

Delivery strategies for malaria vaccination in areas with seasonal malaria transmission

Jane Grant ¹, Halimatou Diawara,² Seydou Traore ², Fatoumata Koita,² Jessica Myers,¹ Issaka Sagara,² Daniel Chandramohan,¹ Alassane Dicko,² Brian Greenwood,¹ Jayne Webster¹

To cite: Grant J, Diawara H, Traore S, *et al*. Delivery strategies for malaria vaccination in areas with seasonal malaria transmission. *BMJ Global Health* 2023;**8**:e011838. doi:10.1136/bmjgh-2023-011838

Handling editor Stephanie M Topp

► Additional supplemental material is published online only. To view, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2023-011838>).

JG and HD are joint first authors.

Received 23 January 2023

Accepted 11 April 2023



© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

¹Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

²Malaria Research and Training Center (MRTC), Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako, Bamako, Mali

Correspondence to

Jane Grant;
jane.grant2@lshtm.ac.uk

ABSTRACT

Background Seasonal vaccination with the RTS,S/AS01_E malaria vaccine given alongside seasonal malaria chemoprevention (SMC) substantially reduces malaria in young children. The WHO has recommended the use of RTS,S/AS01_E, including seasonal vaccination, in areas with seasonal malaria transmission. This study aimed to identify potential strategies to deliver RTS,S/AS01_E, and assess the considerations and recommendations for delivery of seasonal malaria vaccination in Mali, a country with highly seasonal malaria.

Methods Potential delivery strategies for RTS,S/AS01_E in areas with seasonal malaria were identified through a series of high level discussions with the RTS,S/AS01_E plus SMC trial investigators, international and national immunisation and malaria experts, and through the development of a theory of change. These were explored through qualitative in-depth interviews with 108 participants, including national-level, regional-level and district-level malaria and immunisation programme managers, health workers, caregivers of children under 5 years of age, and community stakeholders. A national-level workshop was held to confirm the qualitative findings and work towards consensus on an appropriate strategy.

Results Four delivery strategies were identified: age-based vaccination delivered via the Essential Programme on Immunisation (EPI); seasonal vaccination via EPI mass vaccination campaigns (MVCs); a combination of age-based priming vaccination doses delivered via the EPI clinics and seasonal booster doses delivered via MVCs; and a combination of age-based priming vaccination doses and seasonal booster doses, all delivered via the EPI clinics, which was the preferred strategy for delivery of RTS,S/AS01_E in Mali identified during the national workshop. Participants recommended that supportive interventions, including communications and mobilisation, would be needed for this strategy to achieve required coverage.

Conclusions Four delivery strategies were identified for administration of RTS,S/AS01_E alongside SMC in countries with seasonal malaria transmission. Components of these delivery strategies were defined as the vaccination schedule, and the delivery system(s) plus the supportive interventions needed for the strategies to be effective. Further implementation research and evaluation is needed to explore how, where, when and what effective coverage is achievable via these new strategies and their supportive interventions.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

- ⇒ Seasonal vaccination with the RTS,S/AS01_E malaria vaccine given alongside seasonal malaria chemoprevention reduces malaria in children substantially and has been recommended by WHO for use in areas with seasonal malaria transmission.
- ⇒ The RTS,S/AS01_E vaccine has been implemented only in non-seasonal areas through an age-based strategy delivered through the Essential Programme on Immunisation (EPI) and only up to 2 years of age.
- ⇒ New approaches may be required for the delivery of RTS,S/AS01_E in areas with seasonal malaria transmission. No other routine childhood vaccines are currently delivered following a seasonal schedule or beyond 2 years of age in these countries.

WHAT THIS STUDY ADDS

- ⇒ This study expands current thinking by identifying four possible delivery strategies for the delivery of RTS,S/AS01_E in areas with seasonal malaria transmission, defines the components of a delivery strategy, and considers both age-based and seasonal vaccination strategies and their delivery systems.
- ⇒ This study presents the national considerations and reasoning in determining a preferred delivery strategy, which in Mali was age-based priming doses and annual seasonal booster doses, all delivered via the routine EPI.
- ⇒ Supportive interventions were identified that will be needed to increase the effectiveness of the strategies in Mali.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

- ⇒ Policy-makers and implementers can use the proposed delivery strategies and findings presented in this study, alongside other research and practical, economic and contextual considerations, to make decisions on the delivery of RTS,S/AS01_E in areas with seasonal malaria transmission.
- ⇒ Implementation research and programme evaluation is needed on these new delivery strategies and their supportive interventions within clearly defined contexts to maintain the impressive impact achieved with seasonal vaccination in trial conditions.

BACKGROUND

Seasonal malaria chemoprevention (SMC), the monthly administration of antimalarials to children under 5 years of age during the malaria transmission season, is an effective way of preventing malaria in young children in areas with seasonal malaria, and is now being widely deployed.^{1,2} Nevertheless, malaria remains the most frequent cause of death and hospital admissions in children under 5 years of age in many seasonal areas.³ In 2021, WHO recommended the widespread use of RTS,S/AS01_E malaria vaccine in areas of moderate to high malaria transmission, including the potential for countries with seasonal malaria transmission to provide the vaccine seasonally.⁴

In the Malaria Vaccine Implementation Programme (MVIP), which introduced RTS,S/AS01_E into three countries with perennial transmission in 2019, four doses of the vaccine were integrated into the country's routine Essential Programme on Immunisation (EPI) following an age-based schedule, vaccinating children up to 2 years of age.⁵ However, delivery of seasonal malaria vaccination to children up to potentially 5 years of age requires a novel delivery approach as no other routine childhood vaccines are currently delivered following a seasonal, calendar-based schedule, and no childhood vaccines are routinely given beyond 2 years of age.

This study aimed to identify the potential strategies to deliver the RTS,S/AS01_E vaccine alongside SMC in areas with seasonal malaria transmission, assess stakeholders' perceptions of these strategies and develop recommendations for implementation in Mali. The study provides a first step in the identification and development of delivery strategies for seasonal malaria vaccination, and the key considerations and recommendations for its delivery in a country with seasonal malaria.

METHODS

Study design and components

This study had three components. First, the potential delivery strategies for RTS,S/AS01_E alongside SMC were identified through a series of high level discussions with the RTS,S/AS01_E plus SMC trial investigators, international and national immunisation and malaria experts, and through the development of a theory of change (ToC). Second, these strategies were explored in qualitative in-depth interviews (IDIs) with key stakeholders at the national, regional, district, health facility and community levels. The qualitative data collection included realist interviewing⁶ to explore what delivery strategy works for who in what circumstances to achieve effective delivery of RTS,S/AS01_E alongside SMC. Realist approaches are theory driven with a central tenet that interventions work based on the decisions of individuals, and that these decisions are driven by mechanisms triggered in some contexts and not in others.⁷ As the study and peripheral discussions surrounding the implementation of RTS,S/AS01_E progressed, these strategies were adapted. Based on the qualitative data and discussions between study

investigators and global experts, a fourth delivery strategy was identified. Third, following the qualitative data collection and analysis, a workshop was held in Bamako with key stakeholders from the National Malaria Control Programme (NMCP) and EPI, and key representatives from these programmes in the study regions and districts. At the workshop, the four delivery strategies and findings from the qualitative data were presented alongside the seasonal RTS,S/AS01_E plus SMC trial results.⁸ These findings were discussed to work towards consensus on how to deliver RTS,S/AS01_E plus SMC in Mali.

Study site

The study took place in Mali. For data collection at the district and regional levels, two districts and their respective regions were included: Ouelesseboungou and Bougouni districts, which lie in the southern regions of Koulikoro and Sikasso, respectively. In addition to the data collection in two districts and their respective regions, IDIs and the workshop were held with national level stakeholders in Mali. Additionally, global-level discussions contributed to the identification of the delivery strategies, as described below. Ouelesseboungou and Bougouni are semirural districts, with high levels of illiteracy, where agriculture is the main occupation. The RTS,S/AS01_E plus SMC trial was conducted in parts of these districts from 2017 to 2021,⁸ where malaria is highly seasonal, with most cases occurring July–November. In the study districts, regions and nationally, malaria is the primary cause of outpatient consultations, hospital admissions and deaths in children under 5 years of age.⁹ Four monthly cycles of SMC are delivered by the NMCP via door-to-door campaigns in July–October, with some parts of the country currently piloting the addition of a fifth cycle. Nine different childhood immunisations are routinely delivered by the EPI programme at health centres and outreach posts. In Mali, mass vaccination campaigns (MVCs) are also employed in response to epidemics, to introduce new vaccines, or when routine coverage is low. EPI coverage is relatively high in Mali, with an estimated 77% of children receiving DTP-3.¹⁰

Identification of delivery strategies and development of ToC

Potential vaccine delivery strategies were identified at the beginning of the study in September 2021 through a series of high level discussions with the RTS,S/AS01_E plus SMC trial investigators, international and national immunisation and malaria experts. A ToC was used (in its capacity as an aid to programme design) to consider the fit of the strategies within a potential national programme.¹¹ This included consideration of the activities that would be needed to generate the required outputs through which strategy outcomes would be achieved, and therefore, the relative benefits and challenges of the specific strategies and their components (online supplemental figure S1 and table S1). The ToC was developed using the study investigators' experience of the implementation of similar interventions, supplemented by a review

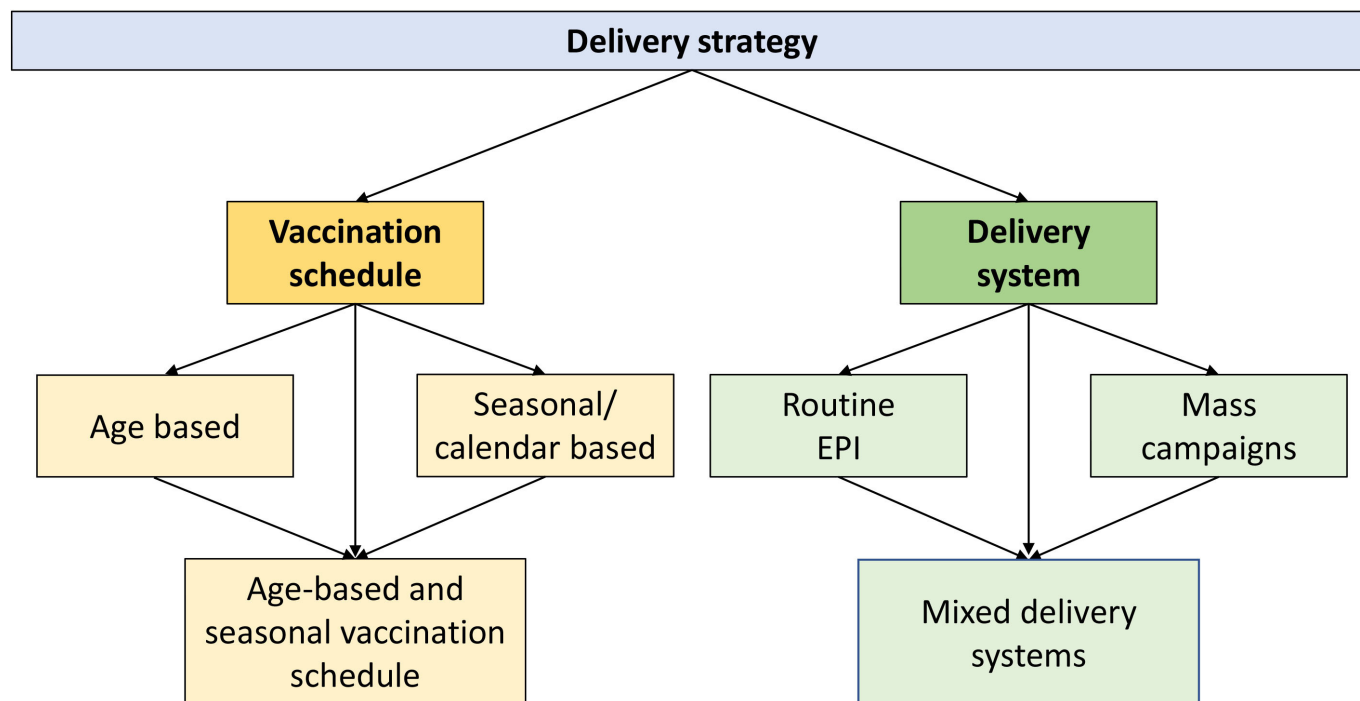


Figure 1 Components of the delivery strategies for RTS,S/AS01_E vaccination in areas with seasonal malaria. EPI, Essential Programme on Immunisation.

of the literature on the delivery strategies of other interventions, including routine EPI vaccines, vaccination campaigns, other vertical campaigns including SMC and nutrition campaigns, and the RTS,S/AS01_E pilot study.

The vaccine delivery strategies consist of two major components: the vaccination schedule and the delivery system (figure 1). The vaccination schedule comprises the number of vaccine doses, target ages and whether vaccines are administered according to an age-based or seasonal (calendar-based) schedule. RTS,S/AS01_E is given as three priming injections at 1-month intervals in the first year (primary series), followed by booster doses; in the MVIP, one booster dose was given at 24 months of age, whereas in the RTS,S/AS01_E plus SMC trial, four annual seasonal booster doses were given until children reached 5 years of age, the age at which SMC stops. The second component is the delivery system(s) used to deliver the doses.

Qualitative data collection and analysis

Purposive sampling was used to select: the key NMCP and EPI programme managers at the national, regional and district level; different cadres of health workers involved in the delivery of EPI vaccines and SMC; relevant stakeholders in each community; and caregivers of children under 5 years of age. The health workers were sampled from eight selected community health facilities in Bougouni and Ouelessebougou districts. These health facilities were purposively selected out of 61 health facilities in the districts to include variation across health facilities, including whether they were/were not within the RTS,S/AS01_E plus SMC trial sites, were situated in an urban/rural setting, and health facilities with

relatively higher and lower EPI coverages. At each health facility, the health workers who worked on the EPI and SMC programmes, including the facility director, were selected, with the aim of selecting around four health workers per health facility. Caregivers were sampled from the catchment areas of the eight selected health facilities, and were selected purposively to include variation in sex, distance from the health facility and literacy. Both trial and non-trial caregivers were included to capture the perspectives of those who had/had not received the RTS,S/AS01_E (or control) vaccine, and to prevent against any biases derived from inclusion in the trial.

Discussion guides for the IDIs were developed based on the delivery strategies and ToC. Additionally, several theoretical frameworks were drawn on to frame the questions probing participants' perceptions of the different delivery strategies including the WHO health systems building blocks,¹² Roger's Diffusion of Innovations theory¹³ and Bowen's feasibility framework.¹⁴

Different discussion guides were used for health programme managers, health workers, caregivers and community stakeholders. At the beginning of the interviews, the background to the seasonal RTS,S/AS01_E plus SMC trial was described, and the results of the trial were presented using a graphic (online supplemental figure S2). The delivery strategies were then presented by the interviewers to the respondent, either using figures or verbally. After this, the interviewer asked a series of scripted, open-ended and probing questions to facilitate discussion on each strategy. Finally, the participant was asked to compare the strategies and give their overall preference and rationale for which strategy should be

used to deliver RTS,S/AS01_E. The level of detail in which the trial results and delivery strategies were presented and discussed varied according to the participant group.

Led by the discussion guides, the interviewers interrogated the context in which RTS,S/AS01_E and SMC would be delivered, and how this affected participants' perceptions and recommendations for the delivery. This interrogation was supported by presentation and discussion/validation of context-mechanism-outcome (CMO) configurations that represent theories on the factors (contexts) and mechanisms that lead to the recommendations for the delivery of the interventions. The CMOs were developed from the ToC and from reviewing preliminary data from field notes made during the programme manager IDIs.

Interviews were conducted in French and Bambara by four trained Malaria Research and Training Centre researchers. All interviews were digitally recorded. During the IDIs, a second researcher took field notes of the main points and key observations from the interview. These were used to review the emerging key points from the data and improve the interview process. The interviews in French were transcribed verbatim and the interviews in Bambara were simultaneously transcribed and translated into French. All transcripts were subsequently translated into English, and imported into NVivo for coding and analysis. Transcripts were anonymised but the interview number and participant group were retained to assist the analysis. The transcripts were coded by two of the London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) study researchers using a framework analysis approach, with an initial coding framework developed based on the key themes from the interview guides.¹⁵ These themes were then populated inductively with subthemes as they were identified from the data. During the analysis, detailed notes were recorded by the two coders to inform the interpretation of the results. The coding and the synthesised results were discussed among the researchers at LSHTM and the Malaria Research and Training Centre at multiple points during the analysis to help verify the coding and ensure the credibility and confirmability of the findings.

The Standards for Reporting Qualitative Research was used to ensure rigorous reporting of the qualitative results (online supplemental table S2).

National stakeholder workshop

A workshop was held in Bamako in July 2022 with key stakeholders from the NMCP and EPI, and key representatives from these programmes in the study regions and districts. At the workshop, the four delivery strategies and themes from the qualitative data were presented, alongside the 5-year efficacy and safety results from the seasonal RTS,S/AS01_E plus SMC trial.⁸ The findings of the qualitative study including the original three delivery strategies, together with the newly identified fourth delivery strategy, were used to discuss and work towards consensus among the stakeholders on how to deliver RTS,S/AS01_E

plus SMC in Mali. In addition, through the presentation and discussion of the qualitative findings, the workshop helped to validate the findings and interpretation of the data. Minutes were taken to record the workshop.

Patient and public involvement

The views and experiences of caregivers, community stakeholders, and health workers were sought as participants in this study, and these groups were not involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans of this study. Malaria and immunisation programme managers in Mali contributed to the research question, study design and dissemination. An author reflexivity statement is provided in online supplemental appendix.

RESULTS

Delivery strategies for RTS,S/AS01_E alongside SMC

The first three delivery strategies (1–3) identified at the beginning of the study, and discussed during the IDIs, were age-based routine EPI (strategy 1), seasonal MVCs (strategy 2) and age-based and seasonal-mixed delivery systems (strategy 3) (figure 2). From the perceptions of the three strategies discussed during the IDIs, and discussions between the trial investigators and global experts, it emerged that implementing MVCs brought large feasibility challenges, but there was strong interest in implementing seasonal booster doses. Therefore, a new strategy, age-based and seasonal-based routine EPI (strategy 4), was developed (figure 2D).

