

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'une mise en œuvre randomisée en grappes

Victor Mwapasa*, Kwaku Poku Asante*, Paul Milligan, Samuel Akech, Abraham Oduro, Don P Mathanga, Ari Fogelson, Titus K Kwambai, Mary J Hamel, Atupele Kapito-Tembo, Thomas Gyan, Nelli Westercamp, Rafiq N A Okine, Kerry A Moore, Eliane Pellaux-Furrer, Christopher C Stanley, Daniel Ansong, Simon Kariuki, Patricia Njuguna, Tisungane Mvalo, Paul Welaga, Lucas Otieno, Paul Snell, David Schellenberg, Alfred Chimala, Edwin A Afari, Philip Bejon, Kenneth Maleta, Tsiri Agbenyega, Robert W Snow, Madalitso Zulu, Eliezer Odei-Lartey, Jobiba Chinkhumba, Aaron M Samuels, au nom des Partenaires de l'évaluation du programme de vaccination antipaludique†

*Contribution égale †Les Partenaires et leurs affiliations sont listés à la fin de l'article

Correspondance à:

Dr Kwaku Poku Asante, Kintampo Health Research Centre, Research and Development Division, Ghana Health Service, PO Box 200, Kintampo North Municipality, Ghana kwakupoku.asante@kintampo-hrc.org

Ou

Prof Paul Milligan, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London WC1E 7HT, UK paul.milligan@lshtm.ac.uk

Résumé

Contexte La vaccination antipaludique a été ajoutée aux programmes de vaccination de 25 pays d'Afrique subsaharienne dans le but de réduire le nombre de décès chez les jeunes enfants. L'introduction du vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E (RTS,S) au Ghana, au Kenya et au Malawi en 2019 a été évaluée sur une période de 4 ans afin de mesurer son impact sur la mortalité des jeunes enfants et d'effectuer un suivi des hospitalisations pour paludisme grave, de la couverture vaccinale et de la sécurité. Les résultats favorables en matière de sécurité et d'impact sur les hospitalisations pour paludisme grave au cours des deux premières années ont contribué aux recommandations de l'OMS concernant les vaccins antipaludiques. Nous présentons ici l'analyse principale de l'impact sur la mortalité à 46 mois.

Méthodes Des grappes d'unités administratives (districts au Ghana, sous-comtés au Kenya et groupes de centres de vaccination au Malawi), chacune ayant une cohorte de naissance annuelle estimée d'environ 4 000 enfants, ont été randomisées selon un rapport 1:1 pour introduire le vaccin antipaludique RTS,S en 2019 (zones de mise en œuvre) ou pour une mise en œuvre ultérieure (zones de comparaison). Le vaccin RTS,S a été administré selon un schéma à quatre doses, à 6, 7, 9 et 24 mois au Ghana et au Kenya, et à 5, 6, 7 et 22 mois au Malawi. La surveillance de la mortalité post-néonatale chez les enfants de moins de 5 ans a été assurée par un réseau de 26 000 informateurs locaux chargés de signaler les décès dans leur communauté. Les familles ont ensuite été visitées à domicile par le personnel de l'étude pour confirmer les informations et réaliser une autopsie verbale. La surveillance du paludisme grave et d'autres pathologies a été renforcée dans 18 hôpitaux sentinelles desservant une partie de la zone d'étude et maintenue pendant 46 mois. La couverture vaccinale du RTS,S et des autres vaccins a été suivie par le Programme élargi de vaccination dans chaque pays, ainsi que de manière indépendante par trois enquêtes de couverture réalisées auprès des ménages, au départ, après environ 18 mois, et 30 mois après l'introduction du RTS,S. Le critère d'évaluation principal de cette évaluation de l'impact était la mortalité toutes causes confondues, à l'exception des traumatismes, chez les enfants éligibles aux trois doses de RTS,S. Les rapports de taux de mortalité ont été estimés en comparant le rapport des décès dans les tranches d'âge éligibles à la vaccination, aux décès dans les tranches d'âge non éligibles, entre les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison. Cette évaluation est enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT03806465) et est terminée.

Résultats Au total, 158 grappes (66 au Ghana, 46 au Kenya et 46 au Malawi) ont été sélectionnées et randomisées ; 79 zones ont été désignées comme zones de mise en œuvre, et 79 comme zones de comparaison. À la fin de la période d'évaluation de 46 mois, 1 289 504 enfants avaient reçu la première dose de RTS,S ; 1 158 850 la deuxième dose ; 1 068 039 la troisième dose ; et 436 527 la quatrième dose. La couverture vaccinale estimée en 2022 était égale à 82,8 % (IC 95 % : 80,7–84,9) pour la première dose ; 71,1 % (68,8–73,5) pour la troisième dose, et 39,9 % (36,9–42,9) pour la quatrième dose. Hors décès liés à des traumatismes, 5 576 décès ont été recensés dans les zones de mise en œuvre, contre 6 152 dans les zones de comparaison parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, contre 7 534 et 7 044 décès, respectivement, parmi les enfants non éligibles. Le rapport des taux de mortalité était égal à 0,87 (IC 95 % : 0,77–0,97 ; p=0,016).

Interprétation L'introduction du vaccin antipaludique RTS,S dans les programmes de vaccination systématique a été associée à une réduction significative de la mortalité chez les jeunes enfants, évitant environ un décès sur huit, dans les zones présentant une couverture modérée pour les trois premières doses du vaccin, et une faible couverture pour la quatrième dose. Ces résultats soulignent l'urgence d'accélérer le déploiement des vaccins antipaludiques dans les régions d'Afrique où le paludisme demeure une cause majeure de mortalité des jeunes enfants.

Financement OMS ; Gavi, l'Alliance du Vaccin ; le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ; et Unitaid.

Copyright © 2026 Publié par Elsevier Ltd. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à l'exploration de texte et de données, à l'entraînement d'intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Contexte de la recherche

Données probantes préalables

Le paludisme demeure une cause majeure de mortalité en Afrique subsaharienne et, selon les estimations de l'OMS, a provoqué plus de 560 000 décès en 2023, en grande majorité chez les jeunes enfants. Deux vaccins antipaludiques, le RTS,S/AS01 et le R21/Matrix-M, ont été recommandés par l'OMS pour la prévention du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les enfants, en priorité dans les zones de transmission modérée à élevée. En septembre 2025, nous avons recherché dans PubMed, sans restriction de langue, les études primaires portant sur les effets des vaccins antipaludiques sur la mortalité publiées depuis le 1^{er} janvier 2000, en utilisant les termes (« vaccin antipaludique » OU « RTS,S/AS01 » OU « R21/Matrix-M ») ET « mortalité » ET « enfant ». Nous n'avons identifié que deux études, toutes deux rapportant une efficacité sur la mortalité. La première étude a été menée chez des enfants ayant reçu des doses de RTS,S/AS01 juste avant le début de la saison du paludisme au Burkina Faso et au Mali, avec une efficacité contre la mortalité toutes causes confondues de cinq doses de RTS,S/AS01 sur 3 ans (parmi les enfants ayant reçu au moins une dose) de 53,4 % (IC 95 % : 14,0–74,8), et une efficacité de six ou sept doses administrées sur 5 ans de 44,5 % (2,8–68,3). La seconde étude était une étude non randomisée de suivi de cohorte, ayant rapporté une réduction de 8 % de la mortalité toutes causes confondues sur une période de 12 mois chez les enfants ayant reçu au moins une dose de RTS,S/AS01 dans le cadre des programmes de vaccination systématique. Les données rapportées précédemment à partir de la présente étude n'ont montré aucun des signaux de sécurité observés dans l'étude de phase III, indiquant que ces signaux n'étaient pas liés de manière causale au vaccin.

Valeur ajoutée de cette étude

Notre étude menée selon un plan randomisé en grappes met en évidence l'impact communautaire de l'introduction du vaccin antipaludique sur la mortalité des jeunes enfants. Au cours des 4 années suivant l'introduction du vaccin RTS,S/AS01 dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant au Ghana, au Kenya et au Malawi, une réduction de 13 % du nombre de décès (toutes causes confondues) a été observée parmi les enfants éligibles aux trois doses du vaccin.

Le véritable fardeau de la mortalité liée au paludisme est difficile à mesurer directement. De nombreux décès surviennent à domicile avant qu'un diagnostic médical ne soit possible et, même à l'hôpital, il peut être difficile de déterminer si le paludisme était une cause directe ou contributive du décès, ou s'il s'agissait d'une infection concomitante. Par le passé, lorsque les effets des interventions antipaludiques sur la mortalité totale (toutes causes confondues) ont pu être mesurés, l'impact était souvent plus important que prévu, comparé aux seuls décès dus au paludisme grave, car certains décès attribués à d'autres causes n'auraient peut-être pas eu lieu en l'absence de co-infection palustre. Le fait que l'introduction du RTS,S ait évité un décès sur huit, alors que seulement 71 % des enfants avaient reçu les trois premières doses du RTS,S et 40 % la quatrième dose, souligne l'importance du paludisme comme cause de décès chez les jeunes enfants dans les régions où le vaccin a été introduit, et confirme la nécessité de mettre en place des mesures complémentaires de lutte contre le paludisme, même dans les zones où la couverture des interventions antipaludiques existantes est bonne.

La méthodologie de l'étude était robuste. La randomisation a été utilisée pour déterminer les zones de mise en œuvre et de comparaison. La surveillance communautaire de la mortalité a été établie à grande échelle dans trois pays, en utilisant un réseau de plus de 26 000 informateurs locaux signalant les décès dans leur communauté, décès ensuite suivis de visites à domicile pour réaliser une autopsie verbale. L'étroite surveillance de l'adoption d'autres interventions susceptibles d'influencer la mortalité a montré que la couverture des autres vaccins systématiques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, et l'accès aux soins de santé étaient similaires dans les zones de mise en œuvre et de comparaison tout au long de l'évaluation. L'impact observé sur la mortalité peut donc être attribué avec confiance aux effets du vaccin antipaludique.

Implications de l'ensemble des données disponibles

Il existe un ensemble considérable de données probantes montrant que les vaccins antipaludiques actuels sont sûrs et efficaces. Les vaccins antipaludiques ont été introduits dans 25 pays—Ghana, Kenya et Malawi en 2019 ; République centrafricaine, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Liberia, Cameroun, Bénin, Sierra Leone, Soudan du Sud, Mozambique, Niger, Tchad, République démocratique du Congo, Soudan et Nigeria en 2024 ; Burundi, Ouganda, Mali, Guinée, Éthiopie, Togo et Zambie en 2025 ; et Guinée-Bissau en 2026— et des introductions sont prévues dans d'autres pays. Dans de nombreuses régions où la vaccination antipaludique est une priorité, la distribution des vaccins demeure souvent insuffisante à cause de la faiblesse des systèmes de santé, de la méfiance à l'égard de la vaccination, et des conflits. La recherche opérationnelle est nécessaire pour répondre à ces défis de mise en œuvre, mais nos résultats montrent déjà qu'il est possible de réduire considérablement le nombre de décès chez les jeunes enfants, même lorsque la couverture vaccinale antipaludique demeure modérée.

