

Vaccination contre paludisme

Professeur Ousmane NDIAYE

Chef de service Universitaire de Pédiatrie

Université Cheikh Anta Diop de Dakar

DIUI de Vaccinologie-Université de Marrakech (Maroc)-2023



Objectifs pédagogiques

1. Décrire l'épidémiologie du paludisme;
2. Décrire les différents type de vaccins antipalustre;
3. Donner les mécanismes d'action des différents vaccins antipalustre inclus dans les essais cliniques;
4. Exposer les principaux résultats d'essais cliniques des vaccins ayant fait l'objet d'essai en phase avancé et validés pour une utilisation dans les zones d'endémie palustre

Généralités

- Le Paludisme appelé malaria est une maladie grave parfois mortelle, provoquée par des parasites sanguicoles du genre *Plasmodium*, transmis par les moustiques (anophèle femelle infecté).
- Selon l' OMS, près de 40 % de la population mondiale est directement exposée à la maladie
- Cinq (5) espèces:
 - *P. falciparum* +++
 - *P. ovale*
 - *P. malariae*
 - *P. vivax*
 - *P. knowlesi*



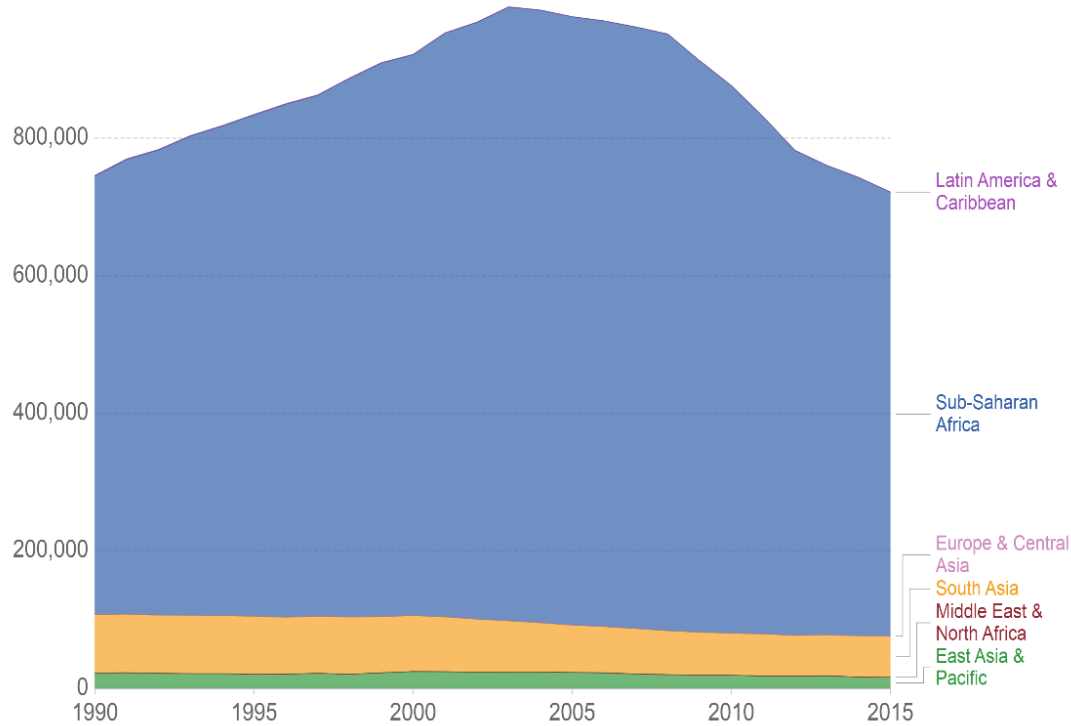
Généralités

- Maladie humaine potentiellement mortelle, évitable et guérissable;
- En 2020, 241 millions de cas de paludisme dans le monde;
- Nombre de décès imputables au paludisme estimé à 627 000 en 2020.
- Région africaine de l'OMS: en 2020, 95 % des cas de paludisme et 96 % des décès;
- Enfants de moins de 5 ans: 80 % de l'ensemble des décès.

Mortalité liée au Paludisme

The number of deaths from malaria by world region, 1990 to 2015

These include deaths at any age and of both sexes.

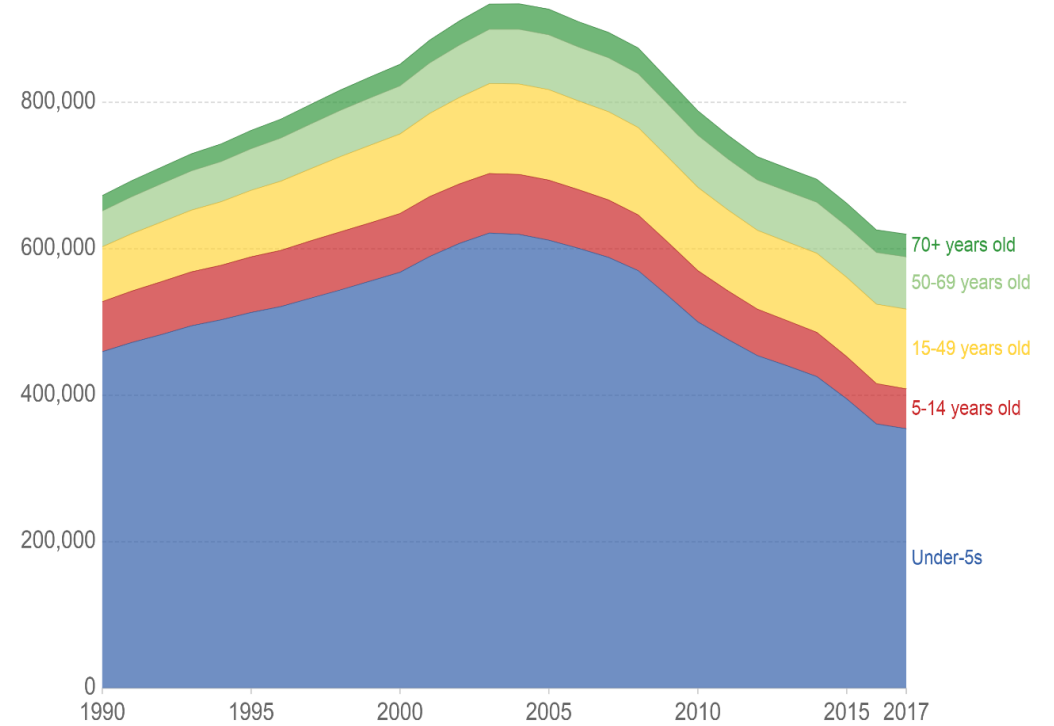


Source: Global Burden of Disease (2016)

CC BY

Deaths from malaria, by age, World, 1990 to 2017

Annual number of deaths from malaria, differentiated by age category.

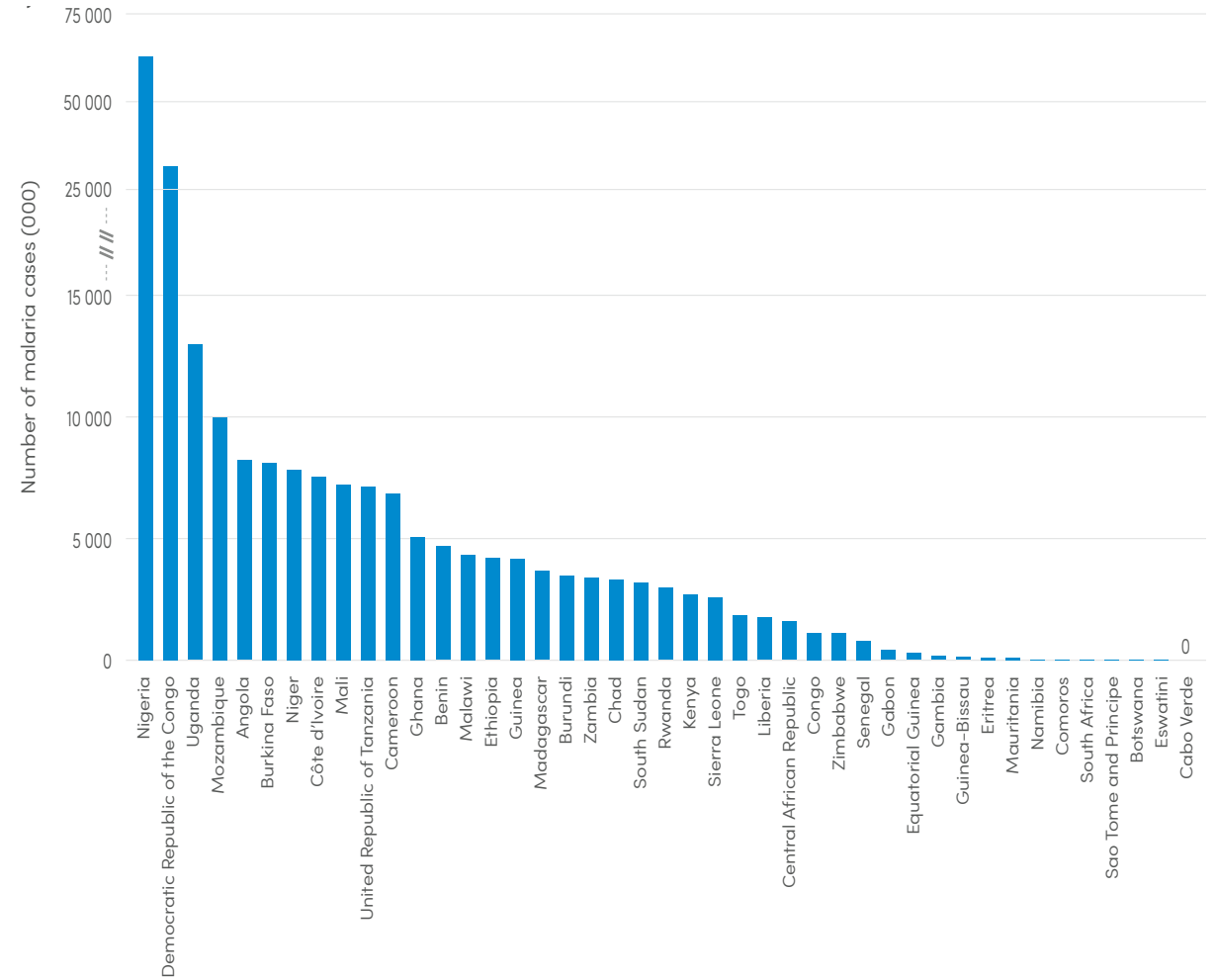
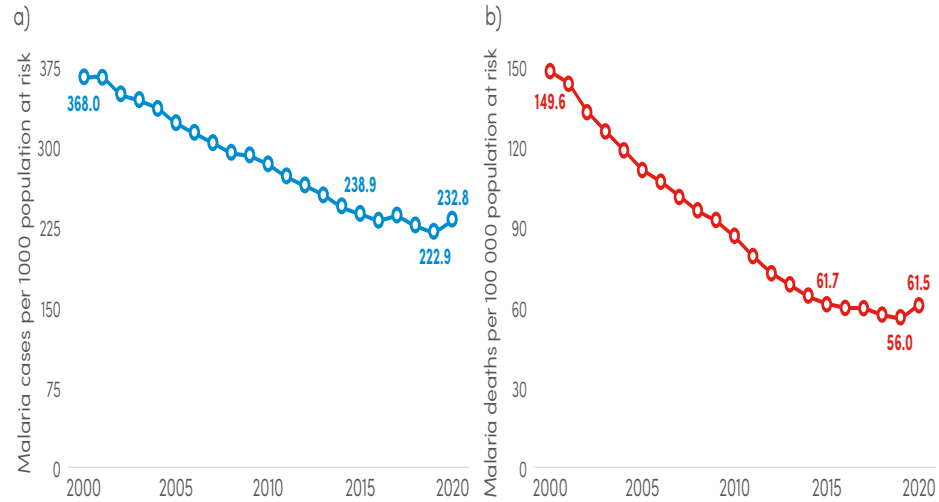