In all four strategies, SMC is given as usual by the NMCP via four, monthly campaigns during the malaria transmission season. In each of the strategies, children can receive the first priming dose of RTS,S/AS01_E from 5 months of age, and with a minimum of 4 weeks between doses. In strategies 2–4, there is an interval of 12 months between the booster doses.

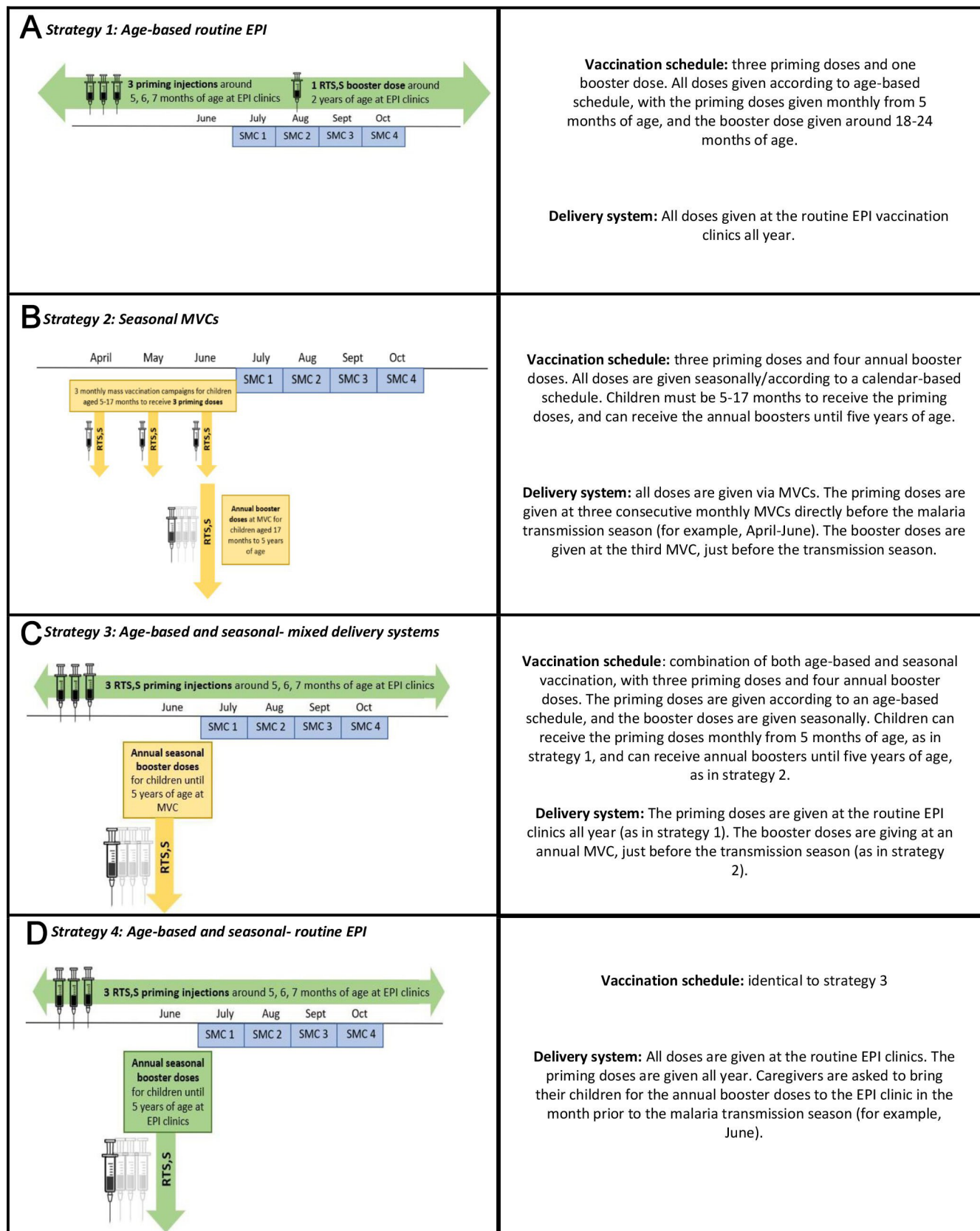
Perceptions of the delivery strategies and recommendations for delivery

One hundred and eight participants were interviewed (table 1). The results are presented according to the three major participant groups: programme managers, health workers and the community-level participants (caregivers and community stakeholders) (figure 3). Perceptions of the benefits and challenges of the strategies, and recommendations for delivery, were similar across participants from the RTS,S/AS01_E + SMC trial and non-trial sites.

Benefits and challenges of the three proposed delivery strategies (1–3) according to the participant groups (figure 3).

Strategy 1: age-based routine EPI

A major benefit of this strategy described by all groups is that it fully integrates the delivery of RTS,S/AS01_E into an existing routine programme, taking advantage of the EPI infrastructure and resources, making the strategy cheaper and more sustainable. Participants also stated that health workers and communities already know and



Key:

RTS,S doses delivered via the routine EPI clinics

RTS,S doses delivered via mass vaccination campaigns

SMC cycle delivered by the NMCP

Figure 2 Potential strategies for the delivery of RTS,S/AS01_E alongside SMC. EPI, Essential Programme on Immunisation; MVCs, mass vaccination campaigns; NMCP, National Malaria Control Programme; SMC, seasonal malaria chemoprevention.

Table 1 Participants in the in-depth interviews

Type of participant	Total
EPI and malaria programme managers	
National level	8
Regional level	7
District level	10
Health workers	32
Caregivers of children enrolled in the RTS,S/AS01 _E +SMC trial	17
Caregivers of children under 5 years of age not enrolled in the trial	26
Community stakeholders*	8
Total	108

*Chiefs, local health association members, women's group leaders, youth group leaders and farmers association leader. EPI, Essential Programme on Immunisation; SMC, seasonal malaria chemoprevention.

are used to EPI, and many children are reached through it. Additionally, programme managers and health workers discussed how they have previously successfully introduced new vaccines into the programme. The caregivers and community stakeholders felt that this strategy would be relatively easy to implement, given that the EPI is already a habit for most caregivers, and is well accepted and trusted, with EPI vaccines valued and considered effective having successfully reduced diseases such as measles. They believed that if RTS,S/AS01_E is delivered through this trusted programme, it would give the new vaccine credibility and reduce negative rumours. Programme managers and health workers also hoped that introducing the vaccine into the EPI would have a beneficial effect on the overall programme due to the burden of malaria in these communities, and the demand for a malaria vaccine, and that the new RTS,S/AS01_E contacts would provide new opportunities to catch-up other missed EPI vaccines, increasing EPI coverage.

All groups also discussed the benefits of having the three priming doses given alone at new vaccination contacts. The programme managers and health workers appreciated that this would make the EPI programme more continuous and easier for caregivers to remember, with children coming almost every month from their first year of life. Health workers added that there are many EPI vaccines in the first 3 months of life, and it is beneficial to add RTS,S after a short break from this busy period. Many caregivers preferred to receive RTS,S/AS01_E alone at new contacts due to concerns that when multiple vaccines are given together, the side effects worsen. Furthermore, if given at new contacts, more people would be aware that their child is receiving the malaria vaccine, rather than just multiple 'EPI vaccines'. Health workers preferred new vaccines to be given alone to more easily monitor their side effects.

Participants emphasised the challenges in adding new EPI contacts, especially booster doses. For the primary series, programme managers and health workers stated that it would be difficult to get caregivers to bring their children to the clinic for the new contacts, as there is already significant loss to follow-up in the programme and many children do not come between 3 and 9 months, when they return for measles vaccination (MCV). Some caregivers and community stakeholders were concerned that some would think this is too many contacts and vaccines, given the existing barriers to attending EPI. Participants also stated that it would be very challenging to get older children to return for the fourth dose after the long gap from the third dose and with many caregivers perceiving EPI ending at 9 months of age. At this time point, many caregivers may not remember the need to return to the clinic and may have lost their vaccination card. Participants suggested that additional activities would be needed to establish the new contacts, especially the booster dose, including intensive sensitisation and mobilisations with strong involvement of community health volunteers, systematic reminders, tracing the defaulters and possibly providing other motivators, such as bed nets. Some participants suggested that, if possible, the primary series be given at existing contacts and the age of the booster dose lowered, and given in combination with MCV-2 at 15 months. Health workers also expressed concerns about their increase in workload if this strategy is adopted, including undertaking additional activities necessary to ensure caregivers attend all required contacts.

Strategy 2: seasonal MVCs

A major benefit discussed by participants was the ability of MVCs to achieve high coverage very quickly; the more accessible vaccination sites closer to communities, alongside the intensive mobilisations and communications that accompany campaigns, were predicted to reach many children, including those who would not attend EPI. Caregivers and community stakeholders explained that the intensive communications are motivational, resulting in high awareness. Caregivers would feel motivated and gain confidence by seeing others take their children to the campaign for a new vaccine. The high coverage, alongside the strong protection expected from the four seasonal booster doses, would result in a visible protective effect of the vaccine, maintaining high coverage of the later doses.

Despite these benefits, there were major concerns about this strategy, in particular the required resources and impact of delivering three annual MVCs, immediately before 4 or 5 monthly SMC campaigns. The large demands on financial and human resources for MVCs was considered a major challenge by programme managers, with reports that some districts already struggle to mobilise resources to deliver 4 monthly SMC campaigns. Additionally, national programme managers discussed how the campaigns would have to be funded by partners

		Health programme managers	Health workers	Caregivers & community stakeholders
Strategy 1: Age-based routine EPI				
Benefits				
Vaccination schedule	Vaccinated at early age when vulnerable to malaria			
Delivery	Integrates RTS,S delivery into existing routine programme More convenient for HWs and caregivers if RTS,S given all year round at health centres RTS,S increase the coverage of other EPI vaccines Integration with other routine health programmes ↑ contacts with health system for integrated child/maternal health Children can receive other services at RTS,S contacts Benefits of proposed new schedule for priming doses			
Challenges				
Vaccination schedule	Not well harmonised with malaria strategy (seasonality & target ages)			
Delivery	Existing challenges with EPI Loss to follow-up, poor defaulter tracing, underqualified vaccinators, some areas EPI poorly functioning Some children do not attend EPI EPI barriers incl. opportunity and transport costs, vaccine stockouts Challenges of new schedule proposed for priming doses Challenges of timing of booster dose Workload			
Strategy 2: Seasonal MVCs				
Benefits				
Vaccination schedule	Seasonality of vaccine doses with additional boosters= stronger protection Good continuity with SMC, use campaigns to sensitise for SMC			
Vaccination schedule/delivery	Seasonality of doses and high coverage= visible effect of vaccine			
Delivery	Achieve very high coverage quickly Financial support for campaigns= activities carried out successfully HWs compensated			
Challenges				
Vaccination schedule	Negative impact on SMC uptake- harder to convince parents of SMC need			
Vaccination schedule/delivery	Can only receive vaccine at one point in year June busy fieldwork period - fewer people in the villages			
Delivery	Resource & time demands of 3 annual MVCs (just before 4/5 months of SMC) Burden on health system Campaigns better used to support routine EPI- alone would miss a lot of children Applying eligibility criteria at MVC challenging General challenges with MVCs ↑ vaccine wastage, unsuccessful if low population density and insecurity Long wait times if crowded, negative perceptions if HWs bring free products close to homes- will not value it, ↑ communications can=↑ misinformation			
Strategy 3: Age-based and seasonal- mixed delivery systems				
Benefits				
Vaccination schedule	Early age of first vaccination and annual seasonal boosters= strong protection Seasonal boosters before malaria season habitual for caregivers			
Delivery	Combines advantages of two delivery systems Campaigns catch children who miss some/all EPI priming doses Catch-up vaccination if miss campaign easier vs MVC strategy Resource needs and burden vs MVC strategy Overcome difficulties with MVC acceptability as already know/trust/value RTS,S from EPI			
Challenges				
Vaccination schedule/delivery	June busy field work period- fewer people in villages Some might stop coming to MVCs over time			
Delivery	MVC resource needs and burden on health system Applying eligibility criteria at MVC challenging Possible confusion that different doses given via EPI and MVCs			

Perceived benefits of delivery strategy
 Perceived challenges of delivery strategy

Figure 3 The benefits and challenges are labelled as to whether within the strategy, they relate to the vaccination schedule, or the delivery system(s) used. EPI, Essential Programme on Immunisation; HWs, health workers; MVCs, mass vaccination campaigns; SMC, seasonal malaria chemoprevention.

and that they preferred not to be financially dependent on partners who will not support them indefinitely. In addition, when multiple partners support a programme in different areas, such as for SMC, the programme lacks cohesion. Furthermore, programme managers and health workers expressed concerns about the burden

that these intensive 7 or 8 months of malaria campaigns would place on the workload of health workers and parents and on the functioning of the broader health system. Health workers noted that health centres and EPI clinics are often empty during campaign days. However, health workers suggested that the negative impacts of

campaigns could be minimised if well organised with additional qualified health workers hired. Furthermore, the campaign platform could be used to deliver other interventions, such as MCV-2.

While participants appreciated the value of the seasonal vaccine delivery, all groups expressed concerns about the ability of children to receive the vaccine only at one time point in the year. Participants did not like that some children would have to wait until they were the eligible age at the time of the campaign to receive their first dose, and that those who were just under the eligible age to receive the primary series, or who missed the campaign, would be unprotected during the transmission season, particularly as June is a busy period for field work. Almost all programme managers and health workers thought that catch-up vaccination would be needed, either through the routine EPI programme and tracing with referral of children who did not attend the campaign, or by fixed-site distribution alongside SMC resulting in additional costs and operational difficulties.

Programme managers and health workers felt that it would be difficult to determine age eligibility for the primary series during the MVC, and whether children had received the priming doses necessary to be eligible to receive a booster dose. This was seen as a big obstacle as many caregivers would lose or not bring their vaccination cards; health workers are very busy during MVCs and do not have time to check registers; they are pushed by caregivers to vaccinate ineligible children. National programme managers stated this is particularly difficult in areas with internally displaced persons, as they often do not have their vaccination cards and are not on registers.

Strategy 3: age-based and seasonal-mixed delivery systems

This strategy was seen to combine the main advantages of the two strategies described above, in terms of vaccination schedules and delivery systems. In this strategy, infants receive primary series early in life through the EPI when they reach the age eligibility. Caregivers appreciate receiving the primary series via EPI when their children are young and they are used to attending EPI. Then, children receive efficacious seasonal boosters, potentially until 5 years of age, delivered via MVCs thus achieving high coverage for these doses. Many caregivers liked the idea that later doses would be given closer to home via well-advertised MVCs, as it would be potentially difficult taking older children to the EPI clinic as by this time point they might forget that this is required; additionally, many mothers have younger children at this time point, focussing more on their health. Some caregivers also mentioned that it would be physically difficult taking multiple children to the EPI clinic.

Additional advantages of this strategy were that the booster campaigns could be used to catch children who missed some or all of the routine EPI priming doses but are still within the allowed age, increasing the coverage of these doses. Furthermore, for children who miss the booster campaign, it would be possible to provide

catch-up vaccination at routine EPI clinics which will be holding vaccine for primary vaccination. Programme managers suggested that these children could be identified by using the registers with the help of community health volunteers, or by checking vaccination cards during SMC distribution.

The main challenge discussed for this strategy was the need for additional resources and the burden on the health system of adding even one annual MVC, which would result in 5–6 consecutive months of malaria campaigns every year. Additional challenges perceived by health workers were that some caregivers would be confused by the same vaccine being given via both the routine EPI and MVC and by the need to come to both for different doses.

Recommendations on strategies 1–3 from the IDIs

While similar challenges and benefits were discussed by all categories of participants, the final recommendations for which of the three strategies should be used to deliver RTS,S/AS01_E alongside SMC, and the rationale for this decision, varied between participant groups, including between different levels of programme managers (table 2).

The majority of national programme managers recommended age-based and seasonal-mixed delivery systems (strategy 3), as using the routine EPI for the primary series is sustainable and would improve EPI coverage, and strong, later protection would be provided from the seasonal booster doses that would have high coverage from the MVCs. Furthermore, catch-up at the seasonal MVC would increase the coverage of the primary series. The national programme managers liked that the routine EPI strategy¹ would be more sustainable and cheaper, but they did not recommend it as it would provide less protection, being non-seasonal and providing coverage only up to 2 years of age. Despite this, the majority of regional and district programme managers recommended this strategy as it better integrates with the current system, and they had concerns about the pressures an annual MVC (strategy 3) would put on community health facilities. Programme managers at all levels stated that the MVC strategy⁵ was not feasible due to the very high costs and burden on the health system.

The recommendations from the health workers were more divided between the strategies. However, the majority recommended age-based routine EPI¹ because of the ease and low costs of using the existing programme. The second most common recommendation was age-based and seasonal-mixed delivery systems³ for similar reasons to the programme managers. A few health workers recommended seasonal MVCs² with its strong communication component and ease of access for more rural caregivers, but the majority found this strategy less acceptable due to the large costs and workload, and disruption of routine activities.

