

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### La lutte prophylactique contre le paludisme en Afrique subsaharienne en 2022

LAHAUT, Vincent

*Award date:*  
2023

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# La lutte prophylactique contre le paludisme en Afrique subsaharienne en 2022

Quels sont la place et les limites du vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub> dans la lutte prophylactique contre le paludisme ?

Auteur : Vincent Lahaut

Promoteur : Jean Cyr Yombi

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Sciences pharmaceutiques, à finalité spécialisée



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers l'ensemble des professeurs, assistants, techniciens et employés de l'Université de Namur ainsi que de l'Université catholique de Louvain qui m'ont encadré tout au long des mes années académiques et sans qui les portes menant au noble métier de pharmacien seraient restées fermées.

Merci à mon promoteur, le professeur Jean Cyr Yombi pour le temps qu'il m'a accordé et pour ses remarques qui m'ont aidé à rédiger ce travail.

Je remercie également mes chers parents ainsi que mes soeurs qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Merci pour leur soutien, leurs encouragements et pour leur relecture attentive. Un remerciement spécial à Adriane Watrisse pour son soutien inconditionnel et pour m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

Enfin, je remercie également mes amis et tous ceux qui m'ont apporté conseil durant mes années d'études.

## **Méthodologie**

Pour la partie relative au contexte général du mémoire et pour la partie concernant les traitements actuels contre le paludisme, les principales informations ont été recueillies dans des ouvrages de référence disponibles à la bibliothèque de l'UNamur et/ou de l'Université catholique de Louvain, sur des sites d'organismes reconnus en matière de pathologies tropicales, tels l'OMS et le CDC ainsi que dans la base de données DrugBank.

Pour le coeur du travail qui concerne les moyens prophylactiques utilisés dans la lutte antipaludique, la recherche s'est avant tout basée sur les essais cliniques les plus aboutis des vaccins. Afin d'obtenir le point de vue le plus objectif possible, la recherche s'est aussi fondée sur des articles d'auteurs indépendants disponibles dans des bases de données comme Pubmed ou ScienceDirect en utilisant des MeSH tels que Plasmodium falciparum vaccine, RTS'S/AS01E, Mosquirix, malaria vaccine, R21/Matrix-M, etc. La recherche a ensuite été approfondie grâce aux sources citées par ces mêmes études. Le rapport annuel de l'OMS sur le paludisme dans le monde a également servi de support pour la réalisation de ce travail.

Afin de n'obtenir que les articles les plus récents, les années de publication ont été filtrées autant que possible durant les recherches.

# Table des matières

<b>1 Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Contexte général .....</b>	<b>8</b>
2.1 Cycle de vie du Plasmodium .....	8
2.2 Épidémiologie du paludisme .....	10
2.3 Pathogénie et diagnostic .....	13
<b>3 Médicaments utilisés dans la prise en charge du paludisme .....</b>	<b>16</b>
<b>4 Mesures prophylactiques classiques .....</b>	<b>22</b>
4.1 Lutte anti-vectorielle .....	22
4.1.1 Répulsifs cutanés .....	22
4.1.2 Moustiquaires imprégnées d'insecticides .....	24
4.1.3 Aspersion intra-domicile d'insecticides à effet rémanent .....	25
4.1.4 Vêtements imprégnés d'insecticides .....	26
4.1.5 Autres .....	26
4.2 Chimio prophylaxie .....	27
<b>5 La vaccination .....</b>	<b>29</b>
5.1 Vaccin RTS,S/AS01E .....	29
5.1.1 Posologie, mode d'administration et conservation .....	31
5.1.2 Contre-indications et effets indésirables .....	32
5.1.3 Efficacité et immunogénicité .....	33
5.1.4 Limites du vaccin RTS,S/AS01E .....	36
5.1.5 Pistes à explorer pour améliorer le vaccin RTS,S/AS01E .....	39
5.2 Vaccins en cours d'étude .....	40
5.2.1 Vaccin PfSPZ .....	40
5.2.2 Vaccin R21/Matrix-M .....	41
5.3 Association vaccin-chimio prévention .....	42
<b>6 Conclusion .....</b>	<b>46</b>
<b>7 Bibliographie .....</b>	<b>48</b>
<b>8 Annexes .....</b>	<b>52</b>

## Liste des abréviations

<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>TDR</b>	Test Diagnostic Rapide
<b>TAAN</b>	Test d'Amplification des Acides Nucléiques
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>SE-E</b>	Schizonticide Endo-Erythrocytaire
<b>SIH</b>	Schizonticide Intra Hépatique
<b>Cp</b>	Comprimé
<b>DHA</b>	DiHydroArtémisinine
<b>MII</b>	Moustiquaire Imprégnée d'Insecticide
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>MILD</b>	Moustiquaire Imprégné d'Insecticide à Longue Durée
<b>PBO</b>	Butoxyde de Pipéronyle
<b>PIH</b>	Pulvérisation d'Insecticides à effet rémanent à l'intérieur des Habitations
<b>DDT</b>	DichoroDiphénylTrichloroéthane
<b>SP</b>	Sulfadoxine-Pyriméthamine
<b>AQ</b>	Amodiaquine
<b>EMA</b>	Agence Européenne des Médicaments
<b>CSP</b>	Proteine Circumsporozoïte
<b>GSK</b>	GlaxoSmithKline
<b>WRAIR</b>	Walter Reed Army Institute of Research
<b>MLP</b>	3-O-désacyl-40-monophosphoryl lipid A
<b>QS-21</b>	Quillaja saponaria Molina 21
<b>DOPC</b>	Dioléoyl phosphatidylcholine
<b>USD</b>	United States Dollar
<b>DALY</b>	Disability-adjusted life years
<b>PATH</b>	Program for Appropriate Technology in Health
<b>GAVI</b>	Global Alliance for Vaccines and Immunization
<b>UNICEF</b>	Le Fonds des Nations unies pour l'enfance
<b>EPI</b>	Essential Programme on Immunization

# 1 Introduction

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre *Plasmodium* et est transmise à l'Homme par le biais de l'anophèle femelle. Elle provoque frissons, transpiration et fièvre de gravité variable pouvant amener à la mort du sujet infecté. Particulièrement présent dans les régions proches de l'équateur, le *Plasmodium* compte cinq grandes espèces contaminant l'Homme dont la plus pernicieuse est le *Plasmodium falciparum*. Cette parasitose est l'une des maladies les plus prévalentes et meurtrières dans le monde. En 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçait que plus de la moitié de la population mondiale était exposée au paludisme et qu'environ 241 millions de cas dont 627 000 décès avaient été recensés. L'OMS estime que 95 % des cas et 96 % des décès sont enregistrés en Afrique saharienne et subsaharienne faisant de cette partie du monde la plus touchée par la maladie.

La lutte contre le paludisme est avant tout prophylactique. Dans un premier temps, elle vise à éviter le contact entre le vecteur de la maladie et son hôte en utilisant des mesures non-pharmacologiques tels les moustiquaires ou les insecticides. Dans un second temps, elle vise à ralentir le développement du *Plasmodium* ou à l'éliminer définitivement du corps de l'infecté en ayant recours à la chimioprévention. Cependant, malgré les efforts continus pour lutter contre le fléau du paludisme, le nombre de cas recensés stagne depuis 2015, et augmente même à nouveau. Ainsi, l'attention est désormais portée sur la vaccination et plus particulièrement sur le nouveau vaccin antipaludique RTS,S/AS01<sub>E</sub>, récemment recommandé par l'OMS.

Les objectifs de ce mémoire sont d'évaluer l'évolution de la maladie dans le monde et principalement en Afrique Subsaharienne, de répertorier les mesures non-pharmacologiques et les médicaments utilisés en prévention du paludisme, de présenter et d'évaluer le vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub> et de s'intéresser à la place que peut occuper cette nouvelle arme dans l'arsenal thérapeutique contre le paludisme.



## 2 Contexte général

### 2.1 Cycle de vie du *Plasmodium*

Le cycle de vie du *Plasmodium* se déroule dans deux hôtes différents et peut se diviser en trois phases (cf. **Figure 1**). Chez l'Homme, seul réservoir du parasite, se déroule le cycle reproductif asexué pré-érythrocytaire et érythrocytaire tandis que le cycle de reproduction sexuée se passe chez le moustique femelle du genre *Anopheles*, hôte vecteur.

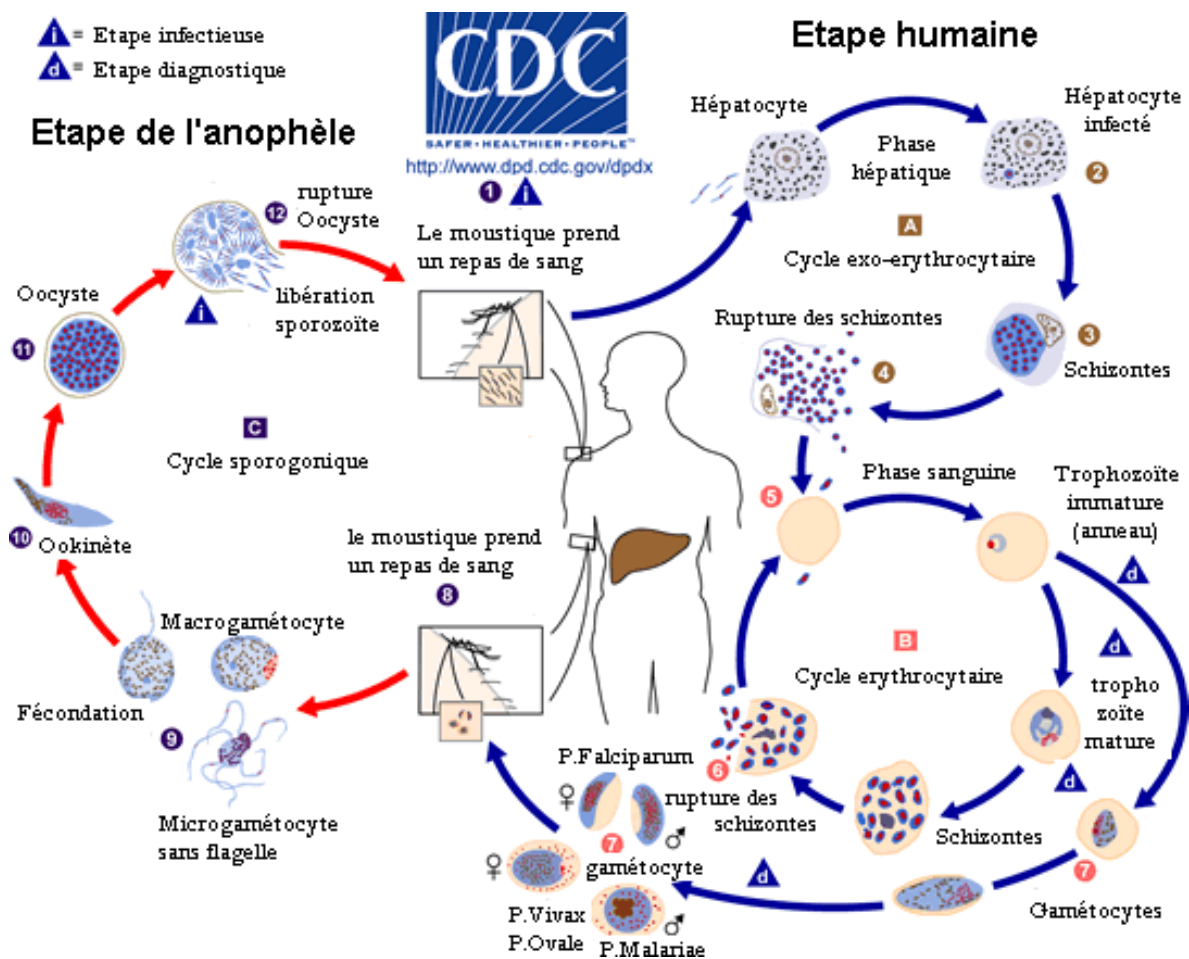


Figure 1 : Cycle de vie du Plasmodium (CDC, 2020)

L'infection de l'Homme commence lorsque l'anophèle infecté inocule le parasite, sous forme de sporozoïte contenu dans ses glandes salivaires, lors du repas sanguin. Les sporozoïtes gagnent rapidement les hépatocytes où ils s'y logent pour commencer le cycle de reproduction asexué pré-érythrocytaire ou schizogonie. Les sporozoïtes prennent alors le nom de cryptozoïtes. Ils grossissent et leurs noyaux se divisent pour donner des cellules multinuclées volumineuses, les schizontes.

Cette phase d'environ une semaine s'achève par l'éclatement des schizontes mûrs, libérant des milliers de mérozoïtes et de l'hémozoïne dans la circulation sanguine et amorçant ainsi les premières schizogonies érythrocytaires (FARRAR, 2014).

Lors du cycle asexué érythrocytaire ou schizogonie érythrocytaire, les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges par endocytose et y évoluent en trophozoïtes sous forme d'une petite structure en anneau. À ce stade, les trophozoïtes grossissent et leurs noyaux se divisent pour devenir des schizontes qui finissent par éclater, relarguant ainsi d'autres mérozoïtes dans le sang et perpétuant le cycle après avoir pénétré une nouvelle hématie. C'est la libération des mérozoïtes qui est responsable de la fièvre typique du paludisme et celle-ci peut évoluer de différentes manières en fonction de l'espèce de *Plasmodium* incriminée (cf. **Point 2.3**). Environ 2 % des trophozoïtes au stade d'anneau peuvent également subir un processus de différenciation, aboutissant à la formation de gamétocytes mâles et femelles, prémisses du cycle de reproduction sexuée (GENTILINI, 2012; MARIJON, 2020).

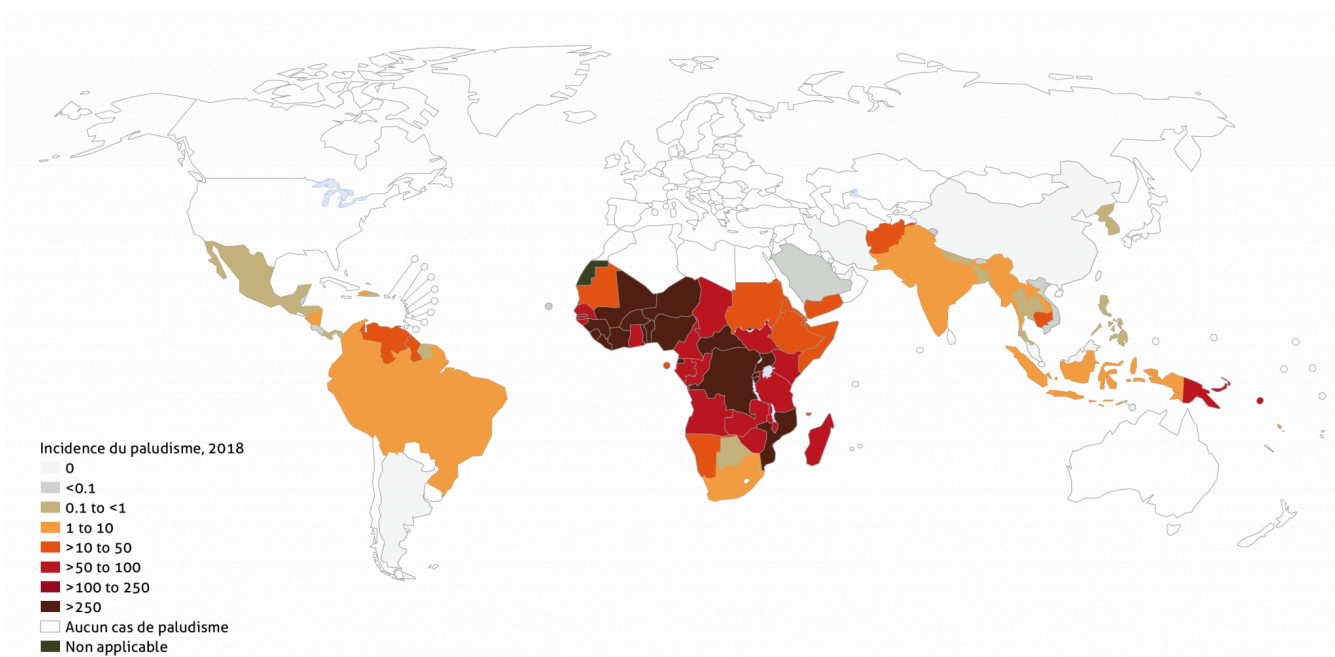
Présent dans le sang, ces gamétocytes peuvent contaminer un moustique anophèle femelle lors de son repas sanguin. Ils rejoignent alors l'estomac de l'insecte où ils se transforment en gamètes. La fécondation du gamète femelle donne un oeuf mobile, l'ookinète, capable de franchir l'épithélium gastrique pour venir se fixer sur sa face externe formant l'ookyste. À l'intérieur de cet oeuf à paroi épaisse se déroule la méiose suivie d'une série de mitoses par sporogonie qui donne naissance aux sporozoïtes. Libérés par éclatement de l'ookyste, les sporozoïtes mobiles migrent préférentiellement vers les glandes salivaires de l'anophèle femelle où ils seront inoculés à l'Homme lors d'un autre repas (GENTILINI, 2012; MARIJON 2020).

Il existe cinq espèces du genre *Plasmodium* qui contaminent l'Homme : le *P. falciparum*, le *P. vivax*, le *P. ovale*, le *P. malariae* et le *P. knowlesi*, principalement présent en Asie du Sud-Est. Il existe peu de différences notables entre les espèces concernant leur cycle de vie. Cependant, le *P. vivax* et le *P. ovale* ont la capacité de se transformer en hypnozoïte lors du cycle pré-érythrocytaire dans les cellules du foie. Il s'agit d'une forme latente du parasite qui peut provoquer des récurrences de la crise palustre des années plus tard sans qu'il n'y ait de recontamination.

## 2.2 Épidémiologie du paludisme

Approximativement, 5 % de la population est atteinte de paludisme dans le monde. En 2020, l'OMS annonçait que la moitié de la population était à risque d'être infectée par le parasite et que 241 millions de cas dont 627 000 décès avaient été enregistrés. L'Afrique saharienne et subsaharienne représente une part importante et disproportionnée de la répartition de la maladie étant donné que 95 % des cas et 96 % des décès ont été recensés dans ces régions. La plupart des victimes, environ 80 %, sont des enfants âgés de moins de cinq ans (OMS, 2022).