Introduction

En octobre 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation du vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E (RTS,S) pour prévenir le paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les jeunes enfants vivant dans des zones de transmission modérée à élevée.¹ Cette recommandation faisait suite à un examen des données probantes approfondies relatives à la sécurité et à l'efficacité du vaccin, y compris les données des deux premières années du Programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP) au Ghana, au Kenya et au Malawi.² Ce programme était coordonné par l'OMS pour soutenir la mise en œuvre du vaccin RTS,S pendant 4 ans, de 2019 à 2023, afin de démontrer la sécurité, la faisabilité et l'impact du RTS,S dans le cadre de programmes de vaccination systématique. La mesure de l'impact était considérée comme essentielle compte tenu de la nécessité de visites de vaccination supplémentaires, et de la recommandation d'une quatrième dose, difficile à mettre en œuvre, vers l'âge de 2 ans. L'évaluation du programme devait mesurer l'impact sur la mortalité toutes causes confondues, globalement et chez les filles comparativement aux garçons, et déterminer s'il existait un lien causal entre les signaux de sécurité observés dans l'étude de phase III et le vaccin.³⁻⁵

L'OMS a élaboré, avec l'appui d'experts, un cadre pour guider les décisions politiques,⁶ proposant un processus en deux étapes pour permettre à l'OMS d'émettre une recommandation sur la vaccination par RTS,S dès qu'un rapport bénéfice-risque favorable serait établi. Ainsi, une recommandation sur l'utilisation du vaccin pourrait être émise si les questions de sécurité étaient résolues, à condition que les données sur le paludisme grave ou la mortalité soient compatibles avec un impact bénéfique du vaccin. Cette évaluation serait ensuite suivie de l'analyse principale de l'impact sur la mortalité et l'évaluation de la couverture de la quatrième dose, et dans un deuxième temps, d'un ajustement de la recommandation vaccinale, si nécessaire.

En avril 2021, 24 mois après la première introduction du vaccin, des données suffisantes avaient été accumulées pour évaluer les signaux de sécurité et l'impact sur les hospitalisations pour paludisme grave. Les données examinées par l'OMS, puis utilisées pour formuler la recommandation sur le RTS,S en octobre 2021 (étape 1) sont décrites par Asante *et al.*⁷ Aucun élément en faveur des signaux de sécurité observés dans l'étude de phase III (excès de cas de méningite et de paludisme cérébral, et excès de décès parmi les filles) n'a été retrouvé après une surveillance spécifiquement conçue pour détecter ces signaux. Ce résultat indiquait qu'il n'existait pas de lien causal entre les signaux observés et le vaccin. Les hospitalisations pour paludisme grave ont été réduites de 32 % dans un contexte de couverture moyenne des trois premières doses de RTS,S de 63 %.

Nous présentons ici l'analyse principale de l'impact de l'introduction du RTS,S sur la mortalité toutes causes confondues (étape 2) et décrivons la couverture du schéma à quatre doses, ainsi que l'impact global sur les hospitalisations pour paludisme grave.

Méthodes

Plan de l'étude, participants et randomisation

Le plan du MVIP reposait sur une approche prospective, randomisée en grappes, pour évaluer l'introduction du vaccin RTS,S dans le cadre des programmes de vaccination systématique. Les grappes correspondaient à des unités de prestation des services de santé. La randomisation, qui a permis une répartition équitable des stocks limités de vaccins et renforcé la rigueur de l'évaluation, est décrite en détail ailleurs.⁷ En bref, les ministères de la santé du Ghana, du Kenya et du Malawi ont chacun sélectionné des zones d'évaluation infranationales caractérisées par une transmission permanente du paludisme, avec une prévalence estimée d'au moins 20 %, et comprenant une cohorte annuelle d'au moins 240 000 nourrissons survivants. Des représentants des ministères de la santé dans ces régions, assistés d'un statisticien indépendant, ont randomisé (1:1) des unités administratives (grappes), ayant une cohorte de naissance annuelle estimée d'environ 4 000 enfants par grappe, afin d'introduire le RTS,S selon un calendrier vaccinal à quatre doses dès 2019, ou de retarder l'introduction en attendant une recommandation de l'OMS pour un usage plus large. Les 158 grappes étaient situées dans 66 districts au Ghana, 46 sous-comtés au Kenya, et les zones de desserte de 46 groupes de centres de vaccination au Malawi (figures 1 et 2a). Les grappes ayant mis en œuvre le calendrier vaccinal à quatre doses ultérieurement ont servi de zones de comparaison pour l'évaluation. Les doses de vaccin étaient programmées aux âges de 6, 7, 9 et 24 mois au Ghana et au Kenya, et de 5, 6, 7 et 22 mois au Malawi (figure 2b ; annexe 3 pp 7, 8), et administrées par les programmes de vaccination systématique de l'enfant dans chacun des trois pays.

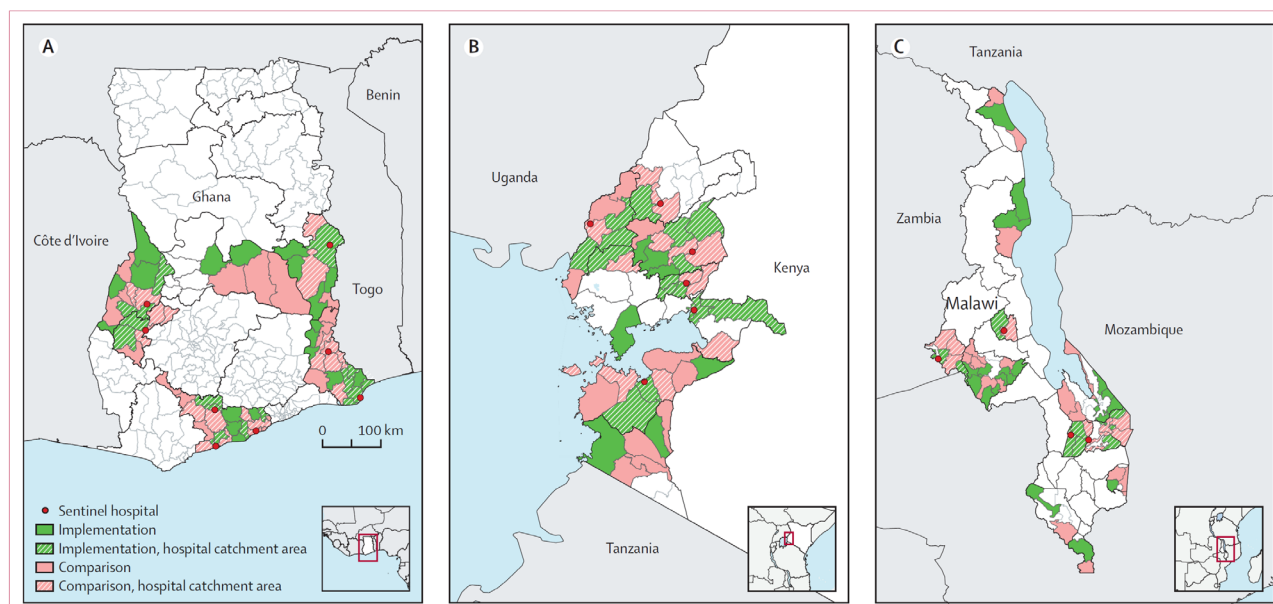


Figure 1 : Cartes des zones d'évaluation au Ghana, au Kenya et au Malawi

Les zones en vert correspondent aux grappes randomisées pour la mise en œuvre du RTS,S à partir de 2019, tandis que les zones en rose, randomisées pour une mise en œuvre ultérieure, ont servi de zones de comparaison. Les 158 grappes comprenaient 66 districts au Ghana, 46 sous-comtés au Kenya et les zones de desserte de 46 groupes de centres de vaccination au Malawi. La surveillance de la mortalité a été maintenue dans l'ensemble des 158 grappes. Les hôpitaux sentinelles, indiqués par des points rouges, desservaient une partie des zones d'évaluation. Les hachures diagonales correspondent aux 77 grappes sur 158 qui avaient été définies comme appartenant à la zone de desserte d'un hôpital sentinelle, sur la base d'un examen des hospitalisations pédiatriques avant la randomisation. RTS,S = vaccin antipaludique RTS,S/AS01E

La randomisation contrainte dans chaque pays a été effectuée par un statisticien indépendant, et visait à équilibrer les zones de mise en œuvre et de comparaison en termes de nombre de nourrissons survivant à 12 mois, de prévalence du parasite du paludisme, de couverture vaccinale (dose 3 du vaccin pentavalent, dose 1 du vaccin contenant une valence rougeole), ainsi que de nombre d'hôpitaux, de centres de santé et de dispensaires. Un représentant communautaire dans chaque pays a sélectionné l'allocation finale au hasard à partir d'une liste d'options de randomisation approximativement équilibrées. Des détails supplémentaires sont rapportés par Asante *et al.*¹⁷ Les données ont été recueillies chez tous les enfants âgés de 1 à 59 mois résidant dans les zones d'évaluation dont le décès avait été signalé pendant la période d'évaluation ; tous les enfants âgés de 1 à 59 mois hospitalisés dans les hôpitaux sentinelles pendant la période d'évaluation ; et les enfants âgés de 5 à 48 mois, et la personne s'occupant d'eux, visités lors des enquêtes auprès des ménages. Le sexe de l'enfant déclaré par la personne responsable a été enregistré comme masculin ou féminin. Nous n'avons utilisé aucune donnée sur l'ethnicité. Dans chaque cas, les données ont été recueillies après l'obtention du consentement éclairé individuel d'un parent ou tuteur.

Les procédures de consentement et les approbations éthiques sont décrites à l'annexe 3 (pp 18–19). Le Comité d'examen éthique de l'OMS a approuvé le protocole principal⁴ (référence 003592 RTSS MVIP 14.07.2017), ainsi que les protocoles spécifiques par pays, également approuvés par les comités d'éthique et les autorités réglementaires de chaque pays. La participation communautaire a été conçue pour fournir des informations suffisantes permettant au parent ou à la personne responsable de prendre des décisions éclairées quant à la vaccination par RTS,S d'un enfant éligible. Le consentement à l'administration du vaccin était implicite lorsque les accompagnants présentaient leur enfant à la vaccination. Pour les enquêtes auprès des ménages, les parents ou tuteurs légaux ont reçu des informations sur l'enquête et un consentement signé a été sollicité pour la participation de leur enfant. Le consentement parental ou du tuteur légal a également été sollicité avant les entretiens d'autopsie verbale en cas de décès d'un enfant. Au Ghana, le recueil des données des hôpitaux sentinelles nécessitait le consentement d'un parent ou du tuteur légal, tandis qu'au Kenya et au Malawi, les chercheurs ont obtenu des dispenses de consentement pour recueillir des informations médicales anonymisées concernant les enfants hospitalisés. Dans les trois pays, un consentement individuel a été obtenu pour la conservation ou l'envoi d'échantillons de liquide céphalorachidien pour analyse par PCR multiplex dans un laboratoire de référence. Un groupe de travail technique dans chaque pays, comprenant des représentants des programmes nationaux de vaccination et de lutte contre le paludisme, de l'autorité réglementaire nationale, de la société civile, des médias, ainsi que de l'OMS et d'autres partenaires de la vaccination et de la lutte contre le paludisme, a contribué par ses conseils à la conception et la conduite de l'évaluation.