Some programme managers and health workers also suggested that RTS,S/AS01_E could be delivered first by MVCs and then fully or partially integrated into the routine EPI. This follows a common pattern of vaccine introduction in Mali and the strong mobilisations and

Table 2 Delivery strategy recommended by each participant group during IDIs and from the national workshop, and rationale for the recommendation

Main strategy* recommended and rationale for recommendation		
National programme managers	Strategy 3: age-based and seasonal-mixed delivery systems	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Primary series in routine system sustainable and RTS,S improve EPI coverage ▶ ↑ efficacious seasonal boosters with ↑ coverage from campaigns ▶ Campaigns catch those who missed EPI
Regional and district programme managers	Strategy 1: age-based routine EPI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Integrates with current system and hence cheaper ▶ Less burden on health system ▶ Less reliance on partners ▶ More sustainable
Health workers (HWs)	Strategy 1: age-based routine EPI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Easier as existing programme ▶ HWs/caregivers are already used to it ▶ Cheaper
Caregivers and community stakeholders	Strategy 3: age-based and seasonal-mixed delivery systems	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Early protection when used to EPI ▶ Yearly seasonal protection from boosters when children older ▶ Campaigns closer to home and easier for older children
National workshop*	Strategy 4: age-based and seasonal-based routine EPI	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Integrates into current system=cheaper and ↑ sustainable ▶ ↑ efficacious seasonal boosters
<p>*Strategy 4: age-based and seasonal-based routine EPI was only included in discussions at the national workshop, after the IDIs. During the IDIs, only strategies 1, 2 and 3 were considered. EPIs, Essential Programme on Immunisation; IDIs, in-depth interviews.</p>		

communications that would be needed for successful MVCs would help achieve awareness and acceptance for the new vaccine, and build coverage. As the MVCs would only be employed for 1 or 2 years, the issue of sustainability would not arise, and some participants preferred using campaigns in this way to support the routine programme, rather than setting them up as parallel programmes.

The majority of caregivers and community stakeholders preferred the age-based and seasonal-mixed delivery systems strategy³ as caregivers liked the combination of the early and seasonal protection, and are used to EPI for young children with MVCs being an easier way of accessing the later doses. Some participants recommended the routine EPI strategy¹ because of ease and their trust in the routine programme. Only two caregivers recommended the MVC strategy,² but this group of participants did not find this strategy unacceptable, unlike the programme managers and health workers. The caregivers and stakeholders frequently stated that despite any preferences, they would find any of these strategies acceptable due to the burden of malaria and the importance of a malaria vaccine to them, but they emphasised the need for good communications and understanding for any of these strategies to work.

Recommendations on strategies 1–4 from the national workshop

Strategy 4: age-based and seasonal-based routine EPI

Fifteen stakeholders attended the national workshop held in Bamako on 29 July 2022, including six representatives

from the National NMCP and EPI, four from the NMCP and EPI in each of the study regions and districts and one public health researcher. After reviewing the 5 year trial efficacy results, participants felt that the four age-based doses (strategy 1) did not fit well with the evidence showing the efficacy of a seasonal seven dose strategy, vaccinating children up to 5 years of age.

Overall, workshop participants recommended that the age-based and seasonal-based routine EPI⁴ should be used to implement the vaccine. This was decided due to the feasibility issues with MVCs, and the desire to use existing systems for delivery, to reduce costs and improve sustainability. This was emphasised by the district level participants, who stated that there were too many campaigns in their districts, and were concerned that community health facilities would not be able to cope with another campaign. However, participants shared concerns that the low mobilisation in this strategy would result in poor coverage, as caregivers would need to bring children up to 5 years of age to a vaccination centre every June, which is not aligned with the current routine EPI strategy. Participants suggested that for this strategy to be effective, the communication and social mobilisation that usually accompanies a campaign could be provided in parallel with the distribution of seasonal booster doses at the health centre, taking advantage of the community health volunteers, stakeholders and organisations already in place to help deliver this. However, additional financial resources would be needed, and partners would

need to commit to supporting routine communications. Additionally, some participants suggested that for the first 2 years prior to largescale implementation of RTS,S/AS01_E, MVCs could be implemented in selected high-burden areas to create enthusiasm for the vaccine and increase accessibility for the introduction.

DISCUSSION

This study identified four strategies for the delivery of RTS,S/AS01_E alongside SMC in areas with seasonal malaria, defining the delivery strategy as the RTS,S/AS01_E vaccine schedule and the delivery system(s) used to deliver it. Overall, participants in the interviews and national workshop preferred the vaccination schedule in strategies 3 and 4, with the first three priming doses (primary series) given according to an age-based schedule in the first year of life, and seasonal annual booster doses. This was due to the fact that unlike the other two vaccination schedules, children are both protected early in life, and receive yearly seasonal protection past 2 or 3 years of age, as would be provided by strategy 1.⁸ However, there was discordance and discussion over how these seasonal booster doses should be delivered, as they do not fit within the current EPI strategy, both in terms of seasonality and target age group.

Despite the predicted high coverage through campaigns, the participants in this study had major concerns about the required resources and burden that adding annual seasonal malaria MVCs would have on the wider health system. Several previous studies have highlighted the negative effects that mass campaigns can have on routine health systems particularly at the district level, including the financial motivation for health workers to work on campaign instead of routine activities, the absence of health workers from health centres and the reduction or discontinuation of routine services during campaigns.^{16–21} This was emphasised by participants in the broader context of Mali where many mass campaigns are delivered regularly, including SMC, nutrition week, anthelmintic drug administration, bed net distribution and reactive and introductory MVCs. While the single annual MVC in the age-based and seasonal-mixed delivery systems strategy (strategy 3) was seen as more feasible than the three annual MVCs (strategy 2), this would still result in 5–6 months of consecutive malaria campaigns every year, which was concerning especially for district level participants. This burden of the workload associated with campaigns, particularly at the district level, is reflected in the results where the lower level programme managers and health workers overall did not recommend the strategies involving MVCs.

Due to the health system impacts of MVCs, and the perceived unsustainability of these impacts alongside the high costs and need for financing by partners, this study found an overall desire to fully integrate the delivery of RTS,S/AS01_E into the routine EPI system. Participants at all levels valued the routine EPI programme as a more

feasible and sustainable delivery system, already known and trusted by communities. This led to the creation of a fourth strategy during the study, the age-based and seasonal-based routine EPI (strategy 4), with the age-based primary series and seasonal booster doses all delivered at the routine EPI clinics.

There were concerns about the coverage that strategy 4 would achieve. Currently, all EPI vaccines are given year-round at clinics according to an age-based schedule, vaccinating children up to 23 months of age with the last vaccine (MCV-2) scheduled at 15 months of age. Contrastingly, this strategy would require all children up to 5 years of age to come to the EPI clinic at one point in the year, before the malaria transmission season. Historically, EPI programmes have focused on children below 12 months of age, with MCV-2 recently introduced as one of the first childhood vaccines delivered beyond this age. MCV-2 has experienced significantly lower coverages than for MCV-1, partly due to continued perceptions that EPI ends after infancy, and insufficient training of health workers resulting in issues with health worker attitudes and knowledge of EPI in the second year of life.^{22–23} The coverage of MCV-2 in Mali is estimated at 33%.¹⁰

Supportive interventions are needed to achieve high coverage of RTS,S/AS01_E past the primary series in the routine EPI. Various interventions aimed at improving routine childhood immunisations have been tested, including interventions targeting communication and mobilisation, reminder/recall, incentives and provider-directed strategies.^{24–25} However, while many of these strategies have been suggested to improve coverage of immunisations, specifically in the second year of life, to our knowledge, none have been formally evaluated nor the contexts in which they are effective determined.^{22–23–25–27}

The participants in this study suggested, that in the Malian context with a high burden of malaria and trust and demand in EPI vaccines, but with no experience of routine seasonal vaccination and vaccination past 15 months of age, the most effective interventions would be those involving: intensive communications and sensitisations to ensure that communities are aware of and understand the new vaccine and how to receive it; reminders to caregivers about upcoming doses; tracing non-attending children; training and supervision of health workers. One possibility for reminders and defaulter tracing would be to introduce an electronic reminder system, sending reminders for upcoming and missed vaccine contacts, which has shown some success in small pilot studies in sub-Saharan Africa.²⁸ In areas with low literacy, voice Short Message Service (SMS) or phone calls can be used.²⁹ This system could be combined with an electronic immunisation register to track receipt of vaccine doses at the individual level, also helping to overcome the challenges predicted in this study in relation to the retention of vaccination cards and assessment of booster dose eligibility.³⁰

Participants in this study stressed that community health volunteers, who are close to and trusted by communities, should be key in delivering supportive interventions, including sensitising caregivers about upcoming vaccinations, and tracing and referring non-attending children. Participants noted that while these workers have essential roles, their participation in routine health activities has become neglected and underfunded. In Kenya, community health workers have played an important role in increasing immunisation coverage by tracing children and ensuring they do not miss or delay their immunisations.³¹ Participants also suggested that community distributors of SMC, who go door-to-door during the rainy season, could examine child vaccination cards and provide messages about RTS,S/AS01_E and referrals to the EPI clinic for children who did not receive their booster dose in the previous month. The referral and messaging about RTS,S/AS01_E during SMC contacts, and vice versa, could assist the integration of the two programmes and the understanding of the need for both interventions. It will be important to consider and assess the effect that RTS,S/AS01_E has on perceptions and coverage of SMC, and how this is influenced by the ways in which it is delivered.

The main advantage of MVCs discussed by all levels in this study was the strong communications and mobilisations component normally absent from routine EPI, which results in high awareness and motivation, and high coverage. Given the need for caregivers to bring their older children to EPI at one specific point in the year in the recommended age-based and seasonal-based routine EPI strategy, workshop participants suggested the communication and social mobilisation that usually accompanies a campaign could be provided in parallel with the distribution of seasonal booster doses at the health centre, delivered by community health workers and other important community groups. However, a barrier to this would be the willingness of partners to support strengthening routine communications and programmes.

Participants in this study also raised some challenges with the delivery of the primary series in the EPI programme. There has been an assumption that it is easy to integrate new vaccines or other interventions into existing EPI programmes, but this study raised concerns about adding three new doses in an EPI schedule that is becoming increasingly crowded. While caregivers in this study often preferred RTS,S/AS01_E to be given alone at new contacts due to concerns over side effects and increased visibility of the vaccine, significant challenges were raised with adding new contacts into the schedule, and again, supportive interventions focusing on communication, mobilisation, reminders and recall were suggested as required for caregivers to come to these new contacts. Additionally, lessons from the RTS,S/AS01_E pilot study suggest that clearly thought out guidelines and strong training and supervision are needed for health workers to implement the new vaccine

schedules, particularly with regard to age eligibility and what happens when children do not come when they were supposed to.³²

While a full realist evaluation was not undertaken, the qualitative data collection in this study added realist approaches to questioning participants.⁶ The use of CMO configurations at the end of the interview were valuable in providing direct and explicit explanation of specific contexts and mechanisms leading to participants' recommendations for the delivery strategies. For example, health workers discussed the advantage of being compensated for campaigns in the interviews. However, when this was then questioned using a CMO, it became clear that while compensation did motivate health workers to some extent, it did not lead to health workers wanting to deliver RTS,S/AS01_E via MVCs because of their increased burden of work and the perceived ease of delivery via the EPI. Additionally, explicitly including questions surrounding context in the interviews helped to centre the context in which the delivery of RTS,S/AS01_E was being considered. For example, these questions established the perceived success of, and trust in, the EPI programme in Mali, and therefore, partly why participants considered introducing the vaccine into routine EPI an easier option.

The delivery strategies identified in this study apply beyond Mali, and can be used for consideration by other countries with seasonal malaria transmission. Each country should tailor their delivery of the malaria vaccine to their specific contexts, including in terms of their profile of malaria transmission and seasonality, and the strengths of their delivery systems, in particular their EPI programme, including in areas of insecurity. Where malaria seasonality varies, some countries may choose to vary the delivery strategy used within the country. For example, Ghana is currently delivering RTS,S/AS01_E vaccine in parts of the country with perennial transmission using strategy 1, but if scaled up within the country, could choose to deliver seasonal booster doses of the vaccine in the parts of the country with strong seasonal malaria.^{4 27} Additionally, while this study focused on the delivery of the RTS,S/AS01_E vaccine, the delivery strategies identified are applicable to any malaria vaccine with similar target ages and efficacy that wanes over time (therefore, requiring regular boosters), such as the R21 vaccine.³³

While the delivery strategies, and the definition of what a delivery strategy for RTS,S/AS01_E alongside SMC is, are generalisable beyond Mali, the perceived challenges and benefits of the strategies, and recommendations made in this study are specific to Mali. This study included a wide range of respondents but caregivers, health workers and district programme managers were only interviewed in two districts, and therefore, the perceptions of the strategies from these groups were specific to the context of their districts. Both study districts are semirural, and caregivers and health workers in more remote or urban communities may have different perspectives on the delivery strategies. However, broader applicability was gained

by the inclusion of national programme managers and regional programme managers, who raised wider points such as how instability and weaker EPI might affect the success of the delivery strategies in other areas. Additionally, there was general agreement on the challenges and benefits of each strategy among the national, regional and district programme managers. Another limitation was that strategy 4 was only developed following the IDIs, so while it was discussed at the national workshop, it was not interrogated during the interviews. This study was also limited by its prospective nature, and participants' recommendations were preliminary and based on the currently available evidence at the time of the study (November 2021–July 2022). It is possible that the recommendations of participants would have differed had empirical evidence of the impact of the strategies been available but this is not yet the case. Further decisions on how to deliver RTS,S/AS01_E in Mali and other countries will need to take into account further considerations, including: the modelled efficacy of the different delivery strategies in areas of differing seasonal malaria intensities; the comparative cost-effectiveness of the strategies, especially for the choice between strategies 3 and 4; the number of vaccine doses required and available; and the financial and technical support available.

CONCLUSIONS

Four strategies for the delivery of the RTS,S/AS01_E vaccine alongside SMC in countries with seasonal malaria transmission were explored. Key considerations in the development of the delivery strategies for seasonal malaria vaccination were outlined, alongside recommendations for Mali where the preferred strategy was a combination of age-based priming doses followed by seasonal booster doses, all delivered via the routine EPI programme. Supportive interventions are needed for the successful delivery of RTS,S/AS01_E, given the novel nature and complexity of delivering vaccine doses seasonally and to an expanded age group. Further implementation research and evaluation is needed for these new strategies, including for the supportive interventions needed to increase the effectiveness of the strategies.

Acknowledgements The authors would like to thank the programme managers, health workers, caregivers and community leaders who participated in this study. We would also like to thank the EPI and NMCP in Mali, in particular, Dr Ibrahim Diarra, Bani Diaby, Aboubacar Traoré, Dr Idrissa Cissé, Dr Mamadou H Magassa and Vincent Sanogo, for supporting this study and providing feedback on the study design and throughout the study. We would also like to thank the National Health Department of Koulikoro and Sikasso and the Health District of Bougouni and Ouelessebouyou for supporting this study. We thank the data collectors, transcribers and translators, and Karen Slater for supporting the study. No patients were involved in this study.

Contributors JG, HD, JW and ST developed the first draft of the study protocol and study materials, with support from AD, IS, BG and DC. ST and FK conducted data collection, with support from HD. Data analysis was conducted by JG, ST, JM, HD and JW. JG, JW and HD drafted the manuscript. All authors contributed to revising the manuscript and provided approval of the final version. JW acted as the guarantor.

Funding The study was funded by PATH MVI, grant no. 18269 and the UK Joint Global Health Trials (Department of Health and Social Care, the Foreign,

Commonwealth & Development Office, the Global Challenges Research Fund, the Medical Research Council and Wellcome Trust. The UK funded award is part of the EDCTP2 programme supported by the European Union grant no. MR/P006876/1).

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval Ethical approval for the study was obtained from the ethics committee of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, University of Bamako, Mali, and the ethics committee of the London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK. Written informed consent was obtained from all IDI participants.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request. Parts of the datasets used and/or analysed are available from the corresponding author on reasonable request. The transcript files from the programme managers will not be shared in full as the participants are potentially identifiable to a person familiar with the context due to their descriptions of their roles within the immunisation and malaria programmes, and how their roles shape their responses on the delivery of the vaccine.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

ORCID iDs

Jane Grant <http://orcid.org/0000-0002-1607-4042>

Seydou Traore <http://orcid.org/0000-0003-3568-2788>

REFERENCES

- ACCESS-SMC Partnership. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central africa: an observational study. *Lancet* 2020;396:1829–40.
- World Health Organization. *World malaria report 2022*. Geneva, 2022.
- Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, *et al*. Effect of adding azithromycin to seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med* 2019;380:2197–206.
- World Health Organization. *Full evidence report on the RTS,S/AS01 malaria vaccine*. 2021.
- World Health Organization. Malaria: the malaria vaccine implementation programme (MVIP). 2020. Available: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
- Manzano A. The craft of interviewing in realist evaluation. *Evaluation* 2016;22:342–60.
- Pawson R, Tilley N. *Realistic evaluation*. London: SAGE Publications Ltd, 1997.
- Dicko A, Ouedraogo JB, Zongo I, *et al*. Protection against seasonal malaria for five years with vaccination and chemoprevention. 2023.
- Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, *et al*. Seasonal malaria vaccination with or without seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med* 2021;385:1005–17.
- World Health Organization. WHO immunization data portal- mali [online]. n.d. Available: <https://immunizationdata.who.int/pages/profiles/mli.html>
- De Silva MJ, Breuer E, Lee L, *et al*. Theory of change: a theory-driven approach to enhance the medical research council's framework for complex interventions. *Trials* 2014;15:267.

