



## Avis et recommandations du GTCV-Niger sur l'introduction du vaccin contre le paludisme RTS,S/AS01 dans la vaccination de routine

### INTRODUCTION

Aujourd'hui, l'une des approches essentielles dans la lutte contre le paludisme consiste à disposer d'un vaccin antipaludique efficace, adapté à un déploiement généralisé et rentable. L'impact inacceptable de la morbidité et de la mortalité imputables au paludisme dans le monde et en particulier en Afrique, a donné lieu à divers efforts soutenus qui ont permis de mettre au point des candidats vaccins permettant de renforcer les moyens de lutte existants contre le paludisme. Parmi les nombreux candidats vaccins, le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix<sup>TM</sup>) reste, au vu des résultats probants issus des essais cliniques, celui ayant obtenu des résultats encourageants pour une utilisation à large échelle.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé l'utilisation de ce vaccin chez les enfants de moins de 5 ans en complément des autres interventions de lutte contre cette maladie.

C'est dans cette optique, et en réponse à la lutte contre le paludisme, que le Gouvernement du Niger réuni en conseil des ministres du 27 Avril 2022, a manifesté l'intérêt du pays pour l'introduction du vaccin RTS/S/AS01. Ainsi, pour déterminer la cible prioritaire et les modalités d'administration de ce vaccin, le Ministère de la Santé Publique de la Population et des Affaires Sociales (MSP/P/AS), par lettre N°002022/MSP/P/AS/SG/DGPS/DI du 05 Mai 2022, a demandé au GTCV-Niger « **de se prononcer sur la nécessité de l'introduction du RTS/S/AS01 dans le PEV de routine et déterminer un choix judicieux sur les tranches d'âge de la population prioritaire à recevoir la dose** ».

L'argumentaire présenté dans le présent avis vise à éclairer le Gouvernement du Niger en vue d'une décision d'administration du vaccin antipaludique RTS/S/AS01 à la population cible. Il est basé sur la documentation existante sur le vaccin RTS/S/AS01 notamment l'efficacité, l'innocuité, l'immunogénicité et la sécurité.

### I. CONTEXTE

Le paludisme est l'un des plus grands défis sanitaires de l'histoire de l'humanité, qui continue d'engendrer des niveaux inacceptables de morbidité et de mortalité, comme l'indiquent les éditions successives du rapport sur le paludisme dans le monde. Il est causé par 5 espèces de protozoaires parasites du genre Plasmodium (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*) dont l'homme est le seul réservoir connu, à l'exception de *P. knowlesi* qui ont pour hôtes naturels les macaques à longue queue et à queue de cochon. Le paludisme est une maladie à transmission vectorielle, transmise par les piqûres de moustiques anophèles infectés par le parasite.

Selon le rapport mondial sur le paludisme de 2021, on estime à 241 millions le nombre de cas de paludisme et à 627.000 le nombre de décès associés à cette maladie dans le monde en 2020. Environ 95% des cas et des décès de paludisme surviennent en Afrique subsaharienne, le reste se trouvant en grande partie en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud. La quasi-totalité de ces décès sont imputables à Plasmodium falciparum, et la plupart surviennent chez des enfants africains âgés de moins de 5 ans [1-7].

Au Niger, le paludisme reste toujours la première cause de morbidité avec 4.249.208 cas positifs rapportés en 2021 dont 4.170 décès. Le Niger fait partie des six pays africains qui comptabilisent à eux seuls plus de la moitié des cas et décès dus au paludisme au niveau mondial, avec 3% des cas et 4% des décès enregistrés en 2020. L'incidence du paludisme au Niger est passée de 131 à 226 cas pour 1000 habitants entre 2019 et 2020 (pour un objectif attendu en 2020 de 134 cas pour 1000 habitants), probablement du fait des fortes pluies et inondations enregistrées dans le pays. Les enfants de moins de 5 ans constituent la cible la plus vulnérable avec une incidence de 592 pour 1000 en 2020 [8-11].

L'impact inacceptable de la morbidité et de la mortalité imputables au paludisme dans le monde en général et en Afrique en particulier, a donné lieu à divers efforts soutenus qui ont permis de mettre au point des candidats vaccins permettant de renforcer les moyens de lutte existants contre le paludisme. Parmi les nombreux candidats vaccins, le vaccin RTS,S/AS01, développé par les laboratoires Glaxo Smith Kline (GSK) depuis les années 1980 en partenariat avec l'association PATH, reste au vu des résultats des essais cliniques, celui ayant obtenu des résultats encourageants pour une utilisation à large échelle. L'utilisation de ce vaccin a été recommandée le 06 octobre 2021 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) chez les enfants de moins de 5 ans en complément des autres interventions de lutte contre le paludisme.