Le protocole d'étude est disponible en ligne (annexe 4). Cette évaluation est enregistrée sur ClinicalTrials.gov (NCT03806465) et est terminée.

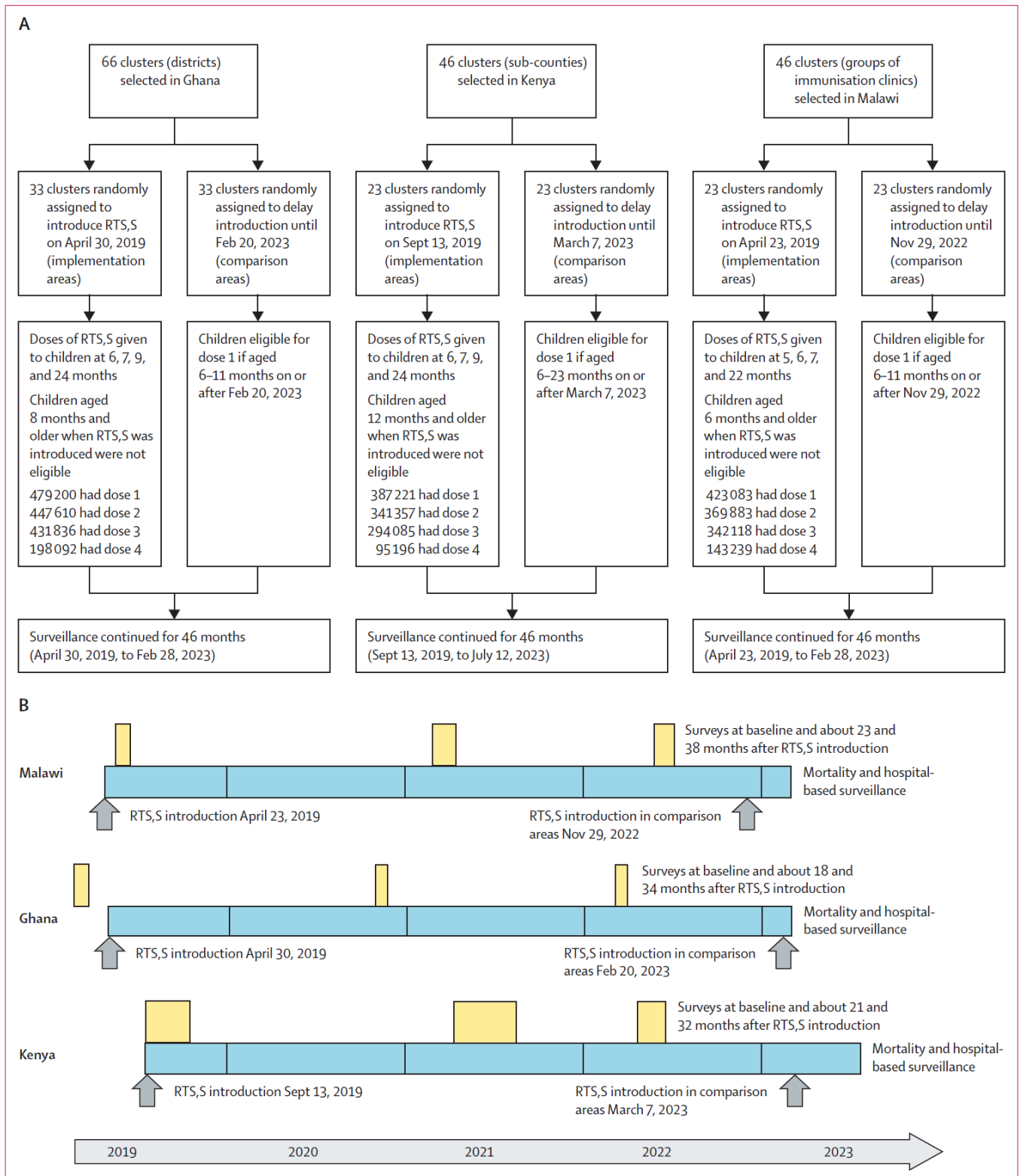


Figure 2 : Attribution aléatoire des zones de mise en œuvre et des zones de comparaison (A), et chronologie de l'évaluation (B) RTS,S = vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E

Procédures

Surveillance de la mortalité

La surveillance de la mortalité a été établie dans l'ensemble des grappes sélectionnées, en s'appuyant sur les systèmes de déclaration existants, et en les renforçant considérablement. Des autopsies verbales ont été réalisées pour identifier les décès causés par des traumatismes, compte tenu du manque de fiabilité de la détermination des autres causes de décès par autopsie verbale. Au Ghana, des informateurs communautaires clés 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, 7 310 informateurs communautaires clés ont reçu une formation supplémentaire sur l'identification et la déclaration des décès chez les enfants de moins de 5 ans. Lorsqu'un informateur communautaire clé était notifié d'un décès, il rendait visite à la famille dès que possible pour confirmer l'événement, remplir un formulaire de déclaration et signaler l'événement à un coordinateur de district des autopsies verbales. Les agents de santé communautaires dans les zones relevant des *Community-based Health and Planning Services* ont assisté les informateurs communautaires clés pour s'assurer que les décès étaient signalés. Les coordinateurs de district ont ensuite visité le domicile pour réaliser une autopsie verbale après obtention du consentement parental. Les décès d'enfants âgés de 1 à 59 mois survenus à l'hôpital ont été recherchés afin de s'assurer que les informateurs les avaient signalés, et des autopsies verbales ont été organisées pour tout décès non signalé.

Au Kenya, la surveillance s'est appuyée sur un système existant de déclaration des décès d'enfants de moins de 5 ans par des volontaires de santé communautaire soutenus et encadrés par des assistants de santé communautaire. Lorsqu'un décès était signalé, le volontaire de santé communautaire principal se rendait au domicile environ 2 semaines après le décès pour remplir un formulaire de notification, qui était ensuite vérifié par l'assistant de santé communautaire, avant d'être scanné et téléchargé dans une base de données. Pour les décès d'enfants âgés de 5 à 48 mois, des équipes de terrain étaient notifiées pour organiser une visite afin d'obtenir le consentement et réaliser une autopsie verbale 1 à 3 mois après le décès. La formation initiale du personnel pour la surveillance de la mortalité a été organisée pour chaque responsable de la stratégie communautaire au niveau du comté, chaque responsable au niveau des sous-comtés, ainsi que pour deux assistants de santé communautaire désignés dans chacun des sous-comtés. Cette équipe était responsable de la formation de 611 assistants de santé communautaire supplémentaires qui ont ensuite formé 15 530 volontaires de santé communautaire.

Au Malawi, la surveillance de la mortalité s'est appuyée sur le système national d'enregistrement, selon lequel les chefs de village, assistés de leurs secrétaires étaient tenus de déclarer les décès dans leur communauté. Le personnel des établissements de santé déclarait les décès dans leur structure. Une formation sur la déclaration des décès a été dispensée à 51 assistants d'évaluation de la recherche à temps plein (au moins un par grappe), 2 861 rapporteurs de village couvrant chacun trois ou quatre villages, ainsi qu'aux chefs de village et à leurs secrétaires. Lorsque des membres de la famille ou des rapporteurs de village notifiaient un décès au chef de village, le chef, avec le soutien de son secrétaire, remplissait un formulaire de déclaration de décès et consignait les informations relatives au défunt (le nom, la date de naissance, l'âge et le lieu de résidence du défunt, ainsi que la date et le lieu du décès) dans les registres de décès du village. Les assistants d'évaluation se rendaient ensuite au domicile 14 à 28 jours après le décès pour confirmer les informations et remplir un questionnaire d'autopsie verbale, après obtention du consentement. Lorsqu'un décès d'enfant de moins de 5 ans survenait dans un établissement de santé, le personnel formé remplissait un formulaire de déclaration avec les informations des dossiers de l'établissement et des proches du défunt. Les rapporteurs de village devaient rencontrer leur chef de village chaque semaine pour s'assurer que les décès étaient notifiés, et les assistants d'évaluation rendaient régulièrement visite aux chefs de village, aux rapporteurs et au personnel des structures pour la supervision et l'extraction des données des formulaires vers des tablettes électroniques. Voir annexe 3 pour des détails supplémentaires sur la surveillance de la mortalité (pp 12, 13).

Surveillance dans les hôpitaux sentinelles

La surveillance du paludisme grave et d'autres pathologies a été maintenue dans 18 hôpitaux (8 au Ghana, 6 au Kenya et 4 au Malawi ; figure 1), desservant une partie des zones d'évaluation. Des hôpitaux de référence sentinelles ont été sélectionnés en fonction de leur volume élevé d'hospitalisations pédiatriques, et de leur capacité à prélever et analyser le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic de la méningite et du paludisme cérébral. Les détails ont été décrits précédemment.⁷ En bref, les capacités de laboratoire ont été renforcées et le personnel hospitalier a été accompagné pour réaliser des investigations cliniques approfondies à l'aide de méthodes standardisées. Tous les enfants hospitalisés âgés de 1 à 59 mois ont été évalués selon un algorithme clinique et diagnostique standardisé, recherchant des signes de paludisme grave, tels que le paludisme cérébral et la méningite (annexe 3 p 42). Les cas de paludisme grave, les cas répondant aux critères de paludisme cérébral ou de méningite, le nombre d'hospitalisations avec test positif pour le paludisme, et le total des hospitalisations toutes causes confondues ont été documentés. Le lieu de résidence, la date de naissance, le sexe, ainsi que les données cliniques et biologiques de chaque enfant ont été déclarés par la personne responsable et vérifiés à partir du carnet de santé de l'enfant.

Des mesures d'assurance qualité ont été mises en place pour les procédures de surveillance de la mortalité et de surveillance hospitalière, ainsi que pour les systèmes de déclaration, par des revues mensuelles des données (annexe 3 p 15).

Enquêtes auprès des ménages

Dans chaque pays, des enquêtes auprès des ménages dans les zones de mise en œuvre et de comparaison ont été réalisées par l'équipe de recherche, selon un sondage stratifié en grappes à deux degrés, au départ (initiale, soit avant ou peu après l'introduction du RTS,S), et environ 18 mois (intermédiaire) et 30 mois après l'introduction du RTS,S (finale), pour estimer la couverture du RTS,S et des autres vaccins, surveiller l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et les comportements de recours aux soins, et (au départ et en fin d'évaluation) mesurer la prévalence du parasite du paludisme par un test diagnostique rapide (annexe 3 pp 13–15).

Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal de cette évaluation d'impact était la mortalité toutes causes confondues, à l'exception des traumatismes, chez les enfants éligibles aux trois doses de RTS,S pendant la période d'évaluation de 46 mois (c'est-à-dire les enfants âgés d'au moins 10 mois nés après le 30 août 2018 au Ghana ; les enfants âgés d'au moins 10 mois nés après le 13 septembre 2018 au Kenya ; et les enfants âgés d'au moins 8 mois nés après le 23 octobre 2019 au Malawi). Les décès ont été

inclus s'ils étaient survenus entre le 30 avril 2019 et le 28 février 2023 (Ghana), entre le 13 septembre 2019 et le 12 juillet 2023 (Kenya), et entre le 23 avril 2019 et le 28 février 2023 (Malawi). À la fin de l'évaluation, les enfants les plus âgés éligibles à la vaccination étaient âgés de 53,9 mois (Ghana), 57,9 mois (Kenya) et 52,2 mois (Malawi). Les autres critères d'évaluation clés étaient la couverture de la quatrième dose du vaccin antipaludique et le nombre d'hospitalisations pour paludisme grave (déjà rapportées).⁷ Les critères d'évaluation secondaires étaient le paludisme cérébral, la méningite, le nombre d'hospitalisations avec test positif pour le paludisme et le nombre total d'hospitalisations toutes causes confondues.