Ce haut taux de mortalité chez le jeune enfant s'explique par le fait qu'entre six mois et cinq ans, les enfants sont plus vulnérables aux maladies et à leurs formes graves, car ils perdent leur immunité maternelle et car ils n'ont pas encore développé d'immunité spécifique contre l'infection. Le mécanisme de protection chez l'enfant plus âgé et chez l'adulte n'est pas encore bien défini, mais il est certain que les réinfestations fréquentes par le *Plasmodium* stimule le système immunitaire de sorte à offrir une protection partielle contre les formes graves de la malaria. C'est ce qu'on appelle la prémunition (SCHUMACHER, 2012; DOOLAN, 2009).



**Figure 2** : Carte du taux d'incidence des cas de paludisme (cas pour 1000) par pays, 2018 (TARGET MALARIA, 2020)

Le *Plasmodium falciparum* est le parasite le plus virulent et est responsable de la majeure partie des cas de paludisme dans le monde. Cependant, c'est le *Plasmodium vivax* qui est le plus répandu. Environ 8 % des cas sont consécutifs à une infection par le *Plasmodium vivax*, mais en dehors du

continent africain, cette proportion passe à 47 %. Cette différence significative provient du fait que la température minimale requise pour le bon déroulement du cycle parasitaire est de 21 °C pour le *P. falciparum*, mais seulement de 16 °C pour le *P. vivax* d'où le fait que ce dernier soit plus répandu dans le monde (GENTILINI, 2012; ROSSATI, 2016).

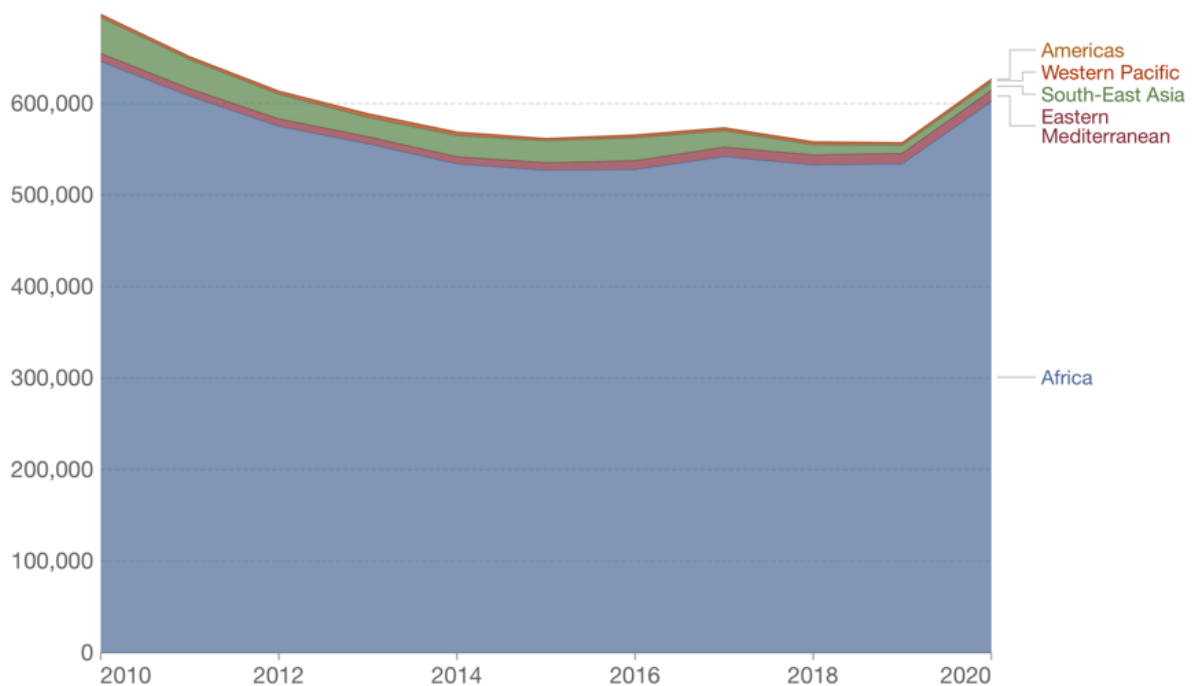
L'intensité de la transmission du paludisme dépend surtout de la capacité qu'a le moustique femelle du genre *Anopheles* à le transmettre. Il existe une centaine d'espèces de ce vecteur. Pour se reproduire, l'insecte a besoin de trois choses : de l'eau, de la chaleur et du sang. De ce fait, une large proportion de moustiques se développe dans les zones tropicales humides proches de l'équateur bien que certaines espèces aient acquis des compétences leur permettant de se développer dans des environnements plus froids ou secs. En Afrique, les principaux vecteurs du paludisme appartiennent au groupe des *Anopheles gambiae* et *A. funestus*. Ces insectes se nourrissent presque exclusivement de sang durant la nuit, sur des humains endormis. Cependant, des changements de comportement chez ces espèces ont été observés suite à l'utilisation massive d'outils de lutte anti-vectorielle (ROSSATI, 2016).

Le comportement de l'Homme joue également un rôle très important dans l'épidémiologie du paludisme. Il doit y avoir un réservoir humain de gamétocytes viables pour transmettre l'infection. Dans les pays d'Afrique, la capacité à assainir l'environnement, le processus d'urbanisation, la stabilité et le contrôle des frontières impliquent des modifications socio-économiques importantes qui améliorent généralement la santé, le logement et augmentent la richesse. Ces facteurs provoquent des changements entomologiques, parasitologiques et comportementaux réduisant ainsi la transmission du paludisme dans les zones urbaines et péri-urbaines. De plus, la distribution et l'utilisation massive de moustiquaires et la large disponibilité de médicaments antipaludiques ont conduit à la réduction des cas de paludisme et de la mortalité. A contrario, la pauvreté, la détérioration des infrastructures, la résistance aux médicaments, les grandes migrations de populations et la surpopulation sont quelques-uns des facteurs qui contribuent à la reproduction et à la croissance des *Anopheles* et du *Plasmodium*. En effet, l'*Anopheles gambiae* peut, par exemple, s'adapter à une large gamme d'eau polluée, notamment par des matières fécales humaines et par de l'huile de réservoirs d'essence. De plus, le moustique semble développer une tolérance à des niveaux croissants de métaux lourds tels que le cadmium ou le plomb. Tous ces facteurs suggèrent que l'*A. gambiae*, et probablement d'autres espèces d'*Anopheles*, étendent leurs niches écologiques

dans des habitats pollués et que l'adaptation de ce moustique à l'environnement urbain est désormais une menace réelle (FARRAR, 2014; ROSSATI, 2016).

Le changement climatique est également un facteur primordial qui affecte de manière directe et indirecte la transmission du paludisme. La hausse de la température moyenne globale permet aux espèces de *Plasmodium* sensibles de se développer dans les endroits normalement plus froids. Cette hausse est aussi responsable de la survenue de phénomènes météorologiques extrêmes tels que des inondations ou des sécheresses qui dégradent les conditions sanitaires et qui peuvent déclencher la migration des populations risquant ainsi la réintroduction du paludisme dans des pays déclarés inoccupés par le parasite (ROSSATI, 2016).

Chaque année, et ce depuis le début des années 2000, l'OMS publie une estimation mondiale du nombre de décès imputés au paludisme. Entre 2000 et 2015, le nombre de personnes décédées du paludisme a chuté d'environ 40 % passant de 896 000 morts en 2000 à 562 000 en 2015. Cependant, depuis 2015, ce nombre a tendance à stagner, voire à augmenter à partir de 2019. Cette augmentation peut s'expliquer par les raisons mentionnées ci-dessus et un parallèle peut évidemment être fait avec la crise de la COVID-19 (GLOBAL MALARIA PROGRAMME, OMS, 2021).



**Figure 3** : Nombre de décès liés au paludisme par région du monde de 2010 à 2020 (OMS, 2021)

## 2.3 Pathogénie et diagnostic

La prise en charge du paludisme est une urgence médicale si bien que toute fièvre au retour d'une zone d'endémie est un accès palustre jusqu'à preuve du contraire.

L'accès palustre simple ou primo-infection palustre présente un tableau fébrile aspécifique comprenant une fièvre brutale accompagnée d'une sensation de malaise, de myalgies, céphalées et troubles digestifs. Cette fièvre est due à l'éclatement des schizontes mûrs libérant dans la circulation sanguine les mérozoïtes et l'hémozoïne, un dimère libéré lors de la dégradation de la cellule hôte. Ce dernier agit comme une substance pyrogène et stimule la production du TNF $\alpha$ . La fièvre peut être irrégulière ou continue si la lyse des schizontes est asynchrone. S'il est synchrone, la fièvre est intermittente, quotidienne, tierce ou quarte selon la périodicité du *Plasmodium* (cf. **Table 1**). Lors d'une infection au *P. falciparum*, *vivax* et *ovale*, la fièvre survient toutes les 48 heures et est dite tierce alors que durant une infection au *P. malariae*, elle survient toutes les 72 heures et est appelée quarte :

**Table 1** : Caractéristiques des accès selon les espèces de *Plasmodium* (MARIJON, 2020)

Espèce	Incubation	Réviviscences	Périodicité
<b>P. falciparum</b>	7-12 jours à 2 mois	Jamais	Tierce (48 h)
<b>P. vivax</b>	11 à 15 jours	Jusqu'à 3-4 ans	Tierce (48 h)
<b>P. ovale</b>	15 jours à 4 ans	Jusqu'à 4 ans	Tierce (48 h)
<b>P. malariae</b>	15 à 21 jours	Jusqu'à 20 ans	Quarte (72 h)

L'accès de fièvre périodique ou la réviviscence palustre est une reprise des cycles parasitaires, suite à une période asymptomatique, à partir des formes hypnozoïtes. Elle présente la triade frissons, chaleur, sueurs, de nouveau liée à l'éclatement synchrone des hématies parasitées. Cet accès n'existe pas chez le *P. falciparum* du à son incapacité à se transformer en hypnozoïte. Néanmoins, bien que *P. malariae* en soit également incapable, la réviviscence est aussi observée chez cette espèce même si les mécanismes sous-jacents sont encore inconnus à ce jour (MARIJON, 2020; GRANDE, 2019).

L'accès palustre grave ou accès pernicleux est principalement une infection grave à *P. falciparum* et dans une moindre mesure à *P. vivax*. Le tableau clinique peut comprendre des lésions tissulaires ischémiques et inflammatoires, des troubles de la conscience et du tonus, des convulsions, une

insuffisance rénale aiguë, une détresse respiratoire et une anémie profonde. Il doit ces particularités symptomatiques à sa prolifération rapide et à la cytoadhérence et séquestration des hématies parasitées aux capillaires viscéraux. Sans traitements appropriés, l'évolution est rapide et fatale. Les individus à risques sont les enfants, les femmes enceintes, les sujets âgés, splénectomisés, immunodéprimés, les voyageurs et les sujets avec co-morbidité(s) (GENTILINI, 2012; MARIJON 2020).

Le tableau ci-dessous reprend les principaux critères de gravité cliniques et biologiques du paludisme d'importation. Le paludisme est considéré comme grave s'il possède un de ces critères ou plus :

**Table 2** : Critères cliniques et biologiques de gravité du paludisme d'importation (PILLY, 2019)

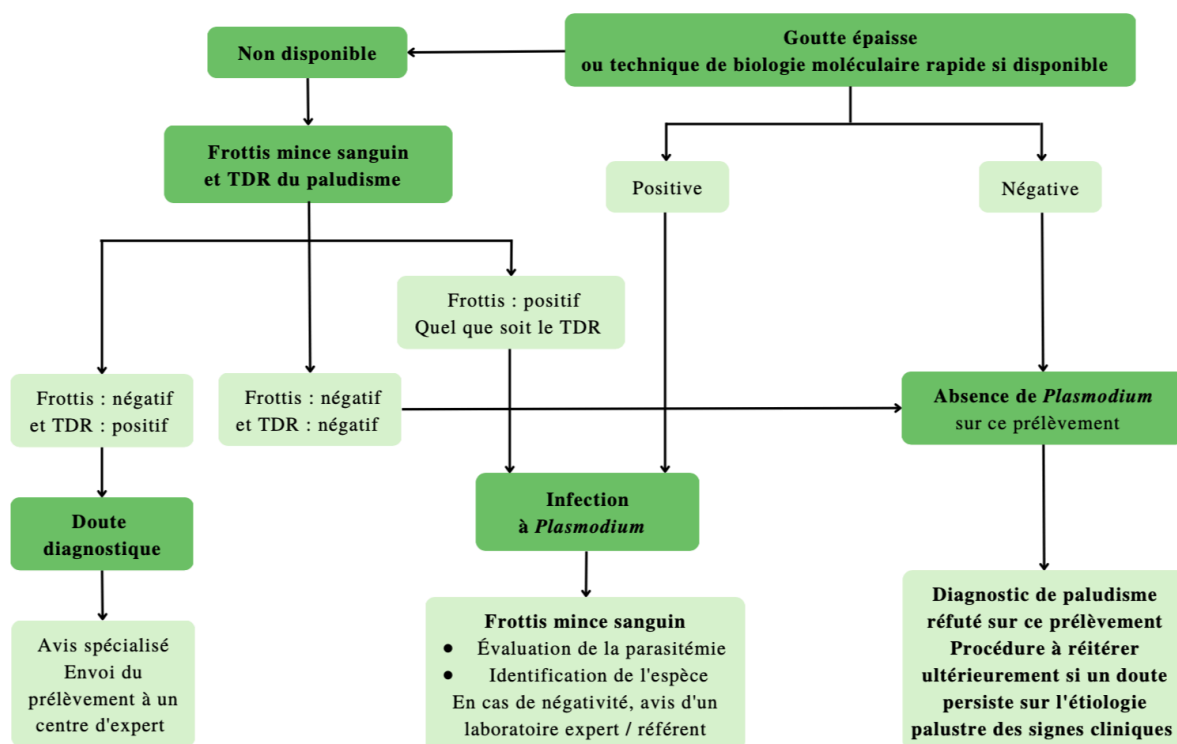
<b>Pronostic péjoratif</b>	<b>Critères cliniques ou biologiques</b>	<b>Fréquence</b>
+++	Toute défaillance neurologique (confusion, omnibulation, score de Glasgow < 8, coma,...)	+++
+++	Toute défaillance respiratoire (saturation, polypnée, infiltrat pulmonaire,...)	+
+++	Toute défaillance cardio-respiratoire	+
+++	Acidose (pH < 7,35 ou HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> < 15 mmol/l)	++
+++	Hyperlactatémie > 2mmol/l	++
++	Hémorragie	+
++	Insuffisance rénale aiguë (créatinémie > 265 µmol/l)	+++
+	Ictère clinique	+++
+	Anémie profonde (Hb < 70 g/l, hématokrite < 20 %, hémoglobinurie)	+
+	Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/l)	+
+	Hyperparasitémie (parasitémie > 4 % chez l'adulte)	+++

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une complication aiguë rare du paludisme. Il s'agit d'un syndrome immunoallergique lié à la prise répétée d'antipaludéens amino-alcoolique (quinine, méfloquine, halofantrine) chez des patients chroniquement impaludés. Des complications chroniques sont également possibles et sont retrouvées quasi exclusivement en zone endémique. Il s'agit du paludisme viscéral évolutif, qui présente un tableau clinique associant anémie, splénomégalie, fébricule et retard staturo-pondéral, et la splénomégalie malarique hyperréactive, une maladie à complexes immuns (MARIJON, 2020).

Toutefois, une simple reconnaissance des symptômes spécifiques du paludisme ne suffit pas pour poser un diagnostic. Il doit reposer sur une preuve souvent visuelle et indéniable. Pour ce faire, différentes méthodes de diagnostic ont été développées. La mise en évidence du parasite au microscope par les techniques de frottis sanguin et de goutte épaisse est une méthode rapide, efficace et constitue le gold standard. La goutte épaisse permet de voir le parasite tandis que le frottis sanguin permet de déterminer l'espèce plasmodiale incriminée et de quantifier la parasitémie. Cependant, en Afrique, la plupart des villes ne possèdent pas les structures médicales adéquates pour réaliser ces tests microscopiques. Par conséquent, il est ardu de détecter l'infection du paludisme dans les stades précoces. Il fut donc nécessaire de mettre au point des tests de diagnostic rapide (TDR). Ces tests détectent des antigènes spécifiques produits par les parasites présents dans le sang des personnes infectées et peuvent mettre en évidence la présence d'une ou plusieurs espèces. Il existe plus de 200 types de TDR, mais le principe est similaire. Les TDR constituent donc l'un des outils de base pour détecter le paludisme en zone endémique. Les principaux avantages des TDR sont leur rapidité, leur sensibilité, leurs coûts ainsi que leur facilité d'utilisation. Cependant, aucune de ces méthodes n'est capable de détecter les infections palustres à faible densité. L'utilisation des tests d'amplification des acides nucléiques (TAAN) tels que la polymérase chain reaction (PCR) permettent cependant leur détection. Actuellement, l'OMS recommande les TAAN uniquement dans le cadre de la recherche dans l'attente que davantage de preuves soient disponibles sur l'impact qu'ont la détection et le traitement des infections à faible densité sur la santé publique (PILLY, 2019; OMS, 2022).

Dans des conditions de prise en charge optimales, l'arbre décisionnel (cf. **Figure 4**) ci-dessous constitue un outil d'aide diagnostique. Il est recommandé d'associer une méthode sensible comme la technique de la goutte épaisse ou des techniques de biologies moléculaires à un frottis mince sanguin.





**Figure 4** : Logigramme du diagnostic biologique du paludisme (PILLY, 2019)

Un diagnostic rapide et précis du paludisme est essentiel à la fois pour une prise en charge efficace et pour un contrôle solide de la maladie. Les tests diagnostiques réduisent considérablement les maladies et les décès en permettant aux personnels soignants de distinguer rapidement les fièvres paludéennes des fièvres non-paludéennes et de prescrire ainsi le traitement le plus approprié (OMS, 2022).