- 12 World Health Organization. Everybody's business – strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. 2007.
- 13 Rogers E. *Diffusion of innovations*. 5th edn. New York: Free Press, 2005.
- 14 Bowen DJ, Kreuter M, Spring B, *et al*. How we design feasibility studies. *Am J Prev Med* 2009;36:452–7.
- 15 Gale NK, Heath G, Cameron E, *et al*. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:117.
- 16 Dietz V, Cutts F. The use of mass campaigns in the expanded program on immunization: a review of reported advantages and disadvantages. *Int J Health Serv* 1997;27:767–90.
- 17 Chakrabarti A, Grépin KA, Helleringer S. The impact of supplementary immunization activities on routine vaccination coverage: an instrumental variable analysis in five low-income countries. *PLoS One* 2019;14:e0212049.
- 18 Cavalli A, Bamba SI, Traore MN, *et al*. Interactions between global health initiatives and country health systems: the case of a neglected tropical diseases control program in Mali. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e798.
- 19 Mounier-Jack S, Edengue JM, Lagarde M, *et al*. One year of campaigns in Cameroon: effects on routine health services. *Health Policy Plan* 2016;31:1225–31.
- 20 Mounier-Jack S, Burchett HED, Griffiths UK, *et al*. Meningococcal vaccine introduction in Mali through mass campaigns and its impact on the health system. *Glob Health Sci Pract* 2014;2:117–29.
- 21 Coulibaly Y, Cavalli A, van Dormael M, *et al*. Programme activities: a major burden for district health systems? *Trop Med Int Health* 2008;13:1430–2.
- 22 Masresha BG, Luce R, Okeibunor J, *et al*. Introduction of the second dose of measles containing vaccine in the childhood vaccination programs within the who Africa region-lessons learnt. *J Immunol Sci* 2018;Suppl:113–21.
- 23 World Health Organization. Establishing and strengthening immunization in the second year of life practices for vaccination beyond infancy. 2018.
- 24 Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, *et al*. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD008145.
- 25 Omoniyi OS, Williams I. Realist synthesis of the International theory and evidence on strategies to improve childhood vaccination in low- and middle-income countries: developing strategies for the Nigerian healthcare system. *Int J Health Policy Manag* 2020;9:274–85.
- 26 Nyaku M, Wardle M, Eng JV, *et al*. Immunization delivery in the second year of life in Ghana: the need for a multi-faceted approach. *Pan Afr Med J* 2017;27:4.
- 27 Grant J, Gyan T, Agbokey F, *et al*. Challenges and lessons learned during the planning and early implementation of the RTS, S/AS01E malaria vaccine in three regions of Ghana: a qualitative study. *Malar J* 2022;21:147.
- 28 Eze P, Lawani LO, Acharya Y. Short message service (SMS) reminders for childhood immunisation in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021;6:e005035.
- 29 Diallo O, Schlumberger M, Sanou C, *et al*. Recours aux SMS pour convoquer les mères aux séances de vaccination à bobo-dioulasso. *Bull Soc Pathol Exot* 2012;105:291–5.
- 30 Namageyo-Funa A, Samuel A, Bloland P, *et al*. Considerations for the development and implementation of electronic immunization registries in Africa. *Pan Afr Med J* 2018;30:81.
- 31 Nzioki JM, Ouma J, Ombaka JH, *et al*. Community health worker interventions are key to optimal infant immunization coverage, evidence from a pretest-posttest experiment in Mwingi, Kenya. *Pan Afr Med J* 2017;28.
- 32 World Health Organization. Learning lessons from the pilots: overcoming knowledge gaps around the malaria vaccine schedule in support of vaccine uptake. n.d. Available: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/learning-lessons-from-the-pilots--overcoming-knowledge-gaps-around-the-malaria-vaccine-schedule-in-support-of-vaccine-uptake>
- 33 Dattoo MS, Natama HM, Somé A, *et al*. Efficacy and immunogenicity of R21/matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1728–36.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

1. Author reflexivity statement
2. Figure S1 and Table S1: Theory of Change
3. Figure S2: Trial results figures
4. Table S2: Standards for Reporting Qualitative Research

Author Reflexivity Statement

1. How does this study address local research and policy priorities?

Malaria is the leading cause of outpatient consultations, hospitalisations and deaths in children in Mali. This burden remains despite the wide-scale implementation of effective preventive interventions. The goal set forth by the National Malaria Control Programme and Mali's Ministry of Health is to eradicate malaria in Mali by 2030; new approaches to malaria prevention will be needed to meet this goal. The clinical trial demonstrating the efficacy of combining seasonal malaria vaccination with seasonal malaria chemoprevention was conducted in Mali. The Mali Ministry of Health is highly interested in the potential implementation of a malaria vaccine, and will be applying to GAVI for supply of the RTS,S/AS01_E vaccine. This study provides a first step in the development of the routine delivery strategies for seasonal malaria vaccination, and the key considerations and recommendations for its delivery in Mali. The national immunisation and malaria programme managers in Mali were supportive of this study and inputted to the study at multiple points.

2. How were local researchers involved in study design?

The conceptualisation of the study and development of the protocol and study materials were done jointly by the authors in Mali (HD, ST, AD, IS) and in the U.K. (JG, JW, BG, DC). All of these researchers made substantial and important contributions to the study design.

3. How has funding been used to support the local research team?

This project has supported the development of an experienced social science team at the Malaria Research and Training Centre (MRTC) in Mali. Additionally, this project supported training for two medical students from the University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako in qualitative research and gave them practical experience of qualitative data collection.

4. How are research staff who conducted data collection acknowledged?

The three members of the research team who significantly contributed to the data collection are authors ST, HD, FK, as stated in the contributions section. The other researchers who helped to collect the data but did not significantly contribute to shaping how the data were collected or to how study findings were interpreted are thanked in the acknowledgements section.

5. Do all members of the research partnership have access to study data?

All members of the partnership have access to the study data through JG, ST, HD and JW.

6. How was data used to develop analytical skills within the partnership?

This was not specifically addressed during the study.

7. How have research partners collaborated in interpreting study data?

Interpretation of the data was a collective effort from all authors. In-person and virtual meetings were held during data collection and analysis between HD, ST, JG, JW, JM and FK to discuss the interpretation of the study findings. The findings were presented to the other authors during the study to gain their input.

8. How were research partners supported to develop writing skills?

JG wrote the first draft of the manuscript and was guided and supported in this by JW and other senior authors. All authors reviewed the manuscript and made substantial contributions to it.

9. How will research products be shared to address local needs?

The preliminary results of the qualitative data collection were disseminated to key stakeholders in Mali during a national workshop as part of the study. The final results of the study as presented in the manuscript will be disseminated to these stakeholders. The results will be translated into French so that they can be accessible to policy makers and implementers in Mali, and other French speaking West African countries.

10. How is the leadership, contribution and ownership of this work by LMIC researchers recognised within the authorship?

Five out of ten of the authors are from Mali.

11. How have early career researchers across the partnership been included within the authorship team?

We have included early career researchers from both partner organisations (JG, ST, FK, JM) within the authorship team. The early career researchers contributed to all stages of the study, from study conception to analysis and paper-writing.

12. How has gender balance been addressed within the authorship?

Five of the authors are female (JG, FK, JM, JW, HD) and five are male (ST, IS, DC, AD, BG).

13. How has the project contributed to training of LMIC researchers?

JW, an experienced social science researcher, mentored the team throughout the study. HD and ST provided training on qualitative techniques, supervision and support to FK and the other data collectors. ST was supported by HD, AD, JW and JG to gain experience as a social science researcher and to advance in this field.

14. How has the project contributed to improvements in local infrastructure?

This project has not directly contributed to improvements in local infrastructure.

15. What safeguarding procedures were used to protect local study participants and researchers?

All study processes, including data collection, storage, analysis, and sharing, followed the principles and guidelines laid down by the ethics committee of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Dentistry, University of Bamako, Mali, and the ethics committee of the London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK.

Figure S1: Theory of Change

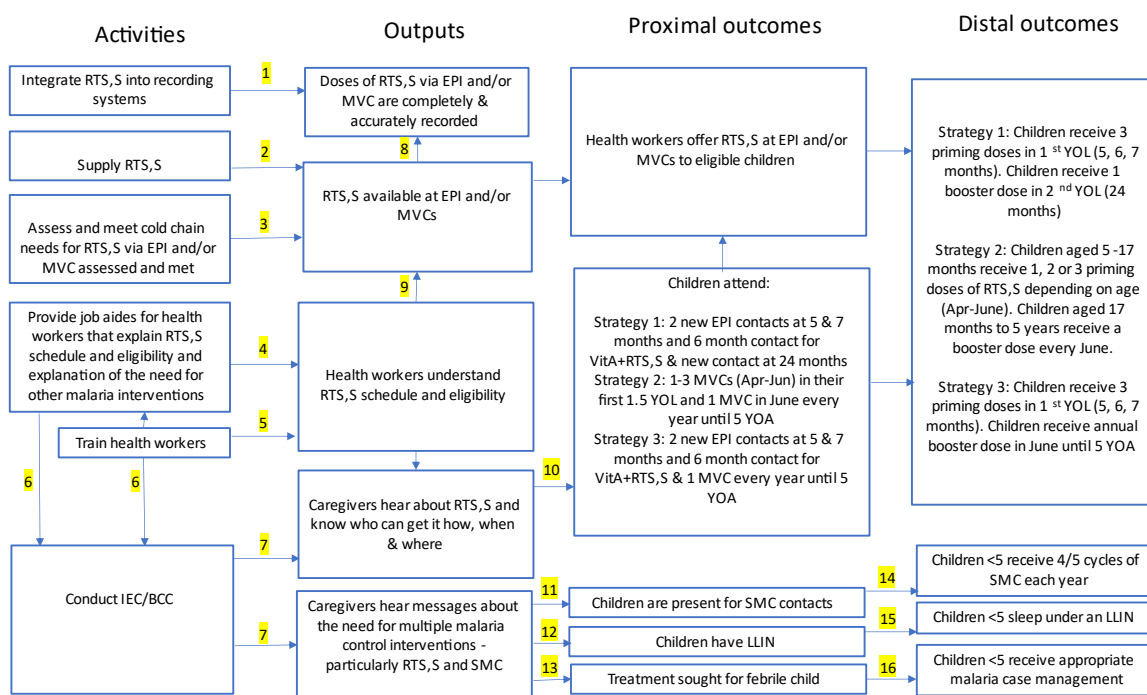


Table S1: Theory of change assumptions

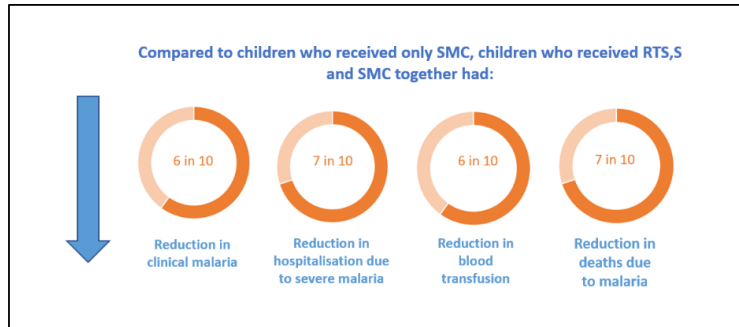
Arrow	Assumption
1	- RTS,S can be integrated into the current recording systems at all levels (new systems are not required) - Adequate numbers of new materials (registers, child vaccination cards) are printed and distributed to replace old materials in time for introduction - HWs trained and understand how to record RTS,S
2	- Forecasting and logistics effective - supply large quantities of RTS,S for around 3 months each year (strategy 2) - supply RTS,S all year round in clinics with a large surge for annual MVC (strategy 3)
3	- Cold chain capacity at all levels that accommodates: <ul style="list-style-type: none"> o RTS,S storage all year around (strategy 1) o Large increase in storage needs for only part of the year (strategy 2) o RTS,S storage all year with a surge for annual campaign (strategy 3)
4	- guidelines are clear and well-thought out, especially regarding eligibility - job aides are clear and understandable - sufficient number of job aides distributed - Job aides are accessible to all HWs who need them - HWs have to time to engage with the training and materials
5	- HWs understand training - All necessary HWs are trained - Additional refresher training is given - Training is given at the appropriate time(s) during planning and implementation - Supportive supervision is given
6	- HWs believe in the need for RTS,S (including all doses of RTS,S) - HWs believe in need for RTS,S, SMC and LLINs - HWs have time to conduct IEC/BCC
7	Effective messages and delivery channels are used, in terms of:

	<ul style="list-style-type: none"> - Access to messages - Understandability of messages, in particular- <ul style="list-style-type: none"> o Strategy 1: new vaccine contacts, including in 2nd YOL o Strategy 2: Confusing eligibility of MVCs for priming doses o Strategy 3: Receive different doses via different delivery systems o What vaccine will protect against, need for multiple malaria interventions - Impact of messages - Timing of messages (particularly for MVCs and SMC)
8	<ul style="list-style-type: none"> - Caregivers retain and bring vaccination cards to every MVC/EPI contact - There are registers with individual RTS,S receipt recorded if caregivers forget/lose cards <ul style="list-style-type: none"> o Registers present at MVCs (strategies 2/3) o Registers are accurate and up to date - HWs at MVCs have time to check records (strategies 2/3) - HWs able to accurately assess child age if no record
9	<ul style="list-style-type: none"> - HWs believe in RTS,S and need for all doses, and want to offer it at EPI contacts - HWs decide to adhere to eligibility criteria (possibly bigger assumption in MVC setting)
10	<ul style="list-style-type: none"> - Acceptability of RTS,S - Perceived need for RTS,S (alongside SMC and other malaria interventions) - Perceived need for all doses of RTS,S - Vaccination sites accessible (MVCs vs EPI clinics) - Caregivers have time and resources needed to attend - Good experiences of earlier doses so return to MVC/EPI for next dose - Remember to attend EPI/MVC <ul style="list-style-type: none"> o Large assumption for EPI 4th dose MVCs more visible
11	<ul style="list-style-type: none"> - Caregiver wants child to receive both RTS,S and SMC <ul style="list-style-type: none"> - Understands partial protection of both and additive effect - Acceptability of SMC alone - caregivers have time and resources to attend both RTS,S and SMC contacts each year - Child is home at time of SMC delivery
12	<ul style="list-style-type: none"> - Caregiver understands need for multiple interventions and wants child to sleep under LLIN - LLINs available and affordable/free
13	<ul style="list-style-type: none"> - Caregiver understands child can still get malaria despite RTS,S+SMC+LLINs
14	<ul style="list-style-type: none"> - Child eligible to receive SMC - Day 2 and day 3 doses given to child by caregiver - Adequate supplies of SPAQ
15	<ul style="list-style-type: none"> - Child prioritised for LLIN
16	<ul style="list-style-type: none"> - Access to HWs, diagnostics, treatment

HWs= health workers; RTS,S= RTS,S/AS01_E; IEC/BCC= information, education and communications/behaviour change communications; YOL= year of life; YOA= years of age; VitA= vitamin A

Figure S2: trial results figures used in interviews with EPI and NMCP programme managers and directors of health centres (a), and with other health workers, caregivers and community stakeholders (b)

a)



b)

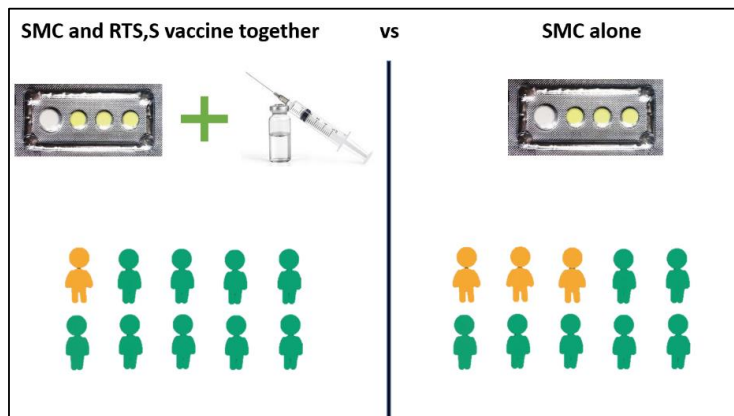


Table S2: The Standards for Reporting Qualitative Research (SRQR) checklist

Title and abstract	
1. Title	Includes a concise description of the topic of the study p1
2. Abstract	Abstract includes the background and purpose (aim), methods, results and conclusions p2
Introduction	
3. Problem formulation	Significance of the problem/phenomenon studied p3; relevant theory p4; problem statement p3
4. Purpose or research question	Purpose (aim) p3
Methods	
5. Qualitative approach and research paradigm	Qualitative approach and guiding theory (realist) p4-5, analytical framework p6
6. Researcher characteristics and reflexivity	Researcher characteristics and institutional background p1 and p6
7. Context	Study setting and salient contextual factors p4
8. Sampling strategy	Selection of study sites and stakeholders for in-depth interviews p5 and p8
9. Ethical issues pertaining to human subjects	Ethics approval from two ethics committees and informed consent p18
10. Data collection methods	Data collection procedures p5-6
11. Data collection instruments and technologies	Discussion guide details p4-5
12. Units of study	Type of participants and number of participants p5 and p8
13. Data processing	Data management prior to analysis p6
14. Data analysis	Description of coding process p6, verification by wider team and end of study workshop p4 and p6
15. Techniques to enhance trustworthiness	Analysis conducted and reviewed by multiple authors and participants of workshop to help validate the findings and interpretation p4 and p6
Results/Findings	
16. Synthesis and interpretation	Main findings p6-14
17. Links to empirical data	As this is a high level paper, presenting a synthesised summary of the qualitative findings amongst other results, no quotes from the interviews have been presented.
Discussion	
18. Integration with prior work, implications, transferability, and contributions to the field	Summary of main findings and how they connect to and elaborate on earlier scholarship p14-16. Discussion of generalisability p16. identification of unique contribution to scholarship p2-3 and p17.
19. Limitations	Limitations p16-17
Other	
20. Conflicts of interest	None to declare p17
21. Funding	PATH and UK Joint Global Health Trials p17

Disclaimer : the English to French translation is the responsibility of the authors and BMJ can accept no liability for its accuracy / la traduction de l'anglais au français est responsabilité des auteurs, de conséquence BMJ ne va pas accepter aucune responsabilité lie'(ou par rapport) à son exactitude

Stratégies de distribution de la vaccination antipaludique dans les zones de transmission saisonnière du paludisme

Liste d'auteurs : *Jane Grant¹,*Halimatou Diawara², Seydou Traoré², Fatoumata Koita², Jessica Myers¹, Issaka Sagara², Daniel Chandramohan¹, Alassane Dicko², Brian Greenwood¹, Jayne Webster¹
* *Co-premiers auteurs*

1 Faculté des maladies infectieuses et tropicales, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Royaume-Uni

2 Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC), Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako , Mali

Auteur correspondant : Jane Grant, Faculté des maladies infectieuses et tropicales, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St., London WC1E 7HT, Royaume-Uni (jane.grant2@lshtm.ac.uk).