Analyse statistique

Les calculs de puissance indiquaient que 23 grappes dans chacune des zones de mise en œuvre et de comparaison de chaque pays permettraient de détecter, avec une puissance de 80 %, une réduction de 10 % de la mortalité toutes causes confondues sur une période de 46 mois chez les enfants éligibles aux trois doses de RTS,S, en supposant un taux de mortalité de 8,5 pour 1 000 enfants-années et un coefficient de variation entre grappes de 0,1.⁴ Les taux de mortalité observés au cours de la première année de l'évaluation étaient plus faibles que prévu, mais il a été estimé qu'une analyse groupée disposerait d'une puissance de 90 % pour détecter une réduction de 10 % ; il a donc été décidé que l'analyse principale porterait sur l'ensemble des pays regroupés.

L'approche analytique, reposant sur un double rapport du nombre d'événements afin d'estimer les rapports de taux d'incidence, a été définie avant le recueil des données.⁸ Les méthodes ont été décrites précédemment.⁷⁻¹¹ La surveillance a été maintenue chez tous les enfants âgés de 1 à 59 mois, et incluait donc les enfants éligibles au RTS,S, les enfants trop âgés pour être éligibles lors de l'introduction du RTS,S, et les enfants trop jeunes pour être éligibles. Les événements (décès, hospitalisations) dans les zones de mise en œuvre et de comparaison ont été classés selon que l'enfant aurait été éligible à la vaccination ou non. Du fait de la randomisation, le rapport des décomptes d'événements chez les enfants éligibles par rapport aux non éligibles est attendu identique dans les zones de mise en œuvre et de comparaison si l'introduction du vaccin n'a aucun effet ; nous avons donc utilisé la différence relative de ce rapport entre les zones de mise en œuvre et de comparaison pour estimer le rapport des taux d'incidence associé à l'introduction du vaccin. L'utilisation des données des groupes non éligibles dans chaque grappe améliore l'efficacité statistique et réduit la confusion.¹⁰ Dans cet estimateur, les dénominateurs en personnes-temps s'annulent effectivement (annexe 3, p 35).

Pour tenir compte de la stratification par pays, les rapports de taux d'incidence ont été obtenus en pondérant le logarithme des estimations propres à chaque pays par l'inverse de leur variance. L'hétérogénéité entre les strates nationales a été évaluée au moyen du test Q de Cochran et de la statistique P. L'impact a été estimé dans deux groupes : (1) chez les enfants à partir du moment où ils étaient éligibles à la première dose de RTS,S (âge de 5 mois au Malawi, et 6 mois au Kenya et au Ghana) ; et (2) chez les enfants à partir d'un mois après le moment où ils étaient éligibles à la troisième dose (8 mois au Malawi, et 10 mois au Ghana et au Kenya), cette dernière analyse étant considérée comme l'analyse principale de l'impact. Pour chaque analyse, les événements survenus chez des enfants dépassant de peu, jusqu'à 2 mois, la limite d'âge d'éligibilité ont été exclus afin d'éviter l'inclusion d'enfants vaccinés dans le groupe non éligible.

Les événements survenus chez des enfants qui auraient été éligibles au RTS,S dans les grappes de comparaison après l'introduction du vaccin, et les événements survenus chez des enfants éligibles dans les grappes de mise en œuvre après l'introduction du vaccin dans les zones de comparaison, ont également été exclus. L'âge et le moment des décès sont illustrés à l'annexe 3 (p 29). Des analyses supplémentaires ont estimé l'impact sur la mortalité chez les filles et les garçons, ainsi que selon la tranche d'âge. Les estimations de la couverture vaccinale, ainsi que les rapports de couverture, ont été calculés au moyen d'une régression de Poisson pondérée selon le plan d'enquête, avec des erreurs-types robustes et des termes d'interaction afin d'évaluer l'hétérogénéité entre les strates nationales. Les analyses ont été réalisées avec les versions 17, 18 et 19 du logiciel Stata.

Rôle de la source de financement

Les financeurs de l'étude n'ont contribué en aucune manière à la conception de l'étude, au recueil, à l'analyse ou à l'interprétation des données, ni à la rédaction du rapport.

Résultats

Sur les 158 grappes sélectionnées et randomisées, 79 ont servi de zones de mise en œuvre et 79 de zones de comparaison. Les programmes nationaux de vaccination ont introduit le RTS,S dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant en avril 2019 au Ghana et au Malawi, et en septembre 2019 au Kenya. Le profil et le calendrier de l'étude sont présentés dans la Figure 2.

Les résultats des enquêtes auprès des ménages réalisées au départ sont présentés dans le tableau. Pendant l'évaluation, les grappes de mise en œuvre et de comparaison sont restées similaires en ce qui concerne la couverture vaccinale chez les enfants âgés d'un an vaccinés dans le cadre du Programme élargi de vaccination, la couverture de la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole chez les enfants de 2 ans, la supplémentation en vitamine A au cours des 6 mois précédents, et, parmi les enfants âgés de 5 à 48 mois, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, la prévalence de la malnutrition (périmètre brachial < 13,5 cm) et la proportion de recours aux soins pour fièvre (annexe 3 p 20). La proportion d'enfants âgés de 5 à 48 mois avec un TDR positif pour le paludisme au départ était similaire dans les zones de mise en œuvre et de comparaison au Ghana. Cependant, cet indicateur était plus élevé dans les zones de mise en œuvre que dans les zones de comparaison au Kenya et au Malawi.

	Pooled estimates		Ghana		Kenya		Malawi	
	Implementation areas	Comparison areas	Implementation areas	Comparison areas	Implementation areas	Comparison areas	Implementation areas	Comparison areas
Clusters, n	79	79	33	33	23	23	23	23
Mean surviving infants per cluster in 2018, n (SD)	4596 (1690.0)	4727 (1648.3)	3898 (1725.3)	4052 (1753.1)	5509 (1649.0)	5467 (1579.1)	4684 (1211.2)	4956 (1164.9)
Children aged 12–23 months, n	2493	2564	1079	1176	644	694	770	694
Home-based vaccine record	2129/2493 (85.4%)	2256/2564 (87.7%)	926/1079 (85.6%)	1062/1176 (89.7%)	553/644 (86.2%)	588/694 (85.3%)	650/770 (84.4%)	606/694 (85.8%)
BCG	1954/2129 (92.5%)	2103/2256 (93.7%)	860/926 (92.0%)	1000/1062 (94.6%)	533/553 (95.5%)	572/588 (95.2%)	561/650 (86.7%)	531/606 (87.1%)
Penta-3	2110/2301 (91.1%)	2233/2419 (94.4%)	875/926 (93.3%)	1015/1062 (96.0%)	584/630 (91.8%)	613/674 (91.4%)	651/745 (87.5%)	605/683 (88.5%)
OPV-3	2000/2295 (90.5%)	2119/2411 (93.2%)	852/926 (90.5%)	973/1062 (92.4%)	536/622 (85.4%)	564/667 (84.9%)	612/747 (81.2%)	582/682 (85.5%)
PCV-3	2077/2291 (90.8%)	2217/2405 (94.8%)	879/926 (94.0%)	1015/1062 (96.0%)	553/622 (88.8%)	602/660 (91.6%)	645/743 (86.7%)	600/683 (87.8%)
Rota-2	2087/2294 (91.4%)	2228/2405 (95.2%)	877/926 (94.3%)	1025/1062 (96.9%)	563/624 (89.3%)	607/659 (91.9%)	647/744 (87.3%)	596/684 (86.7%)
Measles-1	2029/2310 (88.0%)	2144/2425 (88.9%)	841/926 (90.2%)	971/1062 (90.8%)	553/632 (85.5%)	609/677 (90.6%)	635/752 (85.4%)	564/686 (82.5%)
Fully vaccinated	1651/2129 (74.7%)	1773/2256 (78.0%)	734/926 (77.2%)	847/1062 (80.3%)	438/553 (76.4%)	476/588 (81.0%)	479/650 (73.1%)	450/606 (74.8%)
Vitamin A in the previous 6 months	1221/2301 (50.0%)	1217/2429 (49.4%)	494/926 (50.9%)	529/1062 (48.4%)	290/638 (43.1%)	308/688 (45.6%)	437/737 (58.0%)	380/679 (54.7%)
Children aged 24–35 months (Ghana and Kenya), 21–32 months (Malawi), n	2344	2280	896	891	665	652	783	737
Measles-2	1537/2272 (69.1%)	1498/2229 (67.3%)	744/896 (82.8%)	730/891 (80.2%)	315/624 (48.1%)	312/619 (50.8%)	478/752 (63.4%)	456/719 (66.0%)
Children aged 5–48 months, n	8789	8783	3881	3887	2430	2518	2478	2378
Slept under insecticide-treated nets the previous night	6858/8788 (87.4%)	6870/8782 (84.8%)	2521/3881 (63.4%)	2453/3887 (59.8%)	2094/2430 (85.6%)	2218/2518 (88.9%)	2243/2477 (90.3%)	2199/2377 (91.9%)
MUAC <13.5 cm	1224/8789 (11.3%)	1251/8783 (13.1%)	623/3881 (17.1%)	665/3887 (17.7%)	145/2430 (5.8%)	161/2518 (6.6%)	456/2478 (18.5%)	425/2378 (17.6%)
Malaria positive by RDT	2081/8754 (24.2%)	1812/8746 (18.5%)	805/3881 (20.7%)	831/3887 (20.4%)	642/2400 (26.4%)	502/2488 (18.6%)	634/2473 (28.1%)	479/2371 (16.7%)
Sought care for fever*	582/799 (73.0%)	536/763 (72.6%)	209/287 (74.5%)	178/253 (76.6%)	185/252 (71.6%)	183/256 (71.8%)	188/260 (71.9%)	175/254 (67.7%)

Les données sont présentées sous la forme n/N (%) sauf indication contraire. Les pourcentages sont pondérés selon le plan d'enquête et peuvent donc différer des valeurs calculées à partir du numérateur et du dénominateur. Les enquêtes de référence ont été réalisées du 25 février au 18 mars 2019 (Ghana), du 15 juillet au 16 décembre 2019 (Kenya) et du 6 mai au 19 juin 2019 (Malawi). La couverture des vaccinations systématiques au cours de la première année de vie a été estimée chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. Au Ghana, les estimations reposaient uniquement sur le carnet de vaccination ; au Kenya et au Malawi, elles reposaient sur les informations documentées dans le carnet de vaccination ou, en l'absence de celui-ci, sur les déclarations de la personne responsable.

