à partir du CSD et par rappel au Kenya, chez les enfants âgés de 12 à 23 mois.
4. La couverture de la deuxième dose du vaccin contenant une valence rougeole, programmée à l'âge de 18 mois au Ghana et au Kenya, et à l'âge de 15 mois au Malawi, a été déterminée chez les enfants âgés de 24 à 35 mois au Kenya et au Ghana, et de 21 à 32 mois au Malawi.
5. L'utilisation de moustiquaires, la recherche de soins et la prévalence du paludisme ont été évalués chez les enfants âgés de 5 à 48 mois (12 à 41 mois au Kenya lors de l'enquête finale).
6. Le rapport des ratios de prévalence représente la différence relative entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison dans l'évolution relative entre le début et la fin de la période d'étude.

Les nombres d'enfants inclus dans les analyses sont donnés dans le tableau ci-dessous :

		12-23 mois		Rougeole-2		5-48 mois (12-41 mois pour Kenya, finale)	
		Mise en oeuvre	Comparaison	Mise en oeuvre	Comparaison	Mise en oeuvre	Comparaison
Ghana	Initiale	1 079	1 176	896	891	3 881	3 887
	Finale	1 402	1 432	1 181	1 094	4 521	4 471
Kenya	Initiale	644	694	665	652	2 430	2 518
	Finale	880	930	822	815	2 119	2 161
Malawi	Initiale	770	694	783	737	2 477	2 376
	Finale	694	696	725	779	2 456	2 450

Des tests d'interaction ont été réalisés afin de déterminer si les associations différaient selon les pays :

Variable	Interaction par pays
Penta-3	F(2; 650) 0,04 ; p=0,9597
Rougeole-1	F(2; 650) 1,39 ; p=0,2502
Vaccination complète	F (2; 650) 0,30 ; p=0,7426
Vitamine A	F (2; 650) 0,10 ; p=0,9017
Rougeole-2	F (2; 635) 1,31 ; p=0,2717
Prévalence du paludisme	F (2; 654) 1,77 ; p=0,1710
Utilisation des MII	F (2; 654) 3,05 ; p=0,0480
Fièvre signalée au cours des 2 dernières semaines	F (2; 654) 1,14 ; p=0,3210
Recherche de conseils ou de soins en cas de fièvre	F (2; 643) 2,27 ; p=0,1041
Analyse de sang effectuée en vue d'un traitement	F (2; 643) 1,35 ; p=0,2595

5. Estimations de la couverture de RTS,S et équité de la couverture

Les enquêtes intermédiaires ont été réalisées environ 18 mois après l'introduction du RTS,S dans chaque pays, et les enquêtes finales environ 30 mois après l'introduction du vaccin. Les estimations de couverture des doses 1, 2 et 3 de RTS,S ont été estimées chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. Les couvertures de la dose 4 de RTS,S (enquêtes finales uniquement) ont été estimées chez les enfants âgés de 30 à 40 mois au Ghana, de 30 à 36 mois au Kenya, et de 28 à 39 mois au Malawi. La proportion d'enfants dont le carnet de vaccination conservé à domicile (CSD) a été vu par le personnel d'enquête est indiquée aux Tableaux S3A à S3C; les estimations de couverture sont fondées sur ce carnet lorsqu'il était disponible, ou sur le rappel de la personne s'occupant de l'enfant lorsqu'il ne l'était pas. Les estimations groupées correspondent à des moyennes pondérées par l'inverse de la variance des estimations propres à chaque pays. Les limites de confiance à 95 % sont indiquées entre parenthèses. Abréviations : RTS,S-1 : dose 1 de RTS,S/AS01_E ; RTS,S-2 : dose 2 de RTS,S/AS01_E ; RTS,S-3 : dose 3 de RTS,S/AS01_E ; RTS,S-4 : dose 4 de RTS,S/AS01_E.

Les tests d'interaction par pays n'ont mis en évidence aucun élément indiquant que la couverture des doses 1, 2 et 3 de RTS,S lors de l'enquête intermédiaire différait selon les pays. En revanche, lors de l'enquête finale, la couverture était plus élevée au Ghana pour RTS,S-3, plus faible au Malawi, et intermédiaire au Kenya, et la couverture de la dose 4 était plus élevée au Ghana que dans les deux autres pays.

Variable	Enquête intermédiaire	Enquête finale
CSD consulté	$F_{2,237}=3,26$; $p=0,0403$	$F_{2,235}=1,47$; $p=0,2331$
RTS,S-1	$F_{2,237}=1,56$; $p=0,2125$	$F_{2,235}=7,18$; $p=0,0009$
RTS,S-2	$F_{2,237}=1,24$; $p=0,2925$	$F_{2,235}=7,62$; $p=0,0006$
RTS,S-3	$F_{2,237}=1,09$; $p=0,3394$	$F_{2,235}=7,44$; $p=0,0007$
	CSD consulté pour RTS,S-4	$F_{2,234}=8,94$; $p=0,0002$
	RTS,S-4	$F_{2,234}=17,88$; $p<0,0001$

Tableau S3A. Estimations de la couverture vaccinale (et intervalles de confiance à 95 %) pour les doses 1, 2 et 3 de RTS,S d'après les enquêtes intermédiaires et finales, et pour la dose 4 d'après les enquêtes finales

	Enquête intermédiaire		Enquête finale	
	Mise en œuvre*	Comparaison	Mise en œuvre#	Comparaison
Estimations groupées:				
Nb. inclus dans l'enquête	4 001	4 124	2 976	3 058
CSD consulté	0,899 (0,888;0,910)	0,884 (0,871;0,896)	0,915 (0,904;0,926)	0,891 (0,875;0,907)
RTS,S-1	0,758 (0,734;0,782)	0,053 (0,042;0,064)	0,828 (0,807;0,849)	0,076 (0,061;0,091)
RTS,S-2	0,715 (0,690;0,740)	0,046 (0,035;0,057)	0,785 (0,764;0,807)	0,061 (0,047;0,075)
RTS,S-3	0,638 (0,611;0,665)	0,034 (0,024;0,043)	0,711 (0,688;0,735)	0,040 (0,028;0,051)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4			2 292	2 258
CSD consulté			0,832 (0,814;0,850)	0,819 (0,802;0,836)
RTS,S-4			0,399 (0,369;0,429)	0,016 (0,008;0,023)
Ghana:				
Nb. inclus dans l'enquête	1 163	1 148	1 402	1 432
CSD consulté	0,909 (0,887; 0,930)	0,913 (0,891; 0,936)	0,919 (0,899; 0,938)	0,904 (0,881; 0,926)
RTS,S-1	0,759 (0,723; 0,795)	0,066 (0,043; 0,088)	0,856 (0,827; 0,886)	0,067 (0,045; 0,089)
RTS,S-2	0,732 (0,696; 0,767)	0,060 (0,036; 0,083)	0,817 (0,788; 0,846)	0,052 (0,030; 0,074)
RTS,S-3	0,663 (0,620; 0,707)	0,047 (0,025; 0,070)	0,754 (0,721; 0,786)	0,035 (0,017; 0,054)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4			917	915
CSD consulté			0,864 (0,837; 0,891)	0,827 (0,798; 0,857)
RTS,S-4			0,527 (0,475; 0,579)	0,032 (0,008; 0,055)
Kenya:				
Nb. inclus dans l'enquête	1 438	1 636	880	930
CSD consulté	0,880 (0,862; 0,898)	0,886 (0,865; 0,907)	0,900 (0,879; 0,921)	0,878 (0,840; 0,917)
RTS,S-1	0,786 (0,740; 0,832)	0,128 (0,097; 0,158)	0,827 (0,788; 0,866)	0,108 (0,081; 0,135)
RTS,S-2	0,714 (0,665; 0,762)	0,105 (0,078; 0,132)	0,781 (0,741; 0,821)	0,092 (0,066; 0,118)
RTS,S-3	0,623 (0,576; 0,670)	0,073 (0,051; 0,095)	0,689 (0,643; 0,735)	0,057 (0,038; 0,077)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4			526	533
CSD consulté			0,761 (0,723; 0,800)	0,800 (0,756; 0,845)
RTS,S-4			0,340 (0,289; 0,391)	0,035 (0,018; 0,053)
Malawi:				
Nb. inclus dans l'enquête	1 400	1 340	694	696
CSD consulté	0,911 (0,893; 0,930)	0,855 (0,834; 0,877)	0,923 (0,905; 0,941)	0,879 (0,851; 0,906)
RTS,S-1	0,728 (0,682; 0,773)	0,032 (0,018; 0,046)	0,738 (0,685; 0,792)	0,055 (0,026; 0,084)
RTS,S-2	0,682 (0,631; 0,733)	0,027 (0,013; 0,040)	0,680 (0,625; 0,735)	0,040 (0,013; 0,068)
RTS,S-3	0,621 (0,570; 0,672)	0,017 (0,005; 0,030)	0,627 (0,574; 0,680)	0,025 (0,003; 0,047)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4			849	810
CSD consulté			0,836 (0,806; 0,866)	0,820 (0,796; 0,844)
RTS,S-4			0,329 (0,275; 0,383)	0,09 (0,001; 0,018)

Tableau S3B. Estimations de couverture (et intervalles de confiance à 95 %) des doses 1, 2 et 3 de RTS,S pour les filles et les garçons d'après les enquêtes intermédiaires

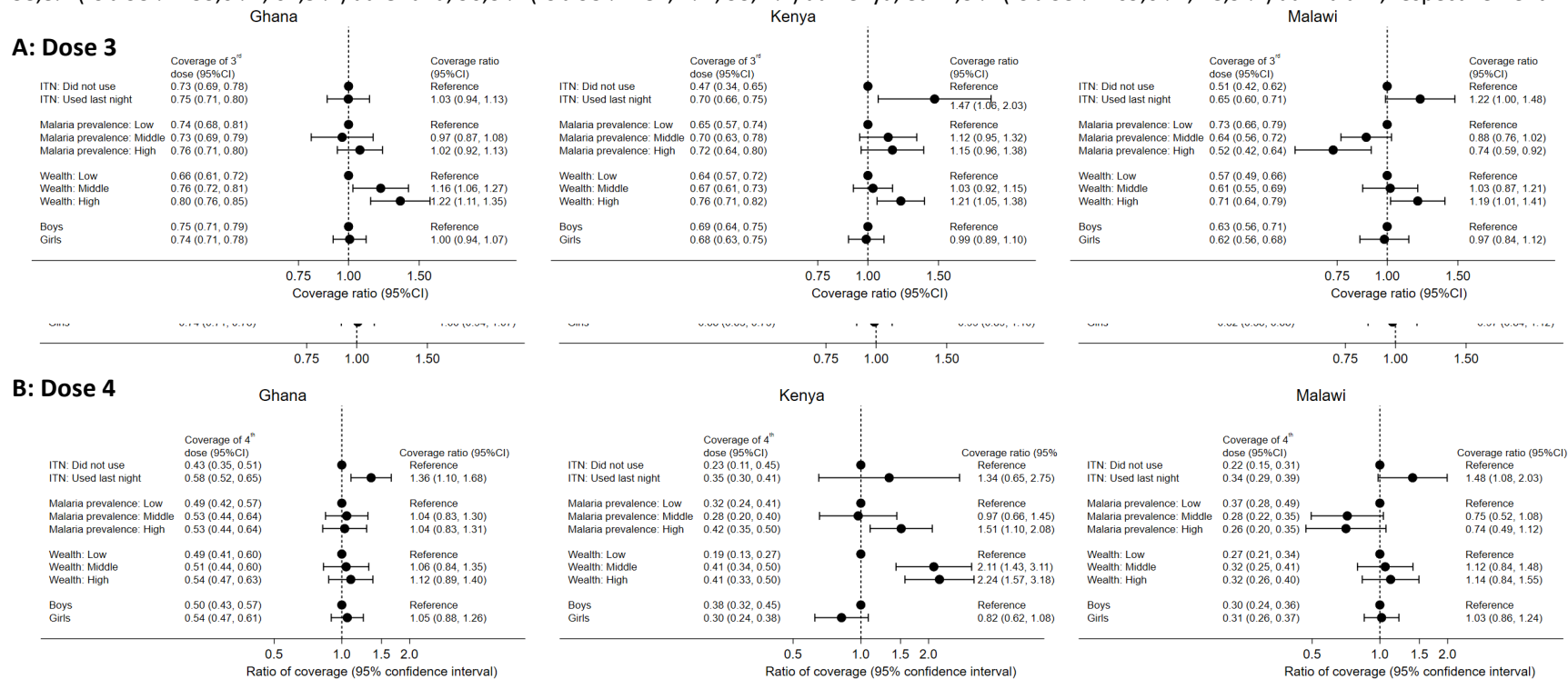
	Zones de mise en œuvre		Zones de comparaison	
	Filles	Garçons	Filles	Garçons
Estimations groupées Nb. inclus dans l'enquête	1 988	2 013	1 995	2 129
CSD consulté	0,897 (0,881;0,913)	0,901 (0,887;0,915)	0,896 (0,882;0,909)	0,870 (0,852;0,888)
RTS,S-1	0,778 (0,751;0,805)	0,735 (0,705;0,765)	0,057 (0,043;0,071)	0,050 (0,038;0,062)
RTS,S-2	0,728 (0,701;0,756)	0,697 (0,665;0,729)	0,050 (0,037;0,064)	0,044 (0,032;0,056)
RTS,S-3	0,651 (0,621;0,681)	0,624 (0,591;0,657)	0,026 (0,017;0,034)	0,032 (0,022;0,042)
Ghana Nb. inclus dans l'enquête	568	595	554	594
CSD consulté	0,905 (0,875; 0,935)	0,912 (0,880; 0,944)	0,935 (0,908; 0,962)	0,891 (0,857; 0,925)
RTS,S-1	0,781 (0,736; 0,826)	0,738 (0,692; 0,783)	0,082 (0,047; 0,118)	0,049 (0,029; 0,069)
RTS,S-2	0,750 (0,707; 0,793)	0,714 (0,669; 0,759)	0,074 (0,038; 0,111)	0,044 (0,025; 0,063)
RTS,S-3	0,682 (0,632; 0,732)	0,646 (0,593; 0,698)	0,063 (0,027; 0,099)	0,031 (0,015; 0,047)
Kenya Nb. inclus dans l'enquête	737	701	776	860
CSD consulté	0,880 (0,853; 0,908)	0,880 (0,857; 0,903)	0,888 (0,868; 0,907)	0,885 (0,855; 0,914)
RTS,S-1	0,790 (0,745; 0,835)	0,782 (0,719; 0,844)	0,127 (0,094; 0,159)	0,128 (0,090; 0,166)
RTS,S-2	0,718 (0,669; 0,766)	0,709 (0,642; 0,777)	0,106 (0,077; 0,134)	0,104 (0,071; 0,138)
RTS,S-3	0,625 (0,574; 0,676)	0,621 (0,556; 0,686)	0,072 (0,049; 0,095)	0,073 (0,046; 0,100)
Malawi Nb. inclus dans l'enquête	683	717	665	675
CSD consulté	0,908 (0,879; 0,936)	0,914 (0,893; 0,936)	0,874 (0,849; 0,900)	0,838 (0,808; 0,868)
RTS,S-1	0,759 (0,708; 0,809)	0,699 (0,647; 0,752)	0,029 (0,011; 0,047)	0,035 (0,018; 0,052)
RTS,S-2	0,709 (0,657; 0,761)	0,657 (0,596; 0,717)	0,024 (0,007; 0,042)	0,029 (0,012; 0,046)
RTS,S-3	0,643 (0,588; 0,698)	0,600 (0,543; 0,658)	0,014 (-0,000; 0,027)	0,021 (0,006; 0,036)

Tableau S3C. Estimations de couverture (et intervalles de confiance à 95 %) des doses 1, 2, 3 et 4 de RTS,S pour les filles et les garçons d'après les enquêtes finales