Mots clés : vaccin contre le paludisme, RTS,S, paludisme saisonnier, stratégie de distribution, mise en œuvre, Mali

RÉSUMÉ

Contexte : La vaccination saisonnière avec le vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E administré en même temps que la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) réduit considérablement le paludisme chez les jeunes enfants. L'OMS a recommandé l'utilisation du RTS,S/AS01_E, y compris la vaccination saisonnière, dans les zones de transmission saisonnière du paludisme. Cette étude visait à identifier les stratégies potentielles pour administrer RTS,S/AS01_E, et à évaluer les considérations et les recommandations pour l'administration de la vaccination contre le paludisme saisonnier au Mali, un pays où le paludisme est hautement saisonnier.

Méthodes : Des stratégies potentielles de distribution de RTS,S/AS01_E dans les zones de paludisme saisonnier ont été identifiées grâce à une série de discussions de haut niveau avec les chercheurs de l'essai RTS,S/ AS01_E plus CPS, des experts nationaux et internationaux en matière de vaccination et de paludisme, et grâce à l'élaboration d'une théorie du changement. Ces stratégies ont été explorées lors d'entretiens qualitatifs approfondis avec 108 participants, dont des responsables de programmes de paludisme et de vaccination au niveau national, régional et du district, des agents de santé, des gardiens/tuteurs d'enfants de moins de cinq ans et des acteurs communautaires. Un atelier national a été organisé pour confirmer les résultats qualitatifs et trouver un consensus sur une stratégie appropriée.

Résultats : Quatre stratégies de distribution ont été identifiées : la vaccination en fonction de l'âge via le Programme Elargi de Vaccination (PEV) ; la vaccination saisonnière via les campagnes de vaccination de masse du PEV ; une combinaison de doses de primovaccination en fonction de l'âge délivrées par les cliniques du PEV et de doses de rappel saisonnières délivrées par les campagnes de vaccination de masse ; et une combinaison de doses de primovaccination en fonction de l'âge et de doses de rappel saisonnières, toutes délivrées par les cliniques du PEV, qui était la stratégie préférée pour la distribution de RTS,S/AS01_E au Mali identifiée lors de l'atelier national. Les participants ont recommandé que des interventions de soutien, notamment en matière de communication et de mobilisation, soient nécessaires pour que cette stratégie atteigne la couverture requise.

Conclusions : Quatre stratégies de distribution ont été identifiées pour l'administration de RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS dans les pays où la transmission du paludisme est saisonnière. Les composantes de ces stratégies de distribution ont été définies comme le calendrier de vaccination, le(s) système(s) de distribution et les interventions de soutien nécessaires pour que les stratégies soient efficaces. Il est nécessaire de poursuivre la recherche et l'évaluation de la mise en œuvre afin d'explorer comment, où, quand et quelle couverture effective peut être atteinte par ces nouvelles stratégies et leurs interventions de soutien.

MESSAGES CLÉS

Que sait-on déjà sur ce sujet ?

- La vaccination saisonnière avec le vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E, administrée parallèlement à la chimioprévention du paludisme saisonnier, réduit considérablement le paludisme chez l'enfant et a été recommandée par l'OMS dans les zones de transmission saisonnière du paludisme.
- Le vaccin RTS,S/AS01_E n'a été mis en œuvre que dans les zones non saisonnières par le biais d'une stratégie basée sur l'âge, dans le cadre du Programme Elargi de Vaccination (PEV), et seulement jusqu'à l'âge de deux ans.
- De nouvelles approches pourraient être nécessaires pour l'administration du RTS,S/AS01_E dans les zones de transmission saisonnière du paludisme. Aucun autre vaccin infantile de routine n'est actuellement administré selon un calendrier saisonnier ou au-delà de l'âge de deux ans dans ces pays.

Qu'apporte cette étude ?

- Cette étude élargit la réflexion actuelle en identifiant quatre stratégies possibles pour l'administration du RTS,S/AS01_E dans les zones de transmission saisonnière du paludisme, définit les composantes d'une stratégie d'administration et prend en compte les stratégies de vaccination saisonnière et par âge ainsi que leurs systèmes de distribution.
- Cette étude présente les considérations nationales et le raisonnement qui a permis de déterminer la stratégie d'administration préférée, qui au Mali était des doses de primovaccination basées sur l'âge et des doses de rappel saisonnières annuelles, toutes administrées via le PEV de routine.
- Des interventions de soutien ont été identifiées qui seront nécessaires pour augmenter l'efficacité des stratégies au Mali.

Comment cette étude pourrait-elle affecter la recherche, la pratique ou la politique ?

- Les décideurs et les responsables de la mise en œuvre peuvent utiliser les stratégies de distribution proposées et les résultats présentés dans cette étude, ainsi que d'autres recherches et considérations pratiques, économiques et contextuelles, pour prendre des décisions sur la distribution de RTS,S/AS01_E dans les zones de transmission saisonnière du paludisme.
- Des recherches sur la mise en œuvre et l'évaluation des programmes sont nécessaires pour ces nouvelles stratégies de distribution et leurs interventions de soutien dans des contextes clairement définis afin de maintenir l'impact impressionnant obtenu dans les conditions de l'essai.

CONTEXTE

La chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS), c'est-à-dire l'administration mensuelle d'antipaludiques aux enfants de moins de cinq ans pendant la saison de transmission du paludisme, est un moyen efficace de prévenir le paludisme chez les jeunes enfants dans les régions où le paludisme est saisonnier, et elle est désormais largement déployée (1,2). Néanmoins, le paludisme reste la cause la plus fréquente de décès et d'hospitalisations chez les enfants de moins de cinq ans

dans de nombreuses zones saisonnières (3), et de nouvelles approches de la lutte contre le paludisme sont nécessaires. En 2021, l'OMS a recommandé l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E dans les zones de transmission modérée à élevée du paludisme, précisant que les pays où la transmission du paludisme est saisonnière peuvent envisager de fournir le vaccin de façon saisonnière (4).

Dans le cadre du programme de mise en œuvre du vaccin antipaludique (MVIP), qui a introduit le RTS,S/AS01_E dans trois pays à transmission pérenne en 2019, quatre doses du vaccin ont été intégrées au programme élargi de vaccination (PEV) de routine du pays selon un calendrier basé sur l'âge, en vaccinant les enfants jusqu'à 2 ans (5). Cependant, l'administration du vaccin contre le paludisme saisonnier aux enfants jusqu'à l'âge de cinq ans nécessite une nouvelle approche, car aucun autre vaccin infantile de routine n'est actuellement administré selon un calendrier saisonnier basé sur l'âge dans ces pays, et aucun vaccin infantile n'est administré systématiquement au-delà de l'âge de deux ans.

Cette étude visait à identifier les stratégies potentielles pour administrer le vaccin RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS dans les zones de transmission saisonnière du paludisme, à évaluer les perceptions des parties prenantes sur les stratégies et à développer des recommandations pour la mise en œuvre au Mali. L'étude fournit une première étape dans l'identification et le développement de stratégies de distribution pour le vaccin contre le paludisme saisonnier, et les considérations et recommandations clés pour sa distribution dans un pays avec le paludisme saisonnier.

MÉTHODES

Conception et composantes de l'étude

Cette étude comportait trois volets. Tout d'abord, les chercheurs ont identifié les stratégies potentielles d'administration du RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS dans les zones de paludisme saisonnier grâce à une série de discussions de haut niveau avec les chercheurs de l'essai RTS,S/ AS01_E plus CPS, des experts nationaux et internationaux en matière de vaccination et de paludisme, et grâce à l'élaboration d'une théorie du changement. Ensuite, ces stratégies ont été explorées lors d'entretiens qualitatifs approfondis (IDI) avec les principales parties prenantes aux niveaux national, régional, du district, des établissements de santé et de la communauté. La collecte de données qualitatives comprenait des entretiens réalistes (6) afin d'explorer quelle stratégie de distribution fonctionne pour qui et dans quelles circonstances pour parvenir à une distribution efficace de RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS. Les approches réalistes sont fondées sur la théorie et reposent sur le principe que les interventions fonctionnent sur la base des décisions des individus, et que ces décisions sont motivées par des mécanismes déclenchés dans certains contextes et pas dans d'autres (7). Au fur et à mesure que l'étude et les discussions périphériques entourant la mise en œuvre de RTS,S/AS01_E progressaient, ces stratégies ont été adaptées. Sur la base des données qualitatives et des discussions entre les chercheurs de l'étude et les experts mondiaux, une quatrième stratégie d'administration a été identifiée.

Enfin, après la collecte et l'analyse des données qualitatives, un atelier a été organisé à Bamako avec les principales parties prenantes du Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) et du PEV, ainsi que les principaux représentants de ces programmes dans les régions et districts de l'étude. Lors de l'atelier, les quatre stratégies de distribution et les résultats des données qualitatives ont été présentés, ainsi que les résultats d'efficacité et de sécurité des cinq années de l'essai

saisonnier RTS,S/AS01_E plus CPS (8). Ces résultats ont été discutés afin de parvenir à un consensus sur la manière de distribuer le RTS,S/AS01_E plus CPS au Mali.

Site de l'étude

L'étude a eu lieu au Mali. Pour la collecte des données au niveau des districts et des régions, deux districts et leurs régions respectives ont été inclus : les districts de Ouelessebouougou et de Bougouni, qui se trouvent respectivement dans les régions de Koulikoro et de Sikasso. En plus de la collecte de données dans deux districts et leurs régions respectives, des entretiens approfondis et l'atelier ont été organisés avec des parties prenantes au niveau national au Mali. En outre, des discussions au niveau mondial ont contribué à l'identification des stratégies de mise en œuvre, comme décrit ci-dessous. Ouelessebouougou et Bougouni sont des districts semi-ruraux avec des niveaux élevés d'analphabétisme, et l'agriculture comme principale occupation. L'essai du RTS,S/AS01_E plus CPS a été mené dans certaines parties de ces districts de 2017 à 2021 (8). Le paludisme est très saisonnier, la plupart des cas se produisant de juillet à novembre. Dans les districts de l'étude, les régions et au niveau national, le paludisme est la première cause de consultations externes, d'hospitalisations et de décès chez les enfants de moins de cinq ans (9). Quatre cycles mensuels de CPS sont délivrés par le PNLP via des campagnes de porte-à-porte de juillet à octobre, avec certaines parties du pays pilotant actuellement l'ajout d'un cinquième cycle. Neuf vaccinations infantiles différentes sont administrées systématiquement par le programme PEV dans les centres de santé et par la stratégie avancée. Au Mali, les campagnes de vaccination de masse sont également utilisées en réponse aux épidémies, pour introduire de nouveaux vaccins, ou lorsque la couverture de routine est faible. La couverture du PEV est relativement élevée au Mali, avec une estimation de 77 % des enfants recevant le DTP-3 dans le pays (10).

Identification des stratégies de livraison et développement de la théorie du changement

Les stratégies potentielles d'administration du vaccin ont été identifiées au début de l'étude en septembre 2021 par une série de discussions de haut niveau avec les investigateurs de l'essai RTS,S/AS01_E plus CPS, des experts internationaux et nationaux en matière de vaccination et de paludisme. Une théorie du changement (TdC) a été utilisée (en tant qu'aide à la conception de programmes) pour étudier l'adéquation des stratégies dans le cadre d'un programme national potentiel (11). Il s'agissait notamment d'examiner les activités qui seraient nécessaires pour générer les résultats requis par le biais desquels les résultats de la stratégie seraient atteints, et donc les avantages et les défis relatifs des stratégies spécifiques et de leurs composantes (figure S1 et tableau S1). La TdC a été élaboré sur la base de l'expérience des investigateurs de l'étude dans la mise en œuvre d'interventions similaires, complétée par une revue de la littérature sur les stratégies de mise en œuvre d'autres interventions, y compris les vaccins du PEV de routine, les campagnes de vaccination, d'autres campagnes verticales, y compris les campagnes sur la CPS et la nutrition, et l'étude pilote RTS,S/AS01_E.

Les stratégies d'administration du vaccin sont composées de deux éléments principaux : le calendrier de vaccination et le système de distribution (figure 1). Le calendrier de vaccination comprend le nombre de doses de vaccin, les âges cibles et le fait que les vaccins soient administrés selon un calendrier basé sur l'âge ou un programme saisonnier (basé sur le calendrier). Le RTS,S/AS01_E est administré sous forme de trois injections de primovaccination à un mois d'intervalle au cours de la première année, suivies de doses de rappel. Dans le cadre de l'essai MVIP, une dose de rappel a été administrée à l'âge de 24 mois, tandis que dans l'essai RTS,S/AS01_E plus CPS, quatre doses de rappel saisonnières annuelles ont été administrées jusqu'à ce que les enfants atteignent l'âge de cinq ans,

âge auquel la CPS s'arrête. Le deuxième élément est le(s) système(s) de distribution utilisé(s) pour administrer les doses.

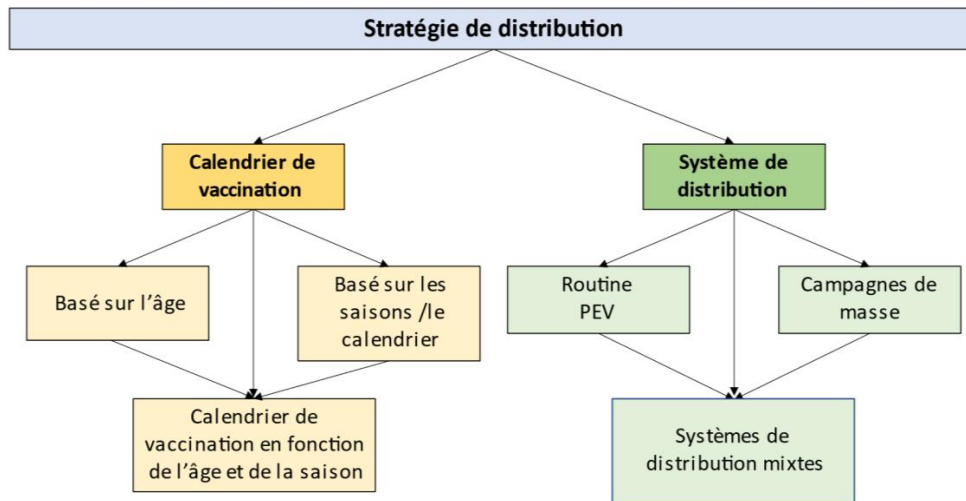


Figure 1 : Composantes des stratégies de distribution du vaccin RTS,S/AS01_E dans les zones de paludisme saisonnier

Collecte et analyse des données qualitatives

Un échantillonnage à dessein a été utilisé pour sélectionner : les principaux responsables du PNL et du PEV au niveau national, régional et du district ; différents cadres de agents de santé impliqués dans l'administration des vaccins du PEV et de la CPS ; les parties prenantes concernées dans chaque communauté ; et les gardiens/tuteurs d'enfants de moins de cinq ans. Les agents de santé ont été échantillonnés dans huit centres de santé communautaires sélectionnés dans les districts de Bougouni et de Ouesselbouyou. Ces formations sanitaires ont été sélectionnées de manière ciblée parmi 61 formations sanitaires dans les districts afin d'inclure des variations entre les formations sanitaires, y compris si elles se trouvaient ou non dans les sites d'essai RTS,S/AS01_E plus CPS, si elles étaient situées dans un milieu urbain/rural, et les formations sanitaires avec des couvertures PEV relativement plus élevées ou plus faibles. Dans chaque établissement de santé, les agents de santé qui travaillaient sur les programmes PEV et CPS, y compris le directeur de l'établissement, ont été sélectionnés, l'objectif étant de sélectionner environ quatre agents de santé par établissement de santé. Les gardiens/tuteurs d'enfants ont été échantillonnés dans les zones de recrutement des huit établissements de santé sélectionnés, et ont été choisis de manière ciblée pour inclure la variation du sexe, de la distance par rapport à l'établissement de santé et de l'alphabétisation. Les gardiens/tuteurs d'enfants de l'essai et ceux qui ne l'étaient pas ont été inclus afin d'obtenir le point de vue de ceux qui avaient ou n'avaient pas reçu le vaccin RTS,S/AS01_E (ou le vaccin témoin), et pour éviter tout biais lié à l'inclusion dans l'essai.

Des guides de discussion pour les IDI ont été élaborés sur la base des stratégies de distribution et de la théorie du changement. En outre, plusieurs cadres théoriques ont été utilisés pour formuler les questions permettant de sonder les perceptions des participants sur les différentes stratégies de distribution, notamment les éléments constitutifs des systèmes de santé de l'OMS (12), la théorie de la diffusion des innovations de Roger (13) et le cadre de faisabilité de Bowen (14).

Différents guides de discussion ont été utilisés pour les responsables de programmes de santé, les agents de santé, les parents/tuteurs d'enfants et les parties prenantes communautaires. Au début des entretiens, le contexte de l'essai sur la vaccination saisonnière du vaccin RTS,S/AS01_E plus CPS a été décrit, et les résultats de l'essai ont été présentés à l'aide d'un graphique (Figure S2). Les stratégies d'administration ont ensuite été présentées par les enquêteurs aux personnes interrogées, soit à l'aide de chiffres, soit verbalement. Après cela, l'enquêteur a posé une série de questions écrites, ouvertes et d'approfondissement pour faciliter la discussion sur chaque stratégie. Enfin, le participant a été invité à comparer les stratégies et à donner sa préférence globale et sa justification pour la stratégie à utiliser pour administrer le RTS,S/AS01_E. Le niveau de détail dans lequel les résultats de l'essai et les stratégies d'administration ont été présentés et discutés variait selon le groupe de participants.