### 3 Médicaments utilisés dans la prise en charge du paludisme

Des dizaines de médicaments antipaludiques sont actuellement sur le marché et peuvent être répartis selon leur structure chimique ou selon leurs mécanismes d'action. Bien que ceux-ci soient, pour la majorité, théoriques, on distingue les antipaludiques dits schizonticides sanguins ou schizonticides endo-érythrocytaires (SE-E) et les antipaludiques dits schizonticides tissulaires ou schizonticides intra hépatiques (SIH).

Les SE-E ciblent les trophozoïtes et les schizontes de la phase érythrocytaire et peuvent être scindés en deux sous-groupes : les SE-E à action rapide et les SE-E à action lente. Ils constituent les principaux traitements face à une infection à *P. falciparum*. Parmi les SE-E à action rapide, on

retrouve la quinine, la chloroquine, la méfloquine, l'halofantrine, la luméfantrine ainsi que les dérivés de l'artémisinine. Quant à eux, les SE-E à action lente comprennent les antifoliques comme la sulfadoxine et les antifoliniques tels que le proguanil et la pyriméthamine. Des antibiotiques peuvent également être associés aux antipaludiques afin de pallier aux phénomènes de résistance, il s'agit principalement de doxycycline ou de clindamycine.

Les SIH sont utilisés pour éliminer les hypnozoïtes logés dans les cellules du foie. Ils représentent dès lors un traitement de choix dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale* en association avec un SE-E. Il existe également des antipaludiques gamétocytocides. Ces derniers éliminent les gamétocytes afin d'empêcher la transmission aux moustiques (AUBRY, 2021).

Le choix du traitement antipaludique varie selon l'espèce de *Plasmodium* incriminée et de la gravité de la maladie. D'autres facteurs tels que le poids, l'âge, une grossesse, une co-morbidité sont également à prendre en considération.

Dans le cas d'un accès simple à *P. falciparum* chez l'enfant comme chez l'adulte, le premier choix consiste en une association thérapeutique comprenant un dérivé de l'artémisinine. Actuellement, l'OMS recommande l'utilisation de six associations : artemether-lumefantrine, artésunate-amodiaquine, artésunate-méfloquine, dihydroartémisinine-pipéraquine, artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine et, plus récemment, artésunate-pyronaridine. L'utilisation d'une combinaison de médicaments serait plus efficace et diminuerait la vitesse d'apparition de résistance (OMS, 2022; AUBRY, 2021).

Le traitement initial d'un accès palustre grave est l'administration sans délai d'une dose complète d'antipaludique par voie parentérale ou, dans l'impossibilité, par voie rectale tant chez l'adulte que chez l'enfant ainsi que chez la femme enceinte. Actuellement, les médicaments d'urgences recommandés par l'OMS sont la quinine et les dérivés de l'artémisinine tel l'artémether et l'artésunate. Cette intervention doit être suivie d'une prise complète d'une association thérapeutique comprenant un dérivé de l'artémisinine (OMS, 2022; AUBRY, 2021).

Jusqu'à il y a peu, l'utilisation de quinine associée à de la clindamycine était considérée comme le premier choix dans le traitement de l'accès palustre simple durant le premier trimestre de grossesse chez la femme enceinte. Mais, en novembre 2022, au vu des données disponibles sur la tératogénicité des associations à base de dérivé de l'artémisinine, l'OMS considère l'association

artéméter-luméfantrine comme étant le premier choix. Ces associations sont également recommandées durant le deuxième et troisième mois de grossesse. La primaquine et des tétracyclines qui sont contre-indiquées en cas de grossesse (OMS, 2022).

En cas d'infection au *P. ovale*, *vivax*, *malariae* ou *knowlesi*, la chloroquine ou une association de médicaments à base de dérivés de l'artémisinine constitue le premier choix (OMS, 2022).

Les principaux effets indésirables rencontrés comprennent une intolérance gastro-intestinale modérée incluant nausées, vomissements, diarrhées et des réactions allergiques aux différents médicaments. Le développement d'une fièvre bilieuse hémoglobinurique est aussi possible en cas de prise répétée d'antipaludiques amino-alcooliques (cf. **Point 2.3**). La quinine et ses dérivés peuvent également être responsables de cinchonisme, un ensemble de symptômes comprenant acouphènes, vertiges, céphalées, troubles de l'acuité visuelle et auditive, hypoglycémie induite par une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas ainsi que des troubles hématologiques dont de l'anémie hémolytique et des thrombopénies. De même, de nombreux effets indésirables ont été rapportés avec la chloroquine incluant : une élévation des enzymes hépatiques, thrombopénie, agranulocytose, troubles psychiatriques tels qu'agitation, agressivité, troubles du sommeil, confusion, des céphalées et étourdissements, des acouphènes et de la surdité. De plus, certains de ces médicaments, notamment la quinine, la méfloquine, l'artéméter et l'arténimol peuvent induire un allongement de l'intervalle QT d'où leur contre-indication en cas de pathologie connue pour prolonger cet intervalle ou de prise d'autres substances allongeant l'intervalle QT. De manière générale, les autres contre-indications comprennent des antécédents de fièvre bilieuse hémoglobinurique et d'allergie au médicament lui-même (DARDÉ, 2018, Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine, 2023).

Le tableau suivant reprend les principales caractéristiques des médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif :

Table 3 : Principales caractéristiques des médicaments antipaludiques utilisables en traitement curatif (PILLY, 2019; DARDÉ, 2018; AUBRY, 2021)

Principes actifs (spécialités)	Indications	Posologies	Mécanismes d'action
Quinine (QUINIMAX®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	8 mg/kg/j toutes les 8 heures x 7 j	Schizonticide endo-érythrocytaire (SE-E) : interfèrent avec la capacité du parasite à décomposer et digérer l'hémoglobine
	Accès grave à <i>P. falciparum</i> quinino-sensible ou résistant (1 <sup>er</sup> choix)	8 mg/kg/j IV toutes les 8 heures x 7 j + dose de charge	
	Accès simple ou grave à <i>P. falciparum</i> chez la femme enceinte	8 mg/kg/j IV toutes les 8 heures x 7 j + dose de charge + doxycycline	
Chloroquine (NIVAQUINE®)	Accès à <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	25 mg/kg en 3 j (10/10/5 mg/kg/j)	SE-E : inhibe l'hème polymérase du parasite empêchant la conversion de l'hème en hématoïne et accumulation d'hèmes toxiques pour le parasite
	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-sensible	25 mg/kg en 3 j (10/10/5 mg/kg/j) ou 500 mg/j en 3 j	
Amodiaquine (FLAVOQUINE®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-sensible	30 mg/kg en 3 j	SE-E : idem chloroquine
Sulfadoxine Pyriméthamine (FANSIDAR®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	3 comprimés (cp) en une prise x 1 j Enfant : 1 cp/10 kg	SE-E : antimétabolites, inhibent l'incorporation de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) dans la synthèse de l'acide folique et bloquent la biosynthèse des purines du protozoaire
Méfloquine (LARIAM®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	25 mg/kg en 2 ou 3 prises x 1 j	SE-E : inhibe la synthèse protéique en ciblant spécifiquement le ribosome 80S du <i>P. falciparum</i>

Principes actifs (spécialités)	Indications	Posologies	Mécanismes d'action
Halofantrine (HALFAN®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquinino-résistant	24 mg/kg en 3 prises x 1 j 2 <sup>ème</sup> cure à J7	SE-E : forme des complexes toxiques avec la ferritoporphyrine IX qui endommagent la membrane du parasite
Doxycycline (DOXYPALU®) (VIBRAVEINEUSE®)	Accès grave à <i>P. falciparum</i> quinino-résistant	200 mg/j + quinine IV	SE-E et schizonticide intra hépatique (SIH) : inhibe la synthèse protéique en ciblant la sous-unité 30S du ribosome du parasite
Atovaquone Proguanil (MALARONE®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquinino-résistant	20/8 mg/kg/j en 1 prise x 3 j	SE-E et SIH pour le proguanil : inhibe la synthèse des acides nucléiques et de l'ATP et bloquent la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques
Artéméthér IM (PALUTHER®)	Accès grave à <i>P. falciparum</i> quinino-sensible	3,2 mg/kg x 1 j	SE-E : idem halofantrine
	Accès grave à <i>P. falciparum</i> quinino-résistant	+ 1,6 mg/kg/j x 4 j	
Artéméthér Luméfantrine (RIAMET®) (COARTEM®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquinino-résistant	4 x 20/120 mg en 2 prises / j x 3 j	SE-E : idem halofantrine + la luméfantrine inhibe la formation de β-hématine en formant un complexe avec l'hème
Artésunate IV (MALACEF®)	Accès grave à <i>P. falciparum</i> quinino-sensible	2,4 mg/kg à H0, H12 et H24 puis toutes les 24 heures pendant 3 jours	SE-E : métabolisé en DHA et réagit avec l'hème générant des radicaux libres qui inhibent la synthèse des protéines et des acides nucléiques du parasite

Principes actifs (spécialités)	Indications	Posologies	Mécanismes d'action
Artésunate Amodiaquine (AS/AQ®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	Artésunate : 4 mg/kg/j Amodiaquine : 10 mg/kg/j x 3 j	SE-E : idem artésunate + amodiaquine
Artésunate Méfloquine (AS/MQ®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	Artésunate : 4 mg/kg/j Méfloquine : 25 mg/kg/j x 3 j	SE-E : idem artésunate + méfloquine
Dihydroartémisinine Pipéraquline (EURARTESIM®)	Accès simple à <i>P. falciparum</i> chloroquino-résistant	320/40 mg en 1 prise x 3 j	SE-E : idem artésunate pour la DHA et idem chloroquine pour pipéraquline
Primaquine (PRIMAQUINE®)	Accès simple ou grave à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>	0,25 à 0,5 mg/kg/j en 1 prise x 14 j	SIH et gamétocytocide : peut agir en générant des espèces réactives de l'oxygène ou en interférant avec le transport des électrons et peut se lier à l'ADN du protozoaire et en modifier les propriétés
Tafénoquine (ARAKODA®)	Accès simple ou grave à <i>P. vivax</i> et <i>P. ovale</i>	2 x 1cp de 100mg/j x 3 j	SIH et gamétocytocide : idem primaquine + inhibe l'hème polymérase
Artésunate Pyronaridine	Accès simple à <i>P. falciparum</i>	Artésunate : 4 mg/kg/j Pyronaridine : 12 mg/kg/j	SE-E : idem artésunate + le pyronaridine inhibe la formation d'hémozoïne
Artésunate Sulfadoxine Pyriméthamine	Accès simple à <i>P. falciparum</i>	Artésunate : 4 mg/kg/j x 3 j Sulfa-Pyrim : 25 / 1,25 mg/kg/j le premier jour	SE-E : idem artésunate + sulfadoxine et pyriméthamine

SE-E = Schizonticide endo-érythrocytaire; SIH = Schizonticide intra hépatique; Cp = comprimé; DHA = Dihydroartémisinine

## 4 Mesures prophylactiques classiques

La prévention est une mesure essentielle dans la lutte contre le paludisme. Classiquement, les mesures prophylactiques peuvent être divisées en deux groupes : la lutte anti-vectorielle qui cible l'*Anopheles*, transmetteur de la maladie, et la chimioprévention qui vise à prévenir une infection par le biais d'un ou d'une association de médicaments. Depuis 2000, une grande campagne d'élargissement de l'accès aux outils et stratégies de prévention du paludisme recommandés par l'OMS a permis de réduire largement la charge mondiale de cette maladie (OMS, 2021).

### 4.1 Lutte anti-vectorielle

La lutte anti-vectorielle repose sur le contrôle de l'hôte vecteur. Elle a pour but de limiter le contact entre le moustique et l'homme, d'empêcher sa croissance, de l'éliminer ou encore de modifier son environnement pour le rendre inapte à la survie de l'*Anopheles*. De ce fait, la connaissance du mode de vie du moustique et de ses comportements est primordiale pour mettre en place un moyen de lutte efficace. Cependant, il est tout de même nécessaire de garder à l'esprit que, bien qu'une espèce d'*Anopheles* a certains comportements de piqûre et de repos caractéristiques, il n'est pas impossible que des sous-populations ou individus puissent avoir un comportement différent déterminé par la génétique et/ou par leur développement dans le milieu de vie dans lequel ils évoluent.

#### 4.1.1 Répulsifs cutanés

Dans le contexte d'une protection personnelle anti-vectorielle antipaludique, un répulsif est un produit permettant de repousser le moustique, potentiellement vecteur, limitant ainsi le contact homme-vecteur et réduisant de ce fait la transmission de la maladie. La toxicité de ces produits doit absolument être prise en compte pour l'homme et l'environnement.

Plusieurs répulsifs sont disponibles sur le marché. Leur efficacité et leur durée d'action sont très variables en fonction de leur concentration. La **Table 4** regroupe les répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres de moustiques. En pratique, deux produits sont principalement recommandés : le DEET et le KBR 3023. Seuls le DEET et l'IR3535 possèdent une autorisation de mise sur le marché ainsi qu'un résumé des caractéristiques du produit. Le KBR 3023 et l'huile d'eucalyptus sont en cours d'évaluation au niveau européen (MATHERON, 2022).

Le DEET a l'avantage d'être utilisé depuis plusieurs décennies en plus d'avoir des données toxicologiques très rassurantes ainsi qu'un large spectre d'utilisation. Cependant, la substance est assez huileuse, fait fondre les plastiques et est irritante pour les yeux (AUBRY, 2021).

**Table 4** : Répulsifs disponibles pour la protection contre les piqûres de moustiques (AUBRY, 2021)

Molécules et substances actives	Concentration usuelles	Enfants	Femmes enceintes
DEET (N1, N-diéthyl-m-toluamide)	30 à 50 %	10 % entre 1 et 2 ans 30 % et plus à partir de 2 ans	Zone à risque (30 %)
IR3535 (N-acetyl-N-butyl-β-alaninate d'éthyle)	20 à 35 %	20 % entre 2 mois et 2 ans 25 % et plus à partir de 2 ans	20 %
KBR3023 ou icaridine ou picaridine (carboxylate de Sec-butyl 2-2-hydroxyéthyl)pipéridine-1)	20 à 25 %	25 % à partir de 24 mois	20 %
Huile d'eucalyptus citriodora, hydratée, cyclisée, produit naturel, le PMB ou para- menthane-3,8 diol étant un produit de synthèse) PMD (mélange de cis- et trans-p-menthane-3,8 diol) ou 2-Hydroxy-α,α,4-triméthylcyclohexanemethanol	10 à 30 %	Pas chez les enfants de moins de 3 ans	10 %

L'IR3535 est également très sûr selon les données et contrairement au DEET, il n'est pas huileux et n'altère pas les plastiques. Il possède aussi un large spectre d'utilisation et n'émet qu'une faible odeur, mais il est parfois inefficace à de faibles concentrations (AUBRY, 2021).

Tout comme le DEET et l'IR3535, le KBR3023 a un large spectre d'activité. Il n'altère pas les plastiques et a une faible odeur. Toutefois, il n'est pas aussi efficace que le DEET (AUBRY, 2021).

Enfin, l'huile d'eucalyptus peut également être utilisée. Elle est plutôt efficace contre les anophèles, mais les données toxicologiques concernant ce produit sont assez mal étayées en plus de présenter comme inconvénients une forte odeur et un fort pouvoir irritant pour les yeux. À noter qu'il ne s'agit pas d'huiles essentielles qui sont quant à elles fortement non recommandées du fait de leur efficacité en général inférieure à 20 minutes ainsi que de leurs risques allergiques et photosensibilisants (MATHERON, 2022).



Afin de garantir une utilisation et une sécurité optimale, l'usage des répulsifs doit être accompagné de différentes mesures. Ainsi, il est recommandé d'adapter le rythme des applications à l'activité des individus et à celle des principaux vecteurs présents dans la zone géographique visitée. Il faut appliquer le produit sur une peau saine découverte; l'application de répulsifs sous les vêtements étant inutile. Il est également recommandé de ne pas pulvériser directement le répulsif sur le visage puisqu'il existe un risque irritant oculaire démontré ; mais plutôt sur les mains pour pouvoir ensuite l'appliquer sur le visage en respectant les zones péri-muqueuses et oculaires. Il est aussi conseillé de rincer la peau avant le sommeil pour éviter l'irritation cutanée par macération dans les plis et de ne pas utiliser le produit plus de trois fois par jour (MATHERON, 2022; AUBRY, 2021).

Pour maximiser la protection contre le paludisme, les personnes doivent tout de même avoir une protection répulsive contre les anophèles du coucher du soleil jusqu'à son lever, car c'est majoritairement entre ces moments que les moustiques prennent leur repas sanguin, transmettant la maladie.

#### **4.1.2 Moustiquaires imprégnées d'insecticides**

Initialement utilisée sans produit, la moustiquaire imprégnée d'insecticide (MII) joue un rôle important dans la prévention du paludisme dans les zones endémiques. Selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC), une agence américaine, l'utilisation de MII à l'échelle communautaire dans plusieurs régions africaines aurait permis de réduire d'environ 20 % le nombre de décès d'enfants de moins de 5 ans toutes causes confondues (CDC, 2022).

Sans insecticide, les moustiquaires correspondent simplement à une protection physique qui limite le contact entre l'homme et le vecteur. Elles peuvent varier selon la taille, la forme, la couleur ainsi que le matériau, bien que la plupart soient en polyester, en polyéthylène ou en polypropylène. Elles peuvent être installées aux portes et aux fenêtres, mais elles possèdent un meilleur pouvoir protecteur lorsqu'elles sont utilisées autour d'un lit. Leur efficacité dépend essentiellement de leur intégrité et de leur bonne mise en place. Cependant, cette dernière se voit grandement augmentée si les moustiquaires sont imprégnées d'un répulsif (MATHERON, 2022; CDC, 2022).