## **II. METHODOLOGIE**

Les données probantes relatives à l'efficacité et au bénéfice des vaccins antipaludiques sont suffisamment documentées. Conformément, au guide des procédures du GTCV-Niger pour la préparation de notes de recommandations basées sur des données factuelles, un groupe de travail a été constitué. Ce groupe a eu à rechercher et synthétiser la documentation existante sur le vaccin RTS/S/AS01, notamment les données sur l'efficacité, l'innocuité, l'immunogénicité et la sécurité. Les informations recueillies ont ensuite fait l'objet d'une analyse par les membres du GTCV, réunis en session extraordinaire le 16 Août 2022.

Les facteurs considérés pour déterminer la nécessité d'introduire le vaccin RTS/S/AS01 dans la vaccination de routine étaient l'efficacité du vaccin, la faisabilité de l'introduction, la sécurité du vaccin, son impact sur la santé publique, et l'équité.

Chaque membre du GTCV présent à cette session a signé une déclaration d'absence de conflit d'intérêt.

## **III. CARACTERISTIQUES, COMPOSITION, ADMINISTRATION ET CONSERVATION DU VACCIN RTS,S/AS01**

Le vaccin RTS,S/AS01E (distribué sous la marque Mosquirix®) est un vaccin à base de protéines recombinantes avec adjuvant, actif contre le *Plasmodium falciparum*, principal parasite responsable du paludisme. Il vise la phase hépatique du cycle du parasite en ciblant les sporozoïtes dans le foie, avant la phase sanguine [2;14;16].

Le principe actif du vaccin (RTS,S,) est constitué de la séquence répétitive de l'épitope de lymphocyte T de la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum* fusionnée avec l'extrémité N-terminale de la protéine HBsAg de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, et de la protéine S de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, ces deux protéines étant exprimées par des cellules de levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), à l'intérieur desquelles elles s'assemblent spontanément en formant des particules pseudovirales non infectieuses (VLP, pour virus-like particles).

L'adjuvant (AS01) est formé de liposomes, de lipide A monophosphorylé et d'une saponine végétale (QS-21). Aucun conservateur n'est inclus dans la formulation du RTS,S ni dans le système adjuvant AS01.

Les principales caractéristiques du vaccin sont résumées dans le tableau ci-dessous :

<b>Présentation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 µg de poudre (RTS,S), à reconstituer avec une suspension de système adjuvant (AS01).</li> <li>• Constitué de deux flacons clipsés pour réduire le risque d'erreur de reconstitution : Antigène RTS,S lyophilisé (anneau rouge) et Adjuvant AS01 liquide (anneau vert).</li> <li>• Volume total du vaccin après reconstitution : 1 ml, correspondant à 2 doses (0,5 ml/dose)</li> </ul>
<b>Voie et site d'administration</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration intramusculaire, dans le muscle deltoïde</li> <li>• Peut être coadministré en même temps que les vaccins pentavalent (DTC/Hep B/Hib), Polio oral, antirougeoleux, antirubéoleux, anti-amyx, antirotavirus et antipneumococcique conjugué.</li> </ul>
<b>Schéma vaccinal Recommandé par le fabricant</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1<sup>ère</sup> dose de vaccin aux enfants âgés de 6 semaines à 17 mois.</li> <li>• 3 premières doses à administrer à un mois d'intervalle.</li> <li>• 4<sup>ème</sup> dose 18 mois après la troisième dose.</li> </ul>
<b>Conservation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doit être conservé entre +2°C et +8°C. (durée de conservation de 3 ans).</li> <li>• Sensible à la congélation et à la lumière.</li> <li>• Pastille de contrôle du vaccin (VVM14) apposée sur le flacon de l'AS01.</li> <li>• Vaccin reconstitué à utiliser dans les 6 heures ou à jeter à la fin de la séance, selon la première de ces éventualités.</li> </ul>

#### IV. EFFICACITE DU VACCIN RTS,S/AS01

##### 4.1. Essais cliniques

Le vaccin RTS,S/AS01 a été évalué dans un essai de phase III mené entre 2009 et 2014 chez 15 459 enfants (6 537 âgés de 6 à 12 semaines et 8 922 âgés de 5 à 17 mois au moment de la première dose), sur 11 sites couvrant un large éventail de contextes de transmission, y compris une zone de forte transmission saisonnière, dans 7 pays d'Afrique subsaharienne (Burkina Faso, Gabon, Ghana, Kenya, Malawi, Mozambique et Tanzanie).