Source: IHME, Global Burden of Disease (GBD)

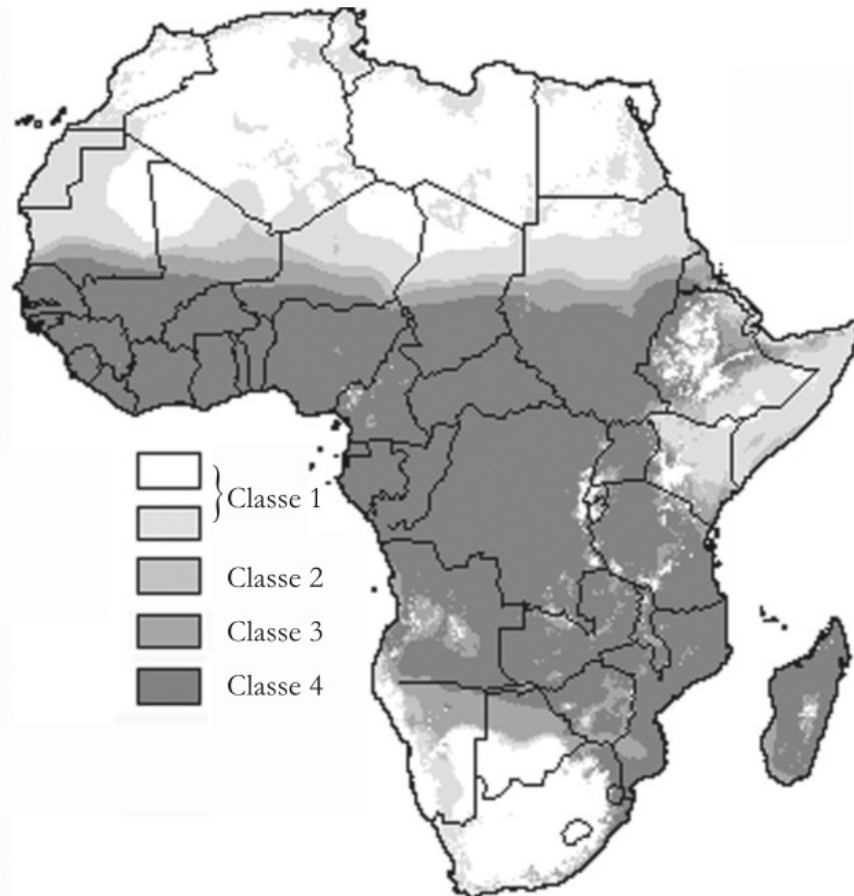
OurWorldInData.org/malaria/ • CC BY

Incidence des cas de paludisme dans la région Africaine de l'OMS (Rapport OMS 2021)

Trends in a) malaria case incidence (cases per 1000 population at risk) and b) mortality rate (deaths per 100 000 population at risk), 2000–2020; and c) malaria cases by country in the WHO African Region, 2020 Source: WHO estimates.



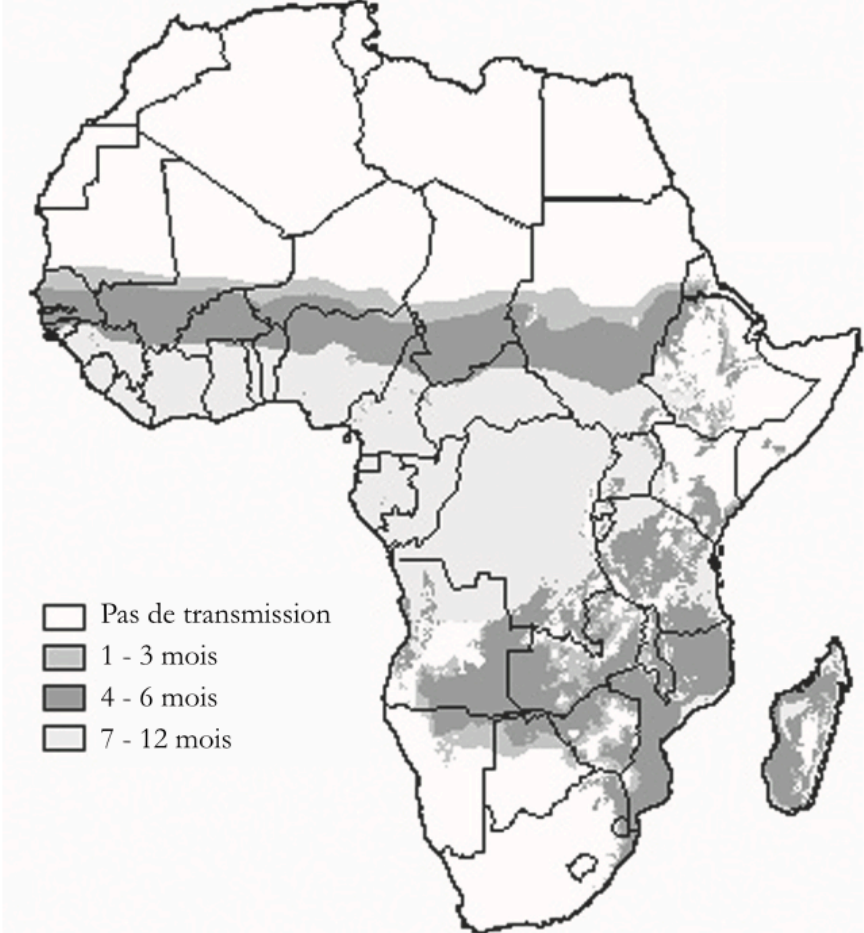
Cartographie du risque de transmission du Paludisme en Afrique



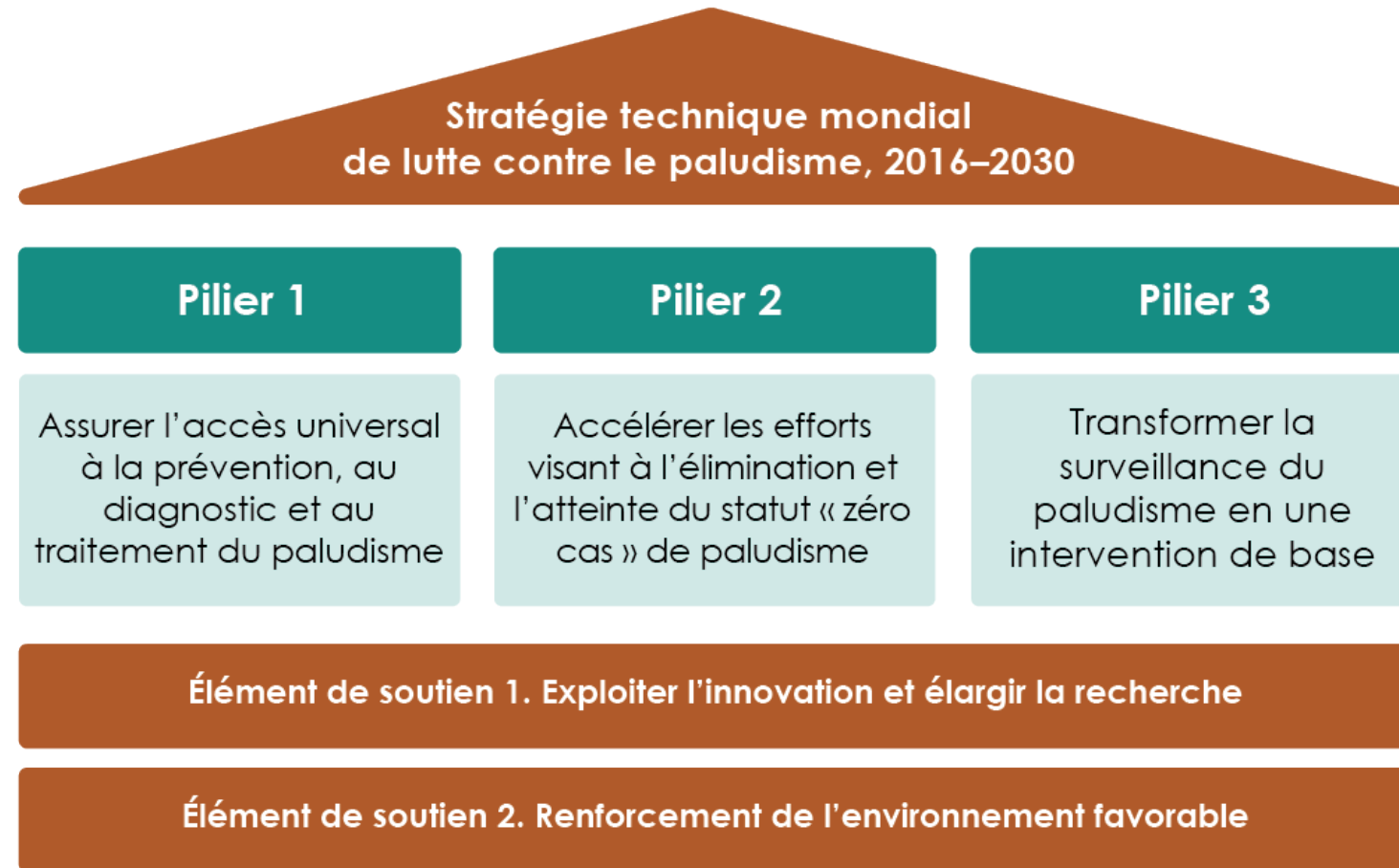
Le programme de cartographie du paludisme en Afrique (Atlas du risque de la Malaria en Afrique, ou « ARMA ») s'est basé sur cet indice pour considérer 4 catégories de transmission :

- **classe 1** : pas de transmission ;
- **classes 2 et 3** : transmission marginale ou épidémique ;
- **classe 4** : endémie

Durée de transmission du Paludisme en Afrique



Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (OMS)