	Vaccination		Zones de comparaison	
	Filles	Garçons	Filles	Garçons
Estimations groupées				
Nb. inclus dans l'enquête	1 460	1 516	1 495	1 563
CSD consulté	0,911 (0,894;0,928)	0,920 (0,905;0,935)	0,891 (0,871;0,912)	0,892 (0,870;0,914)
RTS,S-1	0,821 (0,795;0,847)	0,839 (0,813;0,866)	0,081 (0,063;0,100)	0,069 (0,054;0,085)
RTS,S-2	0,776 (0,750;0,802)	0,793 (0,765;0,821)	0,062 (0,044;0,079)	0,057 (0,042;0,072)
RTS,S-3	0,708 (0,679;0,737)	0,716 (0,686;0,745)	0,036 (0,023;0,048)	0,040 (0,027;0,053)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4	1146	1146	1107	1151
CSD consulté	0,840 (0,816;0,865)	0,824 (0,799;0,849)	0,827 (0,801;0,854)	0,813 (0,790;0,836)
RTS,S-4	0,392 (0,356;0,429)	0,401 (0,362;0,440)	0,015 (0,007;0,024)	0,010 (0,005;0,015)
Ghana				
Nb. inclus dans l'enquête	695	707	671	761
CSD consulté	0,916 (0,887; 0,944)	0,922 (0,897; 0,947)	0,903 (0,876; 0,930)	0,905 (0,870; 0,940)
RTS,S-1	0,852 (0,815; 0,889)	0,861 (0,827; 0,895)	0,078 (0,044; 0,113)	0,057 (0,036; 0,079)
RTS,S-2	0,810 (0,773; 0,846)	0,824 (0,786; 0,862)	0,058 (0,023; 0,092)	0,047 (0,027; 0,067)
RTS,S-3	0,751 (0,711; 0,791)	0,756 (0,715; 0,797)	0,037 (0,011; 0,062)	0,034 (0,016; 0,052)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4	456	461	451	464
CSD consulté	0,888 (0,851; 0,926)	0,841 (0,796; 0,886)	0,824 (0,767; 0,882)	0,830 (0,794; 0,867)
RTS,S-4	0,547 (0,480; 0,614)	0,507 (0,439; 0,575)	0,019 (0,002; 0,037)	0,043 (0,003; 0,083)
Kenya				
Nb. inclus dans l'enquête	430	450	475	455
CSD consulté	0,899 (0,870; 0,929)	0,901 (0,869; 0,932)	0,882 (0,838; 0,926)	0,875 (0,833; 0,917)
RTS,S-1	0,820 (0,775; 0,866)	0,833 (0,781; 0,885)	0,106 (0,074; 0,138)	0,111 (0,079; 0,142)
RTS,S-2	0,778 (0,731; 0,826)	0,783 (0,732; 0,834)	0,089 (0,059; 0,120)	0,095 (0,065; 0,125)
RTS,S-3	0,685 (0,623; 0,746)	0,693 (0,639; 0,746)	0,051 (0,030; 0,072)	0,064 (0,037; 0,091)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4	272	254	237	296
CSD consulté	0,760 (0,706; 0,814)	0,763 (0,710; 0,816)	0,820 (0,762; 0,878)	0,785 (0,732; 0,838)
RTS,S-4	0,303 (0,231; 0,374)	0,377 (0,312; 0,443)	0,044 (0,015; 0,074)	0,029 (0,010; 0,047)
Malawi				
Nb. inclus dans l'enquête	335	359	349	347
CSD consulté	0,917 (0,887; 0,947)	0,929 (0,905; 0,953)	0,867 (0,820; 0,914)	0,890 (0,851; 0,929)
RTS,S-1	0,732 (0,668; 0,795)	0,745 (0,669; 0,820)	0,060 (0,029; 0,092)	0,050 (0,014; 0,085)
RTS,S-2	0,682 (0,622; 0,742)	0,678 (0,597; 0,760)	0,042 (0,015; 0,070)	0,038 (0,005; 0,071)
RTS,S-3	0,627 (0,564; 0,689)	0,627 (0,552; 0,702)	0,021 (-0,002; 0,044)	0,030 (0,004; 0,055)
Nb. inclus dans l'enquête pour RTS,S-4	418	431	419	391
CSD consulté	0,830 (0,788; 0,872)	0,842 (0,805; 0,879)	0,831 (0,796; 0,866)	0,809 (0,771; 0,846)
RTS,S-4	0,340 (0,284; 0,395)	0,319 (0,250; 0,388)	0,011 (0,001; 0,021)	0,008 (-0,002; 0,018)

Figure S5. Équité de la couverture des doses 3 et 4 de RTS,S/AS01_E dans les zones de mise en œuvre

Cette figure présente la couverture de la troisième dose (panneau A) et de la quatrième dose (panneau B) dans des sous-groupes définis selon l'utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide la nuit précédant l'enquête, la prévalence du paludisme dans la grappe mesurée au début de l'étude, le statut socioéconomique du ménage de la personne s'occupant de l'enfant, et le sexe de l'enfant, dans les enquêtes réalisées environ 30 mois après l'introduction de RTS,S dans chaque pays. Les diagrammes en forêt montrent le rapport de couverture ajusté pour chaque catégorie par rapport à la catégorie de référence, après ajustement sur chacune des autres variables indiquées. Les lignes horizontales indiquent les intervalles de confiance à 95 %. Les tests d'interaction par pays ont montré que l'association avec le classement selon le statut socioéconomique était similaire entre les pays pour la dose 3 (test d'interaction : statistique $F=1,03$ avec 4, 233 ddl ; $p=0,3919$), mais différait pour la dose 4 ($F_{2,234} = 2,60$; $p=0,0367$) ; les tests d'interaction par pays étaient, pour la prévalence du paludisme, pour la dose 3 : $F_{4,233} 2,91$, $p=0,0224$, et pour la dose 4 : $F_{2,234} 2,02$, $p=0,0928$; pour l'utilisation d'une MII : $F_{2,235} 3,41$, $p=0,0347$ (dose 3) et $F_{2,234} 0,08$, $p=0,9265$ (dose 4) ; et pour le sexe : $F_{2,235} 0,03$, $p=0,9659$ (dose 3) et $F_{2,234} 1,26$, $p=0,2842$ (dose 4). Le pourcentage d'enfants inclus dans l'enquête ayant dormi sous une MII la nuit précédant l'enquête dans le groupe dose 3, était égal à 62,6 % (IC à 95 % : 58,1 % ; 67,1%) au Ghana, 94,8 % (IC à 95 % : 92,6 % ; 96,9 %) au Kenya, et de 80,0 % (IC à 95 % : 76,7 % ; 83,8 %) au Malawi. Ces mêmes chiffres dans le groupe d'âge pour la dose 4 étaient 58,8 % (IC à 95 % : 53,0 % ; 64,5 %) au Ghana, 90,3 % (IC à 95 % : 87,4 % ; 93,1 %) au Kenya, et 74,3 % (IC à 95 % : 69,6 % ; 78,9 %) au Malawi, respectivement.



6. Calcul des rapports de taux de mortalité et analyses supplémentaires de la mortalité chez les filles et les garçons, et par tranche d'âge

La Figure S6 montre la distribution des décès inclus dans les analyses, selon l'âge et la date du décès, dans les zones de mise en œuvre et de comparaison de chaque pays.

Le Tableau S4 montre le nombre de décès inclus dans les analyses et le Tableau S5 montre comment les rapports de taux d'incidence ont été calculés.

Le Tableau S6 présente l'analyse chez les filles et les garçons.

Les Figures S7 à S9 et le Tableau S7 présentent l'analyse par tranche d'âge.

Figure S6. Distribution des décès inclus dans les analyses dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison de chaque pays, en fonction de l'âge, du temps et de l'éligibilité

La surveillance a débuté lors de l'introduction du RTS,S le 23 avril 2019 au Malawi, le 30 avril 2019 au Ghana et le 13 septembre 2019 au Kenya, et s'est poursuivie pendant 46 mois. Pour être éligibles à la première dose lors de la première introduction de RTS,S dans les zones de mise en œuvre, les enfants devaient être âgés de 6 à 7 mois au Ghana, de 6 à 11 mois au Kenya, et de 5 mois au Malawi. Le vaccin RTS,S a été introduit dans les zones de comparaison le 20 février 2023 au Ghana pour les enfants âgés de 6 à 11 mois, le 7 mars 2023 au Kenya pour les enfants âgés de 6 à 23 mois, et le 29 novembre 2022 au Malawi pour les enfants âgés de 5 à 11 mois. À partir de ces dates, les décès survenus chez des enfants éligibles au RTS,S dans les zones de comparaison, et les décès dans les tranches d'âge correspondantes dans les zones de mise en œuvre, ont été exclus de l'analyse (polygones blancs dans la partie supérieure droite de chaque diagramme). La ligne diagonale pointillée marque la limite d'âge supérieure pour être éligible au RTS,S. Les décès survenus chez des enfants dépassant cette limite d'âge de moins de 2 mois ont été exclus de l'analyse car ils pouvaient avoir reçu le RTS,S. La ligne horizontale pointillée au milieu de chaque diagramme indique l'âge auquel les enfants devenaient éligibles à la dose 4. Au Ghana, cet âge est passé de 24 mois à 18 mois le 20 février 2023. Chaque point représente un décès (y compris dû à un traumatisme), en gris pour les enfants non éligibles au RTS,S, en bleu pour les enfants éligibles au RTS,S.

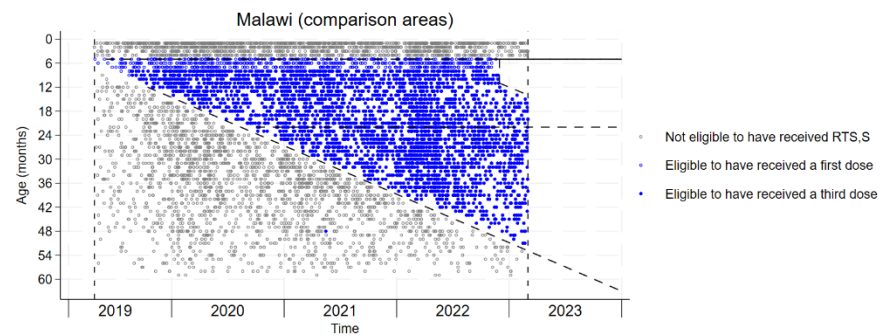
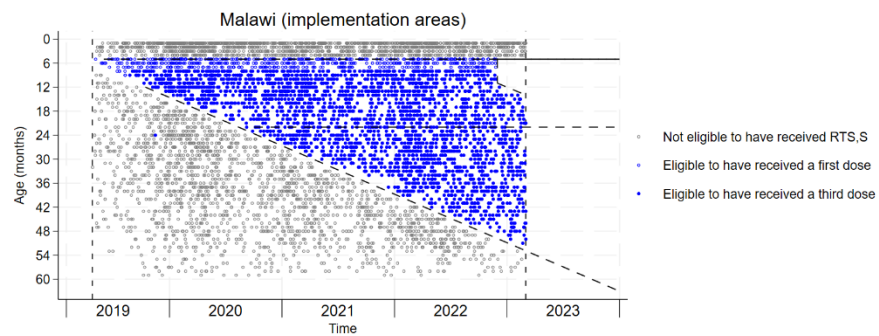
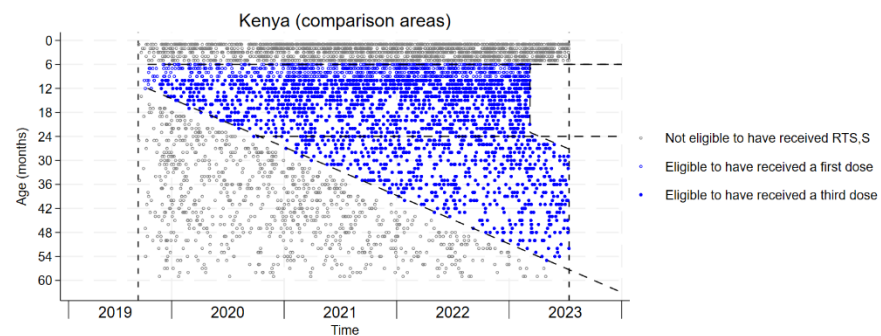
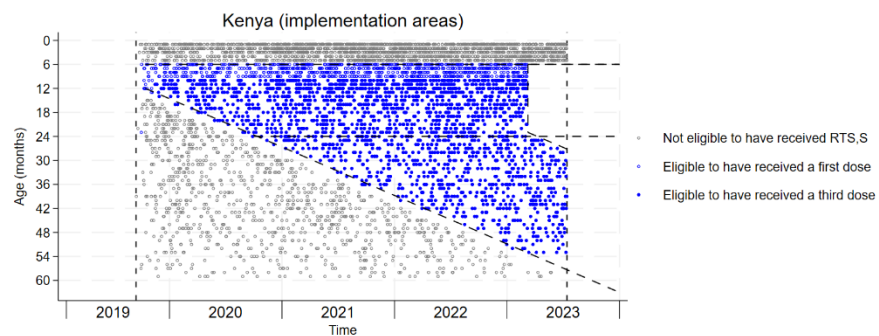
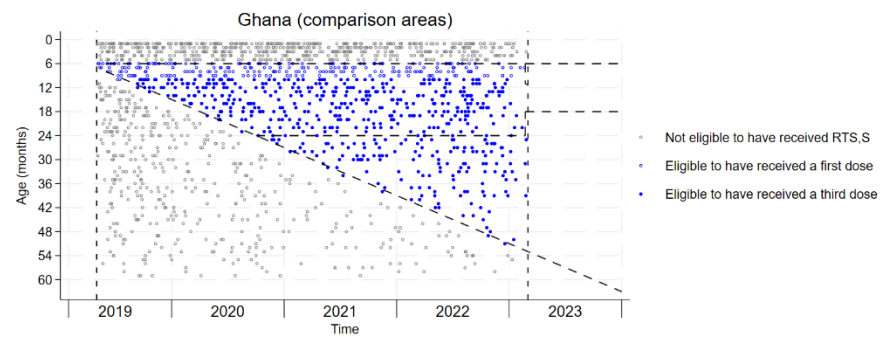
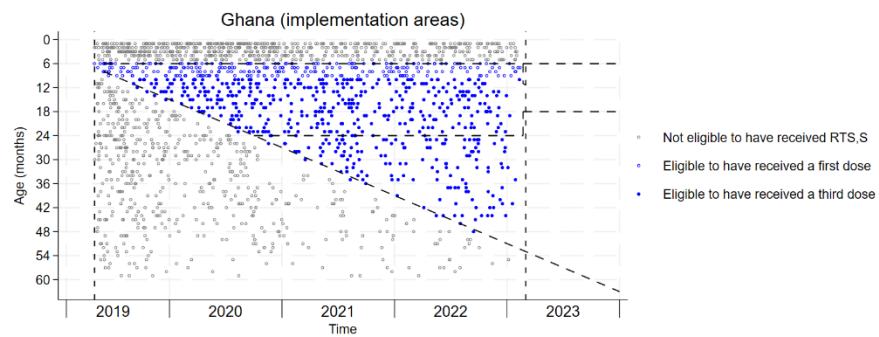


Tableau S4. Nombre de décès inclus dans les analyses

	Ghana		Kenya		Malawi		Total	
	Mise en œuvre	Comparaison	Mise en œuvre	Comparaison	Mise en œuvre	Comparaison	Mise en œuvre	Comparaison
Décès à 1-59 mois déclarés	2192	1957	6980	6551	7657	8327	16829	16835
Pas de consentement, ou données manquantes sur l'âge, le sexe ou la grappe	20	16	24	2	20	36	64	54
Décès restants	2172	1941	6956	6549	7637	8291	16765	16781
Décès après l'introduction du RTS,S dans les zones de comparaison*	1	0	382	342	98	73	481	415
Décès restants	2171	1941	6574	6207	7539	8218	16284	16366
Décès moins de 2 mois après la limite supérieure de l'âge d'éligibilité	57	65	153	144	266	253	476	462
Décès restants inclus dans l'analyse	2114	1876	6421	6063	7273	7965	15808	15904
Non éligibles au RTS,S	1246	1053	2930	2666	3601	3552	7777	7271
Autopsie verbale réalisée (%)#	1246 (100%)	1053 (100%)	**		3599 (99,9%)	3551 (100%)		
Décès dus à un traumatisme (%)	49 (3,9%)	55 (5,2%)			192 (5,3%)	171 (4,8%)		
Hors décès dus à un traumatisme	1197	998			3407	3380		
Décès d'enfants éligibles au RTS,S-1	868	823	3491	3397	3672	4413	8031	8633
Autopsie verbale réalisée (%)#	868 (100%)	823 (100%)	3341 (95,7%)	3195 (94,1%)	3670 (99,9%)	4413 (100%)	7879 (98,1%)	8431 (97,7%)
Décès dus à un traumatisme (%)	50 (5,8%)	48 (9,2%)	331 (9,9%)	303 (9,5%)	216 (5,9%)	215 (4,9%)	597 (7,6%)	566 (6,7%)
Hors décès dus à un traumatisme	818	775	3010	2892	3454	4198	7282	7865
Décès d'enfants éligibles au RTS,S-3	599	594	2542	2447	3083	3761	6224	6802
Autopsie verbale réalisée (%)#	599 (100%)	594 (100%)	2442 (96,1%)	2318 (9,5%)	3082 (100%)	3761 (100%)	6123 (98,4%)	6673 (98,1%)
Décès dus à un traumatisme (%)	47 (7,8%)	43 (7,2%)	295 (12,1%)	279 (11,4%)	205 (6,7%)	199 (5,3%)	547 (8,9%)	521 (7,8%)
Hors décès dus à un traumatisme	552	551	2147	2039	2877	3562	5576	6152

*Décès dans les zones de mise en œuvre et de comparaison chez les enfants dans les tranches d'âge éligibles au RTS,S dans les zones de comparaison

Autopsie verbale réalisée, ou (au Malawi uniquement) cause du décès disponible dans les dossiers hospitaliers pour les décès survenus en établissement de santé

** Au Kenya, les autopsies verbales n'ont pas été réalisées de façon systématique pour les tranches d'âge non éligibles.

Figure S6A. Exemple des zones de comparaison du Malawi pour expliquer les événements inclus et exclus des analyses dans les Tableaux S4 et S5