Actuellement, seules deux classes d'insecticides sont approuvées pour une utilisation sur les MII : les pyrroles et les pyréthriinoïdes. Tandis que ces insecticides sont toxiques pour les moustiques et les tuent, il a été prouvé que ces produits ne présentent que de très faibles risques à l'égard de la

santé des humains et des autres mammifères. De fait, de tels produits biocides font l'objet d'une réglementation stricte de la part des autorités sanitaires gouvernementales, particulièrement en matière de sécurité. Ces insecticides étant dose-dépendant, un usage normal selon leurs conditions d'utilisation ne permet quasi pas la survenue d'effets secondaires chez son utilisateur ou pour son environnement. Les MII doivent être retraitées avec l'insecticide périodiquement tous les 6 à 12 mois, et encore plus régulièrement si les moustiquaires sont lavées (CDC, 2021; MORENO-GÓMEZ, 2021).

Les grandes instances de la santé considèrent les MII comme l'un des outils de lutte anti-vectorielle les plus compétents face au paludisme mais malgré que leur efficacité se soit bien établie au fil des années, certains problèmes logistiques restreignent leur utilisation à long terme. En effet, la maintenance régulière des MII par le ménage ou la communauté s'est avérée très difficile à mettre en oeuvre, ce qui a entraîné de faibles taux de retraitement. Ainsi, entre 2012 et 2014, plus de 427 millions de MII ont été distribuées en Afrique subsaharienne mais il est suggéré qu'uniquement 5 % de ces MII ont été correctement traitées ou retraitées (YANG, 2018).

Comme solution à ce problème, des moustiquaires imprégnées d'insecticides à longue durée (MIILD) ont été développées en utilisant des nouvelles technologies tissulaires. Recommandées par l'OMS, les MIILD contiennent des insecticides incorporés autour des fibres de leur toile, leur permettant d'être résistantes à de multiples lavages et d'être efficaces plus longtemps. Les insecticides utilisés font partie de la classe des pyréthrinoïdes. Il s'agit principalement de la perméthrine, la deltaméthrine et l'alpha-cyperméthrine associés ou non à du butoxyde de pipéronyle (PBO). Ces moustiquaires durables sont conçues pour maintenir leur efficacité biologique contre les anophèles vecteurs pendant au moins trois ans lorsqu'elles sont utilisées conformément aux recommandations, éliminant de ce fait la nécessité d'un retraitement régulier des insecticides. De plus, les MIILD ont l'avantage d'être nettement moins coûteux que les MII ou que d'autres techniques de prévention comme l'aspersion intra-domicile d'insecticides à effet rémanent (PIH) (CDC, 2021; YANG, 2018).

#### **4.1.3 Aspersion intra-domicile d'insecticides à effet rémanent**

La PIH correspond à la pulvérisation d'un insecticide résiduel de longue durée sur les surfaces internes et externes d'une habitation ou d'autres types de structures où le vecteur est susceptible de se reposer. Cette technique a surtout montré son efficacité au siècle dernier ainsi qu'au début de

celui-ci. Selon le rapport de l’OMS, le pourcentage de la population sensible au paludisme protégée par la PIH est passé de 5,8 % en 2010 à 2,6 % en 2020. Toutefois, la PIH avec un produit pré-qualifié par l’OMS est toujours recommandée pour un déploiement à grande échelle dans la plupart des zones d’endémie palustre (ZHOU, 2022).

On retrouve, parmi les insecticides utilisés, la classe des pyréthrinoïdes (alpha-cyperméthrine, deltaméthrine,...) mais aussi la classe des organophosphorés (malathion, fénitrothion, ...), celle des carbamates (bendiocarbe, propoxur) et la classe des néocotinoïdes (clothianidine). Aucun effet non souhaitable n’a été mis en évidence quant à l’utilisation de ces produits. Le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) est un insecticide qui n’a fait l’objet d’aucune pré-qualification de la part de l’OMS mais qui peut cependant être utilisé si aucune alternative aussi efficace n’est possible (OMS, 2022).

#### **4.1.4 Vêtements imprégnés d’insecticides**

L’utilisation de vêtements amples et couvrants l’entièreté du corps est recommandée pour se protéger des piqûres de moustiques. Dans les camps de réfugiés, dans des groupes de population particuliers (militaires, par exemple) ou dans des situations d’urgence où des MII/MILD ne sont pas disponibles, il existe des preuves quant à l’effet protecteur des vêtements imprégnés d’insecticides sur le paludisme. Le produit utilisé est principalement la perméthrine et l’efficacité de cette technique de protection personnelle est accrue lorsque le vêtement est imprégné dès la fabrication. Des produits à base de perméthrine à destination du voyageur sont disponibles en pharmacie tels que Mosquito Guard® textiles ou Insect Ecran®, Vêtement Spray (MATHERON, 2022; OMS, 2022).

Toutefois, en raison d’un manque de preuve de leur utilité et de leur déploiement limité dans le cadre de campagnes de santé publique, l’utilisation des vêtements imprégnés d’insecticides pour la prévention du paludisme au niveau de la communauté n’est pas recommandée par l’OMS (OMS, 2022).

#### **4.1.5 Autres**

D’autres techniques moins efficaces peuvent également servir de moyen d’appoint pour lutter contre le moustique. Ainsi, des serpentins fumigènes peuvent être employés permettant la mise en

suspension de nombreuses substances. En raison d'un risque toxique important, ces produits ne doivent être utilisés qu'en milieu extérieur et dans les vérandas (MATHERON, 2022).

La climatisation et la ventilation peuvent également perturber le mode de vie et le vol de l'*Anopheles* (MATHERON, 2022).

Une technique dite de l'insecte stérile consiste à irradier les moustiques mâles par un rayonnement gamma via une bombe aux Cobalt 60 les rendant stériles suite à des mutations dominantes au niveau du sperme et permettant ainsi l'éradication ou la diminution d'une population d'insectes (AUBRY, 2021).

Enfin, des mesures à plus grande échelle ont également été mises en place. L'assainissement des terres dans les zones endémiques réduit les surfaces de reproduction des moustiques et donc leur population. En outre, les processus d'urbanisation impliquent des changements socio-économiques importants qui conduisent souvent à des améliorations en matière de santé, de logement et de richesse. Ces facteurs entraînent des changements entomologique, parasitologique et comportemental chez l'*Anopheles* qui réduisent la transmission du paludisme dans les zones urbaines et périurbaines (ROSSATI, 2016).

## 4.2 Chimio prophylaxie

Outre la prévention par le biais de la lutte anti-vectorielle, il existe également la chimioprévention qui correspond à l'administration de médicaments dans le but d'éviter la survenue de la maladie. Elle est indispensable pour les voyageurs se déplaçant dans les zones endémiques au *P. falciparum* et doit être d'application durant toute la durée du séjour et après le retour (AUBRY, 2021).

Parmi les médicaments prophylactiques, nous retrouvons l'association atovaquone-proguanil, la doxycycline et la méfloquine qui ont déjà été abordées au **Point 3**. La **Table 5** comprend les principales caractéristiques de ces produits d'un point de vue prophylactique. Le choix de la molécule utilisée dépend de plusieurs facteurs : l'âge, le poids, l'état de santé, les éventuelles interactions avec d'autres médicaments, une intolérance, l'évaluation de l'observance en fonction des modalités de prise, les moyens financiers et les données épidémiologiques disponibles concernant la résistance aux antipaludiques (MATHERON, 2022).

**Table 5** : Résumé des caractéristiques des médicaments prophylactiques antipaludiques (MATHERON, 2022)

Molécule	Forme galénique	Posologies enfant et adulte	Indications et précautions d'emploi
Atovaquone-Proguanil	Cp pédiatrique (CpP) à 62,5 mg/25 mg  Cp adulte (CpA) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5-7 kg : dose équivalente à 1/2 cpP/j (hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 8-11 kg : dose équivalente à 3/4 cpP/j 11-21 kg : 1 cpP/j 21-31 kg : 2 cpP/j 31-40 kg : 3 cpP/j  Adulte et enfant $\geq$ 40kg : 1 cpA/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe <b>Début du traitement</b> : 24 à 48h avant le jour d'entrée selon les indications du fabricant <b>À prendre</b> pendant le séjour et pendant 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme Peut-être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte  <b>Effets indésirables</b> : Augmentation de l'INR pour les patients sous AVK <b>Contre-indications</b> : insuffisance rénale sévère
Chloroquine	<b>N'est plus recommandée depuis 2022</b>		
Doxycycline	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécable à 100 mg	Enfant : $\geq$ 8 ans et $<$ 40 kg : 50 mg/j $\geq$ 8 ans et $\geq$ 40 kg : 100 mg/j  Adulte : 100 mg/j	<b>À prendre</b> pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher <b>Début du traitement</b> : la veille du départ <b>À prendre</b> pendant le séjour et pendant 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <b>Contre-indications</b> : grossesse, allaitement, âge $<$ 8 ans <b>Effets indésirables</b> : • Photosensibilisation • Potentialisation de l'effet des AVK par modification du microbiote intestinal
Méfloquine	Cp sécable à 250 mg	Enfant : 5 mg/kg/semaine 5-14 kg : hors AMM, dose équivalente à 1/8 cp/sem (préparation magistrale nécessaire)  15-19 kg : 1/4 cp/sem 19-30 kg : 1/2 cp/sem 30-45 kg : 3/4 cp/sem >45 kg : 1 cp/sem  Adulte : 1 cp/sem	<b>Début du traitement</b> : 10 jours avant de départ (pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque) <b>À prendre</b> pendant le séjour et pendant 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme <b>Contre-indications</b> : antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque <b>La fréquence des EIG justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention</b> <b>Déconseillée en cas de pratique de la plongée</b> Pas de contre-indication liée à la grossesse

**AVK** = Anti-vitamine K (acénocoumarol, warfarine,...)

**INR** = International Normalized Ratio

En raison des réinfestations constantes, les habitants adultes des zones endémiques en Afrique subsaharienne ont développé une certaine immunité au paludisme et n'ont donc pas la nécessité de se prévenir de la maladie à l'aide de médicaments. C'est le phénomène de prémunition. Cependant, les enfants, particulièrement ceux de moins de 5 ans, n'ont pas encore acquis cette immunité. Il est donc vivement recommandé que ces enfants ainsi que les femmes enceintes reçoivent un traitement chimiopréventif à intervalles d'un mois au cours de la période durant laquelle le risque palustre est le plus élevé, au maximum pendant 4 mois. Le traitement conseillé est une association sulfadoxine-pyriméthamine (SP) et amodiaquine (AQ). Cette association a été choisie en raison de son efficacité

dans les zones subsahariennes de transmission saisonnière, de sa sûreté, de sa bonne tolérance et de son prix relativement peu élevé. De plus, des essais cliniques ont montré que la combinaison SP + AQ conférait une meilleure protection que d'autres associations médicamenteuses. Contrairement à l'utilisation de ces antipaludéens en monothérapie, l'association des médicaments limite le risque de développer une résistance à SP ou à AQ (OMS, 2022; SCHUMACHER, 2012; SOKHNA, 2008).

## 5 La vaccination

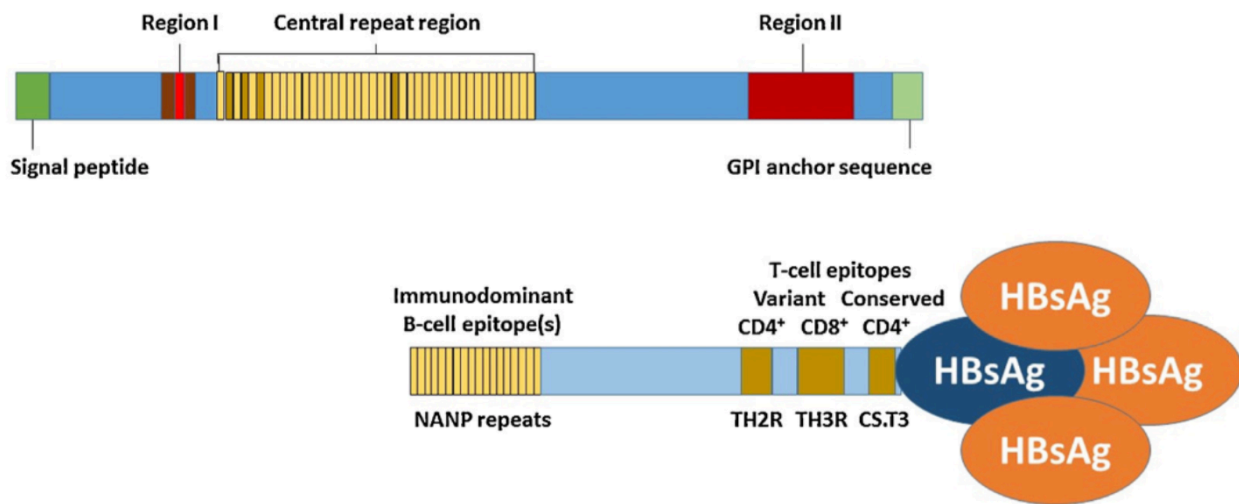
Depuis le 1er octobre 2015, la vaccination complète la liste des mesures préventives face au paludisme. C'est en effet à cette date que l'agence européenne des médicaments (EMA) présente un avis favorable à l'utilisation du vaccin antipaludique RTS,S/AS01<sub>E</sub> ou Mosquirix® dans les régions du monde endémiques ; bien qu'en pratique, le vaccin est déjà utilisé depuis quelques années dans le cadre de ses essais cliniques. Ce n'est que récemment, le 6 octobre 2021, que l'OMS recommande son utilisation dans la lutte globale face au paludisme chez les populations pédiatriques vivant dans les régions à risque de transmission modérée à élevée. Il s'agit du premier vaccin antipaludique à être recommandé par l'OMS. D'autres vaccins sont en cours d'essais cliniques. C'est le cas, par exemple, du vaccin R21/Matrix-M ou du vaccin PfSPZ (EMA, 2020).

### 5.1 Vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub>

Le vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub> est un vaccin ciblant la phase pré-érythrocytaire du cycle de vie du *Plasmodium falciparum* afin de limiter sa capacité à infecter, mûrir et se multiplier dans le foie de l'hôte. Pour ce faire, le vaccin suscite une immunité humorale et cellulaire contre la protéine circumsporozoïte (CSP), protéine de surface sécrétée par le parasite *P. falciparum* au stade sporozoïte et extraite de la souche NF54 de *P. falciparum*. Mosquirix® permet également d'induire des anticorps réagissant contre l'antigène de surface de l'hépatite B.

Le vaccin Mosquirix® a été créé en 1987 à la suite d'une collaboration entre GlaxoSmithKline (GSK) et le Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). À cette période, l'antigène de la CSP est identifié comme étant la cible d'une réponse immunitaire et est ensuite clonée et séquencée par les National Institutes of Health et le WRAIR. En raison de la complexité de la reproduction d'un tel antigène à l'époque, les chercheurs ont utilisé les technologies des laboratoires GSK pour produire un vaccin sous-unitaire basé sur la région de répétition centrale de la CSP (cf. **Figure 5**).

Cependant, le seul antigène candidat à avoir subi des essais cliniques chez l'homme n'a démontré aucune efficacité clinique significative malgré de multiples tentatives pour faire progresser le vaccin sous-unitaire. C'est alors que les chercheurs de GSK ont utilisé l'antigène de surface du virus de l'hépatite B comme matrice porteuse pour la région de répétition centrale du CSP puis ajouté la région C terminale de la protéine contenant des épitopes reconnus par les lymphocytes T et cela a formé le vaccin RTS,S (LAURENS, 2019).



**Figure 5** : Représentation schématique de la CSP et de la structure RTS,S (KASLOW, 2015)

Concrètement, le R représente la **R**épétition centrale d'acide aminé de la CSP qui va activer les lymphocytes B via sa reconnaissance par des anticorps de neutralisation. Le T représente la partie C terminale de la CSP contenant les épitopes des lymphocytes **T** et le S est pour la protéine de **S**urface du virus de l'hépatite B qui sert de matrice porteuse. Le second S est de nouveau pour un antigène de **S**urface du virus de l'hépatite B qui, cette fois, est non fusionné, mais qui va s'assembler spontanément avec le composant RTS, formant une particule ayant un aspect viral, le RTS,S (KASLOW, 2015).

AS01<sub>E</sub> est un adjuvant utilisé conjointement avec le complexe RTS,S dans le but de potentialiser son effet sur l'immunité. L'adjuvant est formulé sous forme de liposome et est constitué de 3-O-désacyl-40-monophosphoryl lipid A (MLP), de *Quillaja saponaria Molina* 21 (QS-21) et de cholestérol. Le MLP et le QS-21, une saponine, favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires et la production d'anticorps et de lymphocyte T CD4<sup>+</sup> spécifiques à l'antigène. Le cholestérol a pour rôle de détoxifier le QS-21 qui, comme d'autres saponines, a la capacité de se lier spécifiquement au cholestérol présent dans la bicouche phospholipidique des cellules, comme les érythrocytes, perçant ainsi leur membrane. Le liposome, formé principalement de dioléoyl

phosphatidylcholine (DOPC) et de cholestérol, permet d'une part d'encapsuler l'antigène RTS,S, le protégeant ainsi d'une dégradation et d'autre part de le transporter directement, par endocytose, aux cellules présentatrices d'antigènes (WU, 2021; LAURENS, 2019).

Le produit fini se présente sous forme d'une poudre blanche à reconstituer avec une suspension opalescente, incolore à brunâtre pâle. Mosquirix® est disponible en sachet de 50 flacons de poudre plus 50 flacons de suspension. Une dose, d'un volume de 0,5 mL après reconstitution, contient 25 µg de RTS,S adjuvé avec AS01E ainsi que divers excipients incluant saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté, du DOPC, du cholestérol, du chlorure de sodium, du phosphate disodique anhydre, du dihydrogénophosphate de potassium et de l'eau pour préparations injectables (EMA, 2020).

### **5.1.1 Posologie, mode d'administration et conservation**

Mosquirix® est destiné à la population la plus touchée par les formes graves de paludisme, à savoir les enfants âgés de 6 semaines à 17 mois lors de leur première dose. Le schéma vaccinal complet consiste en trois doses, de 0,5 mL chacune, administrées avec un intervalle d'un mois. Une quatrième dose est recommandée 18 mois après la troisième dose. L'injection se réalise en intramusculaire uniquement, préférentiellement dans la région antérolatérale de la cuisse chez les enfants âgés de moins de 5 mois ou dans le muscle deltoïde chez les enfants âgés de 5 mois et plus. Le vaccin doit être reconstitué avant d'être administré selon les étapes suivantes :

1. Prélever toute la suspension contenue dans le premier flacon à l'aide d'une seringue stérile ;
2. Ajouter l'entièreté de la suspension dans le flacon contenant la poudre ;
3. Agiter doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Il est important d'inspecter visuellement et continuellement le contenu de la poudre, de la suspension et du produit reconstitué afin de détecter toute particule étrangère et/ou toute variation inhabituelle de leur apparence. En cas de doute, le vaccin n'est pas administré (EMA, 2020).