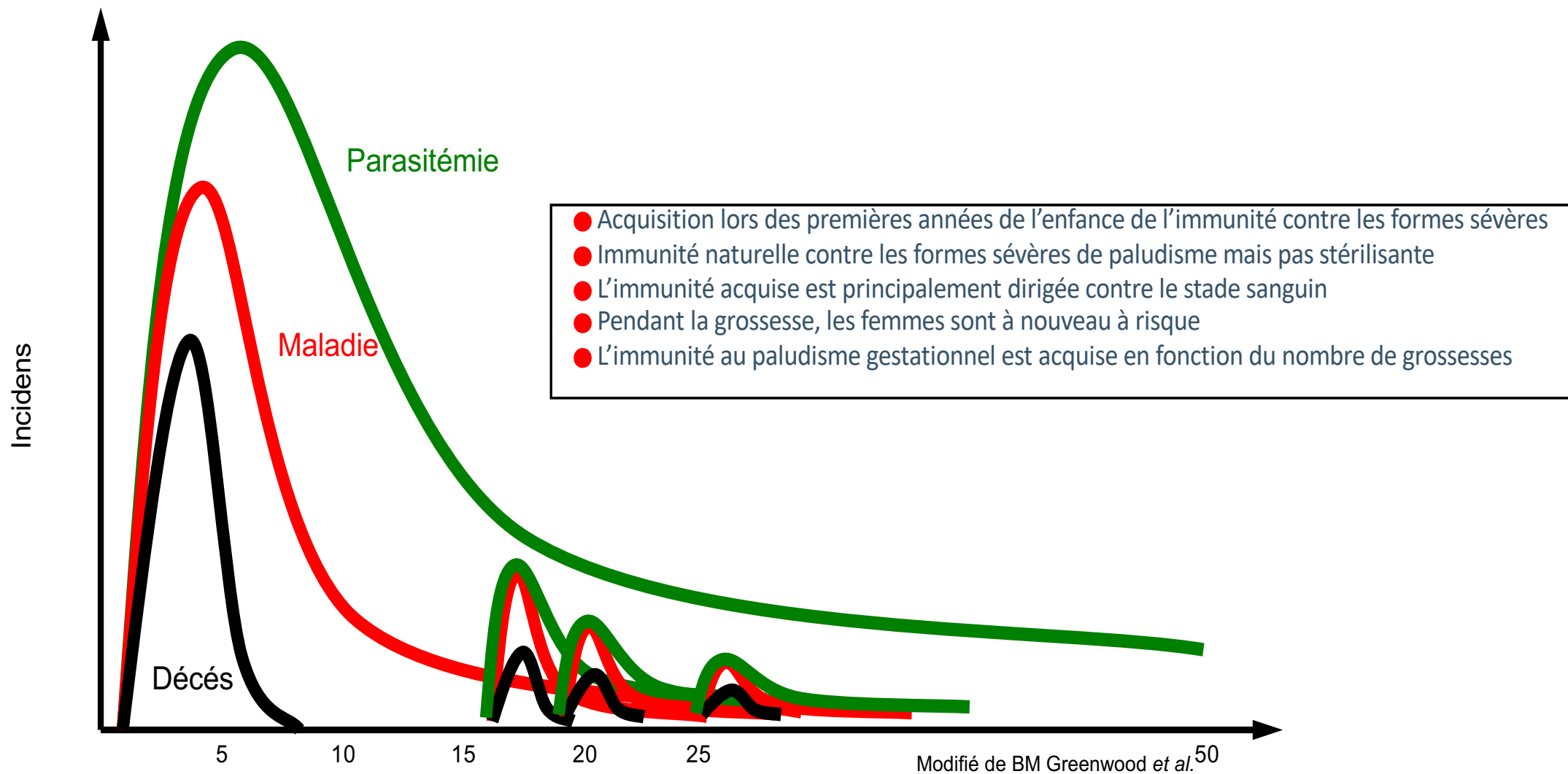


Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030

(OMS; cadre pour l'élimination du Paludisme 2017)

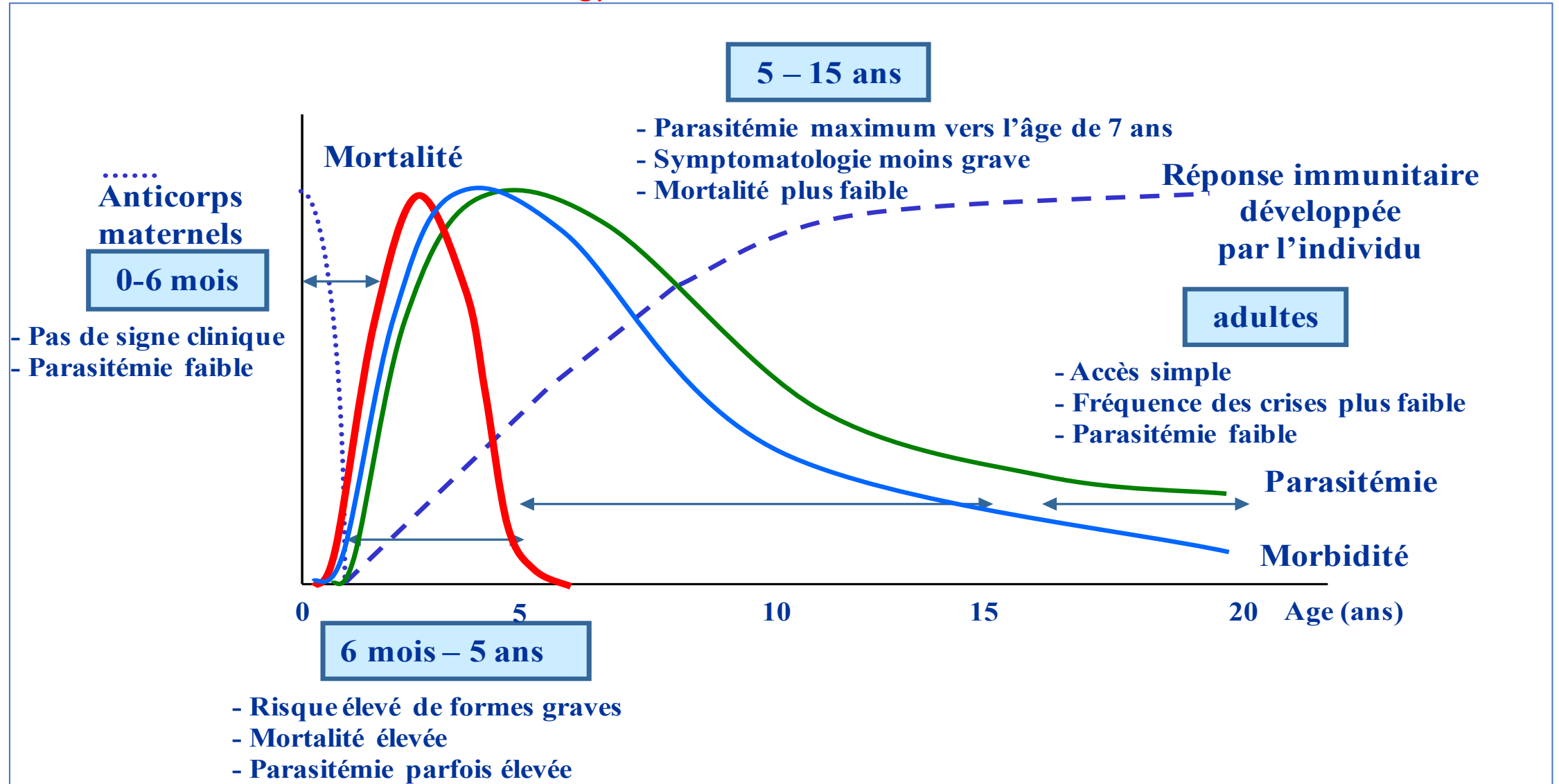
Vision	Un monde sans paludisme		
Buts	Objectifs intermédiaires		Cibles
	2020	2025	2030
<i>Réduire le taux de mortalité au paludisme au plan mondial par rapport à 2015</i>	Au moins 40%	Au moins 75%	Au moins 90%
<i>Réduire l'incidence du paludisme au plan mondial par rapport à 2015</i>	Au moins 40%	Au moins 75%	Au moins 90%
<i>Éliminer le paludisme des pays où il y'avait une transmission en 2015</i>	Au moins 10%	Au moins 20 pays	Au moins 35 pays
<i>Empêcher la réapparition du paludisme dans tous les pays exempts</i>	Réapparition évitée	Réapparition évitée	Réapparition évitée

Acquisition de l'immunité antipalustre en zone d'incidence stable (Age)



Profil évolutif et pronostic en fonction de l'Age

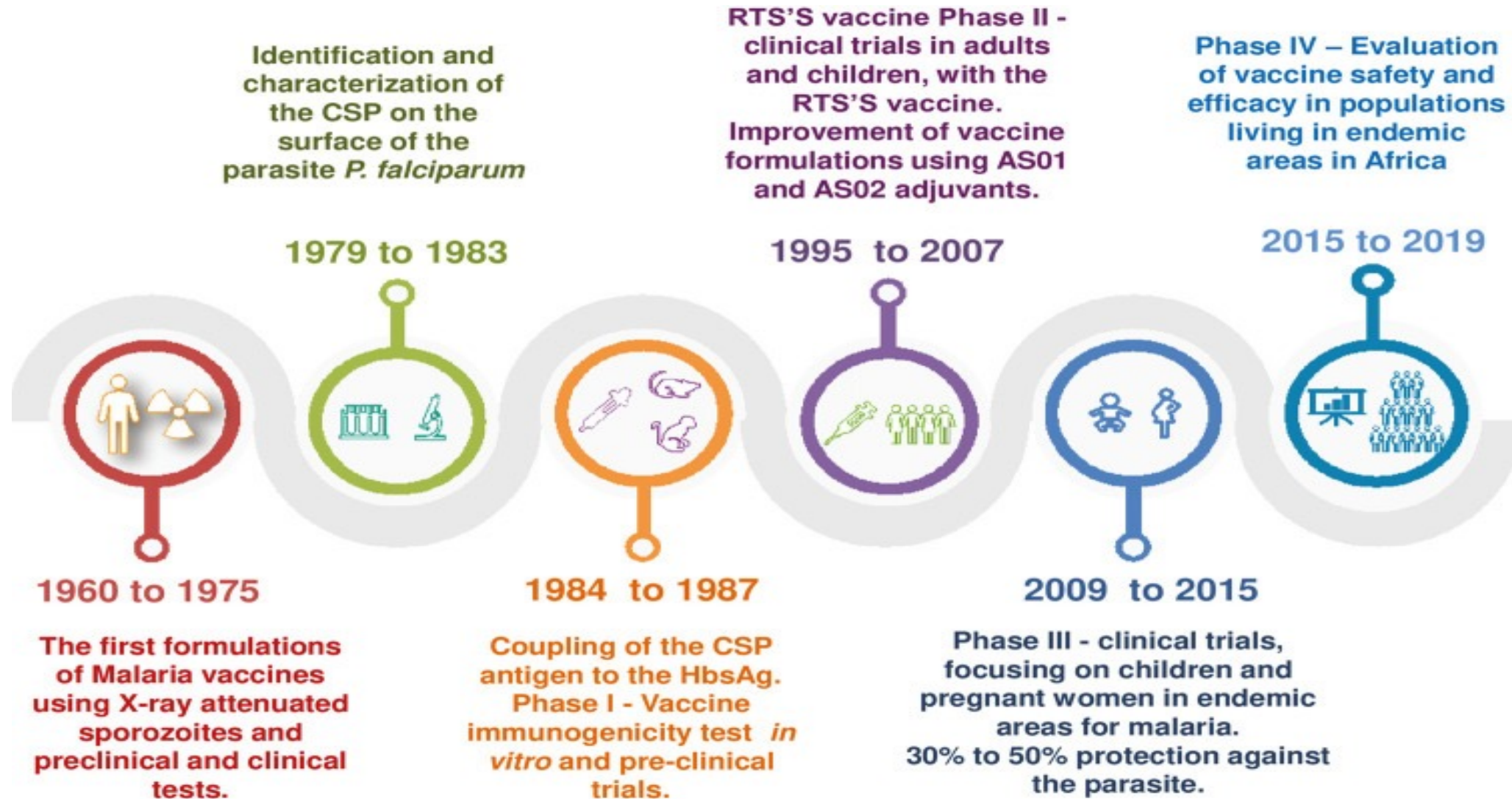
Marsh K. Immunology of human malaria. In: Gilles HM, Warrel DA, Bruce-Chwatt, L.J.eds. Bruce-Chwatt's essential malarology. Arnold, London, 1993:60-70