Guidés par les guides de discussion, les enquêteurs ont interrogé le contexte dans lequel le vaccin RTS,S/AS01_E et la CPS seraient administrés, et comment cela affectait les perceptions et les recommandations des participants pour l'administration du vaccin. Cette interrogation a été soutenue chez les agents de santé, les gardiens/tuteurs d'enfants et les parties prenantes de la communauté par la présentation et la discussion/validation des configurations contexte-mécanisme-résultat (CMO) qui représentent les théories sur les facteurs (contextes) et les mécanismes qui conduisent aux recommandations pour l'exécution des interventions. Les CMO ont été élaborées à partir des TdC et de l'examen des données préliminaires issues des notes de terrain prises lors des IDI des responsables de programme.

Les entretiens ont été menés en français et en bambara par quatre chercheurs formés au Centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC). Tous les entretiens ont été enregistrés numériquement. Pendant les IDI, un deuxième chercheur a pris des notes sur le terrain des principaux points et des observations clés de l'entretien. Ces notes ont été utilisées pour examiner les points clés émergents des données et améliorer le processus d'entretien. Les entretiens en français ont été transcrits *mot à mot* et les entretiens en bambara ont été simultanément transcrits et traduits en français. Toutes les transcriptions ont ensuite été traduites en anglais, et importées dans NVivo pour le codage et l'analyse. Les transcriptions ont été rendues anonymes, mais le numéro de l'entretien et le groupe de participants ont été conservés pour faciliter l'analyse. Les transcriptions ont été codées par deux des chercheurs de l'étude du LSHTM à l'aide d'une approche d'analyse de cadre avec un cadre de codage initial développé sur la base des thèmes clés des guides d'entretien (15). Ces thèmes ont ensuite été complétés inductivement par des sous-thèmes au fur et à mesure qu'ils étaient identifiés dans les données. Pendant l'analyse, des notes détaillées ont été enregistrées par les deux codeurs afin d'éclairer l'interprétation des résultats. Le codage et les résultats synthétisés ont été discutés entre les chercheurs du LSHTM et du MRTC à plusieurs reprises au cours de l'analyse afin de vérifier le codage et d'assurer la crédibilité et la confirmabilité des résultats.

Les Normes de présentation des recherches qualitatives ont été utilisés pour garantir une présentation rigoureuse des résultats qualitatifs (tableau S2).

Atelier national des parties prenantes

Un atelier a été organisé à Bamako en juillet 2022 avec les principales parties prenantes du PNLP et du PEV, et les principaux représentants de ces programmes dans les régions et districts de l'essai. Lors de l'atelier, les quatre stratégies d'administration et les thèmes des données qualitatives ont été présentés, ainsi que les résultats d'efficacité et de sécurité à cinq ans de l'essai sur la vaccination saisonnière du vaccin RTS,S/AS01_E plus CPS (8). Les résultats de l'étude qualitative, y compris les trois stratégies d'administration initiales, ainsi que la quatrième stratégie d'administration nouvellement

identifiée, ont été utilisés pour discuter et parvenir à un consensus entre les parties prenantes sur la manière d'administrer le RTS,S/AS01_E plus CPS au Mali. En outre, à travers la présentation et la discussion des résultats qualitatifs, l'atelier a contribué à valider les résultats et l'interprétation des données. L'atelier a fait l'objet d'un procès-verbal.

Participation des patients et du public

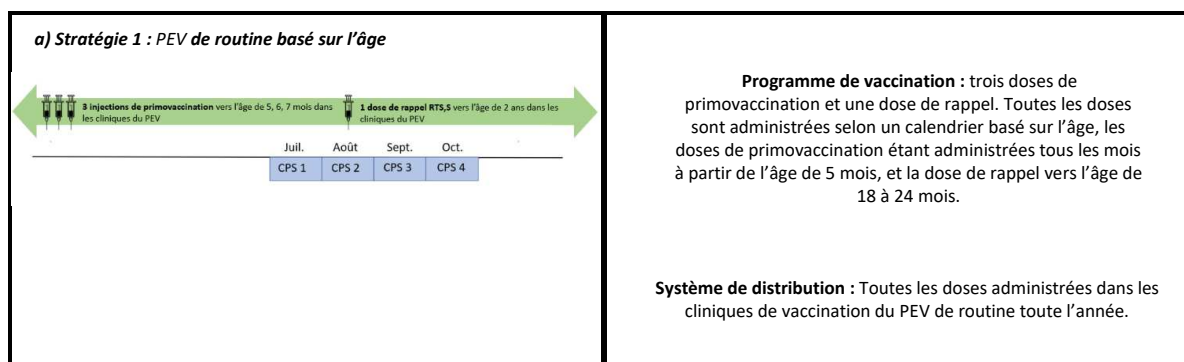
Les points de vue et les expériences des gardiens/tuteurs d'enfants, des acteurs communautaires et des agents de santé ont été recherchés en tant que participants à cette étude, et ces groupes n'ont pas été impliqués dans la conception, la conduite, le rapport ou les plans de diffusion de cette étude. Les responsables des programmes de lutte contre le paludisme et de vaccination au Mali ont contribué à la question de recherche, à la conception de l'étude et à sa diffusion. Une déclaration de réflexivité de l'auteur est fournie dans l'annexe supplémentaire.

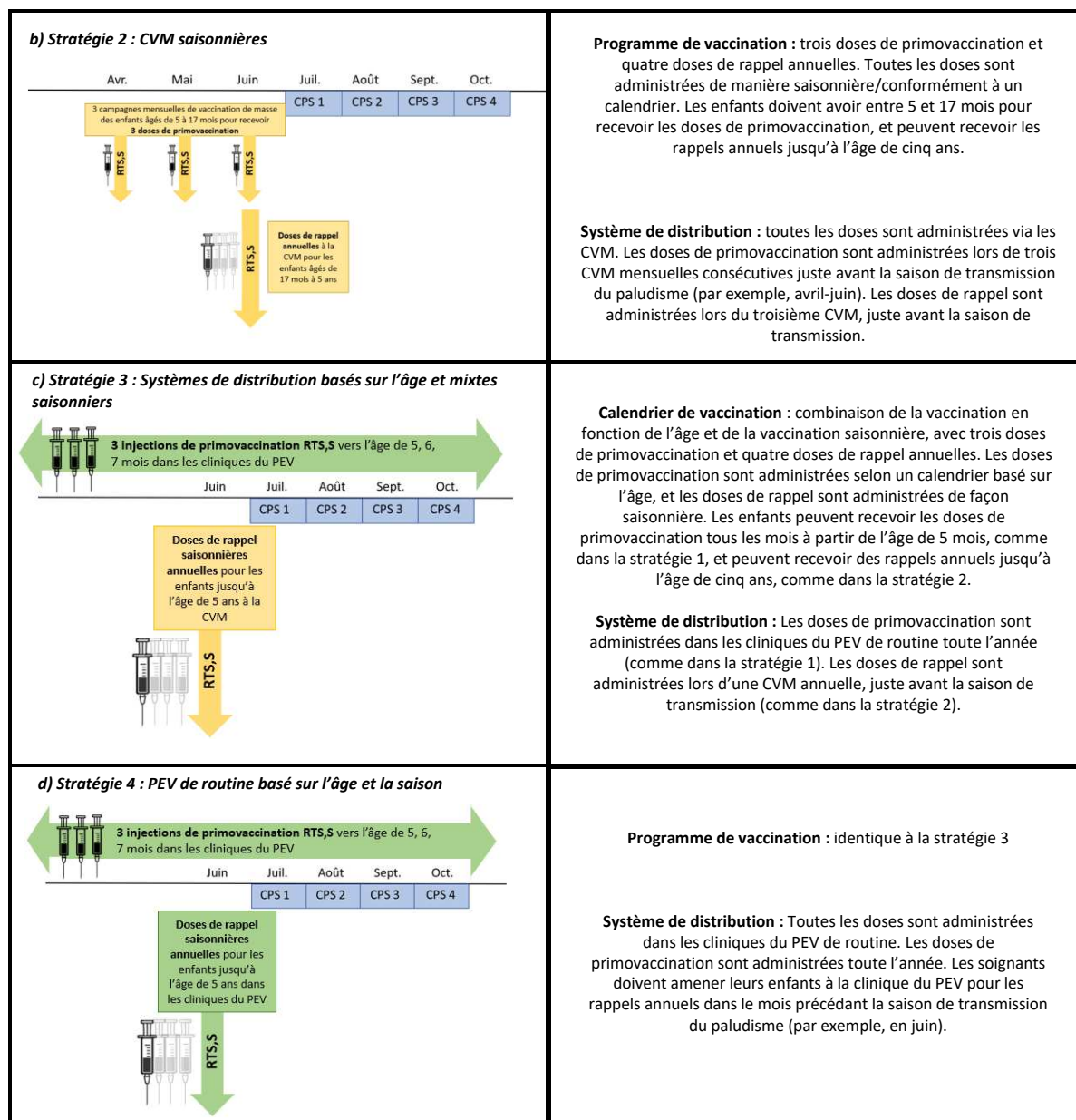
RÉSULTATS

Stratégies de mise en œuvre pour RTS,S/AS01_E aux côtés de CPS

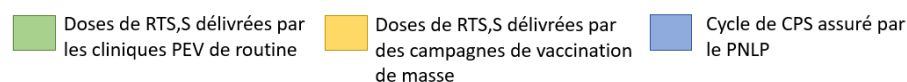
Les trois premières stratégies de distribution (1 à 3) identifiées au début de l'étude, et discutées lors des IDI, étaient le PEV de routine basé sur l'âge (stratégie 1), les campagnes saisonnières de vaccination de masse (CVM) (stratégie 2) et les systèmes de distribution mixtes basés sur l'âge et la saison (stratégie 3) (Figure 2). D'après les perceptions des trois stratégies discutées au cours des IDI et les discussions entre les investigateurs de l'essai et les experts mondiaux, il est apparu que la mise en œuvre des CVM posait d'importants problèmes de faisabilité, mais que la mise en œuvre de doses de rappel saisonnières suscitait un vif intérêt. C'est pourquoi une nouvelle stratégie, le PEV de routine basé sur l'âge et la saison (stratégie 4), a été élaborée (Figure 2d).

Dans les quatre stratégies, la CPS est administrée comme d'habitude par le PNLP via quatre campagnes mensuelles pendant la saison de transmission du paludisme. Dans chacune des stratégies, les enfants peuvent recevoir la première dose de RTS,S/AS01_E à partir de l'âge de cinq mois, et avec un minimum de quatre semaines entre les doses. Dans les stratégies 2 à 4, il y a un intervalle de 12 mois entre les doses de rappel.





Clé :

Figure 2 : Stratégies potentielles pour la mise en œuvre de RTS,S/AS01_E aux côtés de la CPS

Perceptions des stratégies de mise en œuvre et recommandations pour la mise en œuvre

Cent huit participants ont été interrogés (Tableau 1). Les résultats sont présentés en fonction des trois principaux groupes de participants : les responsables de programmes, les agents de santé, et les participants au niveau de la communauté (gardiens/tuteurs d'enfants et les acteurs communautaires (Figure 3). Les perceptions des avantages et des difficultés des stratégies, ainsi que

les recommandations relatives à leur mise en œuvre, étaient similaires chez les participants de l'essai RTS,S/AS01_E + CPS et chez les participants des sites qui n'ont pas fait l'objet de l'essai.

Tableau 1 : Participants aux entretiens approfondis

Type de participant	Total
Responsables des programmes PEV et paludisme	
Niveau national	8
Niveau régional	7
Niveau de district	10
Agents de santé	32
Les soignants des enfants inscrits à l'essai RTS,S/AS01 _E + CPS	17
Les soignants d'enfants de moins de cinq ans qui ne participent pas à l'essai	26
Parties prenantes communautaires*	8
Total	108

* les chefs, les membres des associations locales de santé, les responsables des groupes de femmes, les responsables des groupes de jeunes et les responsables des associations d'agriculteurs.

Figure 3 : Avantages et défis des trois stratégies de distribution proposées (1-3), selon les groupes de participants

Stratégie 1 : PEV de routine basé sur l'âge

L'un des principaux avantages de cette stratégie décrite par tous les groupes est qu'elle intègre pleinement l'administration de RTS,S/AS01_E dans un programme de routine existant, en tirant parti de l'infrastructure et des ressources du PEV, ce qui rend la stratégie moins coûteuse et plus durable. Les participants ont également déclaré que les agents de santé et les communautés connaissent déjà le PEV et y sont habitués, et que de nombreux enfants sont atteints par ce moyen. De plus, les responsables de programme et les agents de santé ont discuté de la manière dont ils ont précédemment introduit avec succès de nouveaux vaccins dans le programme. Les soignants et les acteurs communautaires ont estimé que cette stratégie serait relativement facile à mettre en œuvre, étant donné que le PEV est déjà une habitude pour la plupart des soignants, qu'il est bien accepté et qu'on lui fait confiance, les vaccins du PEV étant appréciés et considérés comme efficaces ayant réussi à réduire l'ampleur des maladies comme la rougeole. Ils pensent que si le RTS,S/AS01_E est administré par le biais de ce programme de confiance, cela donnera de la crédibilité au nouveau vaccin et réduira les rumeurs négatives. Les responsables de programme et les agents de santé espéraient également que l'introduction du vaccin dans le PEV aurait un effet bénéfique sur l'ensemble du programme en raison du fardeau du paludisme dans ces communautés et de la demande de vaccin contre le paludisme, et que les nouveaux contacts RTS,S/AS01_E offriraient de nouvelles opportunités de rattrapage des autres vaccins manquants du PEV, augmentant ainsi la couverture du PEV.

Tous les groupes ont également discuté des avantages de l'administration des trois doses de primovaccination seules lors des nouveaux contacts de vaccination. Les responsables du programme et les agents de santé ont apprécié le fait que cela rendrait le programme PEV plus continu et plus facile à retenir pour les soignants, les enfants venant presque tous les mois dès leur première année de vie. Les agents de santé ont ajouté qu'il y a beaucoup de vaccins du PEV dans les trois premiers mois de la vie, et qu'il est bénéfique d'ajouter RTS,S après une courte pause de cette période chargée. De nombreux soignants ont préféré recevoir le RTS,S/AS01_E seul lors des nouveaux

contacts, car ils craignaient que les effets secondaires s'aggravent lorsque plusieurs vaccins sont administrés ensemble. De plus, s'il est administré lors des nouveaux contacts, davantage de personnes sauront que leur enfant reçoit le vaccin contre le paludisme, plutôt que plusieurs « vaccins du PEV ». Les agents de santé préféreraient que les nouveaux vaccins soient administrés seuls afin de pouvoir surveiller plus facilement les effets secondaires.

Les participants ont souligné les difficultés à ajouter les nouveaux contacts du PEV, en particulier les doses de rappel. Pour les doses de primovaccination, les responsables du programme et les agents de santé ont déclaré qu'il serait difficile d'inciter les soignants à amener leurs enfants à la clinique pour les nouveaux contacts, car il y a déjà une perte de suivi importante dans le programme et beaucoup d'enfants ne viennent pas entre 3 et 9 mois, lorsqu'ils reviennent pour la vaccination contre la rougeole (MCV). Certains soignants et acteurs communautaires craignaient que les autres pensent que cela représente trop de contacts et de vaccins, étant donné les obstacles existants à la participation au PEV. Les participants ont également déclaré qu'il serait très difficile de faire revenir les enfants plus âgés pour la quatrième dose après le long intervalle qui sépare la troisième dose et que de nombreux soignants considèrent que le PEV se termine à l'âge de 9 mois. À ce moment-là, de nombreux soignants peuvent ne pas se souvenir de la nécessité de retourner à la clinique et peuvent avoir perdu leur carte de vaccination. Les participants ont suggéré que des activités supplémentaires seraient nécessaires pour établir les nouveaux contacts, en particulier pour la dose de rappel, y compris une sensibilisation et une mobilisation intensives avec une forte implication des bénévoles de la santé communautaire, des rappels systématiques, la recherche des personnes défaillantes, et éventuellement la fourniture d'autres motivations, comme des moustiquaires. Certains participants ont suggéré que, si possible, les doses de primovaccination soient administrées aux contacts existants et que l'âge de la dose de rappel soit abaissé, et qu'elles soient administrées en combinaison avec le MCV-2 à 15 mois. Les agents de santé ont également exprimé des inquiétudes quant à l'augmentation de leur charge de travail si cette stratégie est adoptée, y compris la réalisation d'activités supplémentaires nécessaires pour s'assurer que les soignants assistent aux contacts.

Stratégie 2 : CVM saisonnières

Un avantage majeur discuté par les participants était la capacité des CVM à atteindre une couverture élevée très rapidement ; les sites de vaccination plus accessibles et plus proches des communautés, ainsi que les mobilisations et communications intensives qui accompagnent les campagnes, étaient censés atteindre de nombreux enfants, y compris ceux qui ne participeraient pas au PEV. Les soignants et les acteurs communautaires ont expliqué que les communications intensives sont motivantes, ce qui entraîne une forte sensibilisation. Les soignants se sentiraient motivés et gagneraient en confiance en voyant d'autres personnes emmener leurs enfants à la campagne pour un nouveau vaccin. La couverture élevée, ainsi que la forte protection attendue des quatre doses de rappel saisonnières, se traduiraient par un effet protecteur visible du vaccin, maintenant une couverture élevée des doses ultérieures.

Malgré ces avantages, cette stratégie a suscité de grandes inquiétudes, notamment en ce qui concerne les ressources nécessaires et l'impact de l'organisation de trois campagnes annuelles de CVM, immédiatement avant quatre ou cinq campagnes mensuelles de CPS. Les responsables du programme ont considéré que les exigences importantes en matière de ressources financières et humaines pour les CVM constituaient un défi majeur, et ont rapporté que certains districts avaient déjà du mal à mobiliser des ressources pour organiser quatre campagnes mensuelles de CPS. En outre, les responsables de programmes nationaux ont évoqué la manière dont les campagnes devraient être financées par les partenaires et le fait qu'ils préféreraient ne pas être financièrement

dépendants de partenaires qui ne les soutiendraient pas indéfiniment. En outre, lorsque plusieurs partenaires soutiennent un programme dans différents domaines, comme c'est le cas pour la CPS, le programme manque de cohésion. En outre, les responsables du programme et les agents de santé ont exprimé des inquiétudes quant à la charge que ces sept ou huit mois intensifs de campagnes contre le paludisme feraient peser sur la charge de travail des agents de santé et des parents et sur le fonctionnement du système de santé au sens large. Les agents de santé ont noté que les centres de santé et les cliniques du PEV sont souvent vides pendant les jours de campagne. Cependant, les agents de santé ont suggéré que les impacts négatifs des campagnes pourraient être minimisés s'ils étaient bien organisés et si des agents de santé qualifiés supplémentaires étaient engagés. En outre, la plate-forme de la campagne pourrait être utilisée pour fournir d'autres interventions, comme le MCV-2.