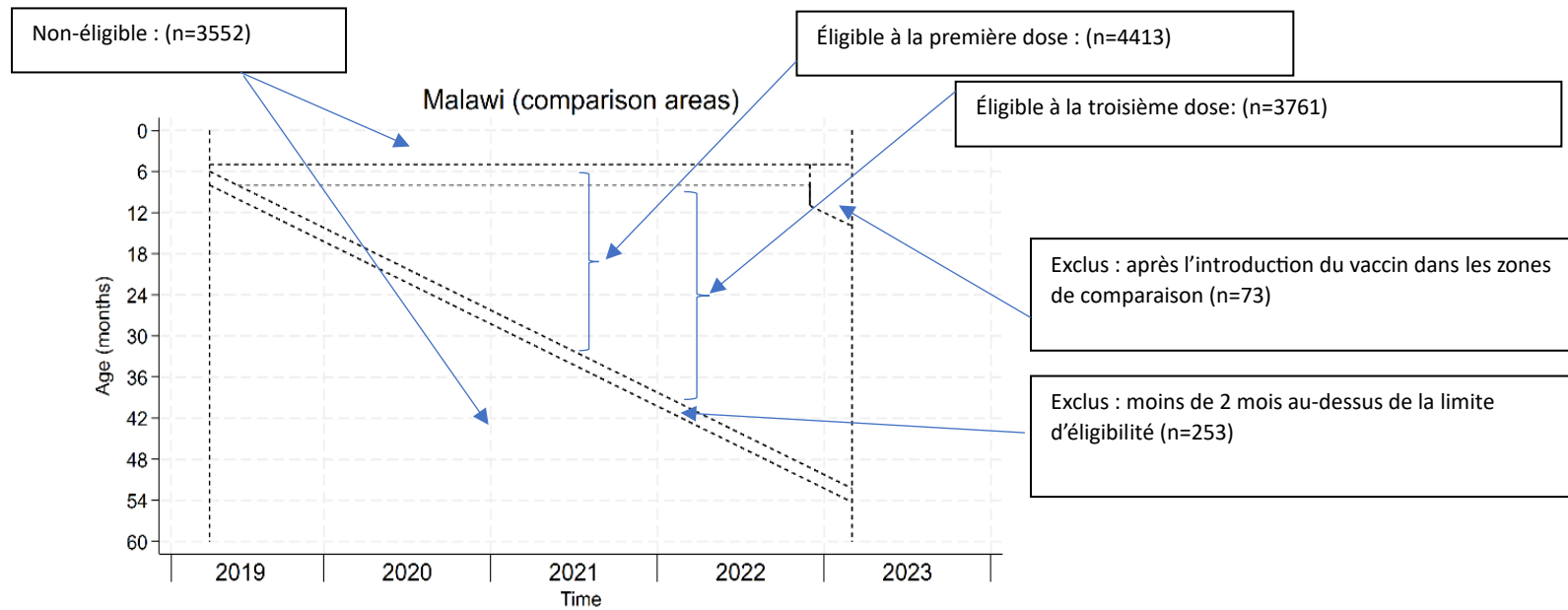


Tableau S5. Calcul des rapports de taux de mortalité

	Ghana	Kenya	Malawi	Rapport de taux de mortalité groupé (IC à 95 %)#	Test d'homogénéité χ^2 (2 ddl), valeur de p, I ² (%)
Décès toutes causes confondues					
Enfants éligibles à la 1^{ère} dose de RTS,S					
Rapport non ajusté des taux de mortalité	(868/1246)/(823/1053) = 0,89	(3491/2930)/(3397/2666) = 0,94	(3672/3601)/(4413/3552) = 0,82		
Rapport de taux corrigé du biais (e.-t. du log _e)	0,888 (0,0893)	0,935 (0,0758)	0,817 (0,0885)	0,885 (0,804;0,973)	1,33; 0,5139 (0%)
Enfants éligibles à la 3^{ème} dose de RTS,S					
Rapport non ajusté des taux de mortalité	(599/1246)/(594/1053) = 0,85	(2542/2930)/(2447/2666) = 0,95	(3083/3601)/(3761/3552) = 0,81		
Rapport de taux (e.-t. du log _e du rapport de taux)	0,848 (0,1005)	0,945 (0,0929)	0,803 (0,1035)	0,869 (0,776;0,972)	1,45; 0,4832 (0%)
Décès toutes causes confondues hors traumatisme*					
Enfants éligibles à la 1^{ère} dose de RTSS					
Rapport non ajusté des taux de mortalité	(818/1197)/(775/998) = 0,88	(3010/2930)/(2892/2666) = 0,95	(3454/3407)/(4198/3380) = 0,82		
Rapport de taux (e.-t. du log _e du rapport de taux)	0,876 (0,0920)	0,946 (0,0734)	0,812 (0,0893)	0,886 (0,805;0,975)	1,76; 0,4154 (0%)
Enfants éligibles à la 3^{ème} dose de RTS,S					
Rapport non ajusté des taux de mortalité	(552/1197)/(551/998) = 0,84	(2147/2930)/(2039/2666) = 0,96	(2877/3407)/(3562/3380) = 0,80		
Rapport de taux (e.-t. du log _e du rapport de taux)	0,830 (0,1064)	0,958 (0,0918)	0,796 (0,1055)	0,868 (0,774;0,973)	2,00; 0,3683 (0%)

Les rapports de taux de mortalité ont été estimés en comparant le rapport des décès dans les cohortes éligibles au rapport des décès dans les cohortes non éligibles, au moyen de l'estimateur corrigé du biais défini par Ma *et al.*, 2021. Le tableau présente les estimations brutes, sans correction du biais, ainsi que l'estimation corrigée du biais. Les estimations groupées du rapport de taux corrigé du biais ont été obtenues par pondération par l'inverse de la variance des log_e des rapports de taux dans chaque pays, considéré comme une strate. Le test d'homogénéité entre les pays a été réalisé au moyen du test Q de Cochran.

*Au Kenya, le dénominateur est constitué des décès toutes causes confondues, car les autopsies verbales n'ont pas été réalisées de manière systématique pour toutes les tranches d'âge non éligibles. #Calculé comme décrit à la page S17.

Tableau S6. Rapports de taux de mortalité dans les deux sexes, chez les filles, et chez les garçons

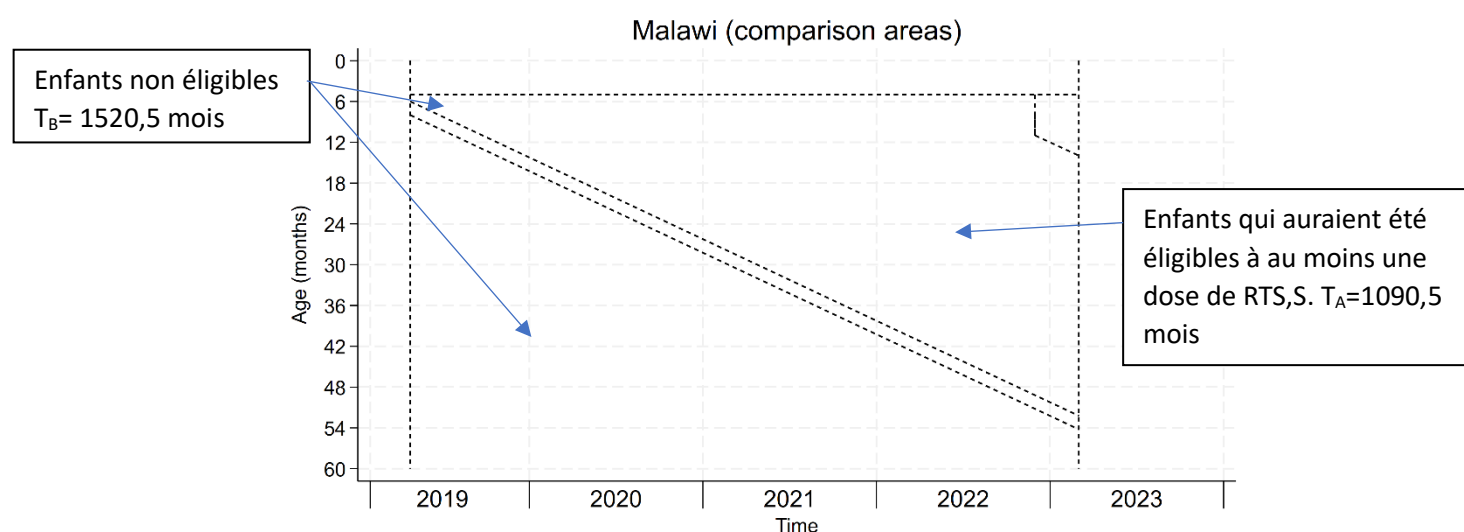
Nombre de décès chez les enfants éligibles et non éligibles dans les zones de mise en œuvre et de comparaison, rapports de taux de mortalité chez les garçons et les filles, et test d'interaction pour les décès toutes causes confondues et les décès toutes causes confondues hors traumatismes. Voir page S18 pour le détail des tests statistiques ; * test t de l'hypothèse selon laquelle le rapport de taux est égal à 1 ; # test Q de Cochran pour l'homogénéité entre les strates de pays ; I², pourcentage de la variation due à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard.

	Zone de mise en œuvre		Zone de comparaison		Rapport des taux	e.-t.	IC à 95 %	t* (ddl), valeur de p	Impact (IC à 95 %)	Test d'homogénéité#
	Éligible	Non-élig.	Éligible	Non-élig.	R	log _e R				χ ² (2 ddl), valeur de p, I ² (%)
Décès toutes causes confondues										
Enfants éligibles à la 1ère dose de RTS,S										
Deux sexes	8031	7777	8633	7271	0,885	0,0484	(0,804;0,973)	2,54 (152) p=0,0122	11,5% (2,7%;19,6%)	1,33; 0,5139 (0%)
Garçons	4232	4101	4645	3832	0,866	0,0571	(0,773;0,969)	2,53 (152) p=0,0125	13,4% (3,1%;22,7%)	0,92; 0,6322 (0%)
Filles	3799	3676	3988	3439	0,897	0,0537	(0,807;0,997)	2,03 (152) p=0,0442	10,3% (0,3%;19,3%)	1,93; 0,3803 (0%)
Interaction					1,040	0,0530	(0,936;1,155)	0,74 (152) p=0,4633		
Enfants éligibles à la troisième dose de RTSS										
Both sexes	6224	7777	6802	7271	0,869	0,0570	(0,776;0,972)	2,47 (152) p=0,0148	13,1% (2,8%;22,4%)	1,45; 0,4832 (0%)
Boys	3340	4101	3684	3832	0,868	0,0654	(0,763;0,988)	2,16 (152) p=0,0320	13,2% (1,2%;23,7%)	0,88; 0,6456 (0%)
Girls	2884	3676	3118	3439	0,861	0,0633	(0,760;0,976)	2,36 (152) p=0,0197	13,9% (2,4%;24,0%)	2,52; 0,2838 (21%)
Interaction					1,010	0,0574	(0,902;1,131)	0,17 (152) p=0,8620		
Décès toutes causes confondues hors traumatisme										
Enfants éligibles à la 1ère dose de RTS,S										
Deux sexes	7282	7534	7865	7044	0,886	0,0483	(0,805;0,975)	2,51 (152) p=0,0133	11,4% (2,5%;19,5%)	1,76; 0,4154 (0)%
Garçons	3833	3971	4218	3709	0,869	0,0569	(0,776;0,972)	2,47 (152) p=0,0145	13,1% (2,8%;22,4%)	1,21; 0,5458 (0%)
Filles	3449	3563	3647	3335	0,892	0,0545	(0,801;0,993)	2,10 (152) p=0,0375	10,8% (0,7%;19,9%)	2,11; 0,3478 (5,3%)
Interaction					1,036	0,0531	(0,932;1,150)	0,66 (152) p=0,5115		
Enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S										

Deux sexes	5576	7534	6152	7044	0,868	0,0580	(0,774;0,973)	2,44 (152) p=0,0157	13,2% (2,7%;22,6%)	2,00; 0,3683 (0%)
Garçons	2995	3971	3318	3709	0,871	0,0665	(0,763;0,993)	2,08 (152) p=0,0388	12,9% (0,7%;23,7%)	1,20; 0,5476 (0%)
Filles	2581	3563	2834	3335	0,854	0,0652	(0,751;0,972)	2,42 (152) p=0,0168	14,6% (2,8%;24,9%)	2,75; 0,2529 (27%)
Interaction					1,003	0,0576	(0,895;1,123)	0,05 (152) p=0,9640		

Taux d'incidence approximatifs de la mortalité toutes causes confondues

Dans cette section, nous estimons des dénominateurs approximatifs en personnes-temps et des taux de mortalité, afin de faciliter la comparaison avec d'autres contextes. En prenant le Malawi comme exemple, nous calculons le nombre total de mois pendant lesquels les cohortes d'enfants éligibles à la vaccination pouvaient contribuer à l'évaluation. Les enfants âgés de 5 mois au début de l'évaluation, par exemple, étaient éligibles au RTS,S et susceptibles de contribuer à l'évaluation pendant 46 mois jusqu'en février 2023. En additionnant le nombre total de mois de l'ensemble des cohortes—soit la zone indiquée dans la Figure ci-dessous—on obtient la période totale, soit 1 090,5 mois pour les enfants éligibles. La période totale est désignée par T_A , où les lettres A et B en indice représentent les enfants éligibles et non éligibles, respectivement.



Le nombre de nourrissons survivants correspond au nombre d'enfants nés au cours d'une année et survivant jusqu'à l'âge de 12 mois, noté S_0 . Les nourrissons survivants sont couramment utilisés par le PEV comme estimation de la population cible pour les vaccins du PEV administrés pendant la petite enfance, à l'exception du BCG à la naissance [10]. S_{12} désigne le nombre d'enfants nés au cours d'un mois moyen et survivant jusqu'à l'âge de 12 mois. Au Malawi, le nombre de nourrissons survivants estimé par le PEV en 2018 était de 113 997 dans les zones de comparaison, nombre que nous désignons par S_0 . En ne tenant pas compte des effets de la mortalité après l'âge de 12 mois et en divisant de nouveau par 12 pour convertir les mois en années, le dénominateur total en personnes-temps pour les enfants éligibles à la vaccination dans les zones de comparaison est donc $T_A \times S_0 / 144 = 1\,090,5 \times 113\,997 / 144 = 863\,290$ enfants-années. Ainsi, le nombre de décès toutes causes confondues chez les enfants éligibles à la première dose de RTS,S était égal à 4 413. L'estimation approximative du taux de mortalité pour 1 000 est donc $1\,000 \times 4\,413 / 863\,290 = 5,11$ pour 1 000 enfants-années. Les estimations pour chaque pays sont présentées dans le Tableau S6A.

Tableau S6A. Taux de mortalité (toutes causes confondues) chez les enfants éligibles au vaccin dans les zones de comparaison

Pays	Total de nourrissons survivants S_0	Nombre total de mois d'évaluation pour les tranches d'âge éligibles	Total d'enfants-années dans les tranches d'âge qui seraient	Décès toutes causes confondues dans les zones	Taux de mortalité /1000/année dans les zones de comparaison, $=n \times 1000/an$
------	---------------------------------------	---	---	---	--

		(zones en bleu dans la Figure S5), T_A	éligibles au vaccin $Y=(S_0/12) \times T_A/12$	de comparaison, n	
Ghana	133 702	1149,3	1 067 107	823	0,77
Kenya	125 747	1247,5	1 089 371	3 397	3,12
Malawi	113 997	1090,5	863 290	4 413	5,11
TOTAL	373 446		3 019 767	8 633	2,86

Annulation du dénominateur exprimé en personnes-temps lors de l'estimation des rapports de taux au moyen de l'estimateur du double rapport

D'après ce qui précède, le dénominateur en personnes-temps pour les enfants éligibles à la vaccination dans les zones de comparaison au Malawi est égal à $T_A \times S_0/144 = 1\,090,5 \times 113\,997/144 = 863\,290$ enfants-années.

S_1 représente le nombre estimé de nourrissons survivants dans les zones de mise en œuvre, égal à 107 728. Le nombre d'enfants-années chez les enfants éligibles à la vaccination dans les zones de mise en œuvre est donc $T_A \times S_1/144 = 1\,090,5 \times 107\,728/144 = 815\,815$ enfants-années.

Dans les cohortes d'enfants non éligibles, le temps total, T_B , est de 1 520,5 mois. Le nombre d'enfants-années chez les enfants non éligibles est donc :

$$T_B \times S_0/144 = 1\,520,5 \times 113\,997/144 = 1\,203\,697 \text{ dans les zones de comparaison, et}$$

$$T_B \times S_1/144 = 1\,520,5 \times 107\,728/144 = 1\,137\,503 \text{ dans les zones de mise en œuvre.}$$

Le rapport de taux de mortalité est estimé comme le rapport des taux chez les enfants éligibles et non éligibles dans les zones de mise en œuvre, divisé par le rapport correspondant dans les zones de comparaison.

$$[(n_{1A}/Y_{1A})/(n_{1B}/Y_{1B})] \div [(n_{0A}/Y_{0A})/(n_{0B}/Y_{0B})]$$

où n_{1A} désigne les décès dans les zones de mise en œuvre chez les enfants éligibles, n_{1B} les décès dans les zones de mise en œuvre chez les enfants non éligibles, et n_{0A} et n_{0B} les décès correspondants dans les zones de comparaison. Y_{1A} et Y_{1B} désignent les dénominateurs en personnes-temps chez les enfants éligibles et non éligibles dans les zones de mise en œuvre, et Y_{0A} et Y_{0B} les dénominateurs en personnes-temps correspondants dans les zones de comparaison.