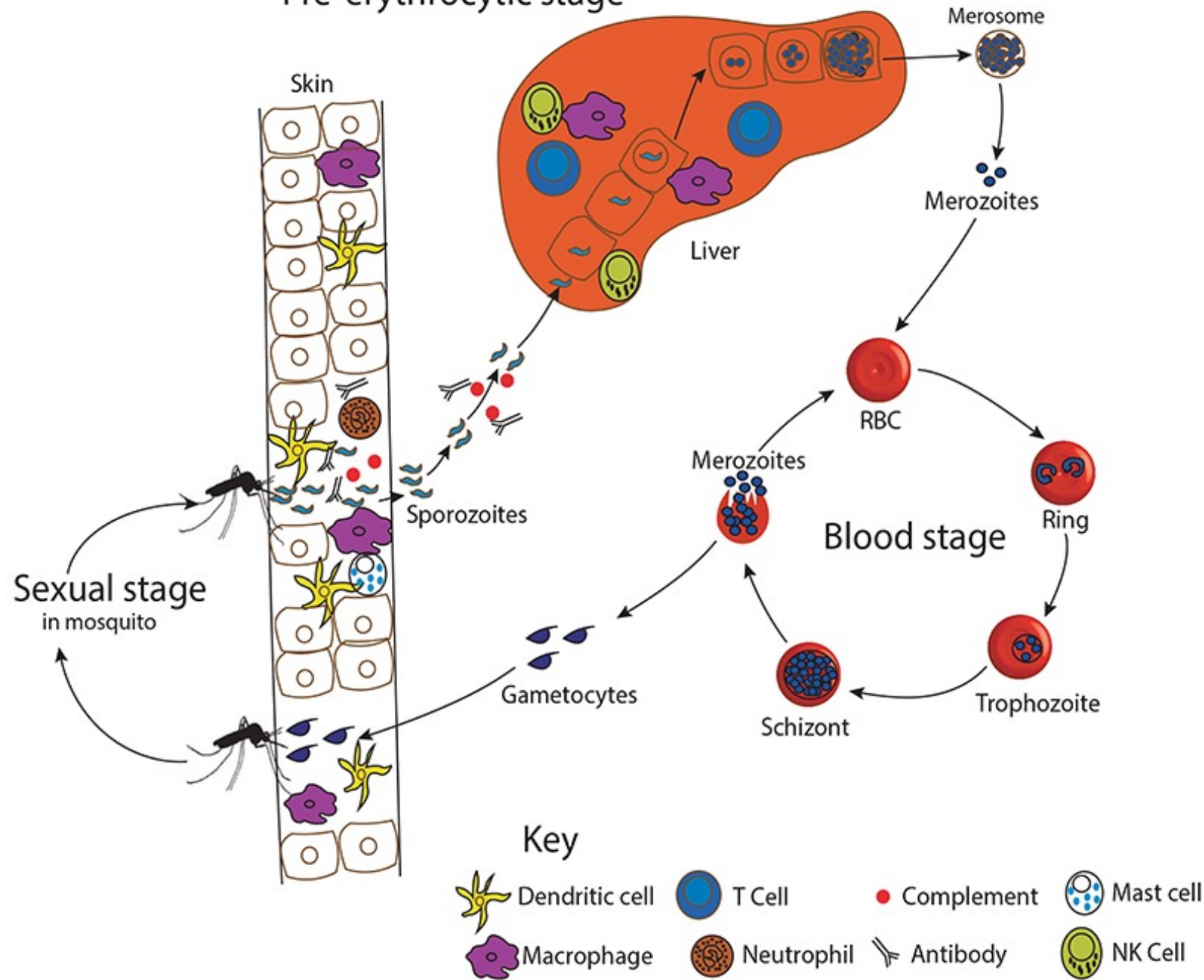
Stratégies de prise en charge du paludisme

- Lutte antivectorielle:
 - Distribution de moustiquaires imprégnés d'insecticide à longue durée d'action;
 - Campagnes de pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations.
- Chimio prophylaxie chez la femme enceinte; chimioprévention saisonnière et Traitement préventif intermittent chez le enfants dans les zones à fortes transmission (*450 cas ou plus/1000 habitants; prévalence parasitaire P Falciparum ou vivax > ou= 35%*);
- **Vaccination+++**
- Prise en charge des cas (Diagnostic précoce et traitement)
- Supports essentiels:
 - Formation;
 - Supervision;
 - Approvisionnement des articles essentiels pour la lutte contre le paludisme;
 - Notification et Surveillance;
 - Communication et engagement communautaire