La couverture de la deuxième dose du vaccin contenant une valence rougeole a été estimée dans une tranche d'âge de 12 mois, débutant 6 mois après l'âge recommandé pour l'administration de cette deuxième dose, soit 18 mois au Ghana et au Kenya, et 15 mois au Malawi. Les enfants considérés comme complètement vaccinés avaient reçu le BCG à la naissance, trois doses de VPO (hors dose administrée à la naissance), trois doses de vaccin pentavalent et une dose de vaccin contenant une valence rougeole. Les enfants ayant reçu le VPI à 14 semaines à la place de la troisième dose de VPO étaient considérés comme complètement vaccinés contre la poliomyélite.

VPI = vaccin antipoliomyélique inactivé. Measles-1 = première dose du vaccin contenant une valence rougeole. Measles-2 = deuxième dose du vaccin contenant une valence rougeole. MUAC = périmètre brachial. VPO-3 = troisième dose du vaccin antipoliomyélique oral (hors dose administrée à la naissance). PCV-3 = troisième dose du vaccin antipneumococcique. Penta-3 = troisième dose du vaccin pentavalent. TDR = test diagnostique rapide. Rota-2 = deuxième dose du vaccin antirotavirus. *Le recours aux soins en cas de fièvre a été évalué chez les enfants ayant présenté de la fièvre au cours des deux semaines précédant l'enquête, selon les déclarations de la personne responsable (34,0 % dans les zones de mise en œuvre et 28,1 % dans les zones de comparaison, analyse groupée).

Tableau : Caractéristiques de départ des enfants dans les zones de mise en œuvre et les zones de comparaison

Au cours des 46 mois de l'évaluation, au total 1 289 504 enfants ont reçu la première dose de RTS,S, 1 158 850 la deuxième dose, 1 068 039 la troisième dose et 436 527 la quatrième dose dans les zones de mise en œuvre, dans le cadre du Programme élargi de vaccination systématique (annexe 3 pp 9–11). Lors de l'évaluation environ 30 mois après l'introduction du RTS,S, la couverture des première, deuxième et troisième doses a augmenté par rapport à la couverture estimée environ 18 mois après l'introduction (annexe 3 pp 23–25), passant de 75,8 % (IC 95 % : 73,4–78,2) à 82,8 % (80,7–84,9) pour la première dose, de 71,5 % (69,0–74,0) à 78,5 % (76,4–80,7) pour la deuxième dose, et de 63,8 % (61,1–66,5) à 71,1 % (68,8–73,5) pour la troisième dose (figure 3 ; annexe 3 p 23). La couverture de la quatrième dose était de 39,9 % (36,9–42,9).

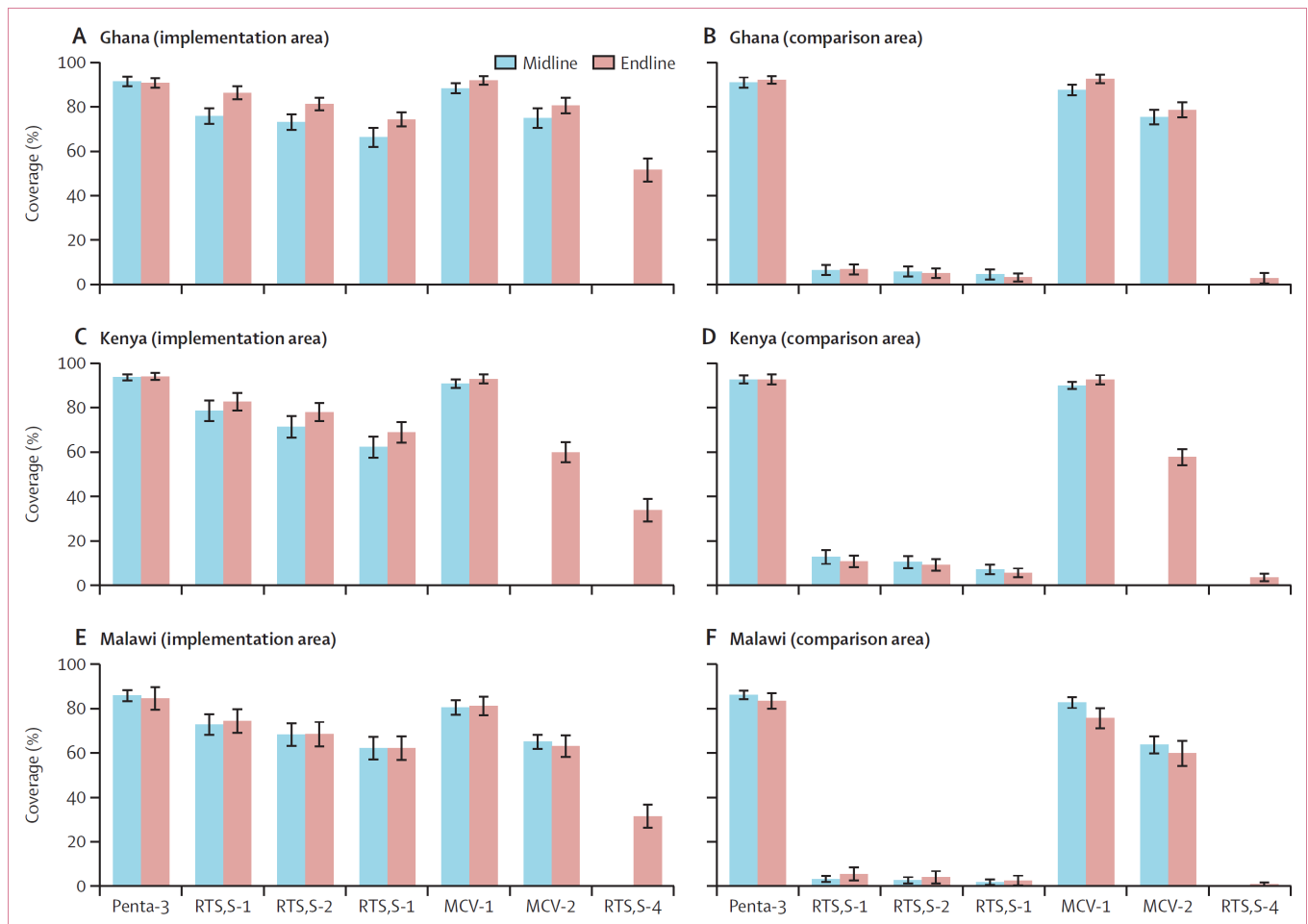


Figure 3 : Couverture du RTS,S et des autres vaccins de l'enfance par dose dans les grappes de mise en œuvre et de comparaison lors des enquêtes auprès des ménages intermédiaire et finale

La couverture vaccinale a été estimée dans les enquêtes réalisées environ 18 mois après l'introduction du RTS,S (intermédiaire) et environ 30 mois après son introduction (fin d'évaluation), dans les zones de mise en œuvre et de comparaison du RTS,S. Les barres d'erreur correspondent aux IC 95 %. Penta-3 était administré à 14 semaines, RTS,S-1 à 6 mois (Ghana et Kenya) et à 5 mois (Malawi), RTS,S-2 à 7 mois (Ghana et Kenya) et à 6 mois (Malawi), RTS,S-3 à 9 mois (Ghana et Kenya) et à 7 mois (Malawi), MCV-1 à 9 mois et MCV-2 à 15 mois (Malawi) ou à 18 mois (Ghana et Kenya). Les couvertures de Penta-3, des doses 1 à 3 de RTS,S et de MCV-1 ont été estimées chez les enfants âgés de 12 à 23 mois. Les couvertures de MCV-2 et de la dose 4 de RTS,S 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 couverture est basée sur le carnet de vaccination ou, lorsque celui-ci n'était pas disponible, sur les déclarations de la personne responsable. Les tests d'interaction ont montré que la couverture de la dose 3 de RTS,S était similaire entre les pays à mi-parcours ($F_{2,237} = 1,09$; $p = 0,34$), mais qu'en fin d'évaluation elle différait pour la dose 3 ($F_{2,235} = 7,44$; $p = 0,0007$) et la dose 4 ($F_{2,234} = 17,88$; $p < 0,0001$), avec une couverture plus élevée au Ghana.

MCV-1 = première dose du vaccin contenant une valence rougeole. MCV-2 = deuxième dose du vaccin contenant une valence rougeole. Penta-3 = troisième dose du vaccin pentavalent. RTS,S-1 = première dose du vaccin antipaludique RTS,S/AS01E. RTS,S-2 = deuxième dose du vaccin antipaludique RTS,S/AS01E. RTS,S-3 = troisième dose du vaccin antipaludique RTS,S/AS01E. RTS,S-4 = quatrième dose du vaccin antipaludique RTS,S/AS01E.

Dans les zones de mise en œuvre, la couverture de la première dose de vaccin contenant une valence rougeole, programmée à 9 mois, était plus élevée que la couverture de la première dose de RTS,S, révélant des occasions manquées d'administrer le RTS,S. La couverture de la quatrième dose de RTS,S était inférieure à celle de la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole (figure 3). En février 2023, le Ghana a ramené l'âge d'administration de la quatrième dose de 24 à 18 mois, ce qui a été associé à une amélioration de la couverture (annexe 3, p 10).

La couverture des troisième et quatrième doses de RTS,S était similaire chez les filles et les garçons dans chaque pays, mais tendait à être plus élevée chez les enfants issus de ménages de niveau socioéconomique plus élevé que ceux de niveau socioéconomique plus faible (annexe 3 pp 24–26). Au Malawi, la couverture des troisième et quatrième doses était plus faible dans les grappes ayant une prévalence du paludisme plus élevée au départ. La couverture des troisième et quatrième doses de RTS,S tendait à être plus faible chez les enfants n'utilisant pas de moustiquaires imprégnées d'insecticide par rapport à ceux qui en utilisaient, mais une proportion importante de ces non-utilisateurs a néanmoins été atteinte. Lors des enquêtes finales, 498 enfants sur 1 402 âgés de 12 à 23 mois au Ghana (estimation pondérée selon le plan d'enquête : 37,4 %), 56 sur 880 au Kenya (5,7 %) et 136 sur 694 au Malawi (19,7 %) n'avaient pas dormi sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide. La couverture de la troisième dose de RTS,S chez les non-utilisateurs variait de 46,9 % (IC 95 % : 33,8–65,0 ; Kenya) à 50,6 % (41,6–61,5 ; Malawi) et 73,3 % (68,6–78,3 ; Ghana). Pour la quatrième dose, elle variait de 21,6 % (15,1–31,0 ; Malawi) à 22,8 % (11,5–45,2 ; Kenya) et 42,5 % (35,5–51,0 ; Ghana ; annexe 3, p 26).

Au cours des 46 mois suivant l'introduction du RTS,S, 33 664 décès ont été signalés parmi les enfants âgés de 1 à 59 mois (annexe 3 pp 30, 54). Un total de 31 712 décès ont été inclus dans les analyses : 15 808 dans les zones de mise en œuvre et 15

904 dans les zones de comparaison. L'analyse a exclu 64 décès dans les zones de mise en œuvre et 54 dans les zones de comparaison, soit parce que les parents n'avaient pas autorisé le recueil des données, soit en raison de données manquantes concernant la date de naissance ou le sexe. Par ailleurs, 957 décès supplémentaires ont été exclus dans les zones de mise en œuvre et 877 dans les zones de comparaison, car ils concernaient (dans l'un ou l'autre groupe) des enfants appartenant à des classes d'âge qui auraient été éligibles au RTS,S lors de son introduction dans les zones de comparaison, ou parce qu'ils dépassaient de moins de deux mois la limite d'âge supérieure d'admissibilité et pouvaient donc avoir reçu le RTS,S (annexe 3, pp 30–31).