Les principaux résultats de cet essai sont présentés dans le tableau ci-dessous [2;7;8].

		Résultats des essais cliniques
Efficacité contre le paludisme clinique (non compliqué et sévère)	3 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ans de suivi : 51% (IC à 95% = [47 - 55])</li> <li>• 7 ans de suivi : 19% (IC à 95% = [11 - 27]; P&lt;0,0001)</li> </ul>
	4 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ans de suivi : 39% (IC à 95% = [34 - 43])</li> <li>• 7 ans de suivi : 24% (IC à 95% = [16 - 31]; P&lt;0,0001)</li> </ul>
Efficacité contre le paludisme grave	3 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ans de suivi : 45% (IC à 95% = [22 - 60])</li> <li>• 7 ans de suivi : 10% (IC à 95% = [-18 - 32]; P = 0,44).</li> </ul>
	4 doses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ans de suivi : 29% (IC à 95% = [6 - 46])</li> <li>• 7 ans de suivi : 37% (IC à 95% = [15 - 53]; P = 0,0028)</li> </ul>
Efficacité contre les hospitalisations liées au paludisme		37% (IC à 95% = [24 - 49])
Réduction de l'anémie palustre sévère		61% (IC 95% = [27 - 81])
Réduction des transfusions sanguines		29% (IC à 95% = [4 - 47]).

Le suivi à 4 ans fait ressortir l'absence de bénéfice comparatif entre le schéma à 3 doses et celui à 4 doses, dans la protection contre le paludisme clinique et le paludisme grave. Par contre, avec le suivi à 7 ans, on note une efficacité plus accrue du vaccin RTS,S/AS01 contre le paludisme clinique et contre le paludisme chez les enfants ayant reçu 4 doses du vaccin, comparativement à ceux ayant reçu 3 doses. La quatrième

dose permet donc de prolonger la période de protection, sans toutefois rétablir l'efficacité au niveau observé après la série initiale de 3 doses.

#### **4.2. Efficacité du vaccin en population**

Les données sur l'efficacité en population du RTS,S sont issues de l'évaluation de l'introduction pilote échelonnée via les systèmes de vaccination systématique dans certaines régions du Ghana, du Kenya et du Malawi. Dans chaque pays, une cohorte annuelle d'environ 120 000 enfants est née dans ces zones pilotes. Au cours des 2 premières années de vaccination (18 mois pour le Kenya, qui a commencé à vacciner 6 mois après le Ghana et le Malawi), environ 62% des enfants éligibles avaient reçu au moins 3 doses de vaccin. Les données groupées des 3 pays ont montré que les hospitalisations d'enfants atteints de paludisme grave parmi ceux qui répondaient aux critères pour recevoir au moins 3 doses de vaccin ont été réduites de 29% (ratio des taux: 0,71 (IC à 95% = [0,55 - 0,93]), et les hospitalisations d'enfants présentant une parasitémie ou une antigénémie palustres ont été réduites de 21% (IC à 95% = [7 - 32]) [4;7;20].

L'administration du vaccin était équitablement répartie selon le sexe et le statut socio-économique et n'a eu aucun effet négatif sur l'adoption d'autres vaccins pédiatriques, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide ou les comportements de recours aux soins en cas de maladie fébrile.

L'introduction du RTS,S/AS01 a étendu la portée des outils de prévention du paludisme; dans les 3 pays, plus des 2 tiers des enfants qui ne dormaient pas sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide ont reçu au moins leur première dose de RTS,S/AS01. Dans l'ensemble, l'introduction du vaccin a fait passer la proportion d'enfants ayant accès à un ou plusieurs outils de prévention du paludisme (moustiquaire imprégnée d'insecticide ou RTS,S/ AS01) à plus de 90% [2;4;20].

## **V. SECURITE DU VACCIN**

Le vaccin RTS,S/AS01 est sûr et bien toléré. La réaction indésirable la plus grave associée au RTS,S/AS01 était des convulsions fébriles dans les 7 jours (mais principalement dans les 2 à 3 jours) suivant la vaccination, qui ont touché 0,1% des enfants après les 3 premières doses et 0,25% après la quatrième dose; les convulsions ont disparu sans conséquence à long terme. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées étaient la fièvre (27%), l'irritabilité (14%) et les réactions au point d'injection comme la douleur (16%) et l'œdème (7%) [2;4;20].