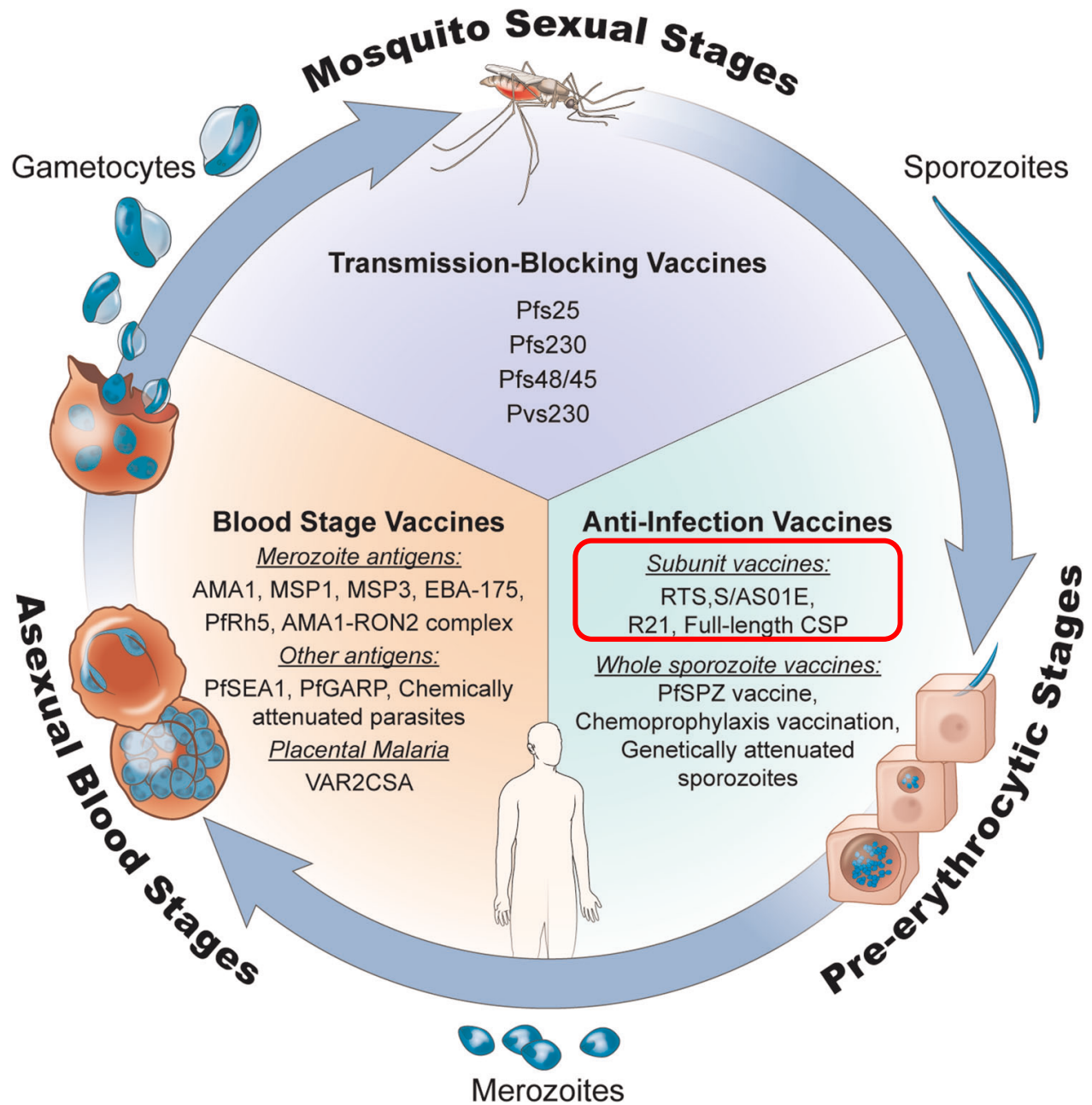
Vaccination contre le Paludisme

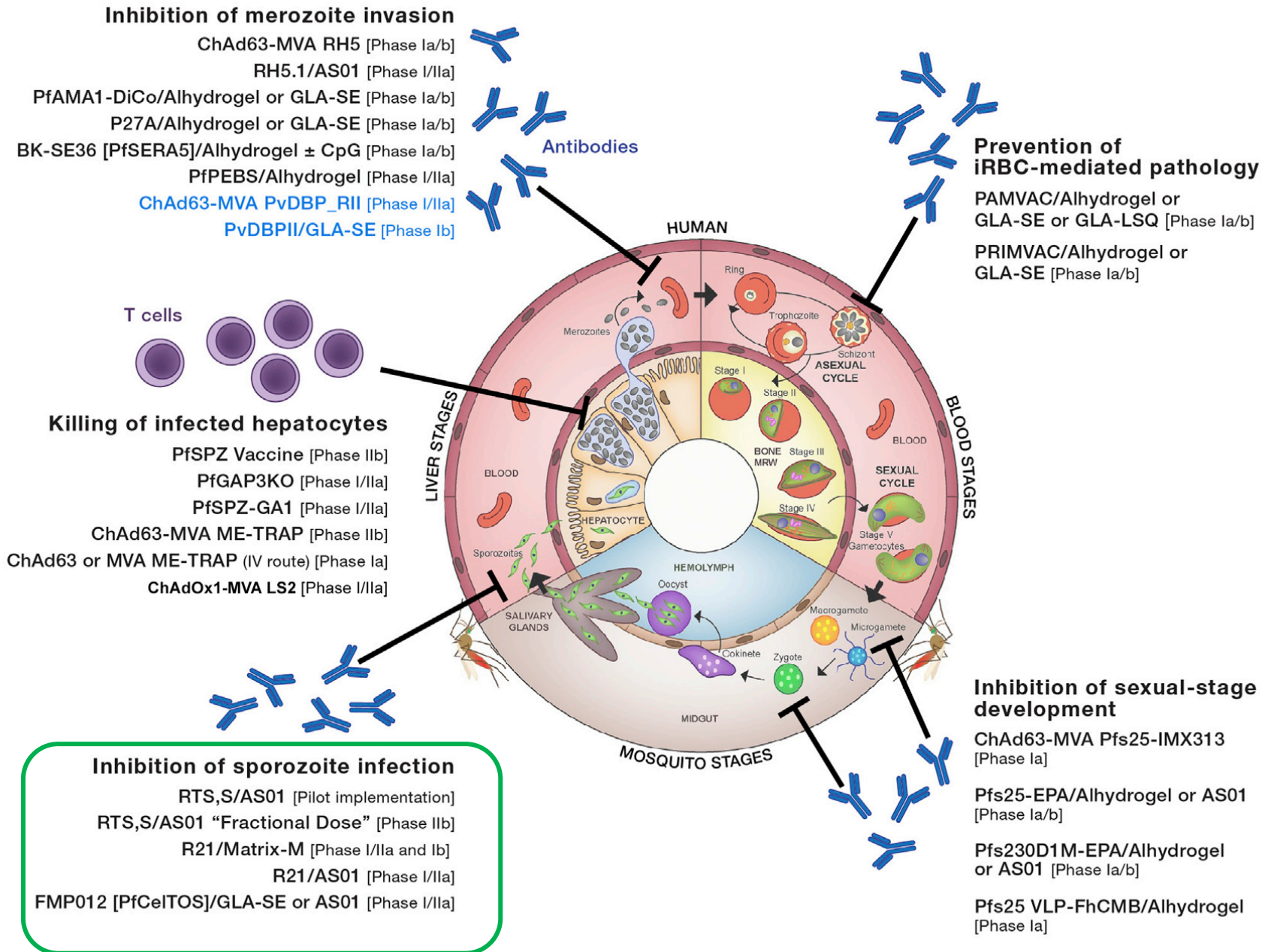


Pre-erythrocytic stage



Cycle du plasmodium falciparum

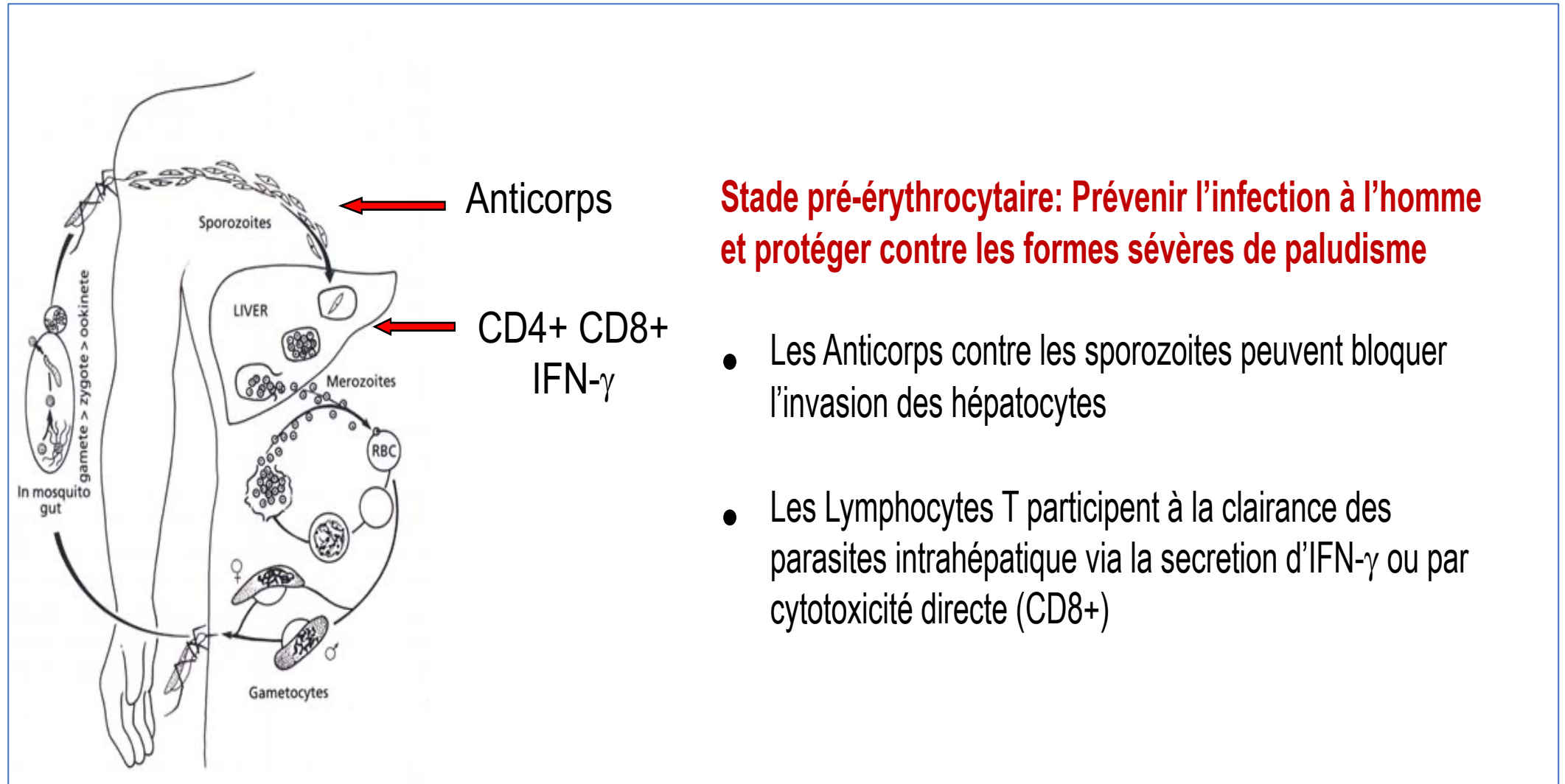




Différents types de vaccins

- **Pré-Erythrocytaire:** blocage de l'infection hépatocytaire par les sporozites;
- **Phase sanguine:** blocage de l'invasion des globules rouges par les mérozoites;
- **Phase sexuelle:** blocage du développement sexuel chez le moustique et de la transmission.

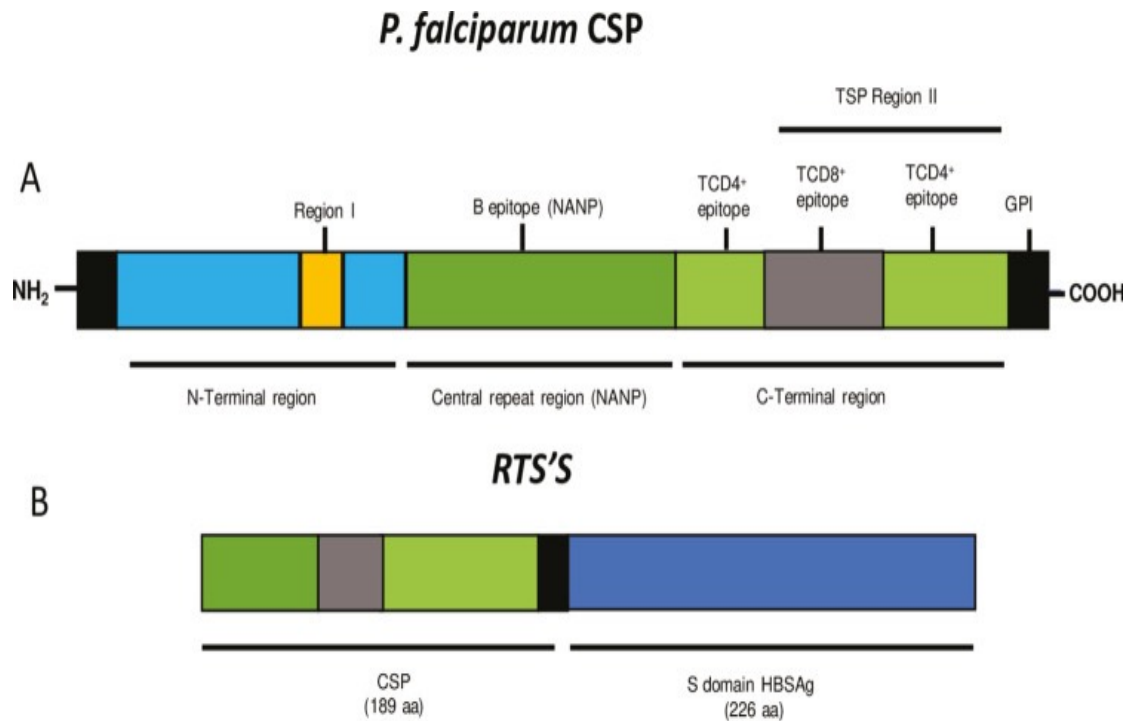
Vaccin de la phase pré-Erythrocytaire



Stade pré-érythrocytaire: Prévenir l'infection à l'homme et protéger contre les formes sévères de paludisme

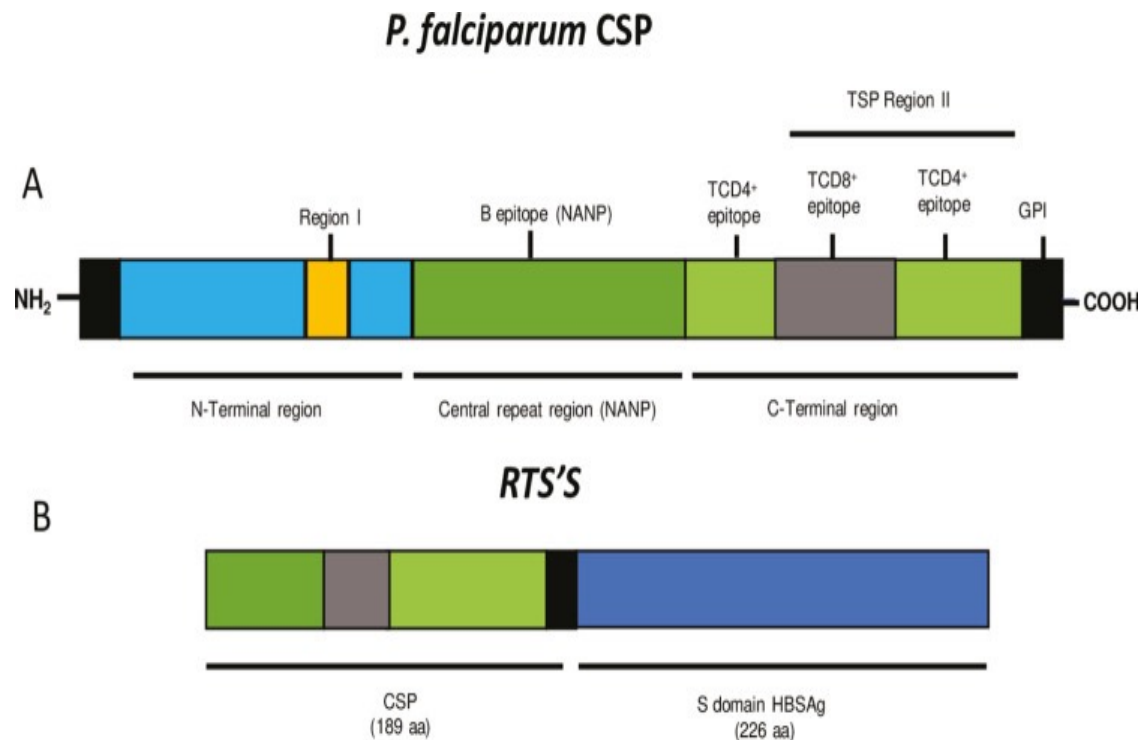
- Les Anticorps contre les sporozoites peuvent bloquer l'invasion des hépatocytes
- Les Lymphocytes T participent à la clairance des parasites intrahépatique via la secretion d'IFN- γ ou par cytotoxicité directe (CD8+)

Protéine circumsporozoïte (CSP)



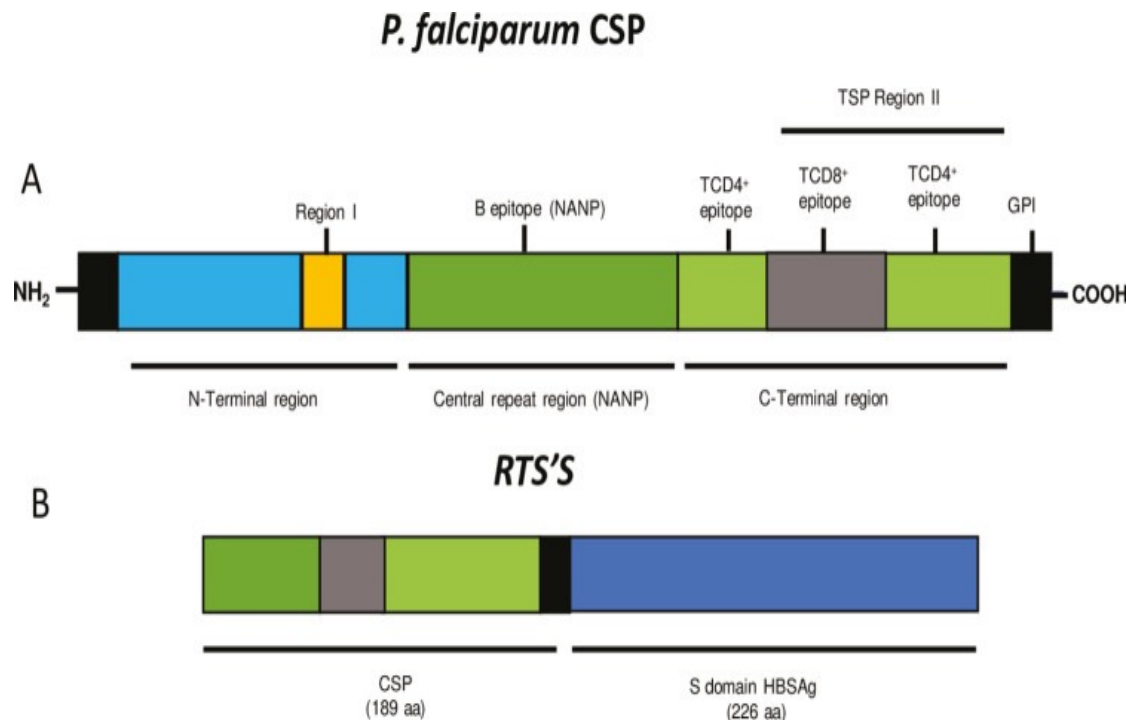
- Protéine circumsporozoïte (CSP): protéine sécrétée par les parasites du [genre *Plasmodium*](#), au stade de [sporozoïte](#).
- Protéine la plus abondante à la surface des sporozoïtes de *Plasmodium Falciparum* est constituée de 397 résidus d'Acides Aminés