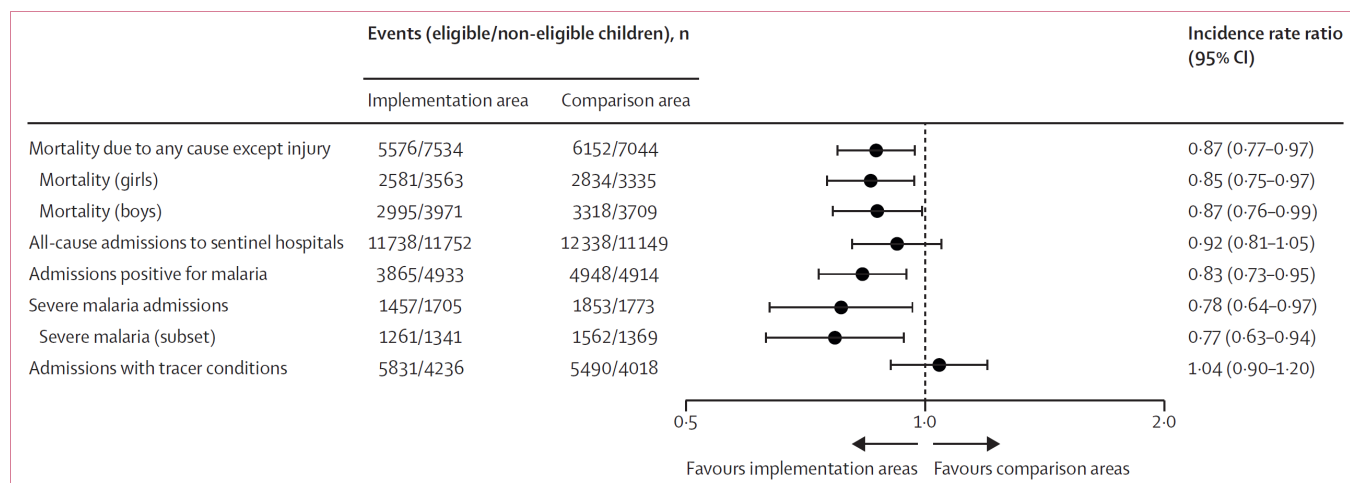


Figure 4 : Estimations de l'association entre l'introduction du RTS,S et la mortalité toutes causes confondues (hors décès dus à des traumatismes), ainsi que les hospitalisations toutes causes confondues et les hospitalisations pour paludisme grave

Les rapports de taux d'incidence concernent les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S. Les décès ont été recensés au moyen de la surveillance de la mortalité dans l'ensemble des zones d'évaluation. Les données d'hospitalisation ont été recueillies par la surveillance des hôpitaux sentinelles dans une partie des zones d'évaluation (zones hachurées dans la figure 1). Le paludisme grave était défini selon des définitions standardisées de cas; le sous-groupe correspond aux patients atteints de paludisme grave chez lesquels une ponction lombaire a été réalisée en cas de coma afin d'exclure une méningite. Les pathologies traceuses sont les hospitalisations pour des pathologies peu susceptibles d'être influencées par l'introduction du RTS,S (hospitalisations toutes causes confondues, à l'exclusion de celles associées à un test positif pour le paludisme, à une anémie ou à une méningite). RTS,S = vaccin antipaludique RTS,S/AS01E.

Parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, hors décès liés à des traumatismes, on a recensé 5 576 décès dans les zones de mise en œuvre contre 6 152 dans les zones de comparaison, tandis qu'il y avait 7 534 contre 7 044 décès parmi les enfants non éligibles. Le rapport des taux de mortalité comparant les zones de mise en œuvre et de comparaison était de 0,87 (IC 95 % : 0,77–0,97 ; $p=0,016$; figure 4). Aucune preuve d'une différence de l'impact sur la mortalité selon le pays n'a été apportée (test d'interaction $\chi^2=1,45$, 2 ddl, $p=0,48$). À partir de l'âge où les enfants auraient été éligibles à la première dose de RTS,S, (soit à partir de 5 mois au Malawi et de 6 mois au Kenya et au Ghana), il y avait 7 282 décès (hors traumatismes) dans les zones de mise en œuvre et 7 865 dans les zones de comparaison, donnant un rapport des taux de mortalité de 0,89 (0,81–0,97). Parmi les tranches d'âge éligibles, 1 163 (8 %) des 15 499 décès étaient dus à des traumatismes (646 [8 %] sur 8 276 chez les garçons et 517 [7 %] sur 7 223 chez les filles), comprenant 98 (6 %) décès sur 1 561 au Ghana, 634 (10 %) sur 6 273 au Kenya et 431 (6 %) sur 7 665 au Malawi. En incluant les décès toutes causes confondues, on dénombrait 8 031 décès dans les zones de mise en œuvre et 8 633 dans les zones de comparaison parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S, contre respectivement 7 777 et 7 271 chez les enfants non éligibles (rapport de taux de mortalité : 0,88 [0,80–0,97]). Le nombre de décès évités grâce à l'introduction du RTS,S au cours de la période de 46 mois a été estimé à 993 (233–1 692). Nous avons estimé que le nombre d'enfants-années à risque parmi les enfants éligibles à la première dose de RTS,S dans les zones de comparaison était d'environ 3,02 millions, correspondant à un taux de mortalité sous-jacent dans les zones de comparaison de 2,86 pour 1 000 enfants-années (0,77 au Ghana, 3,12 au Kenya et 5,11 au Malawi ; annexe 3, pp 27–42).

Les estimations des rapports de taux de mortalité chez les filles et les garçons éligibles à la troisième dose de RTS,S (annexe 3, p 33) étaient de 0,85 (0,75–0,97) pour les filles et de 0,87 (0,76–0,99) pour les garçons (figure 4) ; le rapport filles/garçons de ces rapports de mortalité était de 1,00 (0,90–1,12 ; $p_{\text{interaction}}=0,96$).

L'impact relatif sur la mortalité, entre l'âge auquel les enfants étaient éligibles à la première dose et celui auquel ils devenaient éligibles à la troisième dose, était de 7,2 % (IC 95 % : –4,9 à 17,8). Au cours des six mois suivant l'âge d'éligibilité à la troisième dose, l'impact était de 12,4 % (2,6 à 21,2). Durant les huit mois suivants, jusqu'à l'âge prévu pour la quatrième dose, l'impact était de 14,0 % (1,9 à 24,7). Au cours des douze mois suivant l'âge d'éligibilité à la quatrième dose, il était de 15,2 % (–2,8 à 30,2). Enfin, dans le dernier groupe d'âge (≥ 34 mois au Malawi et ≥ 36 mois au Ghana et au Kenya), l'impact était de 2,0 % (–26,0 à 23,7 ; annexe 3, pp 38–39, 41–42).

Un total de 57 960 enfants âgés de 1 à 59 mois admis dans les hôpitaux sentinelles a été inclus dans les analyses (annexe 3, p 55). Parmi eux, 21 419 (40,1 %) avaient un test positif pour le paludisme et 7 926 (15,6 %) répondaient à la définition de cas de paludisme grave (annexe 3, p 55). Parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S, on recensait 11 738 hospitalisations provenant des zones de mise en œuvre (1 457 [12,4 %] avec paludisme grave) et 12 338 hospitalisations provenant des zones de

comparaison (1 853 [15,0 %] avec paludisme grave), tandis que, parmi les enfants non éligibles, on recensait 1 705 hospitalisations pour paludisme grave provenant des zones de mise en œuvre et 1 773 des zones de comparaison, donnant un rapport des taux d'incidence estimé pour les hospitalisations pour paludisme grave de 0,78 (IC 95 % : 0,64–0,97) dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison. Aucun élément n'indiquait que l'impact sur le paludisme grave différerait selon les pays (test d'interaction : $\chi^2 = 1,46$; 2 ddl ; $p = 0,48$). Le rapport de taux d'incidence du nombre total d'hospitalisations, toutes causes confondues, était de 0,92 (0,81–1,05). On dénombrait 3 865 hospitalisations avec test positif pour le paludisme parmi les enfants éligibles à la troisième dose de RTS,S dans les zones de mise en œuvre, contre 4 948 dans les zones de comparaison, comparativement à 4 933 et 4 914 respectivement chez les enfants non éligibles. Le rapport de taux d'incidence était de 0,83 (0,73–0,95 ; $p = 0,0065$). Les estimations détaillées de l'ensemble des critères hospitaliers figurent dans l'annexe 3 (pp 47–48).

Les estimations de la réduction des hospitalisations pour paludisme grave étaient de : 8,7 % (IC 95 % : –21,9 à 31,6) entre l'âge d'éligibilité à la première dose et celui d'éligibilité à la troisième dose ; 39,6 % (22,2 à 53,1) au cours des six mois suivant l'âge d'éligibilité à la troisième dose ; 20,4 % (–2,0 à 37,9) au cours des huit mois suivants, jusqu'à l'âge prévu pour la quatrième dose ; 15,5 % (–7,7 à 33,7) au cours des douze mois suivant l'âge d'éligibilité à la quatrième dose ; et 0,2 % (–39,1 à 28,4) plus de douze mois après l'âge d'éligibilité à la quatrième dose (annexe 3, pp 40–42).

Discussion

Nos résultats montrent que l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S sur une période de près de 4 ans dans les services de vaccination systématique au Ghana, au Kenya et au Malawi a permis d'éviter environ un décès sur huit chez les enfants éligibles à la vaccination.

Nos résultats reposent sur une évaluation à grande échelle portant sur 158 grappes, chacune comprenant une cohorte annuelle moyenne de 4 000 nourrissons survivants par grappe, dans lesquelles une surveillance communautaire de la mortalité a été établie, avec plus de 26 000 informateurs locaux participant. La randomisation a été utilisée pour assigner les grappes soit à l'introduction du RTS,S en 2019, soit au report de l'introduction. Le suivi rigoureux de la couverture des autres vaccins de l'enfant, de l'utilisation des moustiquaires imprégnées et du recours aux soins pour les maladies fébriles a montré que ces variables étaient bien équilibrées au départ et sont restées similaires dans les zones de mise en œuvre et de comparaison tout au long de l'évaluation. Ces caractéristiques renforcent la confiance dans le fait que l'impact observé sur la mortalité peut être attribué aux effets du vaccin antipaludique, plutôt qu'à des facteurs de confusion.

Notre évaluation a été menée dans le cadre des programmes de vaccination systématique recommandée de l'enfant, et des mesures de lutte contre le paludisme, y compris les moustiquaires imprégnées d'insecticide, la pulvérisation intradomiciliaire ciblée, et la prise en charge des cas.⁷ L'impact significatif de l'introduction du RTS,S sur la mortalité toutes causes confondues montre que le fardeau du paludisme demeurerait substantiel avant l'introduction du vaccin, malgré une couverture relativement bonne des autres interventions. La couverture vaccinale était globalement similaire entre les pays, et aucune différence de l'impact (rapports de taux de mortalité ou de paludisme grave) selon les pays n'a été mise en évidence.