Le vaccin a une durée de conservation de 3 ans et doit être maintenu au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. Il ne peut pas être congelé. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement, mais, si cela n'est pas possible, il peut être conservé au réfrigérateur pour une durée maximale de 6



heures en raison du risque de contamination microbiologique. La stabilité chimique et physique du produit en cours d'utilisation a été démontrée durant 6 heures à 25 °C (EMA, 2020).

### **5.1.2 Contre-indications et effets indésirables**

À l'exception d'une hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients du vaccin ou à une dose antérieure de Mosquirix® ou de vaccin contre le virus de l'hépatite B, il n'existe aucune contre-indication pour la population concernée par le vaccin. Cependant, du fait d'un manque de données sur sa sécurité et son efficacité chez d'autres types de population, le vaccin ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 6 semaines et de plus de 17 mois lors de leur première dose ainsi que chez les femmes enceintes ou allaitantes. Comme pour chaque vaccin, l'administration de Mosquirix® doit être reportée en cas de maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineur ne constitue pas une contre-indication. Néanmoins, il est nécessaire d'assurer un traitement et une surveillance médicale appropriés en cas de choc anaphylactique suite à l'administration du vaccin. Il est également suggéré de réaliser un examen des antécédents médicaux en prêtant attention aux vaccinations antérieures et à la survenue potentielle d'effets indésirables. Le vaccin peut être administré en même temps qu'un autre vaccin tant que le site d'injection diffère (EMA, 2020).

Les effets indésirables les plus couramment rapportés durant les essais cliniques ont été la fièvre (27 %), l'irritabilité (14 %), et les réactions au site d'injection telles que douleur (16 %) et gonflement (7 %). Environ 0,1 % des patients ont souffert de convulsions fébriles endéans les 7 jours suivant la vaccination, ce qui en fait l'effet indésirable le plus sévère associé à l'intervention. D'autres effets indésirables moins fréquents ont également été enregistrés comme une diminution de l'appétit, de la somnolence, des diarrhées, des vomissements ainsi que des indurations au point d'injection. L'EMA porte également l'attention sur des risques potentiels importants parmi lesquels figurent méningite, choc anaphylactique et paludisme cérébral (EMA, 2020; GUERRA MENDOZA, 2019).

Lors d'une étude randomisée contrôlée réalisée sur des enfants kenyans atteints du virus de l'immunodéficience humaine au stade clinique 1 et 2, il a été démontré que le vaccin était bien toléré chez ce type de population leur permettant d'être inclus dans les futures campagnes de vaccination Mosquirix® (OTIENO, 2016).

### 5.1.3 Efficacité et immunogénicité

L'efficacité de Mosquirix® a été étudiée uniquement chez les enfants d'Afrique subsaharienne et ne concerne, en conséquence, que ce type de population. Le vaccin ne confère qu'une protection contre les infections au *P. falciparum* et ne protège donc pas d'un paludisme causé par une autre espèce de *Plasmodium*. De plus, selon les résultats d'efficacité obtenus dans la phase III des essais cliniques du vaccin, cette protection n'est que partielle.

Cette phase III correspond à une étude randomisée contrôlée en double-aveugle réalisée entre 2009 et 2014 dans sept pays d'Afrique subsaharienne chez 15 459 participants répartis en deux groupes selon leur âge : 6537 enfants dans le groupe des 6-12 semaines et 8922 enfants dans le groupe des 5-17 mois. Le but primaire de cette étude était d'établir le profil d'efficacité du vaccin Mosquirix® chez les enfants des deux groupes d'âge. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'intérêt d'une dose de rappel après 20 mois suivant la première injection et d'observer la protection antipaludique après environ 38 mois pour les enfants âgés entre 6 et 12 semaines et après environ 48 mois pour les enfants âgés entre 5 et 17 mois. De ce fait, les patients des deux groupes ont été assignés de manière aléatoire et équitable dans trois sous-groupes : un groupe recevant trois doses de vaccin RTS,S/AS01E à 0, 1 et 2 mois puis une dose de rappel à 20 mois, un groupe recevant trois doses de vaccin RTS,S/AS01E à 0, 1 et 2 mois puis une dose d'un vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C à 20 mois et un groupe contrôle recevant un vaccin antirabique à 0, 1, 2 et 20 mois. Toutes les injections étaient réalisées en intramusculaire et la vaccination chez les enfants âgés de 6 à 12 semaines était accompagnée de la prise d'un vaccin oral contre la poliomyélite et d'une injection d'un vaccin tétanos, coqueluche et diphtérie. L'outcome primaire était la survenue d'un cas de paludisme non compliqué détecté par une surveillance passive, accompagné d'une température au minimum supérieure à 37,5 °C et d'une parasitémie au *P. falciparum* supérieure à 5000 parasites par mm<sup>3</sup>. L'outcome secondaire était la survenue d'un paludisme compliqué selon les mêmes critères en plus d'un signe de gravité d'un paludisme sévère (cf. **Point 2.3**) (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015; LAURENS, 2019).

Dans le but de répondre à l'objectif primaire, l'efficacité du vaccin contre le premier ou le seul épisode d'accès palustre a été mesurée dans les 12 mois suivant l'administration de la troisième dose. Le résultat était une réduction des cas de paludisme de 31,3 % (97,5 % CI 23,6-38,2 %,  $p < 0,0001$ ) pour les nourrissons et de 55,8 % (97,5 % CI 50,6-60,4 %,  $p < 0,0001$ ) chez les enfants âgés de 5 à 17 mois (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015).

À l'égard des objectifs secondaires, les mêmes données ont été mesurées chez les groupes recevant quatre doses de vaccin après une moyenne de 36 mois pour les enfants âgés entre 6 et 12 semaines et après une moyenne de 48 mois pour les enfants âgés entre 5 et 17 mois (cf. **Table 6**). Les résultats ont montré une réduction des cas de paludisme non compliqué de 25,9 % chez les nourrissons et de 36,3 % chez les enfants plus âgés. Sur la même période de suivi, l'efficacité du vaccin chez les groupes ne recevant que trois doses a baissé significativement (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015; LAURENS, 2019).

**Table 6** : Résumé des résultats d'efficacité de la phase III du RTS,S/AS01 (LAURENS, 2019)

	<b>Enfants entre 6 et 12 semaines (n = 6537)</b>	<b>Enfants entre 5 et 17 mois (n = 8922)</b>
<b>VE contre le paludisme non compliqué Groupe recevant trois doses (IC 95%)</b>	18,3 % (11,7 - 24,4)	28,3 % (23,3 - 32,9)
<b>VE contre le paludisme non compliqué Groupe recevant quatre doses (IC 95%)</b>	25,9 % (19,9 - 31,5)	36,3 % (31,8 - 40,5)
<b>VE contre le paludisme compliqué Groupe recevant trois doses (IC 95%)</b>	10,3 % (-17,9 - 31,8)	1,1 % (-23,0 - 20,5)
<b>VE contre le paludisme compliqué Groupe recevant quatre doses (IC 95%)</b>	17,3 % (-9,4 - 37,5)	32,2 % (13,7 - 46,9)

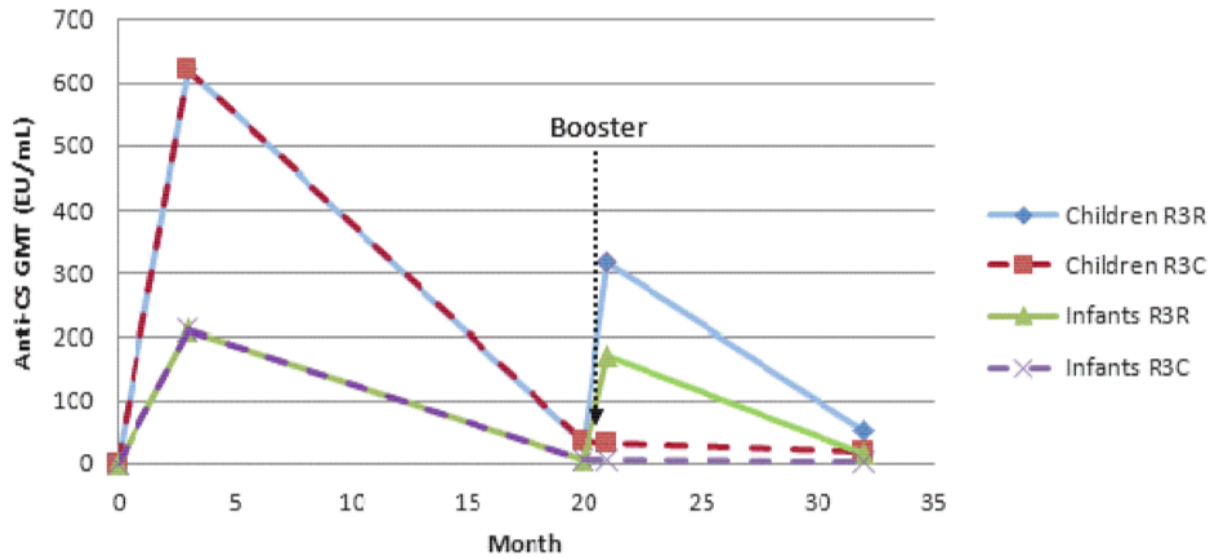
VE = Vaccine efficacy

Plus de détails concernant les résultats de l'étude de phase III sont disponibles en **annexe**.

Peu importe le groupe concerné, il a été observé que l'efficacité du vaccin décroissait tout au long de la période de suivi, mais cette baisse était proportionnellement plus lente dans le groupe ayant reçu la dose de rappel. Par ailleurs, l'efficacité du vaccin est systématiquement plus faible dans les groupes d'enfants ayant entre 6 et 12 semaines par rapport aux groupes équivalents d'enfants plus âgés. À propos des cas de paludisme compliqué, l'étude reflétait mal la réalité du terrain étant donné le peu de cas sévères enregistrés durant l'essai. Cette différence s'explique très certainement par un diagnostic et un traitement précoce dès le moindre signe de paludisme sévère (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015).

Concernant l'immunogénicité, l'étude de phase III a mesuré la concentration moyenne géométrique des anticorps dirigés contre la CSP, plus précisément contre la région de répétition NANP (cf.

**Figure 5**), après la troisième dose de vaccin ainsi qu'avant et après la quatrième dose chez les différents groupes d'enfants. Les résultats obtenus sont représentés ci-dessous :



**Figure 6** : Titre en concentration moyenne géométrique des anticorps anti-CSP dans les différentes catégories d'âge évalué selon la méthode per protocol (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015)

Ainsi, Mosquirix® semble développer une plus grande immunité chez les enfants âgés entre 5 et 17 mois par rapport aux nourrissons. Chez ces derniers, les anticorps dirigés contre la CSP ont atteint une moyenne de 169,9 UE/mL un mois suivant la dose de rappel contre seulement une moyenne de 6,2 UE/mL chez les nourrissons ne recevant pas une quatrième dose. Une année plus tard, les mêmes analyses ne relevaient plus qu'un taux moyen de respectivement 15,9 UE/mL et 3,7 UE/mL. En ce qui concerne les enfants âgés entre 5 et 17 mois, la concentration moyenne géométrique en anticorps anti-CSP est nettement plus grande puisqu'elle atteignait une moyenne de 318,2 UE/mL un mois après la prise de la quatrième dose contre 34,2 UE/mL pour les enfants n'en n'ayant pas reçu. De même que pour les nourrissons, un an plus tard, les niveaux d'anticorps anti-CSP ont grandement chuté, descendant respectivement à 52,4 UE/mL et à 19,3 UE/mL (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015; WHITE, 2015).

La chute abrupte de la concentration moyenne géométrique en anticorps anti-CSP chez l'ensemble des patients est expliquée par la demi-vie initiale des anticorps d'environ 40 jours suivie d'une période de déclin plus longue d'approximativement 600 jours. Quoiqu'il en soit, la réponse immunitaire semble bien corrélée avec un risque réduit de développer un paludisme compliqué ou non bien qu'aucune dose-seuil n'ait été établie à ce jour. De plus, il semblerait que les lymphocytes

CD4+ soient également associés à une protection étant donné que leur réponse augmente suite à l'administration du vaccin (EMA, 2020; WHITE, 2013; LAURENS, 2019).

Pour ce qui est des enfants à risques, plus particulièrement les enfants atteints du virus de l'immunodéficience humaine au stade clinique 1 et 2, le taux d'anticorps anti-CSP semble plus élevé chez les patients vaccinés que chez ceux qui ne le sont pas. Cependant, ce taux ne s'élève qu'à une moyenne de 329,2 UE/mL après un mois, ce qui est bien inférieur aux enfants de même âge ne souffrant pas de co-morbidité de l'étude citée plus haut, à savoir environ 621 UE/mL (OTIENO, 2016).

Enfin, bien que le vaccin possède des antigènes de surface du virus de l'hépatite B, il n'est pas indiqué dans la prévention de cette maladie dans le cadre où la prévention du paludisme causé par le *P. falciparum* n'est pas recherchée. De fait, il est possible qu'une réponse immunitaire ne se développe pas chez le patient vacciné (EMA, 2020).

#### **5.1.4 Limites du vaccin RTS,S/AS01E**

Bien que le vaccin Mosquirix® présente une certaine efficacité, celle-ci n'est que partielle et les résultats de son étude de phase III prouvent que l'immunité accordée par le vaccin s'estompe relativement vite. De plus, la logistique nécessaire au déploiement à large échelle d'une telle campagne de vaccination risque de se confronter à de nombreux problèmes. Vous trouverez, ci-dessous, un ensemble de théories issues de la littérature scientifique et d'une analyse personnelle pouvant expliquer les limites du vaccin.

**Le vaccin antipaludique cherche à reproduire le phénomène de prémunité.** Comme expliqué au **Point 2.2**, la prémunité est le développement d'une immunité contre un agent infectieux après des années d'exposition continue. Il est donc cohérent pour la recherche d'essayer de comprendre le mécanisme de cette immunité partielle pour développer un vaccin basé sur ce principe. Cependant, la prémunité ne procure jamais une protection totale et nécessite un contact permanent avec le parasite pour être maintenue. De fait, il est difficile qu'un vaccin élaboré sur base de ce phénomène puisse accorder une immunité durable sans l'injection répétée de booster (cf. **Point 5.1.3**) (KYABU KYAMANGA, 2023).

**Le cycle de vie du *Plasmodium falciparum* est complexe** et représente un véritable défi pour développer n'importe quel vaccin antipaludique. Le parasite évolue et change rapidement de stade

de vie, passant d'un milieu extracellulaire à un milieu intracellulaire et inversement (cf. **Point 2.1**). Ces changements s'accompagnent systématiquement d'une modification quasi totale des protéines de surface qui sont sujettes elles-mêmes à un fort polymorphisme. Les chercheurs doivent donc déterminer quel stade de vie du parasite cibler, ou si le vaccin doit combiner des éléments qui ciblent plus d'un stade de vie. La mise au point d'un vaccin doit tenir en compte la complexité biologique du parasite ainsi que des multiples stratégies qu'il a développées au cours de son évolution afin de déjouer la réponse immunitaire de son hôte. La réponse immunitaire induite par un vaccin antipaludique, quel qu'il soit, peut donc être rapidement obsolète (Institut Pasteur, 2016; DRAPER, 2018).

**L'antigène utilisé dans le vaccin RTS,S ne cible qu'un court stade du cycle de vie du parasite.**

Mosquirix® est un vaccin pré-érythrocytaire qui vise principalement à empêcher les sporozoïtes de pénétrer dans les cellules hépatiques ou à détruire les hépatocytes infectés. La première difficulté rencontrée avec les vaccins de ce type est le délai d'action très court. Comme expliqué précédemment, le *Plasmodium* évolue rapidement. De fait, une fois que l'*Anopheles* injecte les sporozoïtes lors de son repas sanguin, ces derniers rejoignent le foie dans un intervalle de temps inférieur à une heure. Par conséquent, le système immunitaire a peu de temps pour induire une réponse anti-CSP afin d'éliminer le parasite, ce qui pourrait expliquer l'efficacité modeste du vaccin RTS,S (KYABU KYAMANGA, 2023; GENTILINI, 2012).

**Les études contiennent quelques défauts.** La quasi totalité des études cliniques portant sur le vaccin RTS,S ont été admirablement conçues et leurs protocoles ont été scrupuleusement revus et validés par de nombreux experts, dépêchés notamment par les différents partenaires économiques (GSK, WRAIR,...) mais aussi par les grandes instances de soins de santé (OMS et EMA). Néanmoins, les études cliniques, et plus particulièrement celle de phase III, comportent quelques limites nous permettant d'affirmer que l'efficacité du vaccin ne peut pas être extrapolée à la situation réelle. Pour commencer, l'utilisation de moyens de lutte anti-vectorielle durant les études étaient élevés et contrôlés, ce qui a grandement contribué à réduire le risque d'exposition et donc potentiellement diminué l'efficacité du vaccin. Ensuite, pour des raisons éthiques, la prise en charge médicale des enfants participants à l'étude était très étroite. **Par conséquent, le faible taux de mortalité peut avoir conduit à une sous-estimation de l'efficacité du vaccin sur la mortalité totale et liée au paludisme.** Enfin, bien que l'étude de phase III ait été réalisée à large échelle, celle-ci concernait surtout des groupes géographiquement délimités permettant une couverture vaccinale

élevée et augmentant ainsi l'efficacité du vaccin, ce qui est rarement observable en situation réelle. En d'autres termes, l'efficacité du vaccin n'est pas égale à son effectivité (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015).