Cette expression peut être réécrite comme suit : $(n_{1A}/n_{1B})/(n_{0A}/n_{0B}) \times (Y_{1B}/Y_{1A})/(Y_{0B}/Y_{0A})$. Mais étant donné que :

$$Y_{1B}/Y_{1A} \text{ est égal à } (S_1 \times T_B/144)/(S_1 \times T_A/144) = T_B/T_A ; \text{ et}$$

$$Y_{0B}/Y_{0A} \text{ est égal à } (S_0 \times T_B/144)/(S_0 \times T_A/144) = T_B/T_A,$$

les termes correspondant aux dénominateurs en personnes-temps s'annulent dans l'estimateur du rapport de taux.

Nous pourrions affiner l'estimation du dénominateur en personnes-temps en intégrant des estimations de la survie au-delà de 12 mois, mais ces estimations de survie ne seraient probablement disponibles qu'au niveau national ou régional, et non pour chaque grappe. Les mêmes estimations de survie seraient donc appliquées dans les zones de mise en œuvre et de comparaison, et les dénominateurs en personnes-temps s'annuleraient ici aussi. Ainsi, les personnes-temps, au degré de précision auquel elles peuvent être estimées, ne contribuent pas à l'estimation du rapport de taux.

Tableau S6B. Estimations du nombre de décès évités

Le nombre de décès évités au cours de la période d'évaluation est estimé en multipliant le nombre de décès toutes causes confondues dans les zones de comparaison, parmi les enfants qui auraient été éligibles à au moins la première dose de RTS,S, par $1 - R$, où R correspond à l'estimation groupée du rapport de taux de mortalité.

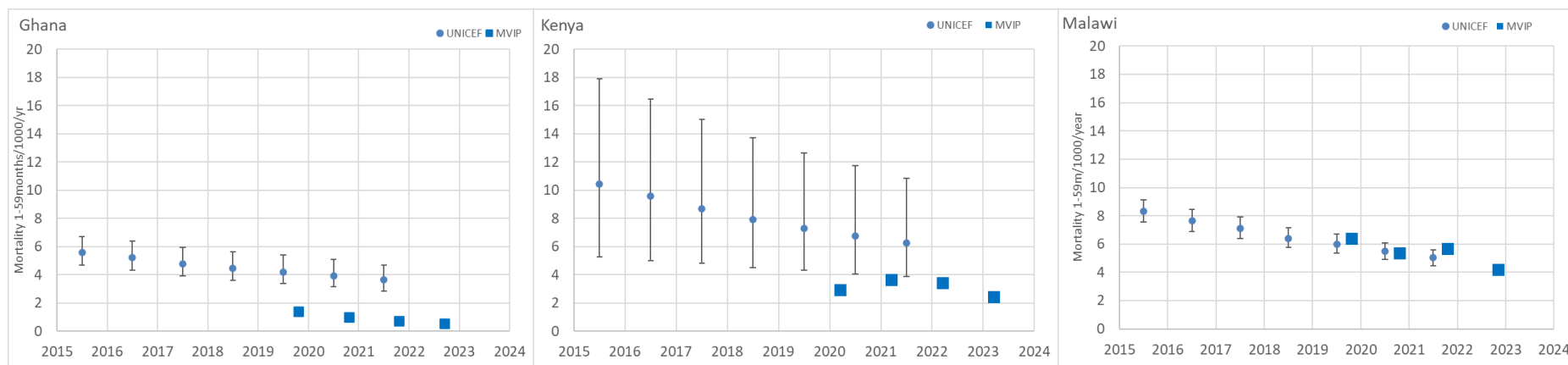
D'après le Tableau S6, le rapport de taux de mortalité pour les décès toutes causes confondues, parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, est égal à 0,885 (IC à 95 % : 0,804 ; 0,973).

	Décès toutes causes confondues dans les zones de comparaison, parmi les enfants qui auraient été éligibles à au moins la première dose de RTS,S, n	Décès évités, $(1-R) \times n$ (IC à 95 %) $R=0,885$ (0,804 ; 0,973)
Ghana	823	95 (22 ; 161)
Kenya	3 397	391 (92 ; 666)
Malawi	4 413	507 (119 ; 865)
Total	8 633	993 (233 ; 1692)

Comparaison des taux de mortalité à partir d'estimations issues d'autres sources

Nous avons calculé les taux de mortalité pour 1 000 personnes-années dans la tranche d'âge de 1 à 59 mois à partir des estimations infranationales de l'UNICEF de la mortalité néonatale et de la mortalité des moins de 5 ans pour 1 000 naissances vivantes, en soustrayant les décès néonatals des décès chez les moins de 5 ans, et en exprimant le résultat sous forme de taux pour 1 000 personnes-années, pour chaque région infranationale (zone administrative de niveau 1 au Ghana et au Kenya, zone administrative de niveau 2 au Malawi). Nous avons ensuite calculé une moyenne pondérée par le nombre de nourrissons survivants dans les grappes du MVIP situées dans les zones de comparaison de ces régions infranationales. Ces taux sont comparés, dans la figure ci-dessous, aux taux de mortalité toutes causes confondues entre 1 et 59 mois estimés à partir de la surveillance du MVIP, pour 1 000 personnes-années, parmi les enfants éligibles à la vaccination, pour chaque année de l'évaluation.

Les estimations de l'UNICEF ont été produites par le Groupe interorganisations des Nations Unies pour l'estimation de la mortalité juvénile (UN IGME) en 2023 [13]. Les données du Malawi montrent une bonne concordance entre les estimations de l'UNICEF et les nôtres. Au Ghana et au Kenya, les estimations de l'UNICEF sont légèrement plus élevées que les nôtres, mais font apparaître une tendance à la baisse. Les données de l'UNICEF produisent des estimations rétrospectives et peuvent ne pas refléter les baisses récentes de la mortalité des moins de 5 ans. Au Ghana, l'amélioration de l'accès aux soins de santé primaires grâce au programme CHPS+ [14,15] a pu réduire les taux de mortalité ; dans l'ouest du Kenya, la lutte antivectorielle intégrée, notamment les vastes campagnes de PID menées dans les comtés de Migori et de Homa Bay [16], a pu entraîner une diminution de la mortalité chez les moins de 5 ans. Il convient de noter que les contextes associant une mortalité élevée et une forte charge palustre ont été spécifiquement ciblés ces dernières années, par les interventions de lutte contre le paludisme [17]. Même en cas de sous-déclaration au Ghana et au Kenya, il est peu probable qu'il existe une différence systématique de déclaration entre enfants éligibles et non éligibles ; un biais dans l'estimation de l'impact sur la mortalité est donc peu probable.



Analyse par tranche d'âge

L'impact a été estimé dans les strates d'âge suivantes :

Groupe d'âge	Tranche d'âge (Malawi)	Tranche d'âge (Ghana et Kenya)	Description
0	5-8 mois	6-10 mois	À partir du moment où les enfants deviennent éligibles à la première dose, jusqu'à un mois après le mois au cours duquel ils sont éligibles à la troisième dose
A	9-14 mois	11-16 mois	Moins de 6 mois après l'éligibilité à la dose 3
B	15-21 mois	17-23 mois	Dans les 8 mois précédant l'éligibilité à la dose 4
C	22-33 mois	24-35 mois	Moins de 12 mois après l'éligibilité à la dose 4
D	>34 mois	>36 mois	Plus de 12 mois après l'éligibilité à la dose 4

La Figure S6 présente la distribution des décès par strate d'âge. La Figure S7 illustre la distribution des hospitalisations pour paludisme grave selon les mêmes strates. La Figure S8 présente les estimations de l'impact selon ces strates d'âge. Le Tableau S7 fournit les résultats détaillés par tranche d'âge.

Figure S7. Décès inclus dans les analyses stratifiées par âge, en fonction du temps écoulé depuis l'éligibilité aux doses 1, 3 et 4

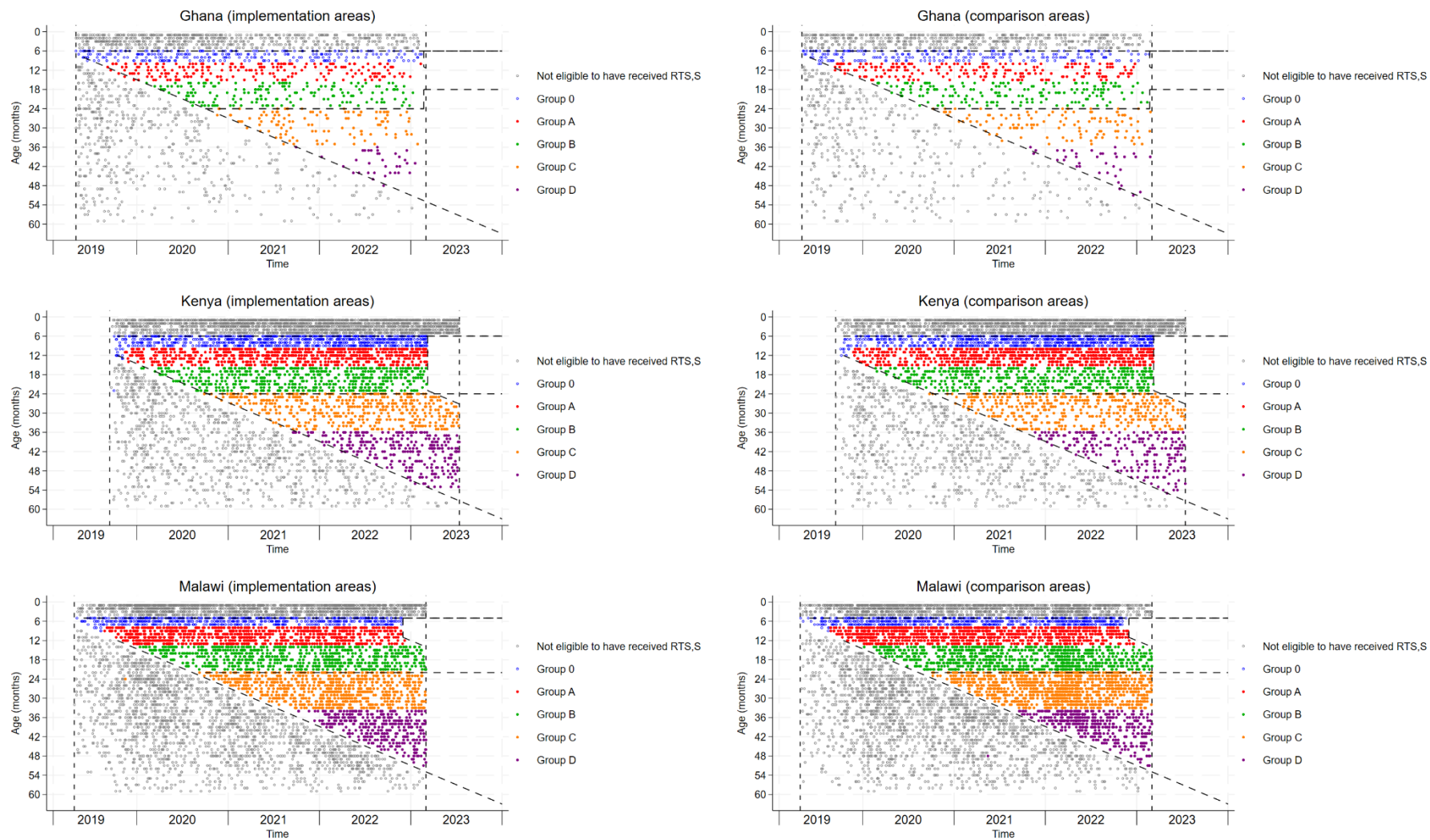


Figure S8. Hospitalisations pour paludisme grave en fonction du temps écoulé depuis l'éligibilité aux doses 1, 3 et 4

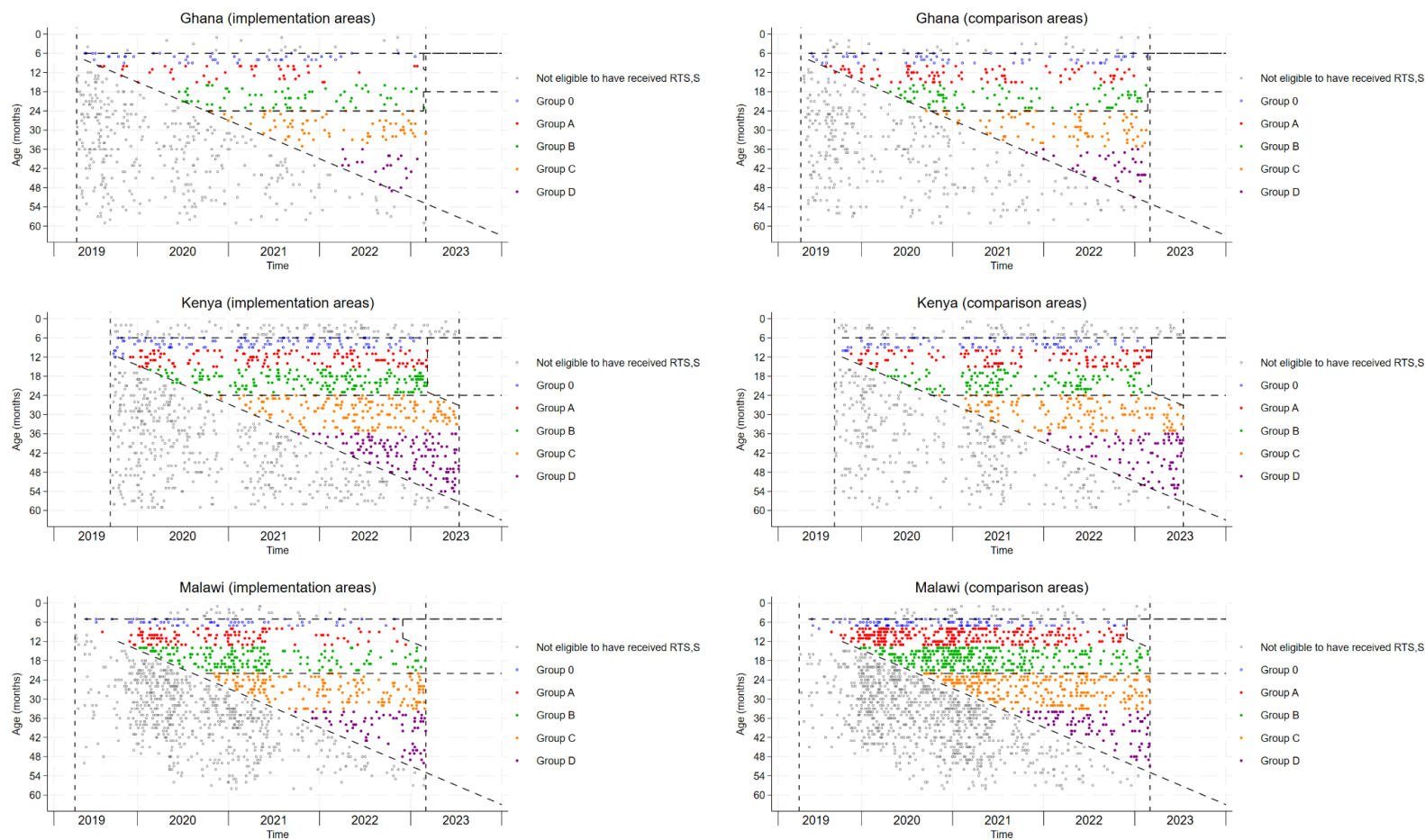
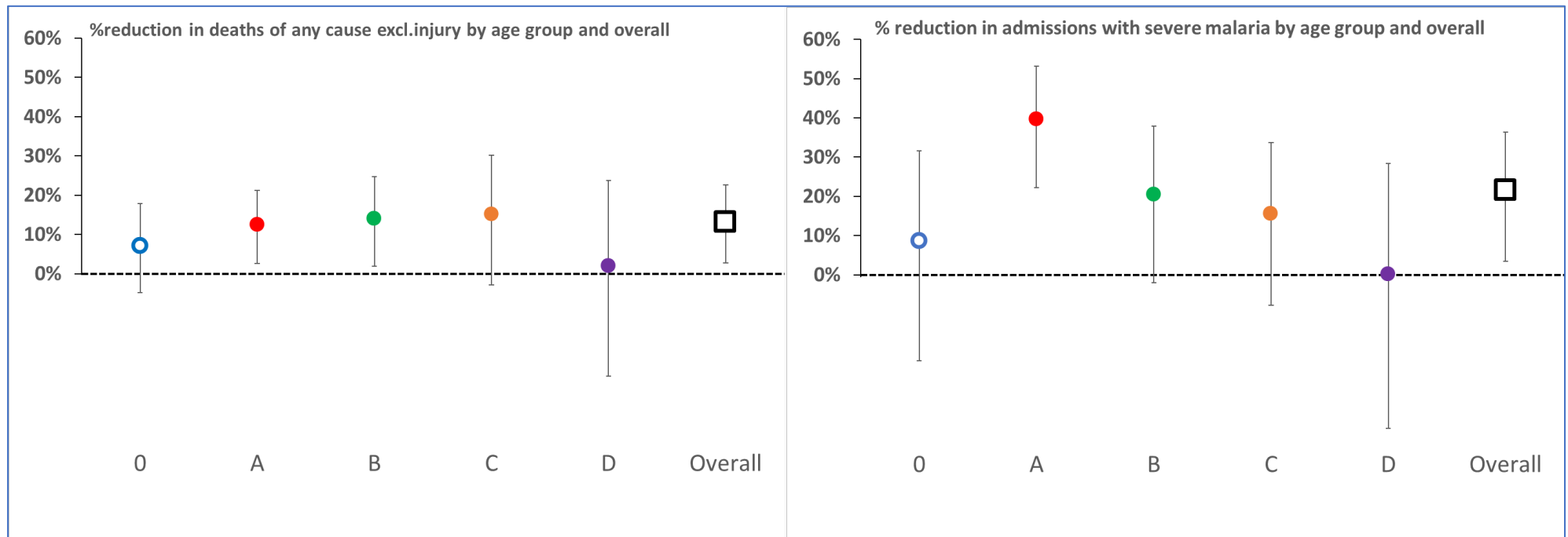