Les zones d'évaluation ont été sélectionnées sur la base d'une prévalence estimée du paludisme d'au moins 20 % avant le début de l'évaluation, correspondant généralement à des zones de transmission modérée à élevée du paludisme (annexe 3, p 34) ;¹² les zones d'Afrique subsaharienne à transmission modérée et élevée représentent l'essentiel du fardeau mondial du paludisme.¹³ Le fardeau du paludisme dans les pays introduisant actuellement le vaccin antipaludique est au moins aussi élevé que celui mesuré dans les zones d'évaluation, et l'impact sera donc probablement au moins aussi important que celui que nous avons observé, voire supérieur, à condition que des niveaux similaires de couverture vaccinale puissent être atteints. Le fait que cet impact ait été obtenu alors que seulement 40 % des enfants avaient reçu la quatrième dose de RTS,S est rassurant, compte tenu des inquiétudes selon lesquelles l'impact du RTS,S en santé publique pourrait dépendre d'une couverture élevée des quatre doses.³

Le RTS,S a été introduit dans le cadre de la vaccination systématique et de son déploiement à plus grande échelle, avec les défis supplémentaires liés à sa mise en œuvre pendant la pandémie de COVID-19. La couverture des trois premières doses de RTS,S s'est améliorée au cours de la dernière partie de l'évaluation, mais elle était plus faible chez les enfants issus de ménages de niveau socioéconomique plus faible et dans les zones du Malawi où la prévalence du paludisme était plus élevée. Il est probable que de nouvelles améliorations de la couverture des doses initiales et de la quatrième dose, y compris dans les ménages de niveau socioéconomique plus faible et les zones de plus forte prévalence du paludisme, entraîneraient un impact proportionnellement plus important.

Les enquêtes auprès des ménages ont mis en évidence des occasions manquées d'administration du RTS,S, dans la mesure où davantage d'enfants avaient reçu la première dose de vaccin contenant une valence rougeole (prévue à l'âge de 9 mois) que la première dose de RTS,S. La couverture de la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole était également supérieure à celle de la quatrième dose de RTS,S. Au Ghana, le fait d'avoir ramené l'âge prévu pour la quatrième dose de 24 à 18 mois afin de la faire coïncider avec la deuxième dose de vaccin contenant une valence rougeole—modification intervenue au cours du dernier mois de notre évaluation—a amélioré l'administration de la quatrième dose (annexe 3, p 10). Toutefois, nous n'avons pas été en mesure d'évaluer l'impact de ce changement.

La proportion d'enfants n'utilisant pas de moustiquaire imprégnée d'insecticide (enfants âgés de 12 à 23 mois lors des enquêtes finales) était de 37,4 % au Ghana, 5,7 % au Kenya et 19,7 % au Malawi. Parmi eux, 73,3 %, 46,9 % et 50,6 %, respectivement, avaient reçu la troisième dose de RTS,S. Ainsi, même si la couverture du RTS,S avait tendance à être plus élevée chez les

utilisateurs de moustiquaires imprégnées d'insecticide que chez les non-utilisateurs, un nombre appréciable d'enfants non protégés par une moustiquaire ont reçu le RTS,S, augmentant ainsi la proportion d'enfants ayant accès à au moins une forme de prévention du paludisme.

L'introduction du RTS,S n'était pas associée à une augmentation ou à une diminution de l'administration des autres vaccins ou de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide. Au contraire, les visites de santé supplémentaires liées à la vaccination par le RTS,S offrent des possibilités d'administrer d'autres vaccins et d'autres interventions de santé de l'enfant qui pourraient être davantage exploitées.

La surveillance hospitalière a été renforcée afin de suivre l'incidence du paludisme grave, y compris le paludisme cérébral et les méningites. L'analyse principale de ces critères a été réalisée en 2021, soit 24 mois après l'introduction du RTS,S au Ghana et au Malawi, et 19 mois après son introduction au Kenya. Ces résultats ont montré une réduction significative du nombre d'enfants hospitalisés pour paludisme grave dans les zones de mise en œuvre par rapport aux zones de comparaison, sans aucun élément indiquant une augmentation des cas de paludisme cérébral ou de méningite, ce qui suggère qu'il n'existait pas de lien causal entre l'excès de cas de ces pathologies observé dans l'étude de phase III et le vaccin RTS,S.⁷ La surveillance hospitalière a été maintenue pendant toute la durée de l'évaluation, et les estimations actualisées n'apportent aucun élément en faveur d'un risque accru de paludisme cérébral ou de méningite (annexe 3, p 36), aucun nouveau signal de sécurité n'ayant été identifié.¹⁴

Les estimations actualisées du paludisme grave montrent une diminution de l'impact du RTS,S avec l'âge des enfants (annexe 3, p 40), ce qui est cohérent avec la diminution progressive attendue de la protection après la troisième dose, la couverture plus faible de la quatrième dose, et la diminution attendue de la protection après cette quatrième dose. L'estimation ponctuelle plus faible de l'impact global contre le paludisme grave chez les enfants éligibles au RTS,S, comparativement à l'analyse réalisée après 24 mois de mise en œuvre du programme⁷ (22 % contre 32 %), reflète la proportion plus élevée d'enfants plus âgés dans l'analyse actuelle (annexe 3, p 43). Les estimations ponctuelles de l'impact sur la mortalité toutes causes confondues ne diminuaient pas aussi rapidement avec l'âge que celles observées pour le paludisme grave (annexe 3, p 41). Bien que les intervalles de confiance soient larges, cette observation corrobore des données antérieures montrant que, parmi les décès chez les enfants âgés de 1 à 59 mois, la proportion attribuable au paludisme augmentait avec l'âge.¹⁵ Bien que l'efficacité du RTS,S diminue avec le temps, le vaccin confère une protection à des périodes importantes où les enfants sont les plus vulnérables au paludisme.

La couverture des trois premières doses de RTS,S ainsi que de la quatrième dose était similaire chez les filles et les garçons. Dans l'étude de phase III, une analyse exploratoire avait mis en évidence une interaction entre le sexe de l'enfant et le groupe vaccinal, semblant refléter soit un déficit de décès chez les filles dans le groupe témoin, soit un excès dans le groupe RTS,S.² Toutefois, l'étude n'avait pas été conçue pour mesurer l'efficacité vis-à-vis de la mortalité, et cette observation pouvait être due au hasard. Les données antérieures issues de notre évaluation étaient suffisantes pour exclure une interaction d'une ampleur comparable à celle observée dans l'étude de phase III.⁹ L'analyse principale de l'impact sur la mortalité réalisée à l'issue de cette évaluation montre un effet substantiel sur les décès toutes causes confondues, tant chez les filles que chez les garçons, sans aucun élément indiquant que l'impact différerait selon le sexe de l'enfant.

Une étude de suivi de cohorte de phase IV a été menée dans deux zones de chaque pays, adjacentes mais extérieures à notre zone d'évaluation,¹⁶ principalement pour évaluer les signaux de sécurité chez les enfants recevant le RTS,S, en particulier les maladies potentiellement à médiation immunitaire, ce qui constitue une tâche particulièrement complexe. Cette étude n'a mis en évidence aucun des signaux de sécurité observés dans l'étude de phase III. Elle a signalé un excès d'hospitalisations toutes causes confondues associé au RTS,S dans certaines analyses ; toutefois, il convient d'être prudent lors de la comparaison de ces estimations avec celles issues de notre évaluation, car l'étude de suivi de cohorte n'était pas randomisée et les effets ont été estimés chez un groupe sélectionné d'enfants suivis individuellement au moyen de visites à domicile, ce qui a pu modifier les comportements de recours aux soins.

Une limite de notre évaluation est que, s'agissant d'une évaluation d'impact, il n'a pas été possible d'estimer la protection individuelle associée à l'administration des trois premières doses et de la quatrième dose. Toutefois, des études cas-témoins ont été réalisées afin d'estimer cette protection individuelle.¹⁷ Le recrutement s'est achevé au début de l'année 2025, et les résultats seront publiés séparément.

Il est possible que certains décès n'aient pas été signalés ou qu'ils aient échappé à la surveillance, malgré les efforts déployés pour standardiser les procédures et mettre en œuvre des mesures d'assurance qualité. Toutefois, en utilisant les données relatives aux groupes d'enfants non éligibles, nous avons contrôlé le risque de confusion lié à d'éventuelles différences dans les taux de déclaration entre les grappes de mise en œuvre et les grappes de comparaison. Au Malawi, nos estimations de la mortalité chez les enfants éligibles au vaccin concordaient avec les taux issus des estimations infranationales de mortalité de l'UNICEF (annexe 3, p 37). Au Ghana et au Kenya, nos estimations étaient quelque peu inférieures ; cela pourrait refléter le fait que les réductions récentes de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans au cours de la période de notre évaluation ne sont pas pleinement prises en compte dans les estimations de l'UNICEF. Même en cas de sous-déclaration au Ghana et au Kenya, il est peu probable qu'il existe une différence systématique de notification entre les enfants éligibles et non éligibles ; un biais dans l'estimation de l'impact sur la mortalité paraît donc improbable.

La réduction significative des décès chez les jeunes enfants après l'introduction du RTS,S, malgré une couverture seulement modérée des trois premières doses du vaccin et une faible administration de la quatrième dose, souligne l'importance du paludisme comme cause de décès chez les jeunes enfants dans les régions où le vaccin a été introduit. Elle confirme également la nécessité de mesures supplémentaires de lutte contre le paludisme, même dans les zones bénéficiant déjà d'une bonne

couverture des interventions antipaludiques existantes. Nos résultats mettent en évidence l'urgence d'accélérer le déploiement des vaccins antipaludiques dans les régions où le paludisme demeure l'une des principales causes de mortalité des jeunes enfants.

Partenaires de l'évaluation du programme de vaccination antipaludique

OMS : WHO, Geneva, Switzerland (Pedro Alonso MD, Katherine L O'Brien MD) ; WHO Country Office, Nairobi, Kenya (Adam Haji MD, Josephine Njoroge MD) ; WHO Country Office, Accra, Ghana (Peter O Tweneboah MPH) ; WHO Country Office, Lilongwe, Malawi (Boston E Zimba MD, Esther Chirwa MD) ; Department of Immunizations, Vaccines, and Biologicals, OMS, Geneva, Switzerland (Cynthia Bergstrom MPH) ; Vaccine-Preventable Diseases Unit, WHO AFRO Regional Office, Brazzaville, Congo (Mgaywa GMD Magafu PhD) ; Tropical and Vector-Borne Diseases Unit, WHO AFRO Regional Office, Brazzaville, Congo (Jackson Sillah MD).