**Le déploiement d'un vaccin à l'échelle du continent africain n'est pas aisé.** La pandémie de la COVID-19 a permis de mettre à nouveau en lumière la difficulté de distribuer un vaccin en Afrique, faisant de ce continent celui où la couverture vaccinale contre la COVID-19 est la plus faible. Une grande majorité des problèmes rencontrés dans cette campagne peuvent être extrapolée à une distribution hypothétique d'un vaccin antipaludique. Parmi ceux-ci figurent le démarrage lent de l'exercice de vaccination, les préoccupations concernant la sécurité des vaccins et les incertitudes, les exigences de stockage et la durée de conservation du vaccin, l'incapacité d'accéder aux communautés vulnérables en temps opportun, les obstacles réglementaires pour les vaccins, des problèmes liés à l'utilisation et l'administration du vaccin, la guerre et les conflits,... À cela s'ajoutent les difficultés financières bien qu'actuellement, le prix du vaccin RTS,S/AS01E n'a pas encore été déterminé. En fixant le prix d'une dose de vaccin à 5 USD (United States dollar) et en partant du principe qu'il faut quatre doses pour une vaccination complète, le coût par DALY (disability-adjusted life years) gagné serait de 87 USD, ce qui est comparable aux coûts financiers de l'introduction d'autres vaccins. Pour le moment, sa fabrication ainsi que sa distribution, notamment pour le programme pilote actuellement en cours (cf. **Point 5.1.5**), sont assurés par GSK, l'OMS et le PATH (Program for Appropriate Technology in Health) et majoritairement financés par GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization), le Fond mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme, Unitaïd ainsi que par l'UNICEF (Le Fonds des Nations unies pour l'enfance). Par conséquent, les besoins en ressources des pays pour l'introduction du vaccin RTS,S sont surtout influencés par le prix du vaccin et par le financement potentiel des donateurs pour son achat, rendant les états africains et les personnes à risques grandement tributaires d'organismes tiers. Concernant l'accès compliqué aux informations, le programme EPI (Essential Programme on Immunization) permet d'informer les personnels soignants et les communautés sur le nouveau vaccin avant et tout au long de son introduction lors du programme pilote. Pour le RTS,S, cela inclut des informations sur les avantages et les risques du vaccin, sur l'âge nécessaire pour être éligible à la vaccination, sur le calendrier vaccinal et sur l'importance de poursuivre les mesures de lutte contre le paludisme. Ces informations sont fournies individuellement par les agents de santé ou par des prestataires de soins via des tableaux, affiches, dépliants d'information, discussion,... Cependant, l'obstacle de la langue, les déserts médicaux ou encore le manque d'éducation rendent

cet exercice extrêmement difficile à mettre en place à l'échelle du continent africain, nécessitant encore plus de personnel, de temps et d'argent (OMS, 2020; BARRAL, 2023; AYENIGBARA, 2021; LAURENS, 2019).

### **5.1.5 Pistes à explorer pour améliorer le vaccin RTS,S/AS01E**

Le vaccin RTS,S n'est pas exempt de défauts et ne représente pas l'ultime solution pour éradiquer le paludisme mais les résultats obtenus lors des essais cliniques sont très encourageants et sa recommandation par l'OMS chez les jeunes enfants représente une étape majeure vers la réduction des cas de ce fardeau mondial. De nombreuses autres études et recherches doivent être mises en oeuvre afin de parfaire le vaccin ou pour aboutir à un vaccin de génération ultérieure plus performant. Selon une approche personnelle, ces recherches peuvent être divisées en trois groupes : essais cliniques / mise en oeuvre du vaccin, mécanisme d'action / immunologie et design du vaccin.

Concernant la mise en oeuvre du vaccin et les essais cliniques, il est avant tout crucial d'évaluer en permanence l'impact à long terme de la vaccination RTS,S sur le paludisme et la santé des enfants, ainsi que de déterminer la valeur potentielle du vaccin pour une population plus large, notamment chez les enfants plus âgés, les adolescents, les adultes et les femmes enceintes. Il est également important d'étudier les répercussions du vaccin RTS,S sur les calendriers de vaccination pour optimiser son efficacité, sa longévité et son impact global dans le but de maximiser ses avantages pour la santé publique. Le développement de logiciels et de bases de données pour informer les communautés et le personnel de santé sur la vaccination et la couverture vaccinale peuvent être des moyens efficaces de soutenir la mise en oeuvre du vaccin. Enfin, il est crucial d'intégrer la vaccination avec d'autres moyens de lutte contre le paludisme et d'évaluer leur impact sur l'efficacité du vaccin (cf. **Point 5.3**). Afin d'apporter plus d'informations aux différents points ci-dessus, un large programme pilote de vaccination débuté en 2019 a actuellement lieu au Ghana, au Kenya et au Malawi. Ce projet pilote est coordonné par l'OMS avec la participation et le soutien de GSK et du PATH. L'objectif de ce programme est d'inclure le vaccin RTS,S/AS01E dans la cadre du programme de vaccination systématique des trois pays et de vacciner ainsi 360 000 enfants par an. Outre les informations recueillies sur l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin, ce projet pilote générera des données sur la faisabilité de l'administration du vaccin dans les cliniques de vaccination des enfants ainsi que sur sa sécurité dans le contexte d'une utilisation de routine. Le programme devrait se poursuivre jusqu'en fin 2023 et les résultats obtenus éclaireront les décisions futures sur le déploiement potentiel du vaccin à une plus grande échelle (OMS, 2020).



Il est clair que le mécanisme d'action du vaccin ainsi que de la réponse immunologique qui en découle doivent encore faire l'objet de nombreuses recherches. Plusieurs pistes peuvent être empruntées : identifier les réponses immunitaires associées à une plus grande efficacité du vaccin chez les enfants, déterminer les réponses vaccinales de courte durée et identifier des stratégies pour améliorer la durabilité de la protection, identifier les facteurs associés à l'hyporéactivité du vaccin (par exemple, immunologiques, nutritionnels, effets du paludisme ou d'autres infections) ou encore comprendre comment la diversité génétique des CSP affecte l'immunogénicité et l'efficacité des vaccins. En somme, il est nécessaire d'avoir une meilleure compréhension des réponses immunitaires, de la durabilité des réponses vaccinales, des facteurs d'hyporéactivité et de la diversité antigénique des CSP.

Pour finir, les limites abordées au point précédent nous informent de la nécessité de revoir le design du vaccin Mosquirix<sup>®</sup>, notamment dans le but de concevoir de nouvelles formulations RTS,S qui intègrent plusieurs variantes de la CSP ou afin d'inclure des antigènes supplémentaires issus d'autres stades de vie du *Plasmodium*. Ces modifications permettraient d'améliorer l'efficacité ou la durée de protection du vaccin ou encore d'induire chez l'hôte une immunité bloquant la transmission du paludisme. Il peut également être intéressant d'étudier de nouveaux adjuvants susceptibles d'améliorer la réponse à la vaccination. Des changements galéniques sont également envisageables, par exemple en concevant un système d'administration sans aiguille ou en modifiant la formulation du vaccin afin de réduire les exigences de la chaîne du froid (BEESON, 2022).

## **5.2 Vaccins en cours d'étude**

D'autres vaccins candidats contre le paludisme dû au *P. falciparum* sont en cours d'étude. Outre Mosquirix<sup>®</sup>, les vaccins ayant le stade de développement le plus avancé sont le PfSPZ et le R21/Matrix-M. L'innocuité et l'efficacité des deux produits continuent d'être testées chez les personnes n'ayant jamais eu ou ayant déjà été atteintes du paludisme. La **Figure 7** reprend de façon schématique l'ensemble des vaccins candidats actuellement en cours de développement.

### **5.2.1 Vaccin PfSPZ**

À la différence du vaccin RTS,S, le vaccin PfSPZ est constitué d'un sporozoïte entier vivant et atténué par des radiations. Néanmoins, il provient également de la souche NF54 de *P. falciparum* et s'attaque lui aussi aux sporozoïtes pré-érythrocytaires du parasite permettant de prévenir l'infection chez l'hôte humain. De plus, des études réalisées sur des primates non humains ont permis de

mettre en évidence que l'injection du vaccin PfSPZ amorce une réponse locale en lymphocytes T CD8+ dans le foie qui inhibe l'infection des hépatocytes. Une fois injecté par voie intraveineuse à l'homme adulte n'ayant jamais été infecté, 3 à 5 doses de vaccin PfSPZ offrent jusqu'à 100 % de protection contre une injection délibérée de la souche NF54 du parasite mais aussi une protection durable, bien qu'incomplète, contre une injection délibérée de la souche 7G8. Cependant, des études réalisées dans les zones endémiques sur des adultes ont démontré que pour un même dosage, le vaccin PfSPZ offrait une protection plus modeste contre le paludisme d'origine naturelle. Ainsi, le vaccin ne serait efficace qu'à hauteur de 52 % contre une infection à *P. falciparum* et aurait une efficacité proportionnelle de 29 % sur une période de 6 mois. Malheureusement, les premiers essais du vaccin à organisme entier atténué sur des nourrissons en zone endémique ont montré une efficacité moindre que celle espérée. Les différences entre les réponses immunitaires chez le nourrisson et chez l'adulte offrent des pistes sur les raisons possibles de cet échec. Par conséquent, d'autres essais sur l'homme sont nécessaires pour déterminer si le système immunitaire du nourrisson est intrinsèquement hyporéactif ou si d'autres facteurs peuvent expliquer cette différence d'efficacité. En outre, ces conditions de stockage et d'administration n'en font pas un vaccin idéal pour une large campagne de vaccination. En effet, le vaccin PfSPZ exige une conservation à froid à l'aide d'azote liquide et son injection par voie intraveineuse nécessitent une infrastructure supplémentaire ainsi qu'une formation avancées pour le personnel de santé (ZAIDI, 2021; LAURENS 2019; SISSOKO, 2017; DRAPER, 2018).

### **5.2.2 Vaccin R21/Matrix-M**

Le vaccin R21 est grandement similaire au vaccin RTS,S dans la mesure où les deux vaccins sont composés de particules de type viral à base de CSP, à la différence que les particules R21 sont formées à partir d'une seule protéine de fusion CSP-antigène de surface du virus de l'hépatite B. Cette caractéristique permet à l'antigène de surface de l'hépatite B de présenter au système immunitaire une plus grande proportion de la CSP et ainsi induire une plus grande réponse en anticorps anti-CSP et une réponse plus faible en anticorps anti-antigène de surface de l'hépatite B par rapport au vaccin RTS,S. Comme pour ce dernier, le vaccin R21 cible le stade sporozoïte pré-érythrocytaire du parasite *P. falciparum* et puisque l'intensité de la réponse anticorps anti-CSP à la région de répétition d'acide aminé NANP (cf. **Point 5.1**) semble être corrélée à la protection induite par RTS,S, la réponse immunitaire accrue au CSP du vaccin R21 permet une efficacité et/ou une durée de protection supérieure. Le vaccin R21 est donc considéré, à bien des égards, comme un

vaccin de type RTS,S nouvelle génération. Matrix-M est l'adjuvant dernièrement conjoint au vaccin lui accordant une protection accrue et une augmentation de la réponse des lymphocytes T par rapport aux adjuvants anciennement utilisés. Les premiers essais cliniques sont encourageants puisque le vaccin antipaludique semble avoir une efficacité supérieure à 75 % sur une durée de 12 mois dans la population cible des enfants africains âgés entre 5 et 17 mois. Néanmoins, il est nécessaire d'attendre les résultats des phases cliniques de plus grande envergure avant d'établir le profil d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité final du vaccin R21/Matrix-M (LAURENS, 2019; DRAPER, 2018; DATOO, 2022).

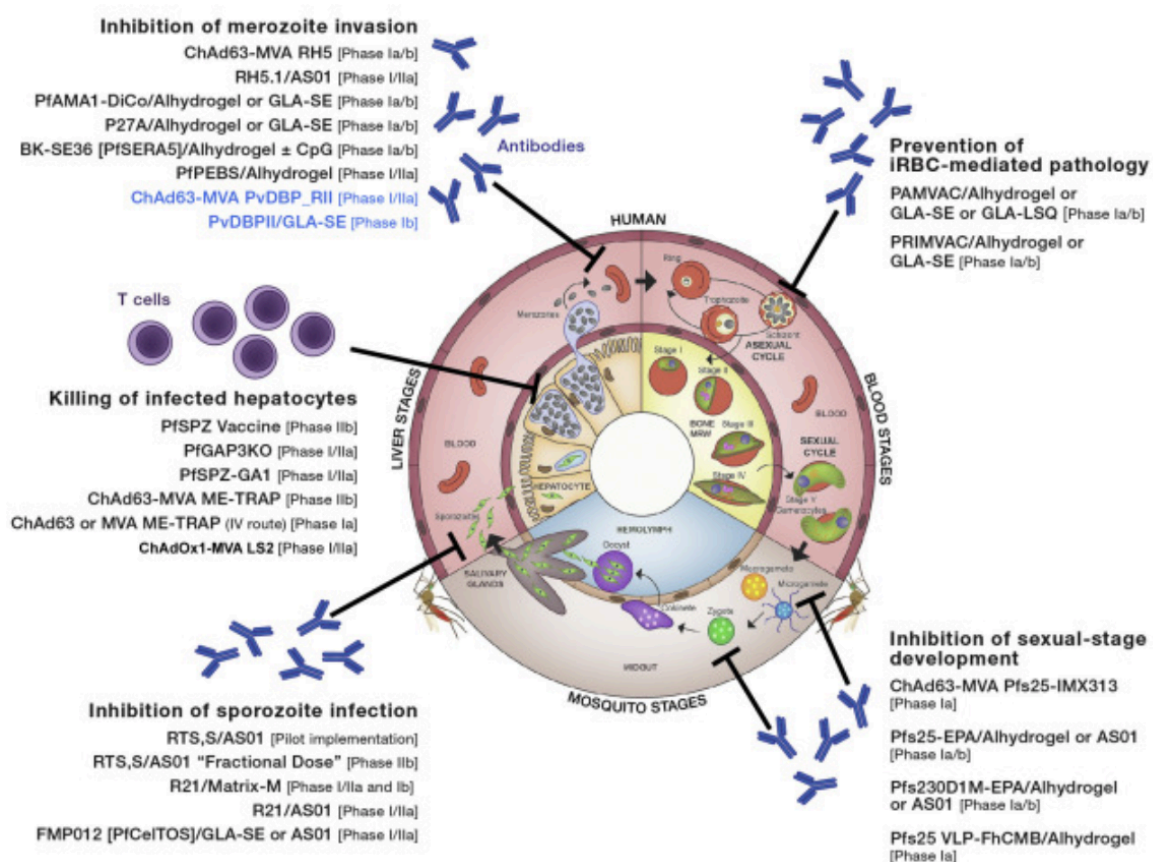


Figure 7 : Vaccins candidats en cours de développement en 2018 (DRAPER, 2018)

### 5.3 Association vaccin-chimioprévention

Il faut garder à l'esprit que le vaccin se place dans un contexte de lutte globale contre le paludisme, et que la vaccination ne pourrait en aucun cas substituer les moyens de prévention déjà existants : la lutte anti-vectorielle et la chimioprévention. Durant l'essai clinique de phase III du vaccin RTS,S, la vaccination était déjà associée à la lutte anti-vectorielle puisque l'accès à un MII a été optimisé pour tous les enfants dépistés et leur état ainsi que leur mode d'utilisation ont été évalués lors de visites à

domicile spécifiées au préalable dans le protocole et effectuées au mois 13 et 31 ainsi qu'un mois avant la fin de l'étude (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015).

Comme spécifié dans un article datant de 2017 du professeur Greenwood, spécialiste du paludisme et pionnier dans la lutte contre ce dernier, le vaccin RTS,S est imparfait et dans l'attente d'un vaccin d'une plus grande efficacité, il est intéressant de s'interroger sur l'usage potentiel d'un tel vaccin dans la situation actuelle. Il est alors suggérer d'utiliser le vaccin chez les groupes à risque de manière saisonnière, à l'image de la chimioprévention. De plus, il est également envisagé d'étudier l'impact que pourrait avoir une association vaccin-chimioprévention dans la lutte contre le paludisme (GREENWOOD, 2017; THOMPSON, 2022).

Ainsi, une étude de grande envergure publiée en septembre 2021 et effectuée par le professeur Greenwood et par le Dr. Chandramohan a pour but de vérifier deux hypothèses. La première est que l'efficacité du vaccin antipaludique RTS,S n'est pas inférieure à celle de la chimioprévention seule. La seconde est que l'efficacité de l'association vaccin-chimioprévention est supérieure au vaccin RTS,S et/ou à la chimioprévention seule (CHANDRAMOHAN, 2021).

Pour ce faire, une étude randomisée contrôlée en double aveugle a été réalisé dans laquelle 5920 enfants vivant au Burkina Faso ou au Mali et âgés de 5 à 17 mois lors de la première intervention ont été répartis de manière aléatoire dans trois groupes différents. Le premier groupe, constitué de 1965 enfants est le groupe chimioprévention, faisant office de groupe contrôle. Le second, le groupe vaccination, compte 1988 enfants tandis que le troisième groupe, le groupe combinaison (chimioprévention + vaccination), en compte 1967. Le plus haut pic de transmission du paludisme correspondant à la saison des pluies, les traitements furent donnés avant le début de cette période soit avant le mois de juin. Les enfants du groupe vaccination et du groupe combinaison reçurent trois doses de vaccin RTS,S/AS01 à un mois d'intervalle en avril, mai et juin 2017 suivies d'une quatrième et cinquième dose de rappel respectivement en juin 2018 et juin 2019 (cf. **Table 7**). En guise de placebo, les enfants du groupe chimioprévention reçurent trois doses d'un vaccin inactivé antirabique (Rabipur®) en 2017 ainsi qu'une dose d'un vaccin contre l'hépatite A (Havrix®) en 2018 et 2019. Les enfants du groupe chimioprévention et du groupe combinaison reçurent aussi quatre doses d'un traitement médicamenteux à base de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine adapté en fonction de l'âge à un mois d'intervalle chaque année (cf. **Table 7**). Des placebos furent donnés à la place de ces médicaments aux enfants du groupe vaccination. Enfin, chaque enfant participant reçurent également un MIILD au commencement de l'étude. Très peu d'effets

indésirables ont été observés durant l'essai. Une convulsion fébrile s'est développée chez cinq enfants dans les jours suivant l'administration du vaccin, mais les enfants se sont rétablis et n'ont eu aucune séquelle (CHANDRAMOHAN, 2021).