Figure S9. Estimations de l'impact par tranche d'âge



Tranches d'âge :

- 0 5-7m (Malawi), 6-9m (Ghana, Kenya)
- A 8-13m (Malawi), 10-15m (Ghana, Kenya)
- B 14-21m (Malawi), 16-23m (Ghana, Kenya)
- C 22-33m (Malawi), 24-35m (Ghana, Kenya)
- D 34m+ (Malawi), 36m+ (Ghana, Kenya)

Tableau S7. Estimations de l'impact par tranche d'âge (Taux, ratio et intervalle de confiance)

Groupe:	Décès toutes causes confondues hors traumatisme*			Hospitalisations pour paludisme grave		
	Mise en œuvre	Comparaison		Mise en œuvre	Comparaison	
Non-éligibles:	7 534	7 044	Rapport de taux [#] (IC à 95 %)	1773	1705	Rapport de taux [#] (IC à 95 %)
O 6-9 mois (Ghana, Kenya), 5-7 mois (Malawi)	1 727	1 725	0,928 (0,822;1,049)	235	258	0,913 (0,684;1,219)
A 10-15 mois (Ghana, Kenya), 8-13 mois (Malawi)	1 922	2 048	0,876 (0,788;0,974)	528	299	0,604 (0,469;0,778)
B 16-23 mois (Ghana, Kenya), 14-21 mois (Malawi)	1 454	1 616	0,860 (0,753;0,981)	553	444	0,796 (0,621;1,020)
C 24-35 mois (Ghana, Kenya), 22-33 mois (Malawi)	1 470	1 779	0,848 (0,698;1,028)	523	439	0,845 (0,663;1,077)
D >36 mois (Ghana, Kenya), >34 mois (Malawi)	730	709	0,980 (0,763;1,260)	249	275	0,998 (0,716;1,391)

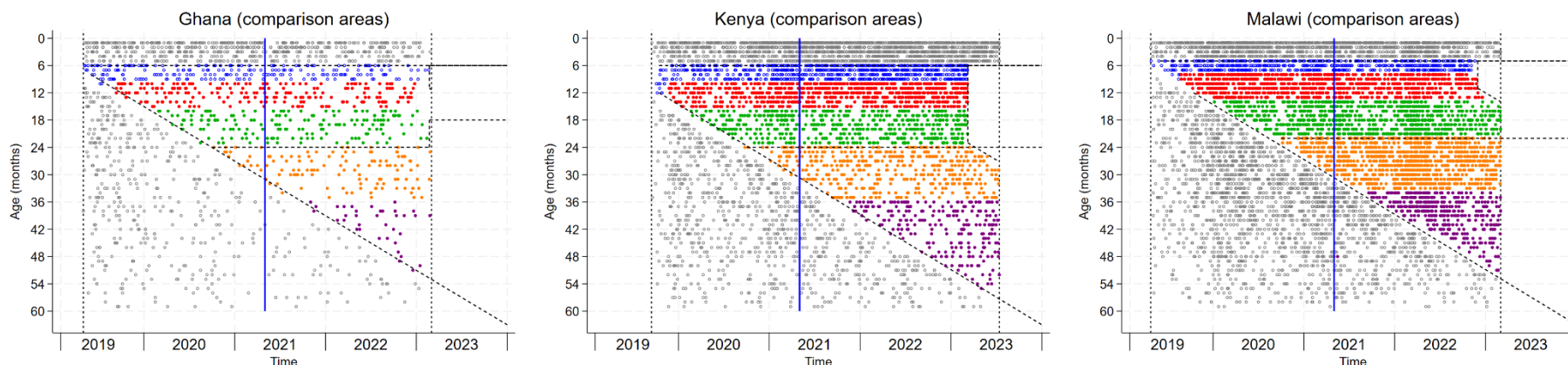
* Comme expliqué précédemment, les décès excluent ceux dus à des traumatismes, sauf chez les enfants non éligibles au Kenya.

Les estimations ont été calculées dans chaque pays considéré comme une strate, puis groupées en pondérant les logarithmes des rapports de taux par l'inverse de leur variance, et non à partir des totaux agrégés.

7. Comparaison entre les tranches d'âge incluses dans l'analyse de l'impact au mois 46 et celles incluses dans les analyses de sécurité en 2021

Figure S10. Distribution des événements en fonction du calendrier des analyses de sécurité de 2021 et de l'analyse de l'impact sur la mortalité de 2023, illustrée à partir des données de décès dans les zones de comparaison

La ligne bleue verticale indique le point de césure des données pour les analyses de sécurité réalisées en 2021. À ce stade, la plupart des enfants éligibles avaient moins de 2 ans, et seulement 7 % des décès et 12 % des cas de paludisme grave parmi les enfants éligibles concernaient des enfants éligibles à la dose 4. Dans l'analyse réalisée à la fin de l'évaluation, environ 32 % des décès chez les enfants éligibles et 37 % des cas de paludisme grave concernaient des enfants éligibles à la dose 4. L'estimation de l'impact de l'introduction du RTS,S sur les hospitalisations pour paludisme grave en 2021, parmi les enfants éligibles ayant reçu 3 doses de RTS,S, était de 32 %, contre 22 % dans l'analyse finale après 46 mois ; cette différence reflète la proportion plus importante de personnes-temps dans les tranches d'âge plus élevées (en orange et violet) dans l'analyse finale.



8. Estimations des rapports de taux d'incidence pour les critères hospitaliers

Les définitions des critères hospitaliers sont détaillées dans le Tableau S7.

Les rapports de taux pour les critères hospitaliers sont présentés dans le Tableau S8 (enfants qui auraient été éligibles à la première dose de RTS,S) et dans le Tableau S9 (enfants à partir de l'âge d'éligibilité à la troisième dose de RTS,S).

Les pathologies traceuses utilisées dans le cadre de cette évaluation étaient considérées comme peu susceptibles d'être influencées par le vaccin antipaludique, ce qui permettait de vérifier que les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison étaient bien équilibrées en termes d'accès à l'hôpital. Elles ont été définies comme toute pathologie motivant une hospitalisation associée à : une absence de paludisme (confirmée par TDR, ou par microscopie si aucun TDR n'avait été réalisé) ; une absence de méningite probable ou confirmée (par ponction lombaire si réalisée) ; une absence d'anémie ($Hb > 5 \text{ g/dL}$ ou hématocrite $[Hct] > 15 \%$ [si seule l'une des deux mesures avait été effectuée], ou $Hb > 5 \text{ g/dL}$ et $Hct > 15 \%$ [si les deux mesures avaient été effectuées]) ; et une absence de diagnostic clinique principal de paludisme (codes CIM-10 B50.X), d'anémie (code CIM-10 D64.9) ou de méningite (codes CIM-10 G03.X, A17.0, A20.3, A32.1, A39.0, A87.X, B00.3, B01.0, B02.1, B26.1, B37.5, B38.4, G00.X, G01.X, G02.X). Les définitions larges et strictes du paludisme grave et du neuropaludisme sont présentées dans le Tableau S7. Les autres formes de paludisme grave correspondent aux cas définis comme paludisme grave qui ne répondent pas à la définition de cas du neuropaludisme.

Pathologies traceuses: Parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, on comptait 7 347 hospitalisations dans les zones de mise en œuvre et 6 979 dans les zones de comparaison, et 4 236 et 4 018 parmi les enfants non éligibles, respectivement. Le rapport de taux était de 1,025 (IC à 95 % : 0,899 ; 1,169 ; $p = 0,7063$). Parmi les enfants éligibles aux trois doses, le rapport de taux était de 1,042 (IC à 95% : 0,903 ; 1,201 ; $p = 0,5689$). Rien n'indiquait que le rapport de taux différait entre les strates de pays ; test d'homogénéité : $p = 0,5612$ chez les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, et $p = 0,3809$ chez les enfants éligibles à la troisième dose.

Hospitalisations pour paludisme grave : Parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, 3 803 hospitalisations répondaient aux critères du paludisme grave, dont 1 692 dans les zones de mise en œuvre, et 2 111 dans les zones de comparaison, contre 1 705 et 1 773, chez les enfants non éligibles, respectivement. Le rapport de taux d'incidence était de 0,802 (IC à 95 % : 0,646 ; 0,996). Chez les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, on comptait 1 457 cas dans les zones de mise en œuvre et 1 853 dans les zones de comparaison, avec les mêmes chiffres parmi les enfants non éligibles (1 705 et 1 773, respectivement) ; le rapport de taux était de 0,784 (IC à 95 % : 0,636 ; 0,966). Rien n'indiquait que le rapport de taux différait entre les strates de pays ; test d'homogénéité : $p = 0,4960$ chez les enfants éligibles à la première dose de RTS,S et $p = 0,4809$ chez les enfants éligibles à la troisième dose.

Hospitalisations avec test de dépistage du paludisme positif : Parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, on comptait 4 464 hospitalisations avec un test positif pour le paludisme dans les zones de mise en œuvre et 5 595 dans les zones de comparaison, contre 4 933 et 4 914 parmi les enfants non

éligibles, respectivement. Le rapport de taux d'incidence était de 0,846 (IC à 95 % : 0,749 ; 0,956). Parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, on comptait 3 865 cas dans les zones de mise en œuvre et 4 948 dans les zones de comparaison, avec les mêmes chiffres que précédemment chez les enfants non éligibles ; le rapport de taux était de 0,834 (IC à 95 % : 0,733 ; 0,949). Rien n'indiquait que le rapport de taux différait entre les strates de pays ; test d'homogénéité : $p = 0,3576$ chez les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, et $p = 0,3141$ chez les enfants éligibles à la troisième dose.

Hospitalisations toutes causes confondues : Parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, on comptait 14 461 hospitalisations toutes causes confondues dans les zones de mise en œuvre et 15 032 dans les zones de comparaison, contre 11 752 et 11 149, respectivement, chez les enfants non éligibles. Le rapport de taux d'incidence était de 0,918 (IC à 95 % : 0,801 ; 1,052). Parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, on comptait 11 738 hospitalisations dans les zones de mise en œuvre et 12 338 dans les zones de comparaison, avec les mêmes chiffres que précédemment chez les enfants non éligibles; le rapport de taux était de 0,922 (IC à 95 % : 0,808 ; 1,051). Rien n'indiquait que le rapport de taux différait entre les strates de pays ; test d'homogénéité $p = 0,6904$ chez les enfants éligibles à la première dose de RTS,S et $p = 0,6230$ chez les enfants éligibles à la troisième dose.

Signaux de sécurité issus de l'essai de phase 3 : L'analyse principale de ces critères a été rapportée précédemment [6]. Les estimations actualisées ne montrent, là encore, aucun élément indiquant que l'incidence de méningite ou de neuropaludisme ait augmenté dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison :

- **Neuropaludisme** : Au total, 1 075 patients répondaient aux critères du neuropaludisme et ont été inclus dans les analyses, ce qui représentait 13,6 % des cas de paludisme grave. L'âge moyen était de 31 mois ; 8,9 % des cas étaient âgés de 1 à 11 mois, 21 % de 12 à 23 mois, 31 % de 24 à 35 mois, 25 % de 36 à 47 mois et 14 % de 48 à 59 mois. On comptait 190 cas parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S dans les zones de mise en œuvre et 220 dans les zones de comparaison, contre 272 et 284, respectivement, dans les tranches d'âge non éligibles, soit un rapport de taux d'incidence de 0,918 (IC à 95 % : 0,636 ; 1,325). Rien n'indiquait que l'impact différait selon le type de paludisme grave (neuropaludisme comparé aux autres formes de paludisme grave ; test d'interaction : $p = 0,8066$), ni que l'association différait entre les strates de pays (test d'homogénéité : $p = 0,4050$).
- **Méningite** : Au total, 315 patients répondaient aux critères de méningite probable ou confirmée. On comptait 86 cas chez les enfants éligibles au RTS,S dans les zones de mise en œuvre et 77 dans les zones de comparaison, contre 66 et 67 cas, respectivement, chez les enfants non éligibles. Le rapport de taux d'incidence était de 1,04 (IC à 95 % : 0,67 ; 1,60). Rien n'indiquait que l'association différait entre les strates de pays ; test d'homogénéité : $p = 0,8458$.

Tableau S7. Définitions des cas

Critère	Définition
Hospitalisation	Hospitalisation dans un hôpital sentinelle, quelle qu'en soit la durée (sans nécessité de passer la nuit à l'hôpital)
Pathologies traceuses dans les hôpitaux sentinelles	Hospitalisations négatives pour le paludisme (par TDR, ou par microscopie si aucun TDR n'avait été réalisé), pour méningite probable ou confirmée (si une ponction lombaire avait été réalisée) et pour anémie (Hb > 5 g/dL ou Hct > 15 % [si seule l'une des deux mesures, Hb ou Hct, avait été effectuée], ou Hb > 5 g/dL et Hct > 15 % [si Hb et Hct avaient toutes deux été mesurées]), et sans diagnostic clinique principal de paludisme (codes CIM-10 B50.X), d'anémie (code CIM-10 D64.9) ou de méningite (codes CIM-10 G03.X, A17.0, A20.3, A32.1, A39.0, A87.X, B00.3, B01.0, B02.1, B26.1, B37.5, B38.4, G00.X, G01.X, G02.X)
Altération de la conscience	Score de coma de Blantyre < 3, score de Glasgow < 11, ou score « P » ou « U » sur l'échelle AVPU (Alert, Verbal, Painful, Unresponsiveness)
Convulsions multiple ou atypiques	>2 épisodes en 24 heures ou convulsions prolongées (>15 minutes), ou focales
Méningite suspectée	Hospitalisation, quelle qu'en soit la cause, avec ou sans fièvre et ≥1 des éléments suivants : • Raideur de la nuque • ≥2 crises convulsives au cours des dernières 24 heures • Fontanelle bombée • Convulsions partielles, complexes fébriles ou autres présentations atypiques • Altération de la conscience • Ou tout symptôme clinique évocateur d'une méningite ou d'un neuropaludisme ayant conduit à la réalisation d'une ponction lombaire sur appréciation clinique
Méningite probable	Hospitalisation avec suspicion de méningite, ET ≥ 1 des éléments suivants : • LCR trouble, opalescent ou purulent à l'examen macroscopique • Numération leucocytaire du LCR > 10 cellules/mm³
Méningite confirmée	Hospitalisation avec méningite suspectée ou probable, ET • Étiologie bactérienne, virale ou autre confirmée en laboratoire, par culture du LCR ou PCR
Paludisme grave (définition large)	Hospitalisation avec paludisme, ET ≥ 1 des éléments suivants : • Altération de la conscience ET absence de méningite probable ou confirmée (les cas sans ponction lombaire peuvent être inclus) • Convulsions multiples ou atypiques ET absence de méningite probable ou confirmée (les cas sans ponction lombaire peuvent être inclus) • Détresse respiratoire (se manifestant par un tirage sous-costal ou une respiration profonde) • Anémie palustre grave (Hb < 5 g/dL ou Hct < 15 %)
Paludisme grave (définition stricte)	Hospitalisation avec paludisme, ET ≥ 1 des éléments suivants : • Altération de la conscience ET absence de méningite probable ou confirmée (nécessite une ponction lombaire) • Convulsions multiples ou atypiques ET absence de méningite probable ou confirmée (nécessite une ponction lombaire) • Détresse respiratoire (se manifestant par un tirage sous-costal ou une respiration profonde) • Anémie palustre grave (Hb < 5 g/dL ou Hct < 15 %)
Neuropaludisme (définition large)	Hospitalisation avec paludisme, ET • Altération de la conscience ET absence de méningite probable ou confirmée connue (les cas sans PL peuvent être inclus)
Neuropaludisme (définition stricte)	Hospitalisation avec paludisme, ET ≥ 1 des éléments suivants : • Altération de la conscience ET absence de méningite probable ou confirmée (nécessite une ponction lombaire) • Convulsions multiples ou atypiques ET résultats du LCR non compatibles avec une méningite probable (nécessite une PL)

Abbreviations: TDR, test diagnostique rapide du paludisme ; PL, ponction lombaire ; Hb, hémoglobine ; Hct, hématocrite ; CIM, Classification internationale des maladies ; LCR, liquide céphalorachidien ; PCR, réaction en chaîne par polymérase