Si les participants ont apprécié la valeur de l'administration du vaccin saisonnier, tous les groupes ont exprimé des inquiétudes quant à la possibilité pour les enfants de ne recevoir le vaccin qu'à un seul moment de l'année. Les participants n'ont pas apprécié que certains enfants doivent attendre d'avoir l'âge requis au moment de la campagne pour recevoir leur première dose, et que ceux qui n'avaient pas encore l'âge requis pour recevoir les doses de primovaccination, ou qui ont manqué la campagne, ne soient pas protégés pendant la saison de transmission, d'autant plus que le mois de juin est une période chargée pour le travail sur le terrain. Presque tous les responsables de programme et les agents de santé pensaient qu'une vaccination de rattrapage serait nécessaire, soit par le biais du programme PEV de routine et du dépistage avec orientation des enfants qui n'ont pas assisté à la campagne, soit par une distribution sur site fixe en même temps que la CPS, ce qui entraînerait des coûts supplémentaires et des difficultés opérationnelles.

Les responsables du programme et les agents de santé ont estimé qu'il serait difficile de déterminer l'âge auquel les enfants sont éligibles pour les doses de primovaccination, au cours de la CVM, et si les enfants ont reçu les doses de primovaccination nécessaires pour pouvoir recevoir une dose de rappel. Cela a été considéré comme un obstacle majeur car de nombreux soignants perdent ou n'apportent pas leurs cartes de vaccination ; les agents de santé sont très occupés pendant les CVM et n'ont pas le temps de vérifier les registres ; ils sont poussés par les soignants à vacciner les enfants inéligibles. Les responsables des programmes nationaux ont déclaré que cela était particulièrement difficile dans les zones où se trouvent des personnes déplacées à l'intérieur du pays, car elles n'ont souvent pas leur carte de vaccination et ne sont pas inscrites sur les registres.

Stratégie 3 : Systèmes de distribution basés sur l'âge et mixtes saisonniers

Cette stratégie a été considérée comme combinant les principaux avantages des deux stratégies décrites ci-dessus, en termes de calendrier de vaccination et de systèmes de distribution. Dans cette stratégie, les nourrissons reçoivent les doses de primovaccination au début de leur vie par le biais du PEV lorsqu'ils atteignent l'âge d'éligibilité. Les soignants apprécient de recevoir les doses de primovaccination via le PEV lorsque leurs enfants sont jeunes et qu'ils ont l'habitude de participer au PEV. Ensuite, les enfants reçoivent des rappels saisonniers efficaces, potentiellement jusqu'à l'âge de cinq ans, par l'intermédiaire des CVM, ce qui permet d'atteindre une couverture élevée pour ces doses. De nombreux soignants ont apprécié l'idée que les doses ultérieures soient administrées plus près de chez eux, par le biais de CVM bien connues, car il serait difficile d'emmener les enfants plus âgés à la clinique du PEV, car à ce stade, ils pourraient oublier que c'est nécessaire. En outre, de nombreuses mères ont des enfants plus jeunes à ce stade, et se concentrent davantage sur leur santé. Certains soignants ont également mentionné qu'il serait physiquement difficile d'emmener plusieurs enfants à la clinique du PEV.

Les autres avantages de cette stratégie étaient que les campagnes de rappel pouvaient être utilisées pour rattraper les enfants qui avaient manqué une partie ou la totalité des doses de primovaccination du PEV de routine mais qui étaient encore dans l'âge autorisé, augmentant ainsi la couverture de ces doses. De plus, pour les enfants qui manquent la campagne de rappel, il serait possible de fournir une vaccination de rattrapage, puisque le vaccin se trouve déjà dans les cliniques du PEV de routine pour être référé. Les responsables du programme ont suggéré que ces enfants puissent être identifiés en utilisant les registres avec l'aide des volontaires de santé communautaire, ou en vérifiant les cartes de vaccination lors de la distribution de CPS.

Le principal défi discuté pour cette stratégie était le besoin de ressources supplémentaires et la charge pour le système de santé d'ajouter ne serait-ce qu'une seule CVM annuelle, ce qui entraînerait 5 à 6 mois consécutifs de campagnes de lutte contre le paludisme chaque année. D'autres défis perçus par les agents de santé étaient que certains soignants seraient déroutés par le fait que le même vaccin soit administré à la fois par le PEV de routine et par la CVM et par la nécessité de se rendre aux deux pour des doses différentes.

Recommandations sur les stratégies 1-3 des IDIs

Alors que des défis et des avantages similaires ont été discutés par toutes les catégories de participants, les recommandations finales quant à la stratégie à utiliser pour délivrer le RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS, et la justification de cette décision, variaient entre les groupes de participants, y compris entre les différents niveaux de responsables de programmes (Tableau 2).

La majorité des responsables de programmes nationaux ont recommandé des systèmes de distribution mixtes en fonction de l'âge et de la saison (stratégie 3), car l'utilisation du PEV de routine pour les doses de primovaccination est durable et améliorerait la couverture du PEV, et une forte protection serait assurée par les doses de rappel saisonnières qui bénéficieraient d'une couverture élevée de la part des CVM. En outre, le rattrapage au niveau des CVM saisonniers augmenterait la couverture des doses de primovaccination. Les responsables du programme national ont estimé que la stratégie du PEV de routine (1) serait plus durable et moins chère, mais ils ne l'ont pas recommandée car elle offrirait une protection moindre du fait qu'elle ne serait pas saisonnière et qu'elle ne couvrirait que l'âge de deux ans. Malgré cela, la majorité des responsables de programmes régionaux et de district ont recommandé cette stratégie car elle s'intègre mieux au système actuel, et ils se sont inquiétés des pressions qu'une CVM annuelle (stratégie 3) ferait peser sur les établissements de santé communautaires. Les responsables de programme à tous les niveaux ont déclaré que la stratégie de la CVM (2) n'était pas réalisable en raison des coûts très élevés et de la charge sur le système de santé.

Les recommandations des agents de santé étaient plus divisées entre les stratégies. Cependant, la majorité recommandait le PEV de routine basé sur l'âge (1) en raison de la facilité et du faible coût d'utilisation du programme existant. La deuxième recommandation la plus fréquente était celle des systèmes de distribution mixtes par âge et par saison (3) pour des raisons similaires à celles des responsables de programme. Quelques agents de santé ont recommandé les CVM saisonnières (2) avec leur forte composante de communication et leur facilité d'accès pour les soignants plus ruraux, mais la majorité a trouvé cette stratégie moins acceptable en raison des coûts et de la charge de travail importants, et de la perturbation des activités de routine.

Certains responsables de programme et agents de santé ont également suggéré que les RTS,S/AS01_E soient d'abord dispensés par les CVM, puis totalement ou partiellement intégrés au PEV de routine. Cela suit un modèle commun d'introduction de vaccins au Mali et les fortes mobilisations et

communications qui seraient nécessaires pour que les CVM réussissent aideraient à sensibiliser et à faire accepter le nouveau vaccin, et à développer la couverture. Comme les CVM ne seraient employés que pendant un ou deux ans, la question de la durabilité ne se poserait pas, et certains participants ont préféré utiliser les campagnes de cette manière pour soutenir le programme de routine, plutôt que de les mettre en place comme des programmes parallèles.

La majorité des soignants et des parties prenantes de la communauté ont préféré la stratégie des systèmes de distribution mixtes basés sur l'âge et la saison (3) car les soignants apprécient la combinaison de la protection précoce et saisonnière, et sont habitués au PEV pour les jeunes enfants, les CVM étant un moyen plus facile d'accéder aux doses ultérieures. Certains participants ont recommandé la stratégie du PEV de routine (1) en raison de la facilité et de leur confiance dans le programme de routine. Seuls deux soignants ont recommandé la stratégie de CVM (2), mais ce groupe de participants n'a pas trouvé cette stratégie inacceptable, contrairement aux responsables du programme et aux agents de santé. Les soignants et les parties prenantes ont fréquemment déclaré qu'en dépit de leurs préférences, ils trouveraient l'une ou l'autre de ces stratégies acceptable en raison du fardeau du paludisme et de l'importance du vaccin antipaludique pour eux, mais ils ont souligné la nécessité d'une bonne communication et d'une bonne compréhension pour que ces stratégies fonctionnent.

Recommandations sur les stratégies 1-4 de l'atelier national

Stratégie 4 : PEV de routine basé sur l'âge et la saison

Au total, 15 acteurs ont participé à l'atelier national qui s'est tenu à Bamako le 29 juillet 2022, dont 6 représentants du PNL et du PEV national, 4 du PNL et du PEV de chacune des régions et districts étudiés et un chercheur en santé publique. Après avoir examiné les résultats de l'efficacité de l'essai sur cinq ans, les participants ont estimé que les quatre doses en fonction de l'âge (stratégie 1) ne cadraient pas bien avec les preuves montrant l'efficacité d'une stratégie saisonnière à sept doses, vaccinant les enfants jusqu'à cinq ans.

Dans l'ensemble, les participants à l'atelier ont recommandé d'utiliser le PEV de routine basé sur l'âge et la saison (stratégie 4) pour mettre en œuvre le vaccin. Cette décision a été prise en raison des problèmes de faisabilité que posent les CVM, et du désir d'utiliser les systèmes existants pour la distribution, afin de réduire les coûts et d'améliorer la durabilité. Ce point a été souligné par les participants au niveau des districts, qui ont déclaré qu'il y avait trop de campagnes dans leurs districts et qu'ils craignaient que les établissements de santé communautaires ne soient pas en mesure de faire face à une autre campagne. Cependant, les participants ont partagé leurs inquiétudes sur le fait que la faible mobilisation dans cette stratégie entraînerait une faible couverture, car les soignants devraient amener les enfants jusqu'à cinq ans chaque mois de juin, ce qui n'est pas aligné sur la stratégie actuelle du PEV de routine. Les participants ont suggéré que pour que cette stratégie soit efficace, la communication et la mobilisation sociale qui accompagnent habituellement une campagne pourraient être assurées parallèlement à la distribution des doses de rappel saisonnières au centre de santé, en tirant parti des bénévoles de la santé communautaire, des parties prenantes et des organisations déjà en place pour contribuer à cette distribution. Cependant, des ressources financières supplémentaires seraient nécessaires, et les partenaires devraient s'engager à soutenir les communications de routine. En outre, certains participants ont suggéré que, pendant les deux premières années précédant la mise en œuvre à grande échelle du RTS,S/AS01_E, des CVM pourraient être mis en œuvre dans certaines zones à forte charge de morbidité afin de susciter l'enthousiasme pour le vaccin et d'accroître l'accessibilité à l'introduction.

Tableau 2 : Stratégie d'exécution recommandée par chaque groupe de participants au cours des IDI et de l'atelier national, et justification de la recommandation

Principale stratégie* recommandée et justification de la recommandation		
Responsables de programmes nationaux	Stratégie 3 : systèmes de distribution basés sur l'âge et mixtes saisonniers	<ul style="list-style-type: none"> • Les doses de primovaccination dans le système de routine durable et RTS,S améliorent la couverture du PEV • ↑ des doses de rappel saisonniers efficaces avec ↑ couverture des campagnes • Des campagnes pour atteindre ceux qui ont manqué le PEV
Responsables de programmes régionaux et de district	Stratégie 1 : PEV de routine basé sur l'âge	<ul style="list-style-type: none"> • S'intègre au système actuel et donc moins cher • Moins de charge pour le système de santé • Moins de dépendance à l'égard des partenaires • Plus durable
Agents de santé	Stratégie 1 : PEV de routine basé sur l'âge	<ul style="list-style-type: none"> • Plus facile que le programme existant • Les agents de santé/soignants y sont déjà habitués • Moins cher
Soignants et acteurs communautaires	Stratégie 3 : systèmes de distribution basés sur l'âge et mixtes saisonniers	<ul style="list-style-type: none"> • Protection précoce lorsque vous êtes habitués au PEV • Protection saisonnière annuelle par des doses de rappel lorsque les enfants sont plus âgés • Campagnes de porte-à-porte et plus faciles pour les enfants plus âgés
Atelier national*	Stratégie 4 : PEV de routine basé sur l'âge et la saison	<ul style="list-style-type: none"> • S'intègre dans le système actuel = moins cher et ↑ durable • ↑ Des doses de rappel saisonnières efficaces

* Stratégie 4 : le PEV de routine basé sur l'âge et la saison n'a été inclus dans les discussions que lors de l'atelier national, après les IDI. Au cours des IDI, seules les stratégies 1, 2 et 3 ont été envisagées.

DISCUSSION

Cette étude a identifié quatre stratégies pour l'administration du RTS,S/AS01_E en même temps que la CPS dans les zones de paludisme saisonnier, définissant la stratégie d'administration comme le calendrier vaccinal du RTS,S/AS01_E et le(s) système(s) de distribution utilisé(s) pour l'administrer. Dans l'ensemble, les participants aux entretiens et à l'atelier national ont préféré le calendrier de vaccination des stratégies 3 et 4, avec les trois premières doses de primovaccination administrées selon un calendrier basé sur l'âge au cours de la première année de vie, et des doses de rappel annuelles saisonnières. Cela s'explique par le fait que, contrairement aux deux autres calendriers de vaccination, les enfants sont à la fois protégés très tôt dans leur vie et reçoivent une protection saisonnière annuelle après l'âge de deux ou trois ans, comme le ferait la stratégie 1 (8). Cependant, la manière dont ces doses de rappel saisonnières devraient être administrées a fait l'objet de

discordances et de discussions, car elles ne s'inscrivent pas dans la stratégie actuelle du PEV, tant en termes de saisonnalité que de groupe d'âge cible.

En dépit de la couverture élevée prévue par les campagnes, les participants à cette étude avaient de grandes inquiétudes quant aux ressources nécessaires et à la charge que l'ajout de CVM annuelles contre le paludisme saisonnier aurait sur le système de santé dans son ensemble. Plusieurs études antérieures ont souligné les effets négatifs que les campagnes de masse peuvent avoir sur les systèmes de santé de routine, en particulier au niveau du district, notamment la motivation financière des agents de santé à travailler sur la campagne plutôt que sur les activités de routine, l'absence d'agents de santé dans les centres de santé et la réduction ou l'interruption des services de routine pendant les campagnes (16–21). Les participants ont insisté sur ce point dans le contexte plus large du Mali, où de nombreuses campagnes de masse sont menées régulièrement, notamment la CPS, la semaine de la nutrition, les médicaments anthelminthiques, la distribution de moustiquaires et les CVM réactives et d'introduction. Bien que l'unique CVM annuelle dans le cadre de la stratégie de systèmes de distribution mixtes en fonction de l'âge et de la saison (stratégie 3) ait été considérée comme plus réalisable que les trois CVM annuelles (stratégie 2), cela se traduirait tout de même par 5 à 6 mois consécutifs de campagnes de lutte contre le paludisme chaque année, ce qui était préoccupant, en particulier pour les participants au niveau des districts. Cette charge de travail associée aux campagnes, en particulier au niveau du district, se reflète dans les résultats, où les responsables de programme de niveau inférieur et les agents de santé ne recommandent pas, dans l'ensemble, les stratégies utilisant les CVM.

En raison des impacts des CVM sur le système de santé, et de la perception de la non-durabilité de ces impacts, ainsi que des coûts élevés et de la nécessité d'un financement par les partenaires, cette étude a révélé un désir général d'intégrer pleinement la fourniture de RTS,S/AS01_E dans le système du PEV de routine. Les participants à tous les niveaux ont estimé que le programme du PEV de routine était un système de distribution plus réalisable et plus durable, déjà connu des communautés et auquel elles faisaient confiance. Cela a conduit à la création d'une quatrième stratégie au cours de l'étude, le PEV de routine basé sur l'âge et les saisons (stratégie 4), avec les trois doses de primovaccination basées sur l'âge et les doses de rappel saisonnières toutes délivrées dans les cliniques du PEV de routine.

Il y avait des inquiétudes quant à la couverture que la stratégie 4 permettrait d'atteindre. Actuellement, tous les vaccins du PEV sont administrés toute l'année dans les cliniques selon un calendrier basé sur l'âge, en vaccinant les enfants jusqu'à 23 mois, le dernier vaccin (MCV-2) étant prévu à l'âge de 15 mois. En revanche, cette stratégie obligerait tous les enfants de moins de cinq ans à se rendre au centre de vaccination du PEV à un moment donné de l'année, avant la saison de transmission du paludisme. Historiquement, les programmes du PEV se sont concentrés sur les enfants de moins de 12 mois, le MCV-2 ayant été récemment introduit comme l'un des premiers vaccins infantiles administrés au-delà de cet âge. Le MCV-2 a connu des couvertures nettement inférieures à celles du MCV-1, en partie à cause de l'idée persistante que le PEV s'arrête après la petite enfance, et de la formation insuffisante des agents de santé, ce qui a entraîné des problèmes d'attitude et de connaissance du PEV au cours de la deuxième année de vie (22,23). La couverture du MCV-2 au Mali est estimée à 33 % (10).

Des interventions de soutien sont nécessaires pour atteindre une couverture élevée de RTS,S/AS01_E au-delà des trois premières doses de primovaccination dans le PEV de routine. Diverses interventions visant à améliorer les vaccinations infantiles de routine ont été testées, y compris des interventions ciblant la communication et la mobilisation, le rappel, les incitations et les stratégies dirigées par les prestataires (24,25). Cependant, si nombre de ces stratégies ont été suggérées pour

améliorer la couverture vaccinale, en particulier au cours de la deuxième année de vie, à notre connaissance, aucune n'a été formellement évaluée ni les contextes dans lesquels elles sont efficaces déterminés (22,23,25–27).