Protéine circumsporozoïte (CSP)



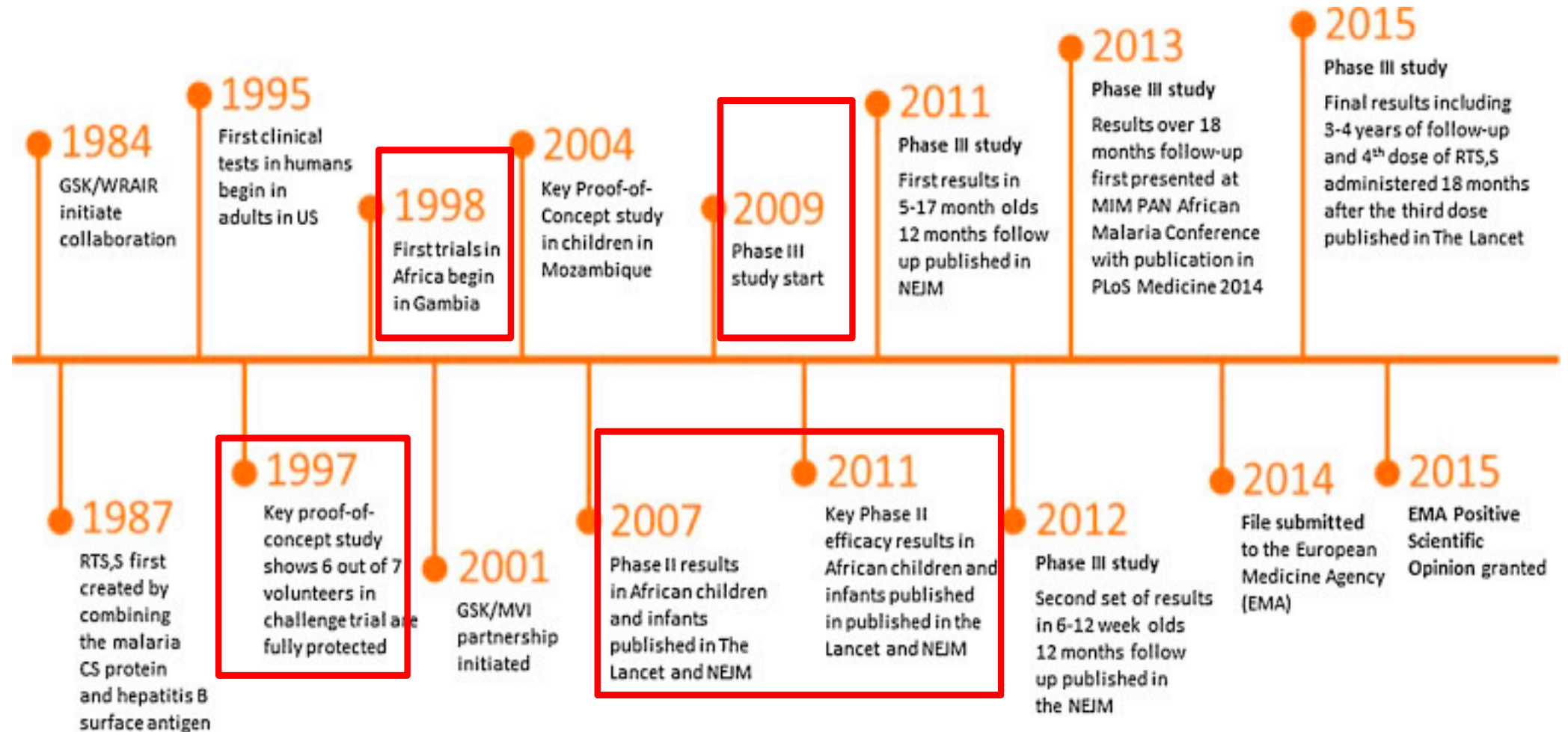
Analyse génétique de CSP de plusieurs espèces de *Plasmodium*: structure très conservée constituée d'une région centrale formée de répétitions spécifiques aux espèces entourée par une région I côté *N-terminal* contenant une séquence conservée de cinq résidus, et par une région II côté *C Terminal* contenant un motif conservé d'adhérence cellulaire.

Protéine circumsporozoïte (CSP)



- La CSP intervient également dans la liaison du parasite aux hépatocytes de l'hôte.
- La région I et les répétition du domaine central facilitent cette liaison. Le clivage protéolytique au niveau de la région I et de l'extrémité N-terminale expose le domaine d'adhérence du domaine C-terminal, ce qui déclenche l'invasion du foie par le parasite

Le vaccin antipalustre RTS'S/AS01

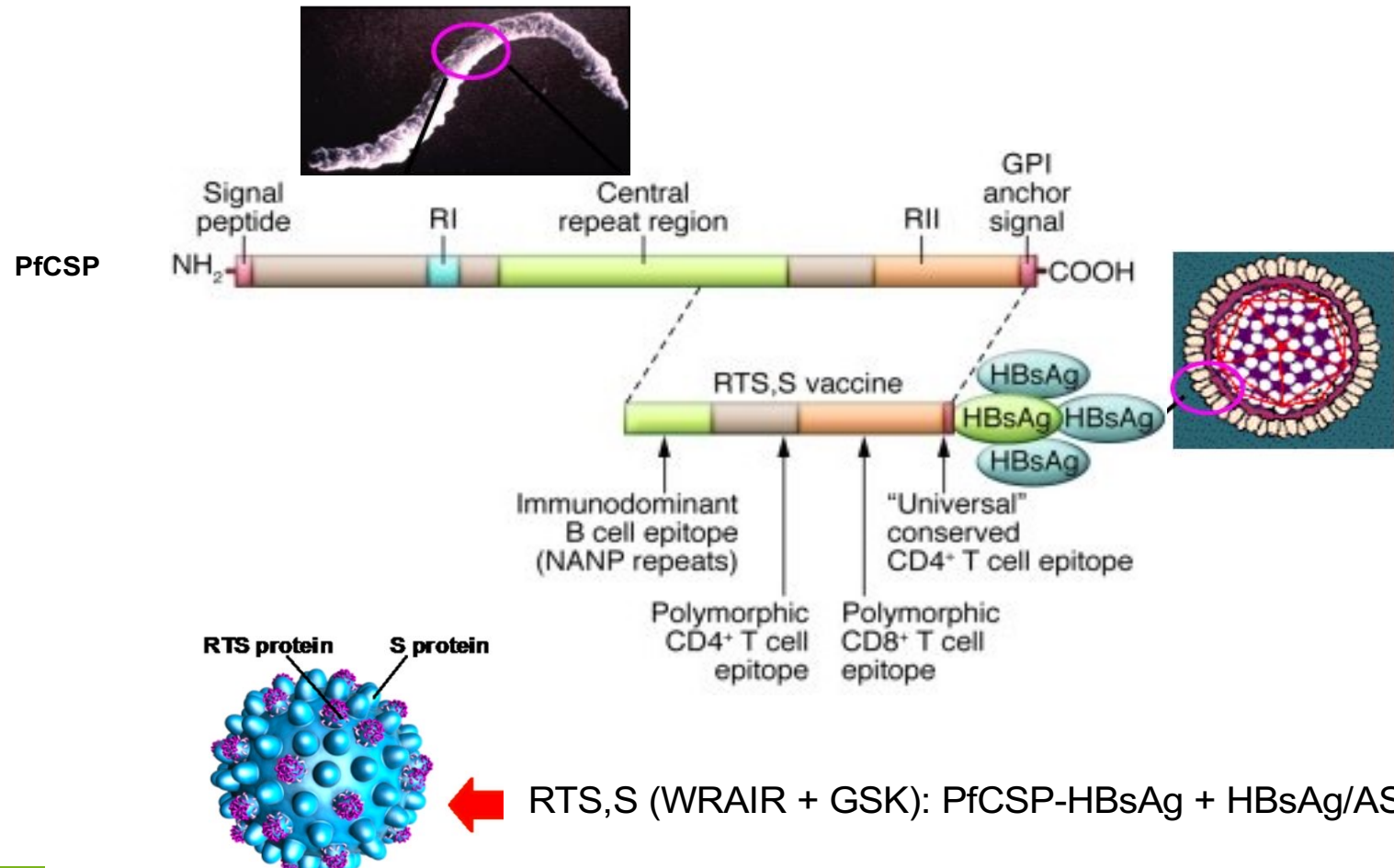


Le vaccin antipalustre RTS'S/AS01

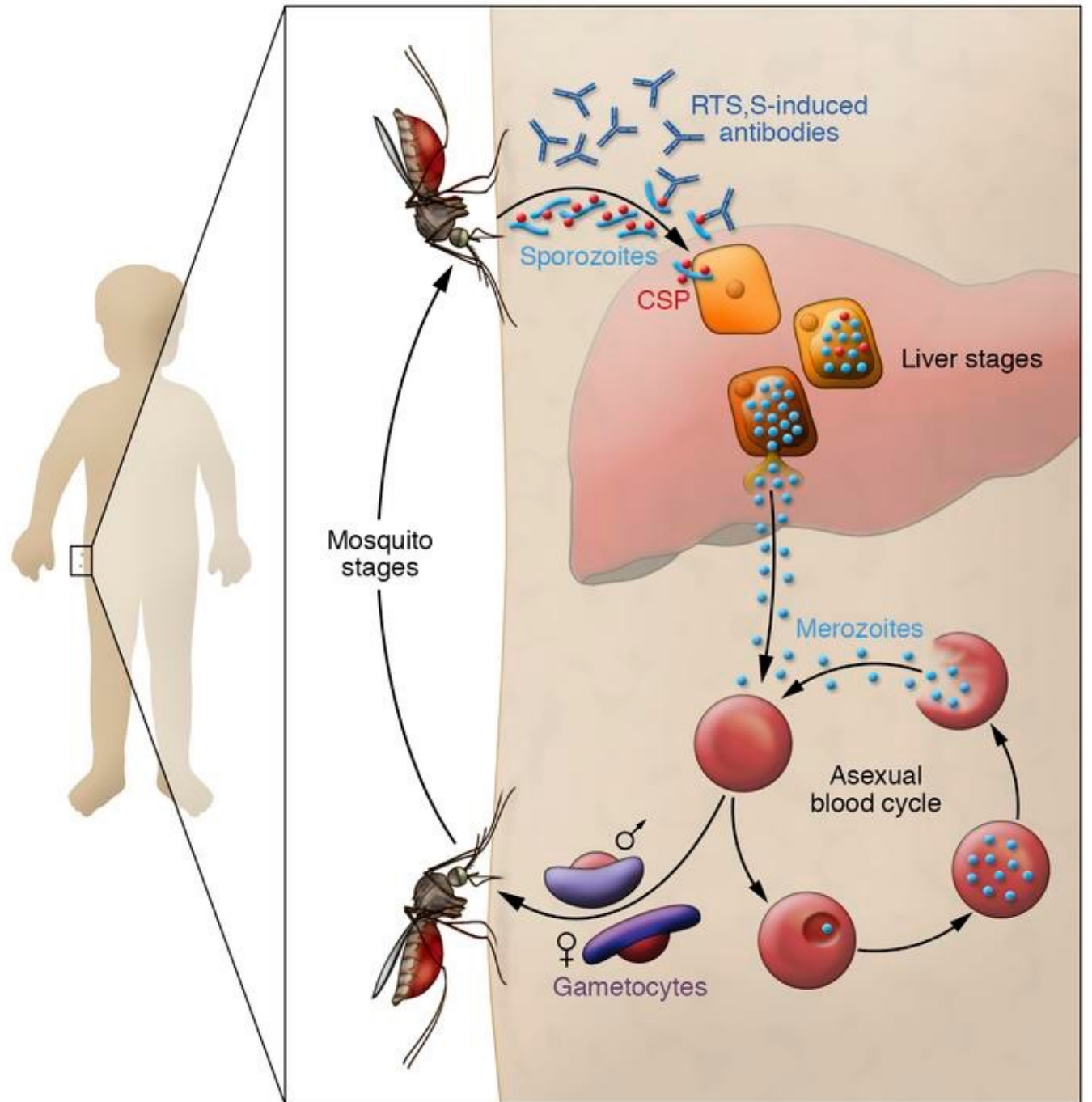
- Nommé **RTS** parce qu'il a été conçu à l'aide de gènes provenant de la répétition (« R ») et de l'épitope des cellules T (« T ») du pré- la [protéine circumsporozoite érythrocytaire \(CSP\)](#) du parasite du paludisme [Plasmodium falciparum](#) avec un antigène de surface virale ('S') du virus de l'hépatite B ([HBsAg](#)). Cette protéine a ensuite été mélangée avec un HBsAg supplémentaire pour améliorer la purification, d'où le "S" supplémentaire.
- Ensemble, ces deux composants protéiques s'assemblent en particules solubles similaires à l'enveloppe externe d'un virus de l'hépatite B.
- Un [adjuvant](#) chimique (AS01, spécifiquement AS01E) a été ajouté pour augmenter la réponse du système immunitaire. L'infection est prévenue en induisant une [immunité humorale](#) et [cellulaire](#) , avec des [titres d' anticorps élevés](#) , qui empêchent le parasite d'infecter le foie.