Tableau S8. Estimations des rapports de taux d'incidence pour les critères d'hospitalisation chez les enfants éligibles à au moins une dose de RTS,S

* Test t de l'hypothèse selon laquelle le rapport de taux est égal à 1 ; # Test Q de Cochran pour l'homogénéité entre les strates de pays ; I² : pourcentage de variation entre les strates dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Voir p. S18 pour le détail des tests statistiques. Nombre de grappes : C = 39 dans les zones de mise en œuvre et C = 38 dans les zones de comparaison

Critère	Nb. d'événements éligibles/non éligibles, zones de mise en œuvre	Nb. d'événements éligibles/non éligibles, zones de comparaison	Rapport de taux	Erreur-type du log du rapport de taux	IC à 95 %, rapport de taux	t* (71 ddl), valeur p	Test Q de Cochran pour l'homogénéité # χ^2 (2ddl), p-value, I ²)
Pathologies traceuses	7347/4236	6979/4018	1,025	0,0657	(0,899;1,169)	0,38;0,7063	1,16; 0,5612 (0%)
Méningite	87/68	78/67	0,976	0,2222	(0,626;1,519)	0,11;0,9116	0,34; 0,8458 (0%)
Paludisme grave	1692/1705	2111/1773	0,802	0,1085	(0,646;0,996)	2,03;0,0463	1,40; 0,4960 (0%)
Neuropaludisme	197/282	221/294	0,935	0,1982	(0,630;1,388)	0,34;0,7356	1,81; 0,4050 (0%)
Autres formes de paludisme grave	1495/1423	1890/1479	0,795	0,1174	(0,629;1,004)	1,95;0,0541	1,06; 0,5899 (0%)
Interaction			1,086	0,2040	(0,723;1,631)	0,40;0,6878	
Paludisme grave (sous-ensemble)	1472/1341	1795/1369	0,785	0,1012	(0,642;0,961)	2,39;0,0197	0,90; 0,6365 (0%)
Neuropaludisme (sous-ensemble)	129/151	143/167	1,032	0,2083	(0,681;1,563)	0,15;0,8817	1,21; 0,5465 (0%)
Autres formes de paludisme grave (sous-ensemble)	1343/1190	1652/1202	0,766	0,1023	(0,625;0,940)	2,61;0,0113	1,11; 0,5750 (0%)
Interaction (sous-ensemble)			1,254	0,2037	(0,835;1,882)	1,11;0,2705	
Anémie du paludisme grave	695/659	601/548	0,879	0,1077	(0,709;1,089)	1,20;0,2339	1,26; 0,5319 (0%)
Hospitalisations avec test positif pour le paludisme	4464/4933	5595/4914	0,846	0,0612	(0,749;0,956)	2,73;0,0078	2,06; 0,3576 (2,7%)
Hospitalisations avec fièvre/antécédents de fièvre	11544/9472	12409/9162	0,912	0,0856	(0,769;1,082)	1,08;0,2875	0,84; 0,6570 (0%)
Hospitalisations toutes causes confondues	14461/11752	15032/11149	0,918	0,0683	(0,801;1,052)	1,25;0,2158	0,74; 0,6904 (0%)
Décès à l'hôpital	513/440	491/376	0,862	0,1127	(0,689;1,079)	1,32;0,1914	0,99; 0,6085 (0%)

Tableau S9. Estimations des rapports de taux pour les critères d'hospitalisation chez les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S

* Test t de l'hypothèse selon laquelle le rapport de taux est égal à 1 ; # Test Q de Cochran pour l'homogénéité entre les strates de pays ; I² : pourcentage de variation entre les strates dû à l'hétérogénéité plutôt qu'au hasard. Voir p. S18 pour le détail des tests statistiques. Nombre de grappes : C = 39 dans les zones de mise en œuvre et C = 38 dans les zones de comparaison

Critère	Nb. d'événements éligibles/non éligibles, zones de mise en œuvre	Nb. d'événements éligibles/non éligibles, zones de comparaison	Rapport de taux	Erreur-type du log du rapport de taux	IC à 95 %, rapport de taux	t* (71 ddl), valeur p	Test Q de Cochran pour l'homogénéité # $\chi^2(2ddl)$, p-value, I ²
Pathologies traceuses	5831/4236	5490/4018	1,042	0,0715	(0,903;1,201)	0,58;0,5689	1,93; 0,3809 (0%)
Méningite	66/68	66/67	0,893	0,2561	(0,536;1,488)	0,44;0,6594	0,65; 0,7210 (0%)
Paludisme grave	1457/1705	1853/1773	0,784	0,1046	(0,636;0,966)	2,33;0,0228	1,46; 0,4809 (0%)
Neuropaludisme	182/282	201/294	0,961	0,1979	(0,648;1,426)	0,20;0,8417	1,64; 0,4410 (0%)
Autres formes de paludisme grave	1275/1423	1652/1479	0,772	0,1123	(0,617;0,966)	2,30;0,0242	1,15; 0,5637 (0%)
Interaction			1,157	0,1936	(0,787;1,703)	0,75;0,4534	
Paludisme grave (sous-ensemble)	1261/1341	1562/1369	0,770	0,1015	(0,629;0,942)	2,58;0,0120	0,88; 0,6543 (0%)
Neuropaludisme (sous-ensemble)	123/151	139/167	1,018	0,2071	(0,674;1,539)	0,09;0,9301	1,43; 0,4888 (0%)
Autres formes de paludisme grave (sous-ensemble)	1138/1190	1423/1202	0,751	0,1031	(0,611;0,923)	2,78;0,0070	1,13; 0,5681 (0%)
Interaction (sous-ensemble)			1,231	0,1990	(0,828;1,831)	1,04;0,3001	
Anémie du paludisme grave	588/659	518/548	0,857	0,1225	(0,671;1,094)	1,26;0,2107	1,44; 0,4862 (0%)
Hospitalisations avec test positif pour le paludisme	3865/4933	4948/4914	0,834	0,0647	(0,733;0,949)	2,81;0,0065	2,32; 0,3141 (14%)
Hospitalisations avec fièvre/antécédents de fièvre	9376/9472	10158/9162	0,921	0,0822	(0,781;1,084)	1,00;0,3171	1,08; 0,5830 (0%)
Hospitalisations toutes causes confondues	11738/11752	12338/11149	0,922	0,0657	(0,808;1,051)	1,24;0,2184	0,95; 0,6230 (0%)
Décès à l'hôpital	359/440	349/376	0,861	0,1235	(0,673;1,101)	1,21;0,2282	1,59; 0,4523 (0%)

9. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave

Tableau S10. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de comparaison, parmi tous les enfants de 1-59 mois et parmi les enfants éligibles au RTS,S

Dans les zones de comparaison au Ghana et au Kenya, près de la moitié des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans concernaient des nourrissons âgés de 1 à 11 mois, un peu moins d'un quart des enfants âgés de 12 à 23 mois, et environ un quart des enfants âgés de 24 à 47 mois. Au Malawi, en revanche, les décès étaient relativement moins nombreux dans le groupe 1-11 mois (35 %) et relativement plus nombreux dans le groupe 2-3 ans (37 %).

Enfants âgés de 1-59 mois	1-11 mois	12-23 mois	24-35 mois	35-47 mois	48-59 mois	Moyenne
Décès toutes causes confondues, % dans chaque tranche d'âge						
Ghana	46,5 %	23,9 %	13,8 %	9,1 %	6,7 %	17,5
Kenya	49,6 %	22,9 %	13,2 %	9,0 %	5,3 %	16,7
Malawi	35,4 %	22,1 %	23,3 %	13,6 %	5,6 %	21,0
Hospitalisations pour paludisme grave, % dans chaque tranche d'âge						
Ghana	15,4 %	26,7 %	26,9 %	19,3 %	11,7 %	27,7
Kenya	21,7 %	27,7 %	21,1 %	17,1 %	12,4 %	26,2
Malawi	17,3 %	30,0 %	28,9 %	17,9 %	6,0 %	25,4

Enfants éligibles pour RTS,S-1	1-11 mois	12-23 mois	24-35 mois	35-47 mois	48-59 mois	Moyenne
Décès toutes causes confondues, % dans chaque tranche d'âge						
Ghana	39,0 %	40,8 %	15,4 %	4,3 %	0,5 %	16,4
Kenya	38,7 %	36,4 %	17,0 %	6,8 %	1,2 %	17,3
Malawi	32,6 %	33,5 %	26,2 %	7,4 %	0,3 %	19,0
Hospitalisations pour paludisme grave, % dans chaque tranche d'âge						
Ghana	23,5 %	41,8 %	23,8 %	10,5 %	0,3 %	20,4
Kenya	23,2 %	35,5 %	25,6 %	12,5 %	3,2 %	22,3
Malawi	29,0 %	43,7 %	21,6 %	5,1 %	0,6 %	18,2

Tableau S11. Pourcentage des hospitalisations avec un test positif pour le paludisme et répondant aux critères du paludisme grave, par tranche d'âge, dans les zones de comparaison

Dans les zones de comparaison, parmi les tranches d'âge qui auraient été éligibles au RTS,S-1, les patients qui répondaient aux critères du paludisme grave représentaient 9,6 % des hospitalisations au Ghana, 12,9 % au Kenya et 21,5 % au Malawi. Dans les mêmes tranches d'âge, la proportion associée à un test positif pour le paludisme était de 39,5 %, 29,3 % et 47,7 %, respectivement.

Tous les patients âgés de 1-59 mois

		1-11 mois	12-23 mois	24-35 mois	36-47 mois	48-59 mois	Total
Ghana	Test de paludisme positif	25,7 %	41,5 %	53,8 %	55,4 %	57,8 %	43,4 %
	Paludisme grave	6,2 %	10,3 %	14,0 %	15,0 %	13,0 %	10,9 %
Kenya	Test de paludisme positif	17,5 %	29,8 %	41,4 %	44,3 %	42,1 %	30,5 %
	Paludisme grave	8,7 %	13,8 %	18,0 %	18,5 %	16,5 %	13,6 %
Malawi	Test de paludisme positif	29,3 %	50,3 %	64,0 %	66,3 %	69,2 %	52,1 %
	Paludisme grave	15,8 %	23,2 %	28,5 %	29,1 %	23,8 %	23,5 %

Patients éligibles au RTS,S-1

		1-11 mois	12-23 mois	24-35 mois	36-47 mois	48-59 mois	Total
Ghana	Test de paludisme positif	33,2 %	38,4 %	45,8 %	50,9 %	47,8 %	39,5 %
	Paludisme grave	7,8 %	9,5 %	11,2 %	13,8 %	4,3 %	9,6 %
Kenya	Test de paludisme positif	20,5 %	27,0 %	38,4 %	43,2 %	57,0 %	29,3 %
	Paludisme grave	9,4 %	12,1 %	17,0 %	17,8 %	19,2 %	12,9 %
Malawi	Test de paludisme positif	35,1 %	50,9 %	57,8 %	60,1 %	81,8 %	47,7 %
	Paludisme grave	19,2 %	22,6 %	22,5 %	21,0 %	63,6 %	21,5 %

Figure S11. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Ghana

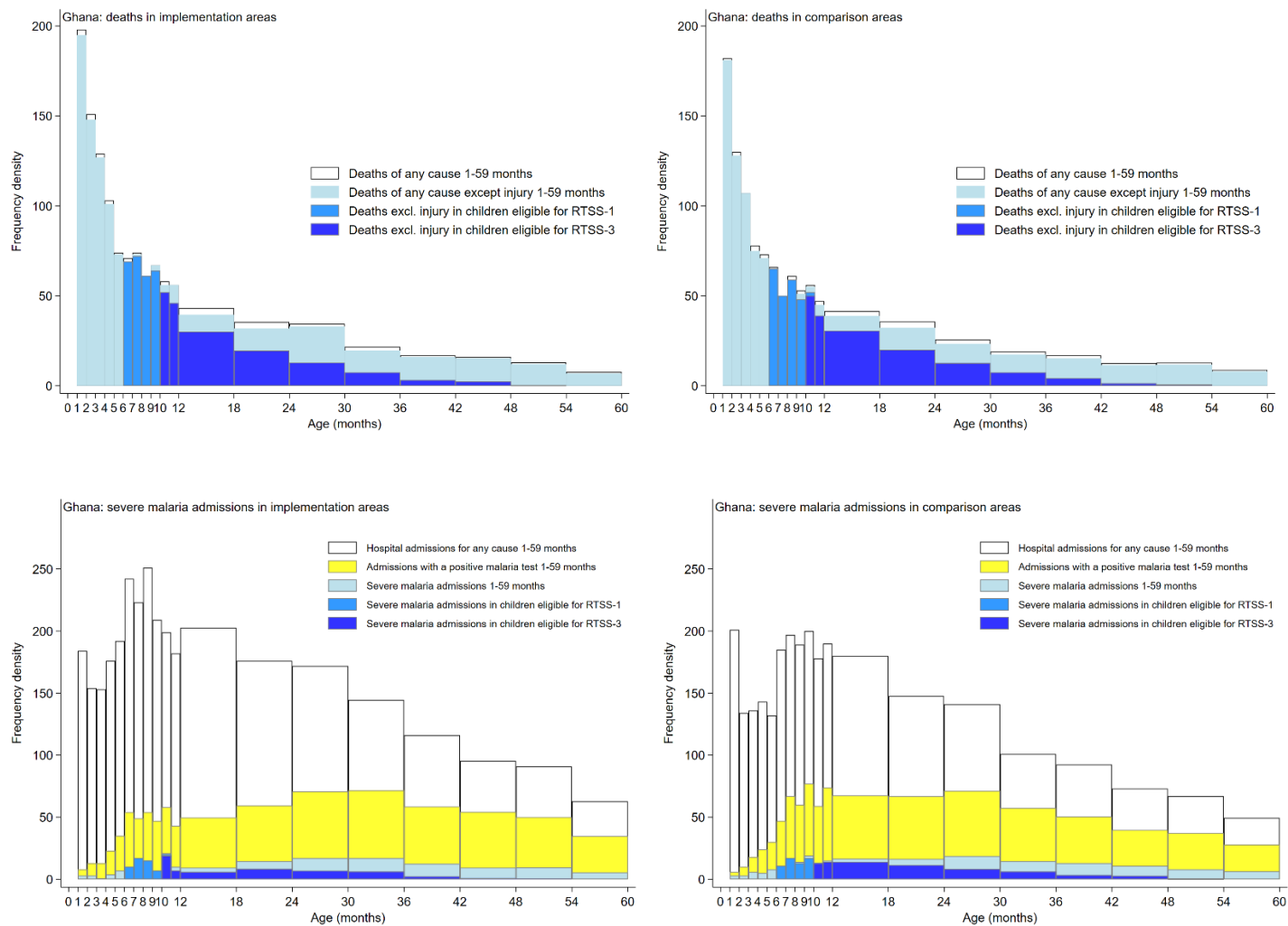


Figure S12. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Kenya

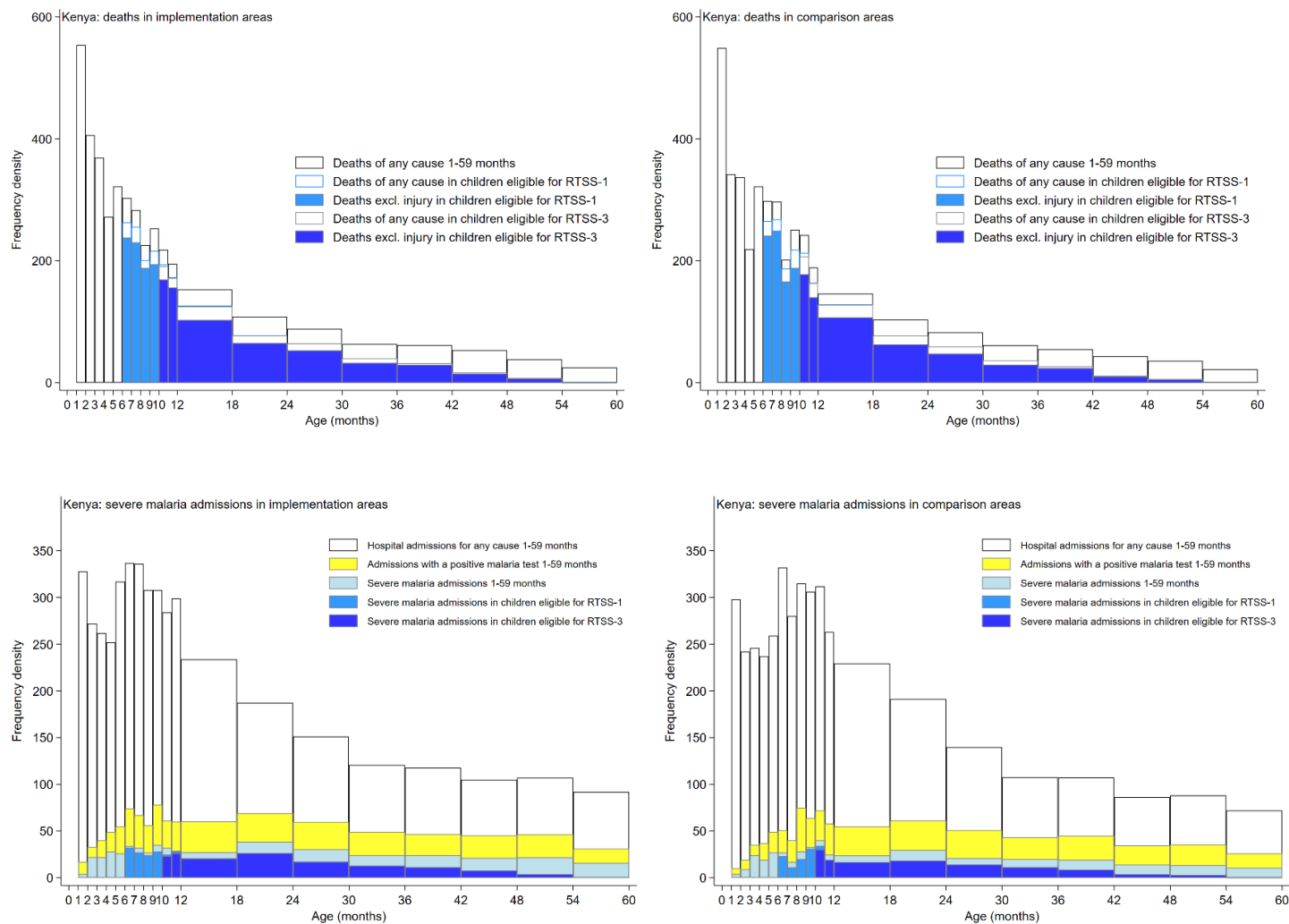


Figure S13. Distribution par âge des décès post-néonataux chez les enfants de moins de 5 ans et des hospitalisations pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison au Malawi