Les participants à cette étude ont suggéré que, dans le contexte malien où le paludisme est très répandu et où la confiance et la demande en vaccins du PEV sont élevées, mais où il n'y a pas d'expérience de la vaccination saisonnière de routine et de la vaccination au-delà de l'âge de 15 mois, les interventions les plus efficaces seraient celles impliquant : des communications et des sensibilisations intensives pour s'assurer que les communautés connaissent et comprennent le nouveau vaccin et la manière de le recevoir ; des rappels aux soignants concernant les doses à venir ; le suivi des enfants qui ne vont pas à l'école ; la formation et la supervision des agents de santé. Une possibilité pour les rappels et le traçage des enfants défaillants serait d'introduire un système de rappel électronique, envoyant des rappels pour les contacts vaccinaux à venir et manqués, qui a montré un certain succès dans de petites études pilotes en Afrique sub-saharienne (28). Dans les zones où le niveau d'alphabétisation est faible, il est possible d'utiliser des SMS vocaux ou des appels téléphoniques (29). Ce système pourrait être associé à un registre électronique de vaccination pour suivre la réception des doses de vaccin au niveau individuel, ce qui permettrait également de surmonter les difficultés prévues dans cette étude en ce qui concerne la conservation des cartes de vaccination et l'évaluation de l'éligibilité aux doses de rappel (30).

Les participants à cette étude ont souligné que les bénévoles de la santé communautaire, qui sont proches des communautés et en qui elles ont confiance, devraient jouer un rôle clé dans la mise en œuvre d'interventions de soutien, notamment en sensibilisant les soignants aux vaccinations à venir et en recherchant et en orientant les enfants qui ne se présentent pas aux vaccinations. Les participants ont noté que si ces travailleurs ont des rôles essentiels, leur participation aux activités de santé de routine a été négligée et sous-financée. Au Kenya, les agents de santé communautaires ont joué un rôle important dans l'augmentation de la couverture vaccinale en recherchant les enfants et en s'assurant qu'ils ne manquent pas ou ne retardent pas leurs vaccinations (31). Les participants ont également suggéré que les distributeurs communautaires de CPS, qui font du porte-à-porte pendant la saison des pluies, pourraient examiner les cartes de vaccination des enfants et transmettre des messages sur le RTS,S/AS01_E et l'orientation vers la clinique du PEV pour les enfants qui n'ont pas reçu leur dose de rappel au cours du mois précédent. L'orientation et les messages sur les RTS,S/AS01_E pendant les contacts de CPS, et vice versa, pourraient faciliter l'intégration des deux programmes et la compréhension de la nécessité des deux interventions. Il sera important de considérer et d'évaluer l'effet que le RTS,S/AS01_E a sur les perceptions et la couverture de CPS, et comment cela est influencé par la manière dont il est administré.

Le principal avantage des CVM discuté par tous les niveaux de cette étude est la forte composante de communication et de mobilisation normalement absente du PEV de routine, qui se traduit par une forte sensibilisation et motivation, et une couverture élevée. Étant donné la nécessité pour les soignants d'amener leurs enfants plus âgés au PEV à un moment précis de l'année dans la stratégie recommandée pour le PEV de routine en fonction de l'âge et des saisons, les participants à l'atelier ont suggéré que la communication et la mobilisation sociale accompagnant habituellement une campagne pourraient être assurées parallèlement à la distribution des doses de rappel saisonnières au centre de santé, assurée par les agents de santé communautaires et d'autres groupes communautaires importants. Cependant, un obstacle à cette démarche serait la volonté des partenaires de soutenir le renforcement des communications et des programmes de routine.

Les participants à cette étude ont également soulevé certains problèmes liés à la distribution des trois doses de primovaccination dans le cadre du programme PEV. On a supposé qu'il était facile

d'intégrer de nouveaux vaccins ou d'autres interventions dans les contacts PEV existants, mais cette étude a soulevé des inquiétudes quant à l'ajout de trois nouvelles doses dans un calendrier PEV de plus en plus chargé. Alors que les soignants de cette étude préféraient souvent que le RTS,S/AS01_E soit administré seul lors des nouveaux contacts, en raison de préoccupations concernant les effets secondaires et la visibilité accrue du vaccin, des défis importants ont été soulevés quant à l'ajout de nouveaux contacts dans le calendrier, et une fois encore, des interventions de soutien axées sur la communication, la mobilisation, les rappels et le rappel ont été suggérées comme étant nécessaires pour que les soignants se rendent à ces nouveaux contacts. En outre, les enseignements tirés de l'étude pilote RTS,S/AS01_E suggèrent que des directives clairement définies et une formation et une supervision solides sont nécessaires pour que les agents de santé puissent mettre en œuvre les nouveaux calendriers vaccinaux, en particulier en ce qui concerne l'éligibilité en fonction de l'âge et ce qui se passe lorsque les enfants ne viennent pas à l'heure prévue (32).

Bien qu'une évaluation réaliste complète n'ait pas été entreprise, la collecte de données qualitatives dans cette étude a permis d'ajouter des approches réalistes au questionnement (6). L'utilisation des configurations de CMO à la fin de l'entretien a été précieuse pour fournir une explication directe et explicite des contextes et mécanismes spécifiques conduisant aux recommandations des participants pour les stratégies de distribution. Par exemple, les agents de santé ont discuté de l'avantage d'être rémunérés pour les campagnes lors des entretiens. Cependant, lorsque cette question a été posée à l'aide d'un CMO, il est apparu clairement que si la compensation motivait les agents de santé dans une certaine mesure, elle ne les incitait pas à distribuer les RTS,S/AS01_E par le biais des CVM en raison de leur charge de travail accrue et de la facilité perçue de la distribution par le PEV. De plus, l'inclusion explicite de questions sur le contexte dans les entretiens a permis de centrer le contexte dans lequel l'administration de RTS,S/AS01_E était envisagée. Par exemple, ces questions ont permis d'établir la perception du succès et de la confiance dans le programme du PEV au Mali, et donc en partie pourquoi les participants considéraient l'introduction du vaccin dans le PEV de routine comme une option plus facile.

Les stratégies d'administration identifiées dans cette étude s'appliquent au-delà du Mali et peuvent être utilisées pour d'autres pays ayant une transmission saisonnière du paludisme. Chaque pays devrait adapter l'administration du vaccin antipaludique à son contexte spécifique, y compris en termes de profil de transmission du paludisme et de saisonnalité, ainsi qu'aux forces de ses systèmes de distribution, en particulier son programme PEV, y compris dans les zones d'insécurité. Lorsque la saisonnalité du paludisme varie, certains pays peuvent choisir de varier la stratégie de distribution utilisée dans le pays. Par exemple, le Ghana fournit actuellement le vaccin RTS,S/AS01_E dans les parties du pays où la transmission est pérenne en utilisant la stratégie 1, mais s'il est étendu dans le pays, il pourrait choisir de fournir des doses de rappel saisonnières du vaccin dans les parties du pays où le paludisme est fortement saisonnier (4,27). De plus, bien que cette étude se soit concentrée sur l'administration du vaccin RTS,S/AS01_E, les stratégies de distribution identifiées sont applicables à tout vaccin antipaludique ayant des âges cibles similaires et une efficacité qui diminue avec le temps (nécessitant donc des rappels réguliers), comme le vaccin R21 (33).

Bien que les stratégies de distribution et la définition de ce qu'est une stratégie d'administration du RTS,S/AS01_E avec la CPS soient généralisables au-delà du Mali, les défis et avantages perçus des stratégies et les recommandations faites dans cette étude sont spécifiques au Mali. Cette étude a inclus un large éventail de répondants, mais les gardiens/tuteurs, les agents de santé et les responsables de programme de district n'ont été interrogés que dans deux districts, et donc les perceptions des stratégies de ces groupes étaient spécifiques au contexte de leurs districts. Par exemple, les deux districts sont semi-ruraux, et les gardiens/tuteurs et les agents de santé des

communautés reculées ou urbaines peuvent avoir des perspectives différentes sur les stratégies de distribution. Cependant, l'inclusion des responsables de programmes nationaux et régionaux a permis d'élargir l'applicabilité de ces stratégies. Ils ont soulevé des points plus larges, comme la manière dont les zones d'instabilité et de faiblesse du PEV peuvent affecter le succès des stratégies de distribution. En outre, les responsables de programmes nationaux, régionaux et de district se sont accordés sur les défis et les avantages de chaque stratégie. Une autre limite est que la stratégie 4 n'a été développée qu'après les entretiens, donc bien qu'elle ait été discutée lors de l'atelier national, elle n'a pas été abordée lors des entretiens. Cette étude était également limitée par sa nature prospective, et les recommandations des participants étaient préliminaires et basées sur les données actuellement disponibles au moment de l'étude (novembre 2021 - juillet 2022). Cela ne comprend pas les preuves de l'efficacité relative de chaque stratégie, il est possible que les recommandations des participants diffèrent en présence de telles preuves. Les décisions ultérieures sur la manière d'administrer le vaccin RTS,S/AS01_E au Mali et dans d'autres pays devront prendre en compte d'autres considérations, notamment : l'efficacité modélisée des différentes stratégies d'administration dans des zones d'intensités différentes de paludisme saisonnier ; le rapport coût-efficacité comparatif des stratégies, en particulier pour le choix entre les stratégies 3 et 4 ; le nombre de doses de vaccin nécessaires et disponibles ; et le soutien financier et technique disponible pour les pays.

CONCLUSIONS

Quatre stratégies pour l'administration du vaccin RTS,S/AS01_E parallèlement à la CPS dans les pays où la transmission du paludisme est saisonnière ont été présentées. Les considérations clés dans le développement des stratégies d'administration du vaccin contre le paludisme saisonnier ont été soulignées, ainsi que les recommandations pour le Mali où la stratégie préférée était une combinaison de doses de primovaccination basées sur l'âge suivies de doses de rappel saisonnières, toutes administrées par le biais du programme PEV de routine. Des interventions de soutien sont nécessaires pour assurer le succès de la vaccination RTS,S/AS01_E, étant donné la nature nouvelle et la complexité de l'administration de doses de vaccin de manière saisonnière et à un groupe d'âge élargi. Il est nécessaire de poursuivre la recherche et l'évaluation de la mise en œuvre de ces nouvelles stratégies, notamment en ce qui concerne les interventions de soutien nécessaires pour en accroître l'efficacité.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les responsables de programmes, les agents de santé, les gardiens/tuteurs d'enfants et les leaders communautaires qui ont participé à cette étude. Nous tenons également à remercier le PEV et le PNLP au Mali, en particulier le Dr Ibrahima Diarra, Bani Diaby, Aboubacar Traoré, le Dr Idrissa Cissé, le Dr Mamadou H Magassa et Vincent Sanogo, pour leur soutien à cette étude et leurs commentaires sur la conception de l'étude et tout au long de l'étude. Nous remercions également la Direction Régionale de la Santé de Koulikoro et Sikasso et les Districts Sanitaires de Bougouni et de Ouesselbouyou pour leur soutien à cette étude. Nous remercions les agents de collecte de données, les transcripteurs et les traducteurs, ainsi que Karen Slater pour son soutien à l'étude. Aucun patient n'a été impliqué dans cette étude.

Contributions

JG, HD, JW, ST ont élaboré la première version du protocole de l'étude et du matériel de l'étude, avec le soutien de AD, IS, BG et DC. ST et FK ont réalisé la collecte des données, avec le soutien de

HD. L'analyse des données a été réalisée par JG, ST, JM, HD, JW. JG, JW et HD ont rédigé le manuscrit. Tous les auteurs ont contribué à la révision du manuscrit et ont approuvé la version finale.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.

Financement

L'étude a été financée par PATH MVI, subvention n° 18269 et le UK Joint Global Health Trials (Department of Health and Social Care, the Foreign, Commonwealth & Development Office, the Global Challenges Research Fund, the Medical Research Council and Wellcome Trust. La bourse financée par le Royaume-Uni fait partie du programme EDCTP2 soutenu par l'Union européenne (subvention n° MR/P006876/1). MR/P006876/1).

Approbation éthique et consentement à la participation

L'approbation éthique de l'étude a été obtenue auprès du comité d'éthique de la Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontologie de l'Université de Bamako, au Mali, et du comité d'éthique de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, au Royaume-Uni. Tous les participants à l'entretien ont donné leur consentement éclairé par écrit.

Déclaration sur la disponibilité des données

Les parties des ensembles de données utilisés et/ou analysés sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable. Les fichiers de transcription des responsables de programme ne seront pas partagés dans leur intégralité car les participants sont potentiellement identifiables par une personne familière du contexte en raison de la description de leurs rôles au sein des programmes de vaccination et de lutte contre le paludisme, et de la manière dont leurs rôles influencent leurs réponses sur l'administration du vaccin.

References

1. ACCESS-SMC Partnership. Effectiveness of seasonal malaria chemoprevention at scale in west and central Africa: an observational study. *The Lancet*. 2020;396(10265):1829–40.
2. World Health Organization. World malaria report 2021. Geneva; 2021.
3. Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, et al. Effect of Adding Azithromycin to Seasonal Malaria Chemoprevention. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(23):2197–206.
4. World Health Organization. Full Evidence Report on the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine. 2021.
5. World Health Organization. Malaria: The malaria vaccine implementation programme (MVIP) [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
6. Manzano A. The craft of interviewing in realist evaluation. *Evaluation*. 2016;22(3):342–60.

7. Pawson R, Tilley N. Realistic Evaluation. London: SAGE Publications Ltd; 1997.
8. Dicko A, Ouedraogo JB, Zongo I, et al. Protection against seasonal malaria for five years with vaccination and chemoprevention. 2023 [Unpublished manuscript].
9. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *N Engl J Med*. 2021;385:1005–1017.
10. World Health Organization. WHO Immunization Data portal- Mali [Internet]. [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://immunizationdata.who.int/pages/profiles/mli.html>
11. de Silva MJ, Breuer E, Lee L, et al. Theory of Change: A theory-driven approach to enhance the Medical Research Council's framework for complex interventions. *Trials*. 2014;15(1):1–13.
12. World Health Organization. Everybody's business – strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. 2007.
13. Rogers E. Diffusion of innovations. 5th ed. New York: Free Press; 2005.
14. Bowen DJ, Kreuter M, Spring B, et al. How We Design Feasibility Studies. Vol. *American Journal of Preventive Medicine*. 2009;36:452–7.
15. Gale NK, Heath G, Cameron E, et al. Using the framework method for the analysis of qualitative data in multi-disciplinary health research. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13(1):1–8.
16. Dietz V, Cutts F. The Use of Mass Campaigns in the Expanded Program on Immunization: A Review of Reported Advantages and Disadvantages. *Int J Health Serv*. 1997;27(4):767–90.
17. Chakrabarti A, Grépin KA, Helleringer S. The impact of supplementary immunization activities on routine vaccination coverage: An instrumental variable analysis in five low-income countries. *PLoS One*. 2019;14(2).
18. Cavalli A, Bamba SI, Traore MN, et al. Interactions between Global Health Initiatives and country health systems: the case of a neglected tropical diseases control program in Mali. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(8).
19. Mounier-Jack S, Edengue JM, Lagarde M, et al. One year of campaigns in Cameroon: effects on routine health services. *Health Policy Plan*. 2016;31(9):1225.
20. Mounier-Jack S, Burchett HED, Griffiths UK, et al. Meningococcal vaccine introduction in Mali through mass campaigns and its impact on the health system. *Glob Health Sci Pract*. 2014;2(1):117–29.
21. Coulibaly Y, Cavalli A, van Dormael M, et al. Programme activities: a major burden for district health systems? *Trop Med & Int Health*. 2008;13(12):1430–2.
22. Masresha B, Luce R, Okeibunor J, et al. Introduction of The Second Dose of Measles Containing Vaccine in The Childhood Vaccination Programs Within The WHO Africa Region -Lessons Learnt. *J Immunol Sci*. 2018;2:113–21.
23. World Health Organization. Establishing and strengthening immunization in the second year of life Practices for vaccination beyond infancy. 2018.
24. Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, et al. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016;7(7).

25. Omoniyi OS, Williams I. Realist synthesis of the international theory and evidence on strategies to improve childhood vaccination in low-and middle-income countries: Developing strategies for the nigerian healthcare system. *Int J Health Policy Manag.* 2020;9(7):274–85.
26. Nyaku M, Wardle M, Eng J vanden, et al. Immunization delivery in the second year of life in Ghana: the need for a multi-faceted approach. *Pan Afr Med J.* 2017;27:4.
27. Grant J, Gyan T, Agbokey F, et al. Challenges and lessons learned during the planning and early implementation of the RTS,S/AS01E malaria vaccine in three regions of Ghana: a qualitative study. *Malar J.* 2022;21(1).
28. Eze P, Lawani LO, Acharya Y. Short message service (SMS) reminders for childhood immunisation in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health.* 2021;6(7).
29. Diallo O, Schlumberger M, Sanou C, et al. Recours aux SMS pour convoquer les mères aux séances de vaccination à Bobo-Dioulasso. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique.* 2012;105(4):291–5.
30. Namageyo-Funa A, Samuel A, Bloland P, et al. Considerations for the development and implementation of electronic immunization registries in africa. *Pan Afr Med J.* 2018;30.
31. Nzioki JM, Ouma J, Ombaka JH, et al. Community health worker interventions are key to optimal infant immunization coverage, evidence from a pretest-posttest experiment in Mwingi, Kenya. *Pan Afr M J.* 2017;28.
32. World Health Organization. Learning lessons from the pilots: overcoming knowledge gaps around the malaria vaccine schedule in support of vaccine uptake [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/learning-lessons-from-the-pilots--overcoming-knowledge-gaps-around-the-malaria-vaccine-schedule-in-support-of-vaccine-uptake>
33. Dattoo MS, Natama HM, Somé A, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(12):1728–36.