**Table 7** : Intervention dans chacun des groupes (CHANDRAMOHAN, 2021)

	<b>Groupe 1 (SPA seul)</b>	<b>Groupe 2 (RTS,S seul)</b>	<b>Groupe 3 (SPA + RTS,S)</b>
<b>Année 1 : Avr-Juin</b>	Vaccin anti-rabique x 3 SPA x 4	RTS,S/AS01 x 3 SPA placebo x 4	RTS,S/AS01 x 3 SPA x 4
<b>Année 2 : Avr-Juin</b>	Vaccin hépatite A x 1 SPA x 4	RTS,S/AS01 x 3 SPA placebo x 4	RTS,S/AS01 x 1 SPA x 4
<b>Année 3 : Avr-Juin</b>	Vaccin hépatite A x 1 SPA x 4	RTS,S/AS01 x 3 SPA placebo x 4	RTS,S/AS01 x 1 SPA x 4

SPA = Sulfadoxine-pyriméthamine + amodiaquine

L'outcome primaire était un cas de malaria clinique non compliqué, défini comme une température mesurée d'au moins 37,5 °C ou des antécédents de fièvre au cours des 48 dernières heures, de plus qu'une parasitémie à *P. falciparum* supérieure ou égale à 5000 parasites par millimètre cube chez les enfants de l'étude s'étant présentés dans un établissement de santé. Les outcomes secondaires étaient une admission à l'hôpital pour paludisme, un décès par paludisme et/ou la parasitémie ou l'anémie due au paludisme à la fin de la saison de transmission (CHANDRAMOHAN, 2021).

En ce qui concerne l'outcome primaire, les résultats analysés en intention-to-treat ont montré une incidence du paludisme clinique non-compliqué de 278,2 événements pour 1000 personnes-années dans le groupe vaccination et de 304,8 événements pour 1000 personnes-années pour le groupe chimioprévention. Le risque relatif est de 0,92 (99 % [IC], 0,82 à 1,04), ce qui est inférieur à la marge de non infériorité de 1,20 déterminée au préalable par l'étude. L'incidence du paludisme clinique non-compliqué était de 113 événements pour 1000 personnes-années pour le groupe combinaison montrant une efficacité protectrice supérieure de 62,8 % (95 % [IC], 58,4 à 66,8) par rapport au groupe chimioprévention et une efficacité protectrice supérieure de 59,6 % (95 % [IC], 54,7 à 64,0) par rapport au groupe vaccination. Ces résultats permettent de conclure que le vaccin seul est non inférieur et non supérieur à la chimioprévention seule et que l'association des deux moyens de prévention est statistiquement et significativement supérieure à l'un ou l'autre seul pour ce qui est de l'éviction d'un paludisme clinique non-compliqué. Plus de détails concernant les résultats de cette étude sont disponibles en **annexe** (CHANDRAMOHAN, 2021).

À propos des outcomes secondaires, aucune différence majeure entre le groupe vaccination et le groupe chimioprévention n'a été observée. L'efficacité protectrice de l'association par rapport à la chimioprévention seule était supérieure de 70,5 % (95 % [IC], 41,9 à 85,0) pour l'hospitalisation pour un paludisme sévère et de 72,9 % (95 % [IC], 2,91 à 92,4) contre les décès par paludisme. Pour les mêmes outcomes, l'efficacité protectrice de l'association par rapport à la vaccination seule était respectivement supérieure de 70,6 % (95 % [IC], 42,3 à 85,0) et de 75,3 % (95 % [IC], 12,5 à 93,0). On observe donc un pouvoir protecteur de l'association vaccin-chimioprévention statistiquement et significativement supérieur à l'un ou l'autre seul pour ce qui est de ces outcomes. Néanmoins, en ce qui concerne le nombre de décès toutes causes confondues, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe combinaison et le groupe vaccination (cf. **Annexe 4**) (CHANDRAMOHAN, 2021).

En conclusion, cette étude confirme les hypothèses de départ : le vaccin seul n'est pas inférieur à la chimioprévention seule pour prévenir les cas cliniques de paludisme non-complicés sur une période de 3 ans et, pour la majorité des outcomes secondaires, la combinaison vaccin-chimioprévention est significativement meilleure que le vaccin ou les médicaments pris seul(s). Ces résultats sont très encourageants et démontrent l'importance d'inclure la vaccination dans un cadre global de lutte contre le paludisme. Cependant, certains facteurs apportent de la nuance à cette étude. Pour commencer, le temps de protection n'a pas été le même dans l'ensemble des groupes. De fait, la chimioprévention seule a été plus protectrice que le vaccin seul pendant les quatre mois où elle a été administrée, mais le vaccin seul a assuré une protection en dehors de cette période. Ensuite, l'étude ne tient pas compte du phénomène de résistance aux médicaments qui pourrait avoir faussé les résultats du groupe chimioprévention et combinaison. De plus, l'étude comportait de nombreux facteurs d'exclusion lors du recrutement des enfants. Par conséquent, les résultats de cet essai ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble de la population pédiatrique du Burkina Faso et du Mali. De plus, les enfants atteints par un paludisme non-complicé n'ont été comptabilisés que s'ils se rendaient dans les établissements de santé de l'essai, l'étude rejetant ainsi les enfants ne s'y étant pas déplacés pour diverses raisons (difficulté de déplacement, auto-médication,...). Enfin, pour des raisons éthiques, les enfants étaient suivis de près par les équipes médicales qui intervenaient plus ou moins rapidement en cas de complications majeures du paludisme, ce qui a réduit le nombre de décès liés à ce dernier (CHANDRAMOHAN, 2021).

## 6 Conclusion

La lutte contre le paludisme se compte en décennies et l'acharnement dont a fait preuve l'humanité pour éradiquer ce fléau a permis de réduire considérablement le nombre de cas recensés par rapport au siècle dernier. Cette réduction a été rendue possible, entre autres, par une coordination exceptionnelle des grandes instances de la santé et par la réalisation d'un programme de lutte globale qui a résulté au déploiement à large échelle de mesures prophylactiques telles que les MII, répulsifs et médicaments antipaludiques. La recherche et le développement dans ce domaine a abouti à la création de moyens préventifs plus durables et plus sûrs comme les MIILD et les médicaments dérivés de l'artémisinine. Cependant, malgré les efforts fournis, le nombre de cas ne diminue plus depuis 2015, voire augmente depuis 2019. Les raisons de cette hausse de cas ne sont pas claires mais il est certain que la crise de la COVID-19, la résistance aux médicaments, la pauvreté, la détérioration des infrastructures, la surpopulation et les changements climatiques contribuent à cette augmentation.

Suite à cette hausse, nos espoirs sont majoritairement tournés vers la vaccination et, plus particulièrement, vers le vaccin RTS'S/AS01E, récemment recommandé par l'OMS. Il est alors intéressant de s'interroger sur la place et les limites qu'ont ce vaccin dans la lutte prophylactique contre le paludisme. Manufacturé par la firme GSK, le vaccin Mosquirix® est destiné aux populations pédiatriques des pays d'Afrique saharienne et subsaharienne et permet le développement d'une immunité humorale et cellulaire contre la CSP, protéine sécrétée par *P. falciparum*.

Malheureusement, les essais cliniques de phase III ont démontré que le vaccin ne prévenait les cas de paludisme que de manière modérée et sur une période très limitée. Ce manque d'efficacité s'explique par la difficulté de concevoir un vaccin ciblant le *P. falciparum*. En effet, ce dernier possède un cycle de vie complexe qui évolue rapidement. La CSP n'est donc présente qu'un court laps de temps dans le corps de l'infecté et ne laisse pas le temps aux anticorps d'agir. De plus, la CSP est sujette à un fort polymorphisme risquant le développement de souches résistantes aux anticorps. Les limites de Mosquirix® ne se restreignent pas seulement au design du vaccin. Elles s'expliquent aussi par la difficulté de déployer un vaccin à l'échelle du continent africain, principalement en raison du démarrage lent de l'exercice de vaccination, des préoccupations concernant la sécurité du vaccin, des exigences de stockage et de la durée de conservation du vaccin, de l'incapacité d'accéder aux communautés vulnérables en temps opportun, du manque de

personnel, de la guerre et des conflits. À cela s'ajoute les potentielles difficultés financières bien qu'actuellement, les programmes de vaccination soient entièrement pris en charge par GSK et des organismes d'aide humanitaire. En outre, les essais cliniques présentent de minimes défauts laissant suggérer que l'efficacité du vaccin serait moindre en situation réelle.

Le vaccin RTS'S/AS01<sub>E</sub> est donc un vaccin imparfait mais cela ne signifie pas qu'il est inutile. Une étude récente de grande envergure a prouvé que l'efficacité de Mosquirix® était non-inférieure à l'efficacité de la chimioprévention. De surcroît, l'association de la chimioprévention et de la vaccination permet d'obtenir un taux de protection nettement supérieur aux deux méthodes prises séparément. Par conséquent, le vaccin RTS'S/AS01<sub>E</sub> a tout à fait sa place dans le combat contre le paludisme à condition d'être appliqué dans un contexte de lutte globale, c'est-à-dire en complément de moyens de protections classiques tels que les mesures anti-vectorielles et la chimioprévention.

Les résultats du vaccin RTS'S/AS01<sub>E</sub> sont tout de même encourageants et il est certain qu'il va servir de base à l'élaboration d'autres vaccins ou à la création de versions améliorées de celui-ci. D'un point de vue purement théorique, il peut être envisagé de concevoir des vaccins intégrant plusieurs variantes de la CSP ou incluant d'autres antigènes afin de cibler plusieurs stades de vie du *P. falciparum*. D'autres adjuvants susceptibles d'améliorer l'immunogénicité du vaccin peuvent également être étudiés. Il est aussi nécessaire de maintenir la recherche autour du vaccin afin d'avoir une meilleure compréhension des réponses immunitaires, de la durabilité des réponses vaccinales, des facteurs d'hyporéactivité et de la diversité antigénique des CSP. La création d'une version améliorée du vaccin Mosquirix® est déjà une réalité, en témoigne le vaccin R21/Matrix-M, en cours d'essais cliniques. L'impact à long terme de la vaccination RTS'S/AS01<sub>E</sub> doit continuellement être évalué de même que ses conséquences sur la santé publique. Son utilisation sur une population plus large, notamment chez les femmes enceintes, doit également faire l'objet d'étude.

Le très large programme pilote, débuté en 2019 au Ghana, au Kenya et au Malawi et coordonné par l'OMS est toujours en cours et devrait se clôturer fin 2023. Ce programme a pour but de vacciner plus de 360 000 enfants par an afin d'évaluer la faisabilité de l'administration du vaccin en Afrique subsaharienne et de récolter des données supplémentaires sur l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin. Les résultats de ce programme seront déterminants dans la décision de déployer ou non le vaccin RTS'S/AS01<sub>E</sub> à une plus grande échelle.



## 7 Bibliographie

1. Aubry P, Gaüzère BA. Paludisme, actualités 2021 [Internet]. Centre René Labusquière, Institut de Médecine Tropicale, Université de Bordeaux; 2021 [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
2. Ayenigbara IO, Adegboro JS, Ayenigbara GO, Adeleke OR, Olofintuyi OO. The challenges to a successful COVID-19 vaccination programme in Africa. *Germs*. 29 sept 2021;11(3):427–40.
3. Baral R, Levin A, Odero C, Pecenka C, Tanko Bawa J, Antwi-Agyei KO, et al. Cost of introducing and delivering RTS,S/AS01 malaria vaccine within the malaria vaccine implementation program. *Vaccine*. 17 févr 2023;41(8):1496–502.
4. Beeson JG, Kurtovic L, Valim C, Asante KP, Boyle MJ, Mathanga D, et al. The RTS,S malaria vaccine: Current impact and foundation for the future. *Science Translational Medicine*. 16 nov 2022;14(671):eabo6646.
5. Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Yerbanga RS, Diarra M, et al. Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention. *New England Journal of Medicine*. 9 sept 2021;385(11):1005–17.
6. DARDÉ ML, FOUGERE É, BUXERAUD J. Les antipaludiques | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2018 [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370018303823?token=FD616DB96A7B0D90CC145C0D7E2336568A49A72C70AA877F89C4106B6182A2891145FF70C753375A5F58C0491FAC6A63&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220928070136>
7. Dattoo MS, Natama HM, Somé A, Bellamy D, Traoré O, Rouamba T, 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. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 déc 2022;22(12):1728–36.
8. Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet*. 15 mai 2021;397(10287):1809–18.
9. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired immunity to malaria. *Clin Microbiol Rev*. janv 2009;22(1):13–36, Table of Contents.
10. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host & Microbe*. 11 juill 2018;24(1):43–56.
11. EMA. European Medicines Agency. 2020 [cité 30 déc 2022]. Mosquirix. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/opinion-medicine-use-outside-EU/human/mosquirix>
12. Farrar J. Manson's tropical diseases. Twenty-third edition. Philadelphia? Elsevier/Saunders; 2014.

13. Gentilini M. Médecine tropicale. 6e éd. Paris: Médecine sciences publications; 2012.
14. Grande R, Antinori S, Meroni L, Menegon M, Severini C. A case of Plasmodium malariae recurrence: recrudescence or reinfection? Malaria Journal. 14 mai 2019;18(1):169.
15. Greenwood B, Dicko A, Sagara I, Zongo I, Tinto H, Cairns M, et al. Seasonal vaccination against malaria: a potential use for an imperfect malaria vaccine. Malaria Journal. 2 mai 2017;16(1):182.
16. Guerra Mendoza Y, Garric E, Leach A, Lievens M, Ofori-Anyinam O, Pirçon JY, et al. Safety profile of the RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children: additional data from a phase III randomized controlled trial in sub-Saharan Africa. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 3 oct 2019;15(10):2386–98.
17. Kaslow DC, Biernaux S. RTS,S: Toward a first landmark on the Malaria Vaccine Technology Roadmap. Vaccine. 22 déc 2015;33(52):7425–32.
18. Kyabu Kyamanga F. Le paludisme: connaissances de base, éco-épidémiologie, recherche, vaccins. L'Harmattan; 2023.
19. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. Hum Vaccin Immunother. 22 oct 2019;16(3):480–9.
20. Marijon A. Parasitologie et mycologie médicale pratique. 2e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck supérieur; 2020.
21. Matheron S, Nicand E, Rapp C, Chidiac C. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2022 [Internet]. Haut conseil de la santé publique; 2022 [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1215>
22. Moreno-Gómez M, Bueno-Marí R, Miranda Miguel A. A Three-Pronged Approach to Studying Sublethal Insecticide Doses: Characterising Mosquito Fitness, Mosquito Biting Behaviour, and Human/Environmental Health Risks. Insects. 11 juin 2021;12(6):546.
23. Organisation mondiale de la Santé. Document d'orientation de l'OMS pour les pays préparant des demandes de financement pour la lutte antipaludique auprès du Fonds mondial (2020-2022) [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2020 [cité 30 oct 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331761>
24. Otieno L, Onoko M, Otieno W, Abuodha J, Owino E, Odero C, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS01 malaria vaccine in infants and children with WHO stage 1 or 2 HIV disease: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet Infect Dis. oct 2016;16(10):1134–44.
25. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
26. Prevention CC for DC and. CDC - Malaria - Malaria Worldwide - How Can Malaria Cases and Deaths Be Reduced? - Insecticide-Treated Bed Nets [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.cdc.gov/malaria/malaria\\_worldwide/reduction/itn.html](https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/itn.html)

27. Rossati A, Bargiacchi O, Kroumova V, Zaramella M, Caputo A, Garavelli PL. Climate, environment and transmission of malaria. 2016;12.
28. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*. 4 juill 2015;386(9988):31–45.
29. Schumacher RF, Spinelli E. Malaria in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012073.
30. Sissoko MS, Healy SA, Katile A, Omaswa F, Zaidi I, Gabriel EE, et al. Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against *Plasmodium falciparum* via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. mai 2017;17(5):498–509.
31. Sokhna C, Cissé B, Bâ EH, Milligan P, Hallett R, Sutherland C, et al. A Trial of the Efficacy, Safety and Impact on Drug Resistance of Four Drug Regimens for Seasonal Intermittent Preventive Treatment for Malaria in Senegalese Children. *PLOS ONE*. 23 janv 2008;3(1):e1471.
32. Thompson HA, Hogan AB, Walker PGT, Winskill P, Zongo I, Sagara I, et al. Seasonal use case for the RTS,S/AS01 malaria vaccine: a mathematical modelling study. *The Lancet Global Health*. 1 déc 2022;10(12):e1782–92.
33. White MT, Verity R, Griffin JT, Asante KP, Owusu-Agyei S, Greenwood B, et al. Immunogenicity of the RTS,S/AS01 malaria vaccine and implications for duration of vaccine efficacy: secondary analysis of data from a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. déc 2015;15(12):1450–8.
34. White MT, Bejon P, Olotu A, Griffin JT, Riley EM, Kester KE, et al. The Relationship between RTS,S Vaccine-Induced Antibodies, CD4+ T Cell Responses and Protection against *Plasmodium falciparum* Infection. *PLoS One*. 16 avr 2013;8(4):e61395.
35. World Health Organization. World malaria report 2021. World Health Organization; 2021.
36. Wu Z, Liu K. Overview of vaccine adjuvants. *Medicine in Drug Discovery*. 1 sept 2021;11:100103.
37. Yang G geun, Kim D, Pham A, Paul CJ. A Meta-Regression Analysis of the Effectiveness of Mosquito Nets for Malaria Control: The Value of Long-Lasting Insecticide Nets. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. mars 2018;15(3):546.
38. Zaidi I, Duffy PE. PfSPZ Vaccine learns a lesson. *Med*. 10 déc 2021;2(12):1289–91.
39. Zhou Y, Zhang WX, Tembo E, Xie MZ, Zhang SS, Wang XR, et al. Effectiveness of indoor residual spraying on malaria control: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 23 juill 2022;11:83.
40. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/search/results?titre=cinchonisme>

41. DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/>
42. Le fléau du paludisme [Internet]. Target Malaria. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://targetmalaria.org/fr/en-quoi-le-paludisme-est-il-un-fleau/>
43. Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme - 16 février 2021 [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://app.magicapp.org/#/guideline/jO3eGj/section/nY8oRL>
44. Malaria: The malaria vaccine implementation programme (MVIP) [Internet]. [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria-vaccine-implementation-programme>
45. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 16 mars 2023]. Paludisme : une réponse immunitaire efficace et durable grâce à un parasite muté. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/paludisme-reponse-immunitaire-efficace-durable-grace-parasite-mute>

# 8 Annexes

**ANNEXE 1 : Efficacy against severe malaria of a primary schedule with or without a booster dose (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015)**

	C3C group			R3C group			R3R group			Point estimate of VE unadjusted for covariates R3C vs C3C		Point estimate of VE unadjusted for covariates R3R vs C3C	
	N	n	Proportion affected *	N	n	Proportion affected *	N	n	Proportion affected *	VE (95% CI)	p value	VE (95% CI)	p value
<b>5-17 months age category</b>													
Month 0 to study end	2974	171	0.06	2972	169	0.06	2976	116	0.04	1.1% (-23.0 to 20.5)	0.96	32.2% (13.7 to 46.9)	0.0009
Months 0-32	2974	152	0.05	2972	145	0.05	2976	99	0.03	4.5% (-20.6 to 24.5)	0.72	34.9% (15.6 to 50.0)	0.0006
Months 0-20**	2974	118	0.04	5949	156	0.03	5949	156	0.03	33.9% (15.3 to 48.3)	0.0007	..	..
Months 21-32	2701	42	0.02	2717	61	0.02	2679	43	0.02	-44.4% (-119.0 to 4.1)	0.073	-3.2% (-61.8 to 34.1)	0.91
Month 33 to study end	2309	20	0.01	2267	31	0.01	2236	23	0.01	-57.9% (-192.0 to 12.8)	0.12	-18.8% (-128.0 to 37.6)	0.65
Month 21 to study end	2702	62	0.02	2719	88	0.03	2681	64	0.02	-41.0% (-98.5 to -0.8)	0.038	-4.0% (-50.0 to 27.8)	0.86
<b>6-12 weeks age category</b>													
Month 0 to study end	2179	116	0.05	2178	104	0.05	2180	96	0.04	10.3% (-17.9 to 31.8)	0.45	17.3% (-9.4 to 37.5)	0.16
Months 0-32	2179	101	0.05	2178	93	0.04	2180	89	0.04	7.9% (-23.3 to 31.2)	0.61	11.9% (-18.3 to 34.5)	0.37
Months 0-20**	2179	66	0.03	4358	121	0.03	4358	121	0.03	8.3% (-25.7 to 32.6)	0.58	..	..
Months 21-32	1976	43	0.02	1995	40	0.02	1966	29	0.01	7.9% (-45.1 to 41.6)	0.74	32.2% (-11.1 to 59.2)	0.12
Month 33 to study end	1657	16	0.01	1658	14	0.01	1654	12	0.01	12.6% (-91.2 to 60.5)	0.72	24.9% (-69.3 to 67.6)	0.57
Month 21 to study end	1976	58	0.03	1996	52	0.03	1966	39	0.02	11.2% (-31.3 to 40.2)	0.56	32.4% (-3.2 to 56.2)	0.064

Analyses were by modified intention to treat. p values were calculated using a two-sided Fisher's exact test. C3C=control group. N=number of participants. n=number of participants with at least one event in each group. R3C=RTS,S/AS01 primary schedule without booster. R3R=RTS,S/AS01 primary schedule with booster. VE=vaccine efficacy (1-relative risk for severe malaria).

\*Proportion of participants who reported at least one event.

\*\*Data from a previous analysis that compared R3R plus R3C with C3C.

**ANNEXE 2 : Efficacy against severe malaria of a primary schedule with or without a booster dose and incremental efficacy of the booster dose (RTS,S CLINICAL TRIALS PARTNERSHIP, 2015)**

	C3C group		R3C group		R3R group		n/T	T	n	n/T	VE (95% CI)	p value	Point estimate of VE unadjusted for covariates: R3C vs C3C	VE (95% CI)	p value	Point estimate of VE unadjusted for covariates: R3R vs R3C	VE (95% CI)	p value	Incremental efficacy unadjusted for covariates: R3R vs R3C	VE (95% CI)	p value
	N	n	N	n	N	n															
<b>5-17 months age category</b>																					
Month 0 to study end	2974	9585	9994.9	0.96	2972	7396	10.037.3	0.74	2976	6616	9957.6	0.66	28.3% (23.3 to 32.9)	<0.0001	36.3% (31.8 to 40.5)	<0.0001	..	..	..	..	
Months 0-32	2974	6768	7088.5	0.95	2972	4711	7180.0	0.66	2976	4078	7099.7	0.57	35.2% (30.5 to 39.5)	<0.0001	43.9% (39.7 to 47.8)	<0.0001	..	..	..	..	
Months 0-20*	2974	4305	4484.4	0.96	5949	5106	9059.1	0.56	5949	5106	9059.1	0.56	45.1% (41.4 to 48.7)	<0.0001	..	..	..	..	..	..	
Months 21-32	2700	2442	2609.9	0.94	2717	2076	2621.7	0.79	2679	1592	2601.0	0.61	16.1% (8.5 to 23.0)	<0.0001	37.4% (31.4 to 42.8)	<0.0001	25.6% (18.2 to 32.3)	<0.0001	..	..	
Month 33 to study end	2309	2817	2912.0	0.97	2267	2685	2861.6	0.94	2236	2539	2862.2	0.89	2.9% (-6.4 to 11.4)	0.53	12.3% (3.6 to 20.1)	0.0062	..	..	..	..	
Month 21 to study end	2701	5259	5516.3	0.95	2719	4761	5479.1	0.87	2681	4130	5458.9	0.76	11.4% (4.4 to 18.0)	0.0020	25.6% (19.4 to 31.3)	<0.0001	16.2% (9.1 to 22.7)	<0.0001	..	..	
<b>6-12 weeks age category</b>																					
Month 0 to study end	2179	6170	6147.3	1.00	2178	5444	6174.3	0.88	2180	4993	6156.4	0.81	18.3% (11.7 to 24.4)	<0.0001	25.9% (19.9 to 31.5)	<0.0001	..	..	..	..	
Months 0-32	2179	4916	5162.4	0.95	2178	4174	5190.7	0.80	2180	3842	5173.3	0.74	20.3% (13.6 to 26.5)	<0.0001	27.8% (21.7 to 33.4)	<0.0001	..	..	..	..	
Months 0-20*	2179	2751	3273.6	0.84	4358	4252	6583.6	0.65	4358	4252	6583.6	0.65	27.0% (21.1 to 32.5)	<0.0001	..	..	..	..	..	..	
Months 21-32	1976	2156	1889.3	1.14	1995	2079	1893.0	1.10	1966	1671	1888.4	0.88	7.6% (-1.4 to 15.9)	0.096	28.1% (20.6 to 34.8)	<0.0001	22.3% (14.0 to 29.8)	<0.0001	..	..	
Month 33 to study end	1657	1254	986.1	1.27	1658	1271	984.0	1.29	1654	1154	984.9	1.17	4.4% (-6.7 to 14.3)	0.42	10.5% (0.2 to 19.7)	0.046	..	..	..	..	
Month 21 to study end	1976	3410	2874.2	1.19	1996	3349	2876.7	1.16	1966	2822	2871.5	0.98	7.6% (-0.8 to 15.3)	0.076	23.5% (16.4 to 30.1)	<0.0001	17.5% (9.5 to 24.8)	<0.0001	..	..	

Analyses were by modified intention to treat. p values were calculated using negative binomial regression. C3C=control group. N=number of participants. n=number of episodes meeting the case definition. n/T=incidence. R3C=RTS,S/AS01 primary schedule without booster. R3R=RTS,S/AS01 primary schedule with booster. T=person-years at risk. VE=vaccine efficacy (negative binomial model).

\*Data from a previous analysis that compared R3R plus R3C with C3C.

## ANNEXE 3 : Incidence of uncomplicated Clinical Malaria

Table 1. Incidence of Uncomplicated Clinical Malaria (Modified Intention-to-Treat Population).*					
Variable	Person-yr at Risk	Events no.	Incidence (95% CI) <i>no. of events/1000 person-yr at risk</i>	Protective Efficacy, Vaccine Alone or Combination vs. Chemoprevention (95% CI)	Protective Efficacy, Combination vs. Vaccine Alone (95% CI)
<b>Burkina Faso and Mali</b>					
Chemoprevention alone	5449.9	1661	304.8 (290.5 to 319.8)	Reference	
Vaccine alone	5535.7	1540	278.2 (264.6 to 292.4)	7.9 (-1.0 to 16.0)	Reference
Combination	5508.0	624	113.3 (104.7 to 122.5)	62.8 (58.4 to 66.8)	59.6 (54.7 to 64.0)
<b>Burkina Faso</b>					
Chemoprevention alone	2602.9	1028	394.9 (371.5 to 419.8)	Reference	
Vaccine alone	2550.9	998	391.2 (367.7 to 416.3)	1.1 (-10.1 to 11.1)	Reference
Combination	2602.3	401	154.1 (139.7 to 169.9)	61.1 (55.4 to 66.1)	60.7 (55.0 to 65.7)
<b>Mali</b>					
Chemoprevention alone	2847.0	633	222.3 (205.7 to 240.4)	Reference	
Vaccine alone	2984.8	542	181.6 (166.9 to 197.5)	18.6 (3.4 to 31.3)	Reference
Combination	2905.7	223	76.7 (67.3 to 87.5)	65.6 (57.9 to 71.9)	57.8 (47.9 to 65.8)
<b>Year 1</b>					
Chemoprevention alone	1794.3	309	172.2 (154.0 to 192.5)	Reference	
Vaccine alone	1816.8	318	175.0 (156.8 to 195.4)	-1.7 (-21.4 to 14.8)	Reference
Combination	1802.3	88	48.8 (39.6 to 60.2)	71.7 (63.8 to 77.8)	72.1 (64.4 to 78.2)
<b>Year 2</b>					
Chemoprevention alone	1868.5	705	377.3 (350.5 to 406.2)	Reference	
Vaccine alone	1903.4	647	339.9 (314.7 to 367.1)	10.1 (-1.9 to 20.6)	Reference
Combination	1894.4	264	139.4 (123.5 to 157.2)	63.2 (56.8 to 68.6)	59.1 (51.9 to 65.1)
<b>Year 3</b>					
Chemoprevention alone	1787.1	647	362.0 (335.2 to 391.0)	Reference	
Vaccine alone	1815.5	575	316.7 (291.9 to 343.7)	12.7 (0.9 to 23.1)	Reference
Combination	1811.3	272	150.2 (133.3 to 169.1)	58.6 (51.5 to 64.6)	52.6 (44.2 to 59.7)

\* The modified intention-to-treat population included all eligible children whose parents or guardians provided consent and who received a first dose of trial vaccine or vaccine placebo. Children received chemoprevention (chemoprevention-alone group), RTS,S/AS01<sub>E</sub> (vaccine-alone group), or chemoprevention and RTS,S/AS01<sub>E</sub> (combination group). The protective efficacy was calculated as  $(1 - \text{hazard ratio}) \times 100$ . CI denotes confidence interval.

## ANNEXE 4 : Incidence of Secondary Severe Outcomes According to Trial Group

**Table 2. Incidence of Secondary Severe Outcomes According to Trial Group (Modified Intention-to-Treat Population).<sup>a,c</sup>**

Outcome and Group	Events no.	Incidence (95% CI)	Protective Efficacy, Vaccine Alone or Combination vs. Chemoprevention (95% CI)	Protective Efficacy, Combination vs. Vaccine Alone (95% CI)
		<i>no. of events/1000 person-yr at risk</i>		
<b>Hospitalizations</b>				
Any reason, excluding external causes and surgery				
Chemoprevention alone	60	11.0 (8.6 to 14.2)	Reference	
Vaccine alone	73	13.2 (10.5 to 16.6)	-22.3 (-74.4 to 14.3)	Reference
Combination	49	8.9 (6.7 to 11.8)	18.7 (-19.4 to 44.7)	33.5 (3.0 to 54.5)
All cases of malaria				
Chemoprevention alone	49	9.0 (6.8 to 11.9)	Reference	
Vaccine alone	54	9.8 (7.5 to 12.7)	-11.0 (-65.8 to 25.7)	Reference
Combination	28	5.1 (3.5 to 7.4)	43.2 (7.7 to 65.0)	48.8 (17.1 to 68.4)
Severe malaria <sup>†</sup>				
Chemoprevention alone	37	6.8 (4.9 to 9.4)	Reference	
Vaccine alone	37	6.7 (4.8 to 9.2)	-0.4 (-60.2 to 37.1)	Reference
Combination	11	2.0 (1.1 to 3.6)	70.5 (41.9 to 85.0)	70.6 (42.3 to 85.0)
Cerebral malaria <sup>†</sup>				
Chemoprevention alone	0	0	Reference	
Vaccine alone	4	0.7 (0.3 to 1.9)	—	Reference
Combination	1	0.2 (0.0 to 1.3)	—	74.6 (-128.0 to 97.2)
Severe malarial anemia <sup>†</sup>				
Chemoprevention alone	31	5.7 (4.0 to 8.1)	Reference	
Vaccine alone	25	4.5 (3.1 to 6.7)	18.4 (-39.3 to 52.2)	Reference
Combination	10	1.8 (1.0 to 3.4)	67.9 (34.1 to 84.3)	60.6 (18.3 to 81.0)
Blood transfusion				
Chemoprevention alone	23	4.2 (2.8 to 6.4)	Reference	
Vaccine alone	21	3.8 (2.5 to 5.8)	8.3 (-67.6 to 49.8)	Reference
Combination	8	1.5 (0.7 to 2.9)	65.4 (22.9 to 84.5)	62.3 (14.1 to 83.4)
<b>Deaths</b>				
All, including external causes and surgery				
Chemoprevention alone	32	5.9 (4.2 to 8.3)	Reference	
Vaccine alone	27	4.9 (3.3 to 7.1)	15.9 (-40.3 to 49.6)	Reference
Combination	15	2.7 (1.6 to 4.5)	53.4 (14.0 to 74.8)	44.6 (-4.1 to 70.5)
All, excluding external causes and surgery				
Chemoprevention alone	25	4.6 (3.1 to 6.8)	Reference	
Vaccine alone	22	4.0 (2.6 to 6.0)	12.1 (-55.7 to 50.4)	Reference
Combination	12	2.2 (1.2 to 3.8)	52.3 (5.0 to 76.0)	45.7 (-9.6 to 73.1)
Malaria				
Chemoprevention alone	11	2.0 (1.1 to 3.6)	Reference	
Vaccine alone	12	2.2 (1.2 to 3.8)	-9.5 (-148.3 to 51.7)	Reference
Combination	3	0.5 (0.2 to 1.7)	72.9 (2.9 to 92.4)	75.3 (12.5 to 93.0)

\* Confidence intervals for the hazard ratios for secondary outcomes were not adjusted for multiplicity, and inferences drawn from these intervals may not be reproducible.

<sup>†</sup> Cases of severe malaria, cerebral malaria, and severe malarial anemia were classified according to World Health Organization definitions.



## ANNEXE 5 : Attestation de non-plagiat



### ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

..... LAHAUT Vincent .....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

La lutte prophylactique contre le paludisme en Afrique subsaharienne en 2022

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à ..... Yver ..... , le 25.10.2023 .....

Signature de l'Etudiant,





## Abstract :

Le paludisme est une très vieille maladie provoquée par un parasite du genre Plasmodium et transmise à l'Homme par une piqûre de moustique infecté. En 2020, l'organisation mondiale de la santé a estimé que la moitié de la population mondiale était exposée à la maladie. Cette même année, 241 millions de cas dont 627 000 décès ont été recensés. La majorité des cas se concentre dans certaines régions du monde et plus particulièrement en Afrique subsaharienne, qui dénombre plus de 95% des cas. Malheureusement, les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes représentent plus de 80% des décès. La lutte contre le paludisme dure depuis des décennies. L'utilisation massive de moyens de lutte anti-vectorielles et de la chimioprévention ont permis de réduire considérablement le nombre de cas enregistrés par rapport au siècle dernier. Cependant, le nombre de cas ne diminue plus depuis 2015, et augmente même à nouveau depuis 2019. Pour pallier à ce problème, les instances de santé misent beaucoup sur l'utilisation des vaccins antipaludiques, notamment sur le vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub>, récemment recommandé par l'organisation mondiale de la santé. Bien que modérément efficace, il représente un nouvel atout dans la lutte contre le paludisme tant dans son utilisation sur le terrain que dans la création de vaccin de seconde génération. Ce mémoire a pour but de répertorier les mesures non-pharmacologiques et les médicaments utilisés en prévention du paludisme et de déterminer la place et les limites du vaccin RTS,S/AS01<sub>E</sub> dans la lutte prophylactique contre le paludisme.

Malaria is a very old disease caused by a parasite of the Plasmodium genus and transmitted to humans through an infected mosquito's bite. In 2020, the World Health Organization estimated that half of the global population was at risk of the disease. During the same year, there were 241 million cases, resulting in 627 000 deaths. The majority of cases is concentrated in certain regions of the world, particularly in sub-Saharan Africa, which accounts for more than 95% of the cases. Unfortunately, children under the age of five and pregnant women represent more than 80% of the deaths. The fight against malaria has been ongoing for decades. The extensive use of vector control measures and chemoprevention has significantly reduced the number of reported cases compared to the last century. However, since 2015, the number of cases has plateaued and has even started to increase again since 2019. To address this issue, health authorities are placing significant emphasis on the use of antimalarial vaccines, particularly the RTS,S/AS01<sub>E</sub> vaccine, which has recently been recommended by the World Health Organization. Although moderately effective, it represents a new asset in the fight against malaria, both in its field application and in the development of second-generation vaccines. The purpose of this dissertation is to compile non-pharmacological measures and medications used in malaria prevention and to determine the role and limitations of the RTS,S/AS01<sub>E</sub> vaccine in the prophylactic fight against malaria.