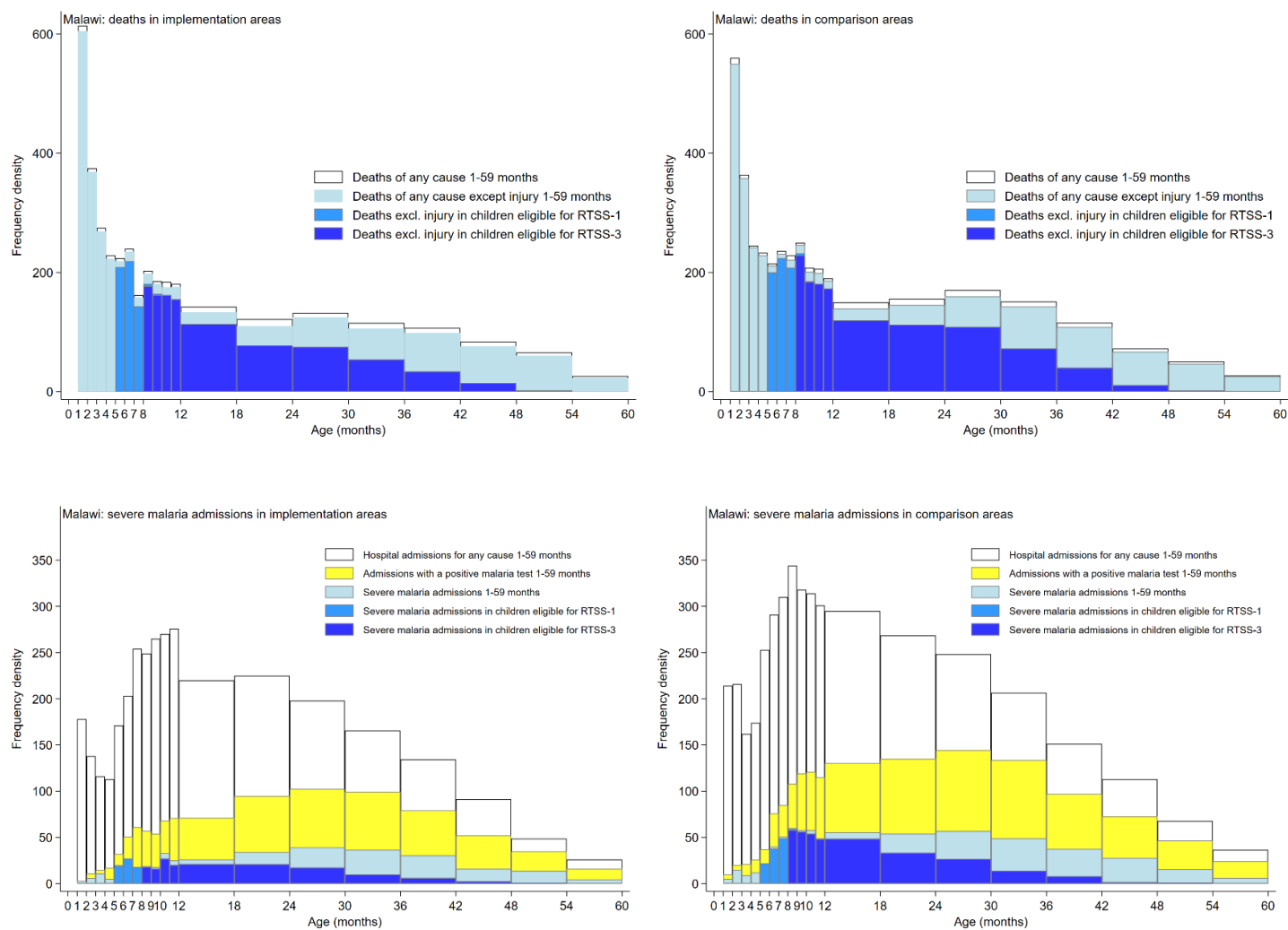


Figure S14. Organigramme de la mortalité toutes causes confondues

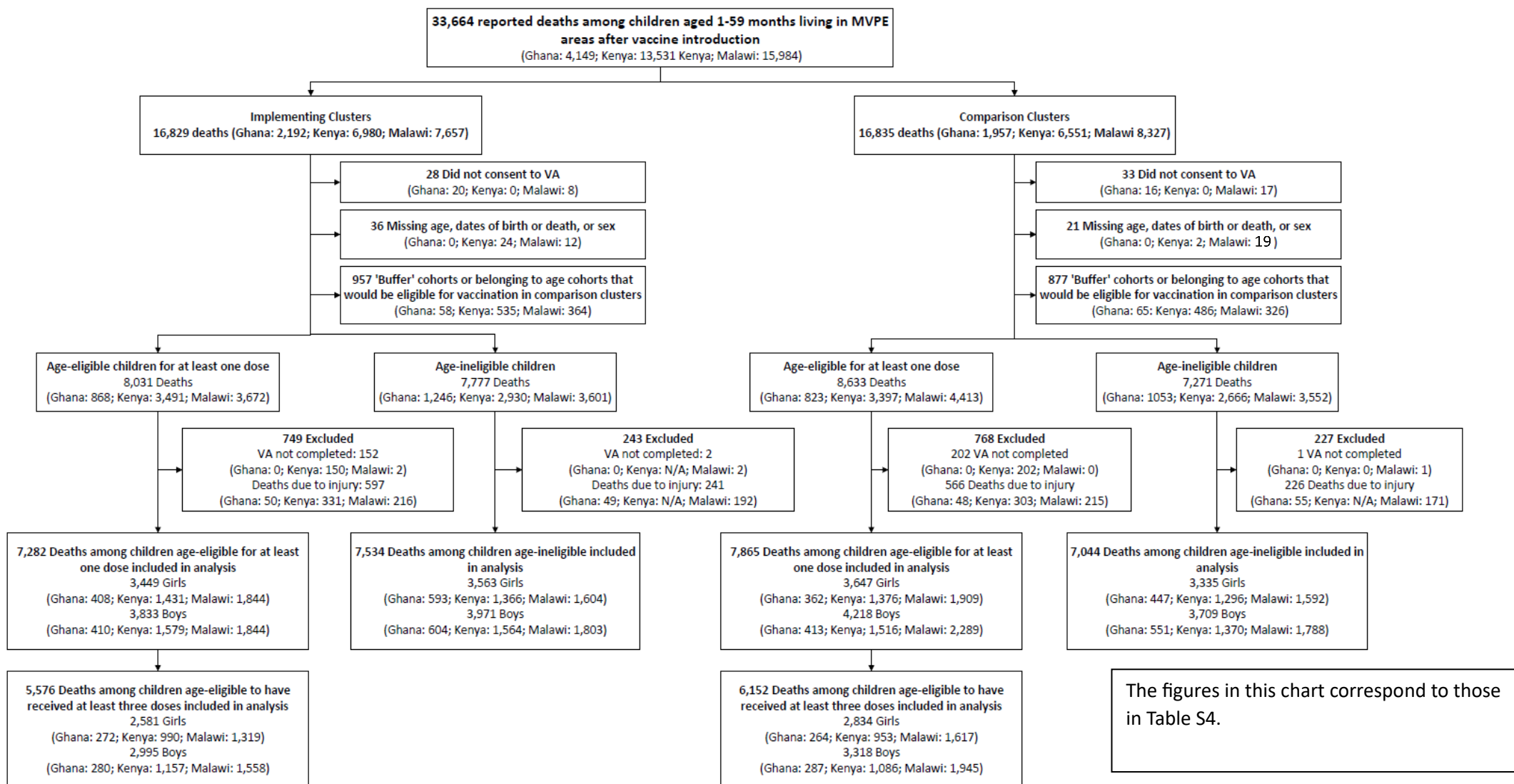


Figure S15. Organigramme des hospitalisations

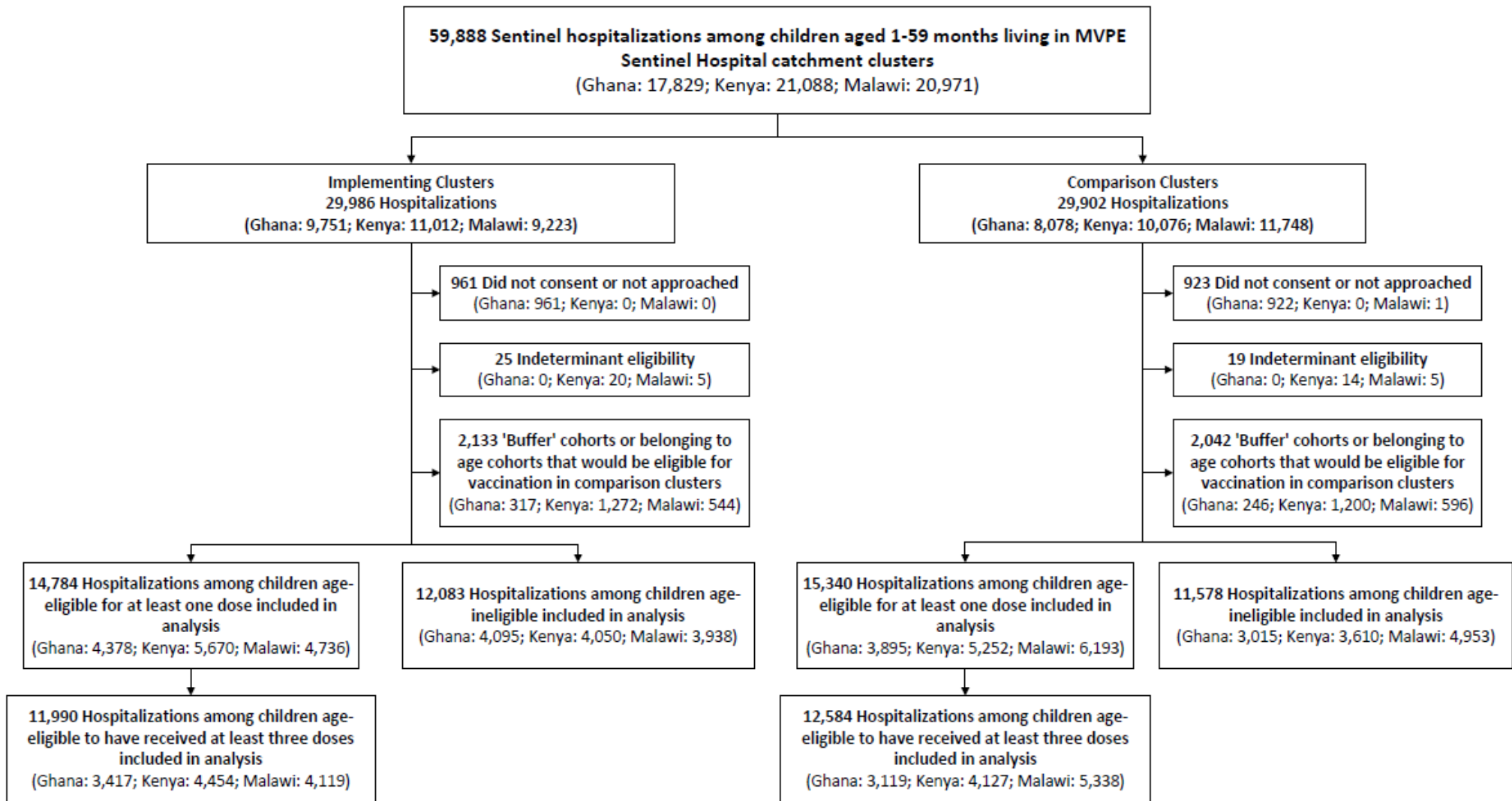


Figure S16. Organigramme des hospitalisations pour paludisme grave

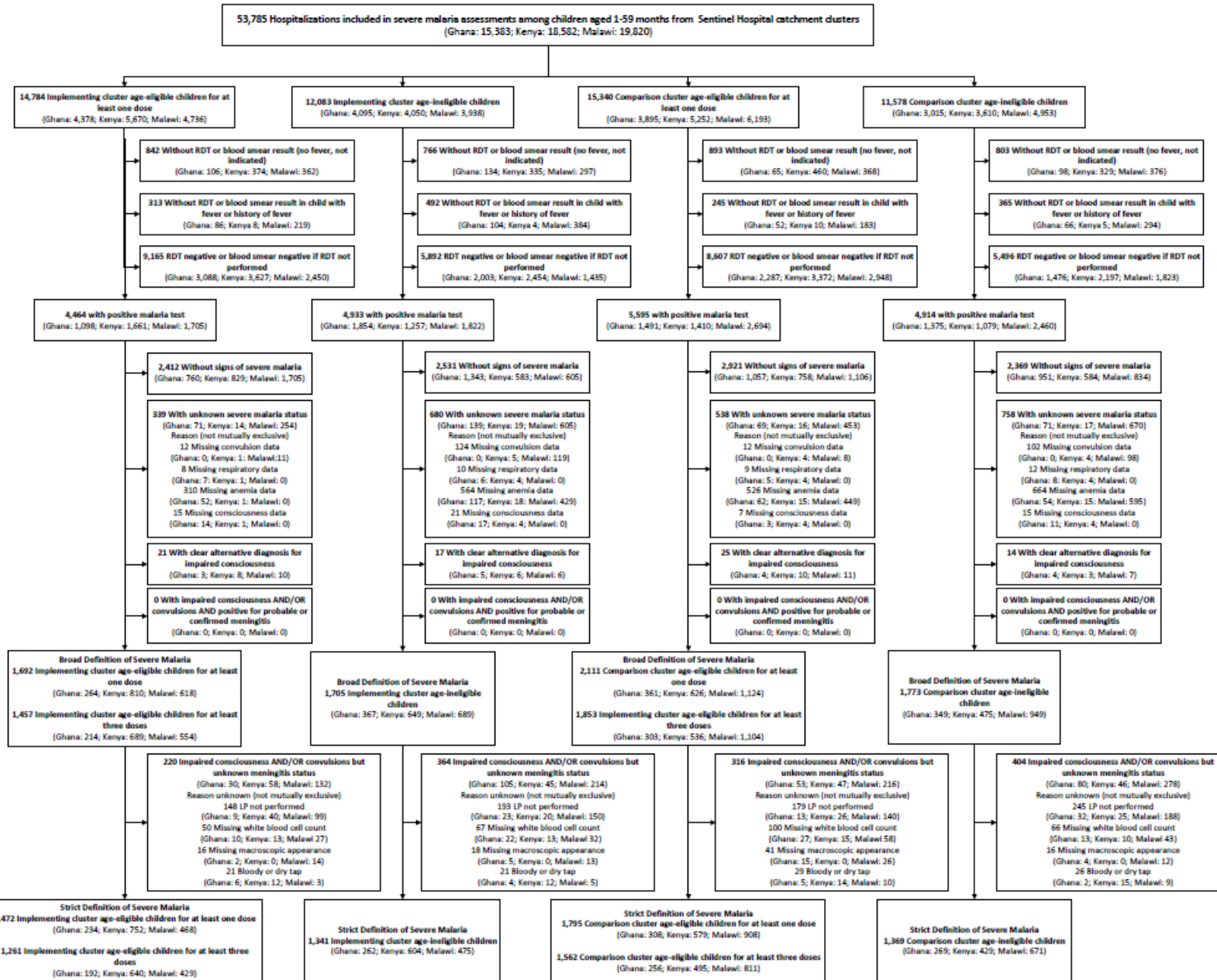


Figure S17. Organigramme des hospitalisations pour neuropaludisme

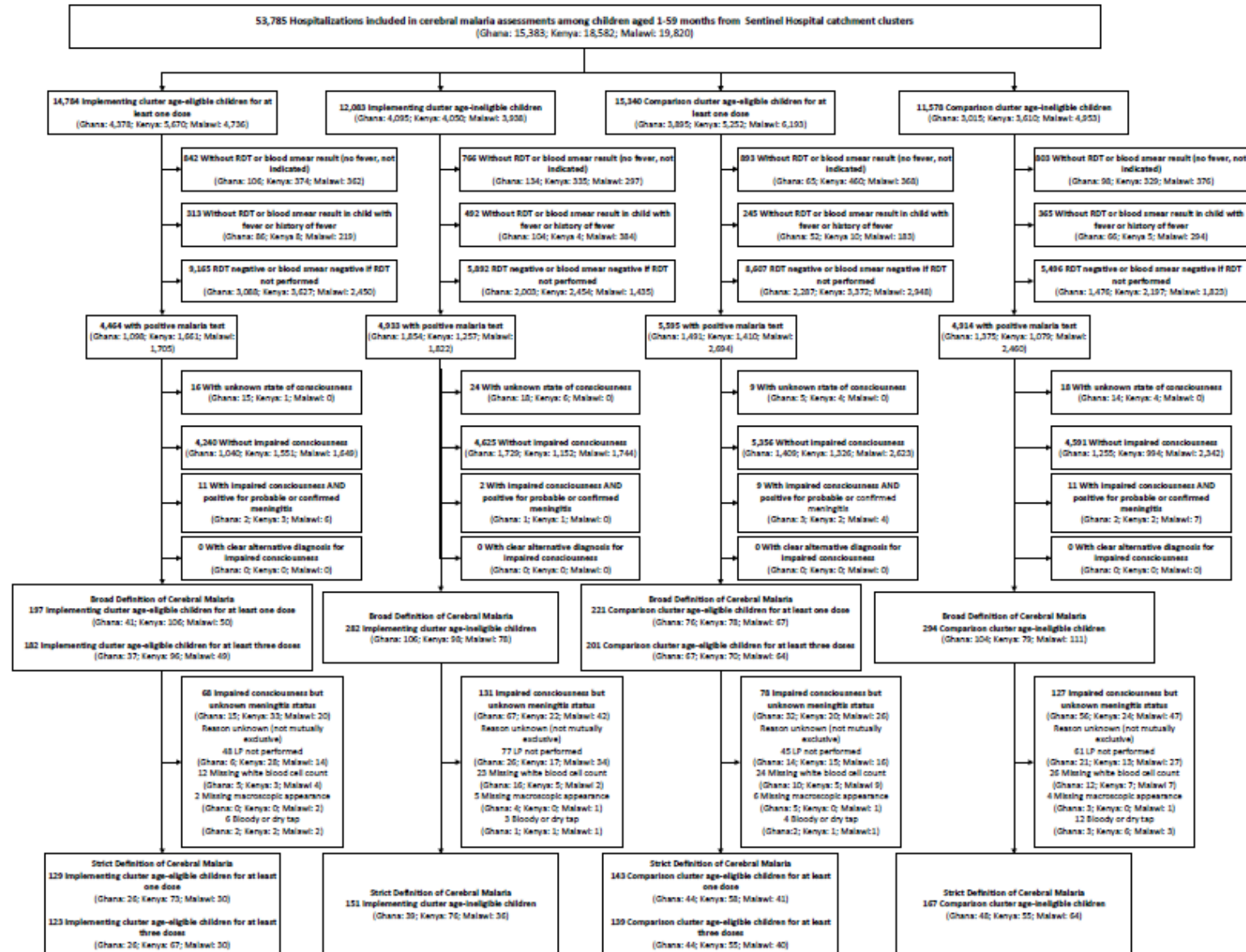


Figure S18. Organigramme des hospitalisations pour méningite

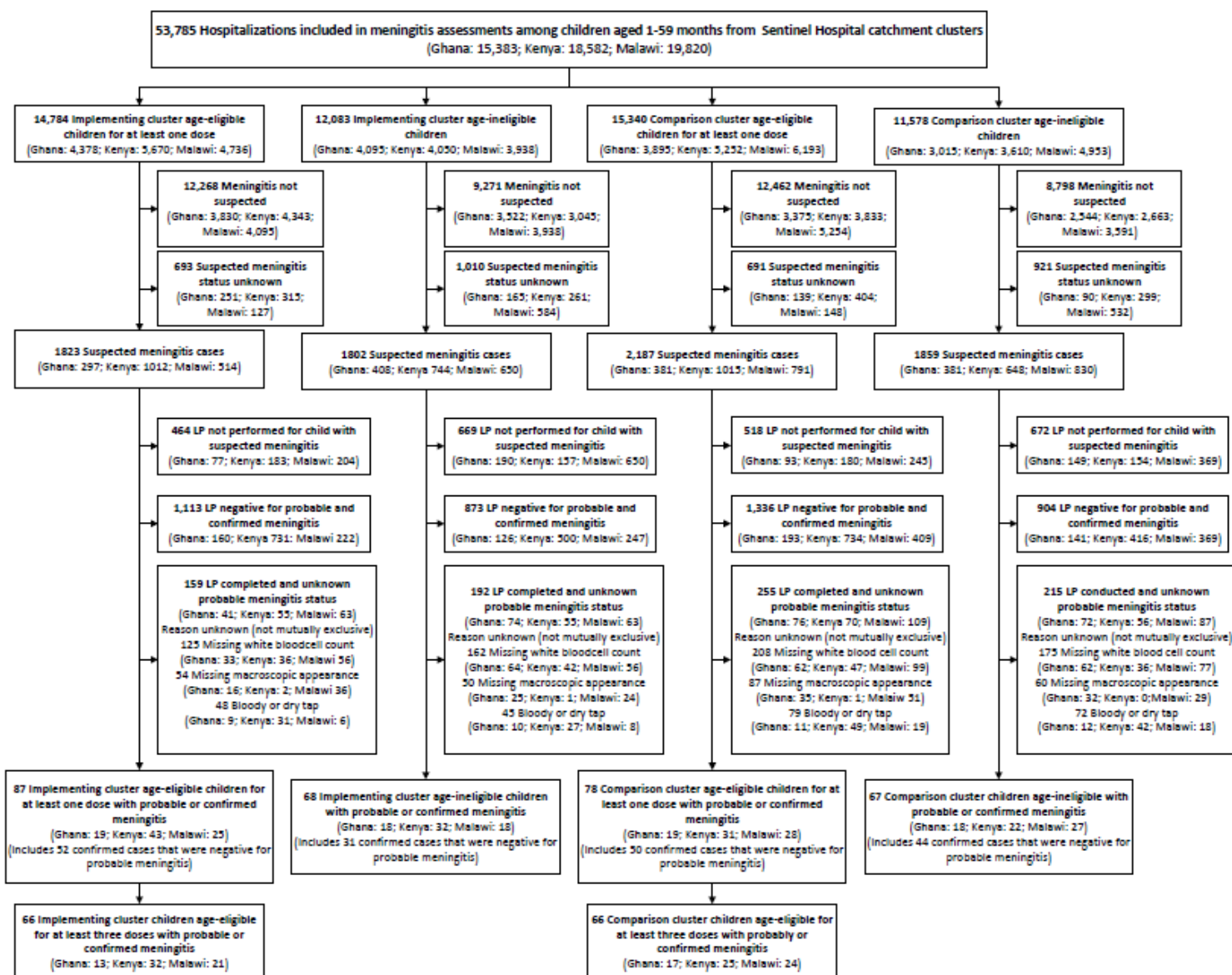


Tableau S12. Dates clés, tranches d'âge, et périodes de recueil des données pour les enquêtes transversales, l'administration du vaccin et les analyses

Dates clés, tranches d'âge et périodes de recueil des données	Ghana	Kenya	Malawi
Dates des enquêtes transversales et des campagnes de vaccination			
Dates de l'enquête transversale initiale	25 février au 18 mars 2019	15 juillet au 16 décembre 2019	6 mai au 19 juin 2019
Date d'introduction du vaccin	30 avril 2019	13 septembre 2019	23 avril 2019
Dates de l'enquête transversale intermédiaire	2 au 26 novembre 2020	3 avril au 13 août 2021	22 février au 3 avril 2021
Dates de l'enquête transversale finale	28 février au 22 mars 2022	4 avril au 3 juin 2022	23 mai au 30 juin 2022
Date d'introduction de RTS,S dans les zones de comparaison	20 février 2023	7 mars 2023	29 novembre 2022
Date d'atteinte des 46 mois de recueil des données	28 février 2023	12 juillet 2023	28 février 2023
Âges clés pour l'administration du vaccin RTS,S			
Âge à la première dose, introduction du vaccin	6 et 7 mois	6 à 11 mois	5 mois
Âge à la première dose , après l'introduction du vaccin	6 à 11 mois	6 à 11 mois	5 à 11 mois
Âge à la deuxième dose	7 mois, ou 1 mois après la dose 1	7 mois, ou 1 mois après la dose 1	6 mois, ou 1 mois après la dose 1
Âge à la troisième dose	9 mois ou 1 mois après la dose 2	9 mois ou 1 mois après la dose 2	7 mois, ou 1 mois après la dose 2
Âge à la quatrième dose	24 mois, mais pas au-delà de 36 mois	24 mois, mais pas au-delà de 36 mois	22 mois, mais pas au-delà de 36 mois
Âges ou durées clés associés aux analyses			
Mois de recueil des données à l'analyse à 24 mois	24 mois	19 mois	24 mois
Âge de l'enfant le plus âgé ayant reçu la dose 1 à l'analyse à 24 mois	30 mois	30 mois	28 mois
Mois de recueil des données à l'introduction du RTS,S dans les grappes de comparaison	45 mois	41 mois	42 mois
Âge de l'enfant le plus âgé ayant reçu la dose 1 à l'analyse à 46 mois	54 mois	57 mois	52 mois

Au moment de l'introduction du vaccin, les enfants âgés de 8 mois et plus au Ghana, et de 6 mois et plus au Malawi n'étaient pas éligibles au vaccin RTS,S/AS01_E (RTS,S), tandis qu'au Kenya, tous les enfants âgés de 6 à 11 mois inclus étaient éligibles au RTS,S. En septembre 2019, au Ghana et au Malawi, la limite d'âge d'administration de la première dose de RTS,S a été portée à 11 mois inclus.

Tableau S13. Coefficients de variation des nombres d'événements dans les groupes éligibles et non éligibles dans les zones de mise en œuvre et de comparaison, et corrélation des nombres d'événements entre enfants éligibles et non éligibles dans chaque zone, pour chaque critère

		Mise en œuvre		Comparaison		Corrélation entre	
		Éligibles	Non éligibles	Éligible	Non éligibles	éligibles et non éligibles	
	Strate	Coefficient of variation				Mise en œuvre	Comparaison
Éligible à la dose 3							
Décès hors traumatismes	Ghana	0,70	0,57	0,92	0,81	0,727	0,927
	Kenya	0,68	0,47	0,46	0,36	0,868	0,869
	Malawi	0,49	0,41	0,49	0,32	0,861	0,496
Paludisme grave	Ghana	1,47	1,56	2,30	1,60	0,909	0,974
	Kenya	1,10	0,98	1,36	1,22	0,894	0,965
	Malawi	0,93	0,84	0,94	0,72	0,988	0,963
Neuropaludisme	Ghana	1,58	1,44	2,53	1,43	0,780	0,916
	Kenya	1,18	1,16	1,44	1,40	0,773	0,912
	Malawi	0,79	1,07	0,77	0,68	0,892	0,876
Hospitalisations	Ghana	1,62	1,66	1,75	1,57	0,955	0,982
toutes causes	Kenya	0,97	0,92	1,15	1,13	0,961	0,974
confondues	Malawi	1,00	0,95	1,32	1,18	0,997	0,998
Éligibles à la dose 1							
Décès hors traumatismes	Ghana	0,64	0,57	0,85	0,81	0,778	0,926
	Kenya	0,60	0,47	0,45	0,36	0,902	0,883
	Malawi	0,47	0,41	0,44	0,32	0,886	0,589
Paludisme grave	Ghana	1,47	1,56	2,29	1,60	0,893	0,975
	Kenya	1,08	0,98	1,36	1,22	0,911	0,966
	Malawi	0,95	0,84	0,96	0,72	0,991	0,956
Neuropaludisme	Ghana	1,68	1,44	2,44	1,43	0,790	0,931
	Kenya	1,16	1,16	1,34	1,40	0,777	0,891
	Malawi	0,75	1,07	0,74	0,68	0,902	0,900
Méningite	Ghana	1,54	2,50	1,30	1,23	0,883	0,626
	Kenya	0,74	0,95	0,80	0,93	0,777	0,705
	Malawi	0,67	1,06	1,15	1,38	0,537	0,864
Hospitalisations	Ghana	1,61	1,66	1,75	1,57	0,959	0,984
toutes causes	Kenya	0,99	0,92	1,15	1,13	0,960	0,977