Trois signaux de sécurité, considérés comme des événements fortuits, ont été identifiés dans l'essai de phase III : un excès de méningite, de neuropaludisme (dans le contexte d'une réduction globale du paludisme grave) et de décès chez les filles ayant reçu le RTS,S/AS01. Ces signaux de sécurité n'ont pas été observés dans les essais de phase II, les essais ultérieurs de phase III, ou la surveillance prospective menée dans le cadre des évaluations pilotes au Ghana, au Kenya et au Malawi. Cela conforte la conclusion selon laquelle les signaux de sécurité observés étaient des événements fortuits [4;7].

Comme pour toute introduction de vaccin, une planification adéquate et la formation du personnel pour assurer la pharmacovigilance sont un préalable indispensable.

Par ailleurs, la seule contre-indication à l'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 est une forte hypersensibilité à l'un des composants du vaccin.

## **VI. IMPACT DU VACCIN ET RAPPORT COUT-EFFICACITE**

Si l'efficacité vaccinale peut être considérée comme modeste, il est cependant conséquent en termes de santé publique. La modélisation sur l'impact d'un schéma à 4 doses estime le nombre de cas évités de 116.480/100.000 vaccinés et le nombre de décès évités à 484/100.000 doses. Les prévisions de

modélisation estiment par ailleurs que, sur 15 ans, en moyenne 1 décès et 230 cas de paludisme peuvent être évités pour 200 enfants vaccinés avec 4 doses de RTS,S/AS01 si le vaccin est implémenté dans des régions avec une prévalence de parasitémie de *P. falciparum* de 10% ou plus [2].

Le rapport coût/efficacité de la vaccination a été considéré équivalent aux autres interventions visant à lutter contre le paludisme dans les zones de transmission modérée à forte du paludisme. Les modèles mathématiques évaluant l'adjonction du vaccin aux interventions de lutte et au traitement contre le paludisme existant ont généré des estimations du nombre de cas, de décès et d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) évitées sur une période de 15 ans. En supposant que 90% des personnes ont reçu les 3 premières doses, dont 80% ont reçu également une quatrième dose (couverture globale : 72%), tous les modèles ont prédit un impact supplémentaire substantiel du RTS,S/AS01 sur la santé publique dans les contextes où la prévalence du parasite chez les enfants âgés de 2 à 10 ans (PfPR2-10) se situe entre 10% et 65%. Dans ces contextes, qui correspondent globalement aux zones de transmission modérée à forte du paludisme, les estimations médianes indiquent que 200 à 700 décès pourraient être évités pour 100 000 enfants vaccinés avec un schéma à 4 doses, et que 10% à 28% de tous les décès dus au paludisme pourraient être évités chez les enfants vaccinés âgés de moins de 5 ans. L'impact sur la santé publique et le rapport coût-efficacité étaient généralement meilleurs lorsque les niveaux de transmission étaient élevés [4;7].

## VII. POPULATION CIBLE ET SCHEMA VACCINAL

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 doit être utilisé pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des régions où la transmission du paludisme est modérée à élevée.

L'OMS recommande d'administrer la 1<sup>ère</sup> dose de vaccin à partir de l'âge de 5 mois. L'intervalle minimal entre les doses doit être de 4 semaines minimum. Le vaccin doit être administré selon un schéma initial de 3 doses, suivi d'une quatrième dose administrée environ 12 à 18 mois après la troisième dose pour prolonger la durée de la protection. Toutefois, ce schéma peut être adapté pour optimiser l'administration, par exemple, en programmant la quatrième dose en même temps que d'autres vaccins administrés au cours de la deuxième année de vie. Les enfants qui commencent leur série vaccinale doivent recevoir les 4 doses de vaccin [4;7].

Dans les zones où la transmission du paludisme est fortement saisonnière ou permanente avec des pics saisonniers, les pays peuvent envisager d'administrer le vaccin RTS,S/AS01 de façon saisonnière, avec une stratégie à 5 doses. Cette stratégie vise à maximiser l'impact du vaccin en faisant coïncider la période d'efficacité vaccinale la plus élevée (juste après la vaccination) avec la période de transmission palustre la plus forte. La série initiale de 3 doses doit être administrée en respectant des intervalles mensuels, et les doses supplémentaires fournies une fois par an, avant le pic de transmission saisonnière.