Ghana

Kintampo Health Research Centre, Research and Development Division, Ghana Health Service, Kintampo North Municipality (Sulemana Watara Abubakari PhD, Dennis Adu-Gyasi PhD, Augustine Sarfo BSc, Francis Agbokey MSc, David Dosoo PhD, Abdul Razak Nuhu MSc, Stephany Gyaase MSc) ; Ghana Statistical Service, Accra (Peter K Peprah PhD) ; University of Health and Allied Sciences, Ho (Gregory Amenuvege MPH, Fred Binka PhD) ; School of Public Health, University of Ghana, Accra (Dora Dadzie PhD) ; Dodowa Health Research Centre, Research and Development Division, Ghana Health Service, Dodowa (Elizabeth Awini PhD) ; Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi (Justice Sylverken MD) ; Health Research Centre, Research and Development Division, Ghana Health Service, Navrongo (Aaron Kampim MPH) ; Noguchi Memorial Institute for Medical Research, University of Ghana, Accra (Kwadwo Koram PhD) ; Research and Development Division, Ghana Health Service, Accra (Abraham Hodgson PhD).

Kenya

Centre for Global Health Research, Kenya Medical Research Institute, Kisumu (Bella Ondieg MSc, Brian Seda BSc, Dorcas Akach BSc, Gordon Orwa BSc, Isabella Nyang'au MSc, Oscar Odunga BSc, Francis Gumba BSc) ; KEMRI-Wellcome Trust Research Programme, Nairobi (Cynthia Khazenzi BSc, Eda Mumo MSc, Monica Musa BSc, Morris Ogero PhD, Mike English FMedSci).

Malawi

Kamuzu University of Health Sciences, School of Public Health, Blantyre (Harrison Msuku BSc, Vincent Samuel Phiri MSc) ; University of North Carolina Project-Malawi, Lilongwe (Hillary M Topazian PhD, Jonathan Juliano MD, Lusungu Msumba MPH).

Royaume-Uni

Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford (Mike English FMedSci).

Contributions des auteurs

KPA a dirigé l'évaluation au Ghana, AMS a dirigé l'évaluation au Kenya et DPM a dirigé l'évaluation au Malawi. DS, PM, MJH, AMS, NW, PB, RWS, SA, SK, TKK, LO, KPA, DPM, AO, PW, TG, DA, EAA, VM, TM et AK-T ont conçu l'évaluation. AC, AK-T, AO, AMS, DA, EAA, JC, KM, KPA, LO, MZ, NW, PW, SA, SK, TA, TG, EO-L, CCS, TKK, TM et VM ont participé à la collecte des données. PS a participé à la curation des données. AF, KAM et PM ont analysé les données. Les auteurs ayant contribué à la vérification des données et des analyses étaient : AK-T, NW, PW, AF et KAM pour les enquêtes auprès des ménages ; DA, SA, TM, AF, KAM et PM pour les données hospitalières ; et AO, AMS, VM, AF, KAM et PM pour les données de mortalité. AMS, VM, KPA et PM ont principalement rédigé le manuscrit, avec des contributions de AF, MJH, DS, KAM, RNAO et PN. PM, AO, AMS, DA, DPM, DS, EAA, KM, KAM, MJH, NW, PB, PN, PW, RWS, SA, CCS, TM, RNAO, EP-F et VM ont participé à la révision et à l'édition de l'article. Tous les auteurs ont eu un accès complet à l'ensemble des données de l'étude, ont assumé la responsabilité finale de la décision de soumettre l'article pour publication et ont accepté d'être responsables de tous les aspects du travail.

Déclaration d'intérêts

KPA, AO, MJH, NW, PN, DA, SK, TM, DS, LO, PB, TA et AMS avaient précédemment participé à des essais cliniques du vaccin antipaludique RTS,S en tant qu'investigateurs principaux ou co-investigateurs, avant ou après le programme pilote de mise en œuvre du RTS,S de l'OMS. Les auteurs n'ont pas participé au programme d'administration du vaccin RTS,S. Tous les autres auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Partage des données

Les données anonymisées issues de la surveillance de la mortalité, de la surveillance hospitalière et des enquêtes de couverture sont disponibles via Harvard Dataverse, à l'adresse <https://doi.org/10.7910/DVN/PXVN6W>. Les demandes d'accès seront examinées par un comité d'accès aux données.

Remerciements

Le MVIP a été financé par l'intermédiaire de l'OMS avec le soutien de Gavi, the Vaccine Alliance, du Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria et d'Unitaid. Nous souhaitons remercier Gavi, the Vaccine Alliance, le Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria et Unitaid pour leur généreux soutien aux introductions pilotes et aux évaluations.

Au Ghana, nous souhaitons remercier le ministère de la santé et le Ghana Statistical Service, le Ghana Health Service Director General Expanded Programme for Immunisation, et le National Malaria Elimination Programme of Ghana Health Service, PATH, les directeurs des services régionaux de santé, les directions régionales de santé, les coordinateurs régionaux des autopsies verbales, les coordinateurs de district des autopsies verbales, les coordinateurs cliniques, les superviseurs cliniques et de laboratoire, les hôpitaux sentinelles, les informateurs communautaires clés, les membres des communautés, le Sunyani Regional Hospital, le St Elizabeth Hospital, le St Francis Xavier Hospital, le Winneba Specialist & Trauma Hospital, le Cape Coast Teaching Hospital, le Keta Municipal Hospital, le Ho Teaching Hospital et le Nkwanta South Municipal Hospital.

Au Malawi, nous souhaitons remercier le ministère de la santé (Expanded Programme on Immunisation and National Malaria Control Programme), le ministère des collectivités locales, Wellcome Trust Malawi, le Malawi National Statistics Office, le Malawi Epidemiology and Research Unit, les National Registration Bureaux, les équipes de gestion sanitaire de district (Nsanje, Chikwawa, Phalombe, Machinga, Balaka, Mangochi, Lilongwe, Mchinji et Ntchisi), les chefs traditionnels dans l'ensemble des districts, ainsi que PATH.

Au Kenya, nous souhaitons remercier le Kenya National Bureau of Statistics, l'Expanded Programme on Immunisation, la Division of National Malaria Programme, les directeurs sanitaires des comtés, les responsables des stratégies communautaires au niveau des comtés et des sous-comtés, les assistants de santé communautaire et les volontaires communautaires de santé (comtés de l'ouest du Kenya), les hôpitaux sentinelles de Homa Bay, Vihiga, Kakamega et Bungoma, les hôpitaux de référence de Busia County, et le centre hospitalier universitaire et de référence Jaramogi Oginga Odinga.

Nous souhaitons remercier les membres du Malaria Vaccine Implementation Programme Advisory Group : Nick Andrews, Graham Brown, Patrick Kachur, Corine Karema, Dafrossa Lyimo, Eusebio Macete, Kim Mulholland, Kathleen Neuzil et Peter Smith (président).

Nous remercions également les membres du comité de surveillance et de sécurité des données, notamment Esperança Sevene, Jane Achan, Charles Newton, Larry Moulton et Cynthia Whitney (présidente).

Nous sommes reconnaissants envers Annick Janin et Mayuko Takamiya pour leur soutien administratif au cours du processus de rédaction du manuscrit.

SA a bénéficié, au lancement des projets pilotes, d'un financement de l'Initiative to Develop African Research Leaders (IDeAL) Wellcome Trust award (numéro 107769). Le financement accordé à Mike English a soutenu la mise en place du Clinical Information Network (CIN)–Senior Wellcome Fellow (numéro 097170). Nous reconnaissons le soutien du Wellcome Trust au Kenya Africa Asia Programme (numéros 092654 et 203077), qui fournit un soutien de base au CIN, ainsi que le soutien accordé à RWS dans le cadre de sa Wellcome Trust Principal Fellowship (numéro 212176). KAM a bénéficié d'une Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) Early Career Fellowship (subvention numéro APP1160936).

Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs et ne reflète pas nécessairement les positions officielles du NHMRC. Les résultats et conclusions présentés dans ce rapport sont ceux des auteurs et ne représentent pas nécessairement la position officielle des US Centers for Disease Control and Prevention. MJH est membre du personnel de l'OMS ; les opinions exprimées dans le présent article ne reflètent pas nécessairement les décisions, politiques ou positions de l'OMS.

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

Références

1. WHO. *WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk: historic RTS,S/AS01 recommendation can reinvigorate the fight against malaria*. 2021. <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> (accessed Jan 6, 2026).
2. WHO Malaria Vaccine Implementation Programme Programme Advisory Group. *Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine*. 2021. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-\(sept2021\).pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mvip/full-evidence-report-on-the-rtss-as01-malaria-vaccine-for-sage-mpag-(sept2021).pdf) (accessed Jan 6, 2026).
3. WHO. *Malaria vaccine: WHO position paper – January 2016*. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91: 33–51.

4. 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*. 2020. https://classic.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/65/NCT03806465/Prot_ICF_000.pdf (accessed Jan 6, 2026).
5. RTS,S Clinical Trials Partnership. *Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial*. *Lancet* 2015; 386: 31–45.
6. WHO. *Proposed framework for policy decision on RTS,S/AS01 malaria vaccine*. 2019. <https://www.who.int/publications/m/item/proposed-framework-for-policy-decision-on-rtss-s-as01-malaria-vaccine-2019> (accessed Jan 6, 2026).
7. Asante KP, Mathanga DP, Milligan P, et al, and the Malaria Vaccine Programme Evaluation Partners. *Feasibility, safety, and impact of the RTS,S/AS01E malaria vaccine when implemented through national immunisation programmes: evaluation of cluster-randomised introduction of the vaccine in Ghana, Kenya, and Malawi*. *Lancet* 2024; 403: 1660–70.
8. Milligan P. *Statistical analysis plan for the malaria vaccine pilot evaluation*. 2021. https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/65/NCT03806465/SAP_002.pdf (accessed Jan 6, 2026).
9. Milligan P, Moore K. *WHO guidelines for malaria: systematic reviews, background papers and other unpublished evidence considered in the development of recommendations*. 2021. <https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2022-05/Milligan-Moore-2021-statistical-report-rtss-pilot-evaluation.pdf> (accessed Jan 6, 2026).
10. Ma X, Milligan P, Lam KF, Cheung YB. *Ratio estimators of intervention effects on event rates in cluster randomized trials*. *Stat Med* 2022; 41: 128–45.
11. Milligan P, Fogelson A. *Statistical report, Malaria Vaccine Pilot Evaluation (MVPE), analysis of data to month 46*. 2024. [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) (accessed Jan 6, 2026).
12. WHO. *WHO guidelines for malaria*. 2025. <https://www.who.int/publications/i/item/guidelines-for-malaria> (accessed Jan 6, 2026).
13. WHO. *World malaria report 2025*. 2025. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2025> (accessed Jan 6, 2026).
14. WHO. *Report of the Meeting of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 15–16 May 2023*. *Wkly Epidemiol Rec* 2023; 98: 345–54.
15. Ogbuanu IU, Otieno K, Varo R, et al, and the CHAMPS consortium. *Burden of child mortality from malaria in high endemic areas: results from the CHAMPS network using minimally invasive tissue sampling*. *J Infect* 2024; 88: 106107.
16. Haine V, Onoko M, Debois M, et al. *Safety of RTS,S/AS01E malaria vaccine up to 1 year after the third dose in Ghana, Kenya, and Malawi (EPI-MAL-003): a phase 4 cohort event monitoring study*. *Lancet Global Health* 2025; 13: e995–1005.
17. Milligan P, Fogelson A. *Case-control studies of the effectiveness of the RTS,S/AS01 malaria vaccine against hospital admission with severe malaria, and associations with safety signals: statistical report*. 2026. <https://zenodo.org/records/17018739> (accessed Jan 6, 2026).