confondues	Malawi	1,00	0,95	1,34	1,18	0,998	0,998

10. Références

1. Asante KP, Mathanga DP, Milligan P, et al. Feasibility, safety, and impact of the RTS,S/AS01(E) malaria vaccine when implemented through national immunisation programmes: evaluation of cluster-randomised introduction of the vaccine in Ghana, Kenya, and Malawi. *Lancet* 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00004-7.
2. Milligan P and Fogelson A. Statistical report, Malaria Vaccine Pilot Evaluation (MVPE), analysis of data to month 46. ([https://www.who.int/publications/m/item/statistical-report--malaria-vaccine-pilot-evaluation-\(mvpe\)--analysis-of-data-to-month-46](https://www.who.int/publications/m/item/statistical-report--malaria-vaccine-pilot-evaluation-(mvpe)--analysis-of-data-to-month-46)).
3. WHO. The Malaria Vaccine Pilot Evaluation: An evaluation of the cluster-randomised pilot implementation of RTS,S/AS01 through routine health systems in moderate to high malaria transmission settings in sub-Saharan Africa: a post-authorization observational study. Master Protocol v9.0. 2020. (https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/65/NCT03806465/Prot_ICF_000.pdf).
4. Milligan P and Moore K. Statistical report on the results of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine Pilot Evaluation 24 months after the vaccine was introduced (September 2021, v1.2). (<https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2022-05/Milligan-Moore-2021-statistical-report-rtss-pilot-evaluation.pdf>).
5. Ayieko P, Ogero M, Makone B, et al. Characteristics of admissions and variations in the use of basic investigations, treatments and outcomes in Kenyan hospitals within a new Clinical Information Network. *Arch Dis Child* 2016;101(3):223-9. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309269.
6. Milligan P. Statistical analysis plan for the malaria vaccine pilot evaluation. 2021. (https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/65/NCT03806465/SAP_002.pdf).
7. WHO. Proposed framework for policy decision on RTS,S/1S01 malaria vaccine. March 11, 2019. (<https://www.who.int/publications/m/item/proposed-framework-for-policy-decision-on-rtss-s-as01-malaria-vaccine-2019>).
8. Ma X, Milligan P, Lam KF, Cheung YB. Ratio estimators of intervention effects on event rates in cluster randomized trials. *Stat Med* 2022;41(1):128-145. DOI: 10.1002/sim.9226.
9. Amponsa-Achiano K, Tanko MN, Tweneboah P, Osei-Sarpong F, Okine R, Bawah JT (2024) Ghana's experience: Schedule change of the fourth dose of Malaria Vaccine to reduce drop-out.
10. WHO (2015) Assessing and Improving the Accuracy of Target Population Estimates for Immunization Coverage. World Health Organization, Working Draft, Revised November 2015. <https://www.who.int/publications/m/item/assessing-and-improving-the-accuracy-of-target-population-estimates-for-immunization-coverage>
11. WHO (2022) Framework for the allocation of limited malaria vaccine supply. WHO: Switzerland. <https://www.who.int/publications/m/item/framework-for-allocation-of-limited-malaria-vaccine-supply>
12. Kahan BC, Li F, Copas AJ, et al. (2023) Estimands in cluster-randomized trials: choosing analyses that answer the right question. *Int J Epidemiol*. 52(1):107- 118
13. UNICEF (2023) United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, *Subnational Under-five and Neonatal Mortality Estimates, 2000–2021. Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation*, United Nations Children's Fund, New York, 2023. Data downloaded from <https://childmortality.org/> 20 Nov 2025.
14. Elsey H, Abboah-Offei M, Vidyasagaran AL et al. (2023) Implementation of the Community-based Health Planning and Services (CHPS) in rural and urban Ghana: a history and systematic review of what works, for whom and why. *Frontiers in Public Health* 11:1105495. doi:10.3389/fpubh.2023.1105495
15. Kweku M, Amu H, Awolu A et al. () Community-based Health Planning and Services Plus programme in Ghana: A qualitative study with stakeholders in two Systems Learning Districts

- on improving the implementation of primary health care. Plos One 15(1):e0226808.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226808>
16. Omondi CJ, Otambo OO, Odongo D et al. (2022) Asymptomatic and submicroscopic *Plasmodium* infections in an area before and during integrated vector control in Homa Bay, Western Kenya. Malaria Journal 21:272 <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04288-2>
 17. WHO (2018) High burden to high impact: a targeted malaria response.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-GMP-2018.25>