Les pays qui choisissent le déploiement saisonnier du vaccin RTS,S/AS01 sont fortement encouragés à documenter leur expérience, notamment l'efficacité du vaccin en population, la faisabilité de la vaccination et la survenue de toute manifestation post vaccinale indésirable, afin de fournir des données supplémentaires pour les futures mises à jour de ces orientations[4;7].

Il est à noter que d'autres schémas vaccinaux, notamment des schémas à doses fractionnées ou réduites sont toujours en cours d'évaluation.

Le vaccin RTS,S/AS01 peut être administré en même temps que d'autres vaccins du programme de vaccination de l'enfant. L'administration concomitante du RTS,S/AS01 et des vaccins systématiques de l'enfant a été évaluée dans plusieurs essais. Les critères de non-infériorité ont été remplis pour tous les

vaccins administrés avec le RTS,S/AS01, par rapport à ces mêmes vaccins administrés sans le RTS,S/AS01 [4;17].

Les enfants malnutris ou séropositifs pour le VIH peuvent être vaccinés avec le RTS,S/AS01 en suivant le schéma vaccinal standard. Ces enfants peuvent être particulièrement exposés à un risque d'infection palustre et le vaccin s'est avéré sans danger pour ces groupes. Le vaccin devrait être administré aux nourrissons et aux jeunes enfants âgés de 5 à 17 mois qui déménagent dans une zone de transmission modérée à forte, notamment lors de situations d'urgence. Ce vaccin a été mis au point pour être utilisé chez les jeunes enfants vivant dans des zones d'endémie palustre ; il n'a pas fait l'objet d'essais cliniques complets chez les adultes et il n'est pas recommandé pour les adultes. Le vaccin n'est pas indiqué pour les voyageurs; ces derniers doivent recourir à la chimioprophylaxie et aux méthodes de lutte antivectorielle pour se protéger du paludisme lorsqu'ils se rendent dans des zones d'endémie [4;6].

## **VIII. CONSIDERATIONS RELATIVES A LA VACCINATION ET AUX SYSTEMES DE SANTE**

Les séances vaccinales pour administrer le RTS,S/AS01 lors des campagnes ou en routine sont autant d'occasions d'offrir d'autres paquets de soins préventifs aux enfants. Il faut saisir toutes les occasions pour rattraper les enfants manqués et profiter des campagnes pour administrer la vitamine A, effectuer le déparasitage et offrir d'autres interventions préventives, mais aussi rappeler aux parents l'importance de continuer d'utiliser correctement la MILDA tous les soirs et de consulter rapidement à des fins de diagnostic et de traitement en cas de fièvre [4;6].

Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 devrait être fourni dans le cadre d'une stratégie globale de lutte contre le paludisme. Toutes les interventions de lutte contre le paludisme offrent une protection partielle et la mise en œuvre de plusieurs d'entre elles de manière concomitante permet de maximiser l'impact. Il convient d'identifier des combinaisons d'interventions adaptées aux différents contextes infranationaux. Ces combinaisons sont définies par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme sur la base de l'épidémiologie locale du paludisme (par exemple l'intensité de la transmission, les tranches d'âge touchées par des formes graves, les espèces vectrices, les profils de résistance aux insecticides) et de facteurs contextuels (par exemple la structure et la fonction du système de santé)[4;20]

Une surveillance continue doit être assurée dans le cadre de l'introduction du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 afin de recueillir des données supplémentaires sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité en population. Il sera aussi nécessaire de poursuivre l'évaluation afin de déterminer la meilleure façon de fournir la combinaison CPS-vaccination contre le paludisme.

## **IX. AVIS ET RECOMMANDATIONS DU GTCV**

### **9.1. Avis**

Compte tenu :

- Du lourd fardeau du paludisme sur l'économie et la santé de nos populations ;
- Du besoin urgent d'atténuer les effets néfastes du paludisme ;
- De l'existence de vaccin sûr ;
- De l'impact attendu sur la santé publique malgré une efficacité du vaccin de 37% ;
- Des données encourageantes d'efficacité et d'innocuité du vaccin ;
- Du contexte épidémiologique national et des directives internationales sur la vaccination contre le paludisme ;
- De la nécessité de protéger les populations selon les règles d'éthique, d'équité et de droits humains ;

- De la robustesse du système de vaccination ;
- De l'existence d'un système de pharmacovigilance ;
- De la possibilité d'administrer le vaccin concomitamment avec les autres vaccins du PEV de routine.