Le vaccin antipalustre RTS'S/AS01

Protéine recombinante (*Saccharomyces cerevisiae*) adjuvantée
Protéine de surface du sporozoïte combinée à l'AgHBs



RTS,S: the first malaria vaccine



J Clin Invest DOI: 10.1172/JCI156588

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 17, 2011

VOL. 365 NO. 20

First Results of Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine
in African Children

The RTS,S Clinical Trials Partnership*

Groupe 1: RTS'S, 3 doses à 1 mois d'intervalle sans
rappel;

Groupe 2: RTS'S 3 doses à 1 mois d'intervalle avec
rappel à 18 mois;

Groupe 3: Contrôle recevant un vaccin non palustre

- This randomized, controlled, double-blind trial was designed to evaluate vaccine efficacy, safety, reactogenicity, and immunogenicity in children up to 32 months after the administration of the first dose of vaccine.
- The trial included **two age categories: children 6 to 12 weeks of age and those 5 to 17 months of age** at enrollment.
- The trial included three (3) study groups in each age category: *children who received all three doses of the RTS,S/AS01 vaccine administered at 1 month intervals and who were scheduled to receive a booster dose 18 months after the third dose, children who received the RTS,S/AS01 primary vaccination series without a booster, and a control group who received a non-malaria comparator vaccine.*

First results of phase 3 clinical trial of RTS'S/AS01 Malaria Vaccine in Africa Children. N Engl J Med 2011;365: 1863-1875

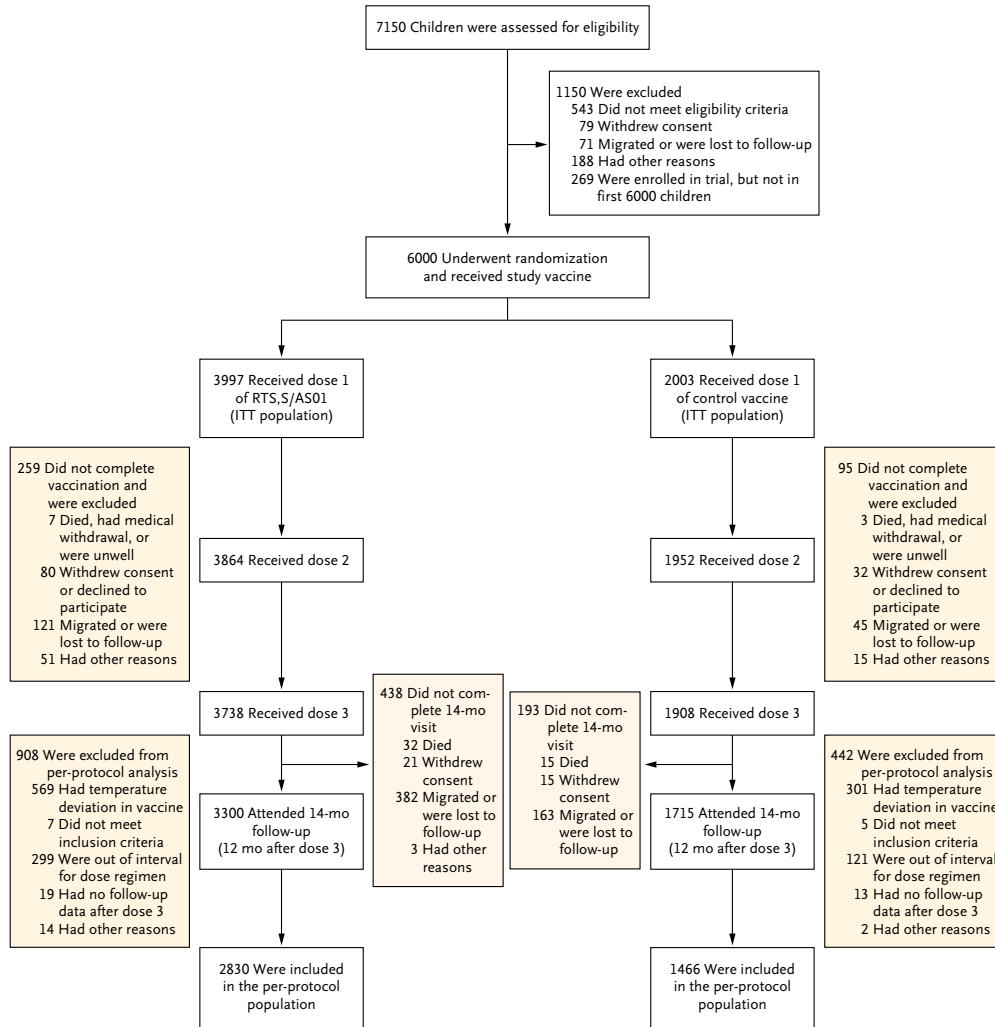


Figure 1. Enrollment of First 6000 Children in Older Age Category (5–17 Months).
 AE denotes adverse event, ITT intention to treat, and SAE serious adverse event.

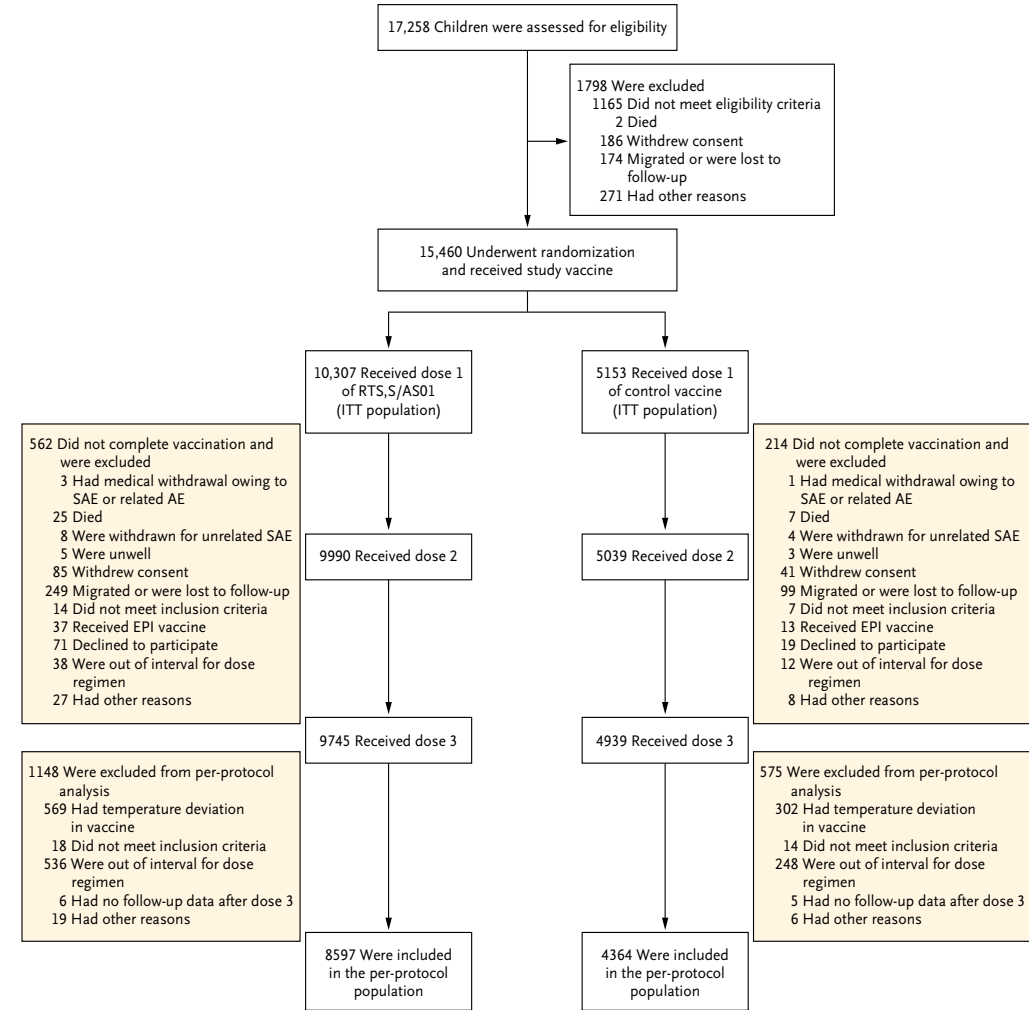


Figure 2. Enrollment of All Children through May 31, 2011, or Receipt of Booster Dose.
 AE denotes adverse event, EPI Expanded Program on Immunization, ITT intention to treat, and SAE serious adverse event.

Efficacité du vaccin RTS'S/AS01

Table 1. Efficacy of the RTS,S/AS01 Vaccine against Clinical Malaria in Children Enrolled at 5 to 17 Months of Age.