Le GTCV, sur saisine du Ministère de la Santé Publique de la Population et des Affaires Sociales, après analyse des données factuelles sur les résultats des études actuelles et de l'environnement du système de vaccination, **recommande la vaccination avec le vaccin RTS,S/AS01, selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 6 mois.**

### Calendrier

- Calendrier d'administration primaire en 3 doses
- Première dose administrée à partir de 6 mois
- Intervalle minimal de 4 semaines entre les doses
- 4ème dose environ 12 à 18 mois plus tard pour prolonger la durée de la protection
- Les enfants qui commencent la vaccination doivent achever la série de 4 doses.
- Aligner la 4ème dose sur les autres vaccins au cours de la deuxième année de vie

### 9.2 Recommandations au MSP/P/AS

- Initier des recherches pour évaluer l'efficacité du vaccin en population et chez les vaccinés ; en période de haute transmission du paludisme et hors période ;
- Evaluer l'impact de la vaccination sur l'incidence du paludisme au Niger ;
- Surveiller les Effets indésirables après la vaccination ;
- Former le personnel soignant à l'administration du vaccin, la déclaration et à la surveillance des effets indésirables de la vaccination ;
- Mettre en place un cadre de coordination regroupant la Direction des Immunisations, le Programme National de lutte contre le Paludisme (PNLP) et les partenaires, en vue de coordonner la mise en œuvre des autres interventions complémentaires ;
- Elaborer et mettre en œuvre un plan de communication, pour l'information et la sensibilisation sur l'introduction du vaccin antipaludique.

Le Président,  
  
 Le Président  
 Professeur ADEHOSSI ERIC



## X. REFERENCES

- [1] WHO, *World Malaria Report 2021*. 2021.
- [2] S. As, "Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children aged 5-17 months at first vaccination," vol. 8688, pp. 1–15, 2018, doi: 10.11604/pamj.2018.30.142.13152.
- [3] "Paludisme," *Inst. Médecine Trop. Univ. Bordeaux, 33076 Bordeaux*, pp. 1–39, 2021, [Online]. Available: [www.medecinetroropicale.com](http://www.medecinetroropicale.com)
- [4] R. Assessment, "Malaria vaccine : WHO position paper – March 2022 Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – mars 2022," no. March, pp. 61–78, 2022.
- [5] W. H. Organization, "WHO Malaria Policy Advisory Group ( MPAG ) meeting," no. March, 2022.
- [6] "Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde Dossier d'information Principaux messages," 2021.
- [7] B. Paper, "Full Evidence Report on the RTS , S / AS01 Malaria Vaccine," no. October, pp. 1–90, 2021.
- [8] S. C. T. Partnership, "Efficacy and Safety of the RTS , S / AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination : A Phase 3 Randomized , Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites," vol. 11, no. 7, 2014, doi: 10.1371/journal.pmed.1001685.
- [9] W. H. Organization, "WHO Guidelines for malaria - 31 March 2022".
- [10] W. H. Organization, "WHO Guidelines for malaria - 18 February 2022".
- [11] "OMS Niger Rapport Annuel," 2021.
- [12] M. Vaccination, "BULLETIN D'INFORMATIONS EPIDEMIOLOGIQUE," vol. 17, no. iii, pp. 1–6, 2019.
- [13] W. H. Wernsdorfer, "Mise au point de vaccins antipaludiques : perspectives \*," vol. 59, no. 6, pp. 837–844, 1981.
- [14] M. B. Laurens, "RTS , S / AS01 vaccine ( Mosquirix <sup>TM</sup> ): an overview," *Hum. Vaccin. Immunother.*, vol. 16, no. 3, pp. 480–489, 2020, doi: 10.1080/21645515.2019.1669415.
- [15] "The RTS , S malaria vaccine," 2021.
- [16] E. Staudt and E. S. Un, "Un Vaccin contre le Paludisme : obstacles , espoirs et avancées To cite this version : HAL Id : hal-01738998 soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)," 2018.
- [17] "MalariaVaccine\_EPI\_NMCP\_NITAG\_webinar\_5May2022(shared)."
- [18] G. J. Bell *et al.*, "Environmental modifiers of RTS , S / AS01 malaria vaccine efficacy in Lilongwe , Malawi," pp. 1–11, 2020.
- [19] "Rapport du séminaire web Sur l'introduction du vaccin antipaludique RTS , s / AS01," vol. 30, 2022.
- [20] H. Policy, "Towards Eradication of Malaria : Is the WHO ' s RTS , S / AS01 Vaccination Effective Enough ?," pp. 1033–1039, 2021.