Clinical Malaria	RTS,S/AS01 Vaccine			Control Vaccine			Protective Efficacy		Protective Efficacy Adjusted for Covariates*	
	No. of Events	Person-Yr	Event Rate	No. of Events	Person-Yr	Event Rate	% (CI) †	P Value	% (95% CI)	P Value
Per-protocol population (12 mo after third dose of vaccine)										
First or only episode										
>5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C (coprimary end point)	932	2144	0.435	752	903	0.833	55.8 (50.6–60.4)	<0.001	55.8 (51.3–59.8)	<0.001
>0 parasites/mm ³ and measured or reported fever	1210	1963	0.616	883	798	1.107	54.2 (50.0–58.0)	<0.001	54.1 (49.9–57.9)	<0.001
>500 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1030	2088	0.493	789	874	0.903	53.9 (49.4–58.0)	<0.001	53.9 (49.3–58.0)	<0.001
>20,000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	838	2196	0.382	686	947	0.724	55.1 (50.3–59.5)	<0.001	55.0 (50.2–59.4)	<0.001
All episodes										
>5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1834	2495	0.735	1854	1263	1.468	55.1 (50.5–59.3)	<0.001	55.1 (50.5–59.2)	<0.001
Intention-to-treat population (14 mo after first dose of vaccine)										
First or only episode										
>5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1155	3633	0.318	879	1588	0.554	50.4 (45.8–54.6)	<0.001		
All episodes										
>5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	2343	4243	0.552	2289	2110	1.085	53.9 (49.6–57.8)	<0.001		

Efficacité du vaccin RTS'S/AS01

Table 2. Efficacy of the RTS,S/AS01 Vaccine against Severe Malaria in Children Enrolled at 5 to 17 Months of Age and in Pooled Age Categories.*

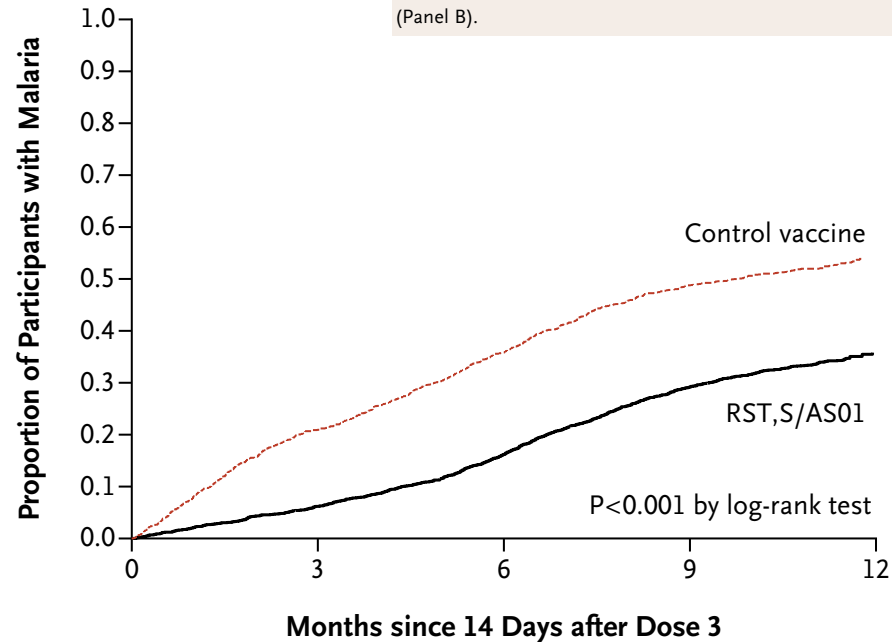
Severe Malaria	RTS,S/AS01 Vaccine			Control Vaccine			Protective Efficacy	
	No. of Children	No. Affected	Affected Rate %	No. of Children	No. Affected	Affected Rate %	% (95% CI)	P Value
Older age category (5–17 mo)								
Per-protocol analysis (12 mo after third dose of vaccine)								
Primary case definition	2830	57	2.0	1466	56	3.8	47.3 (22.4–64.2)	<0.001
Secondary case definition	2830	74	2.6	1466	72	4.9	46.8 (25.3–62.0)	<0.001
Intention-to-treat analysis (14 mo after first dose of vaccine)								
Primary case definition	3997	81	2.0	2003	74	3.7	45.1 (23.8–60.5)	<0.001
Secondary case definition	3997	102	2.6	2003	92	4.6	44.4 (25.5–58.5)	<0.001
Pooled age categories (6 wk–17 mo)								
Per-protocol analysis (mean of 11 mo after third dose of vaccine, up to 22 mo)								
Primary case definition	8597	149	1.7	4364	116	2.7	34.8 (16.2–49.2)	<0.001
Secondary case definition	8597	177	2.1	4364	140	3.2	35.8 (19.3–48.9)	<0.001
Intention-to-treat analysis (mean of 14 mo after first dose of vaccine, up to 24 mo)								
Primary case definition	10,307	198	1.9	5153	144	2.8	31.3 (14.2–44.8)	<0.001
Secondary case definition	10,307	233	2.3	5153	173	3.4	32.7 (17.5–44.9)	<0.001

Vaccination contre le Paludisme

Figure 3. Cumulative Incidence of First or Only Episodes of Clinical Malaria (Primary Case Definition) in the Older Age Category.

The cumulative incidence of the primary case definition in children 5 to 17 months of age at enrollment is shown during 12 months of follow-up after the administration of the third dose of vaccine in the per-protocol population (Panel A) and during 14 months of follow-up after the administration of the first dose of vaccine in the intention-to-treat population (Panel B).

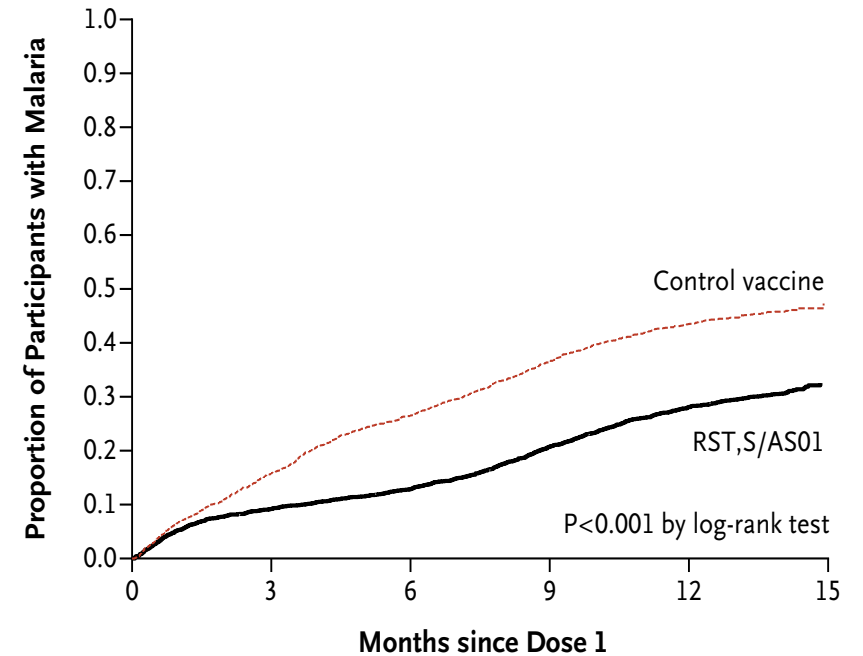
A Per-Protocol Population



No. at Risk

	0	3	6	9	12
RTS,S/AS01	2830	2602	2279	1885	698
Control vaccine	1466	1137	909	712	274

B Intention-to-Treat Population



No. at Risk

	0	3	6	9	12	15
RTS,S/AS01	3997	3509	3301	2935	2553	1173
Control vaccine	2003	1643	1406	1193	1035	501

Evènements indésirables après 1^{ère} dose

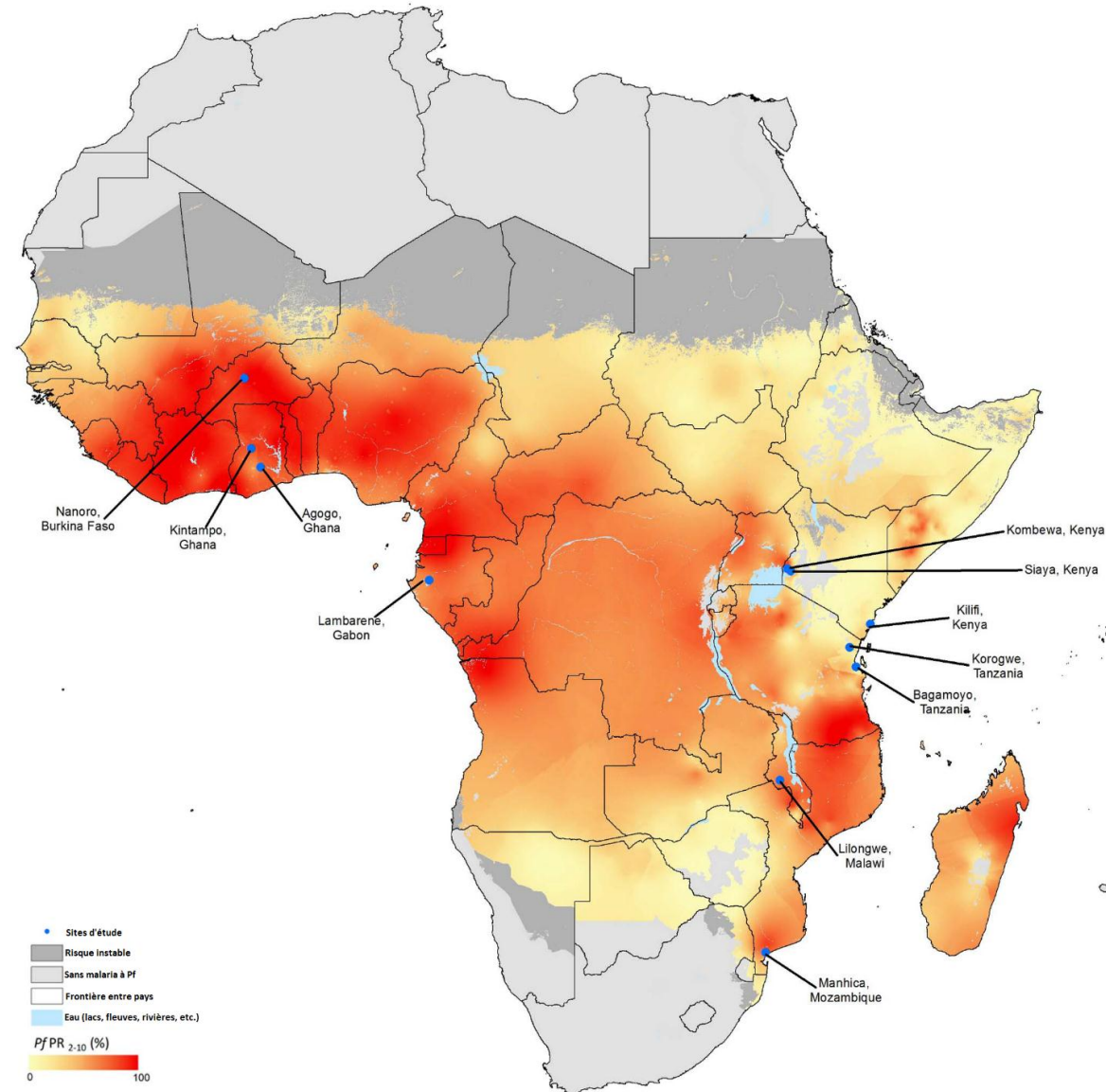
Table 3. Serious Adverse Events after the First Dose of a Study Vaccine in the Intention-to-Treat Population, According to Age Category.*

Serious Adverse Event	5–17 Mo				6–12 Wk			
	RTS,S/AS01 Vaccine (N=5949)		Rabies Vaccine (N=2974)		RTS,S/AS01 Vaccine (N=4358)		Meningococcal Vaccine (N=2179)	
	<i>no. of children</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of children</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of children</i>	<i>% (95% CI)</i>	<i>no. of children</i>	<i>% (95% CI)</i>
All children								
At least one serious adverse event	1048	17.6 (16.7–18.6)	642	21.6 (20.1–23.1)	569	13.1 (12.1–14.1)	293	13.4 (12.0–15.0)
At least one serious adverse event excluding malaria	990	16.6 (15.7–17.6)	600	20.2 (18.7–21.7)	554	12.7 (11.7–13.7)	286	13.1 (11.7–14.6)
At least one fatal serious adverse event†	56	0.9 (0.7–1.2)	28	0.9 (0.6–1.4)	49	1.1 (0.8–1.5)	18	0.8 (0.5–1.3)
At least one serious adverse event related to vaccine	10	0.2 (0.1–0.3)	1	0.0 (0.0–0.2)	3	0.1 (0.0–0.2)	3	0.1 (0.0–0.4)
At least one serious adverse event within 30 days after vaccination	310	5.2 (4.7–5.8)	181	6.1 (5.3–7.0)	191	4.4 (3.8–5.0)	96	4.4 (3.6–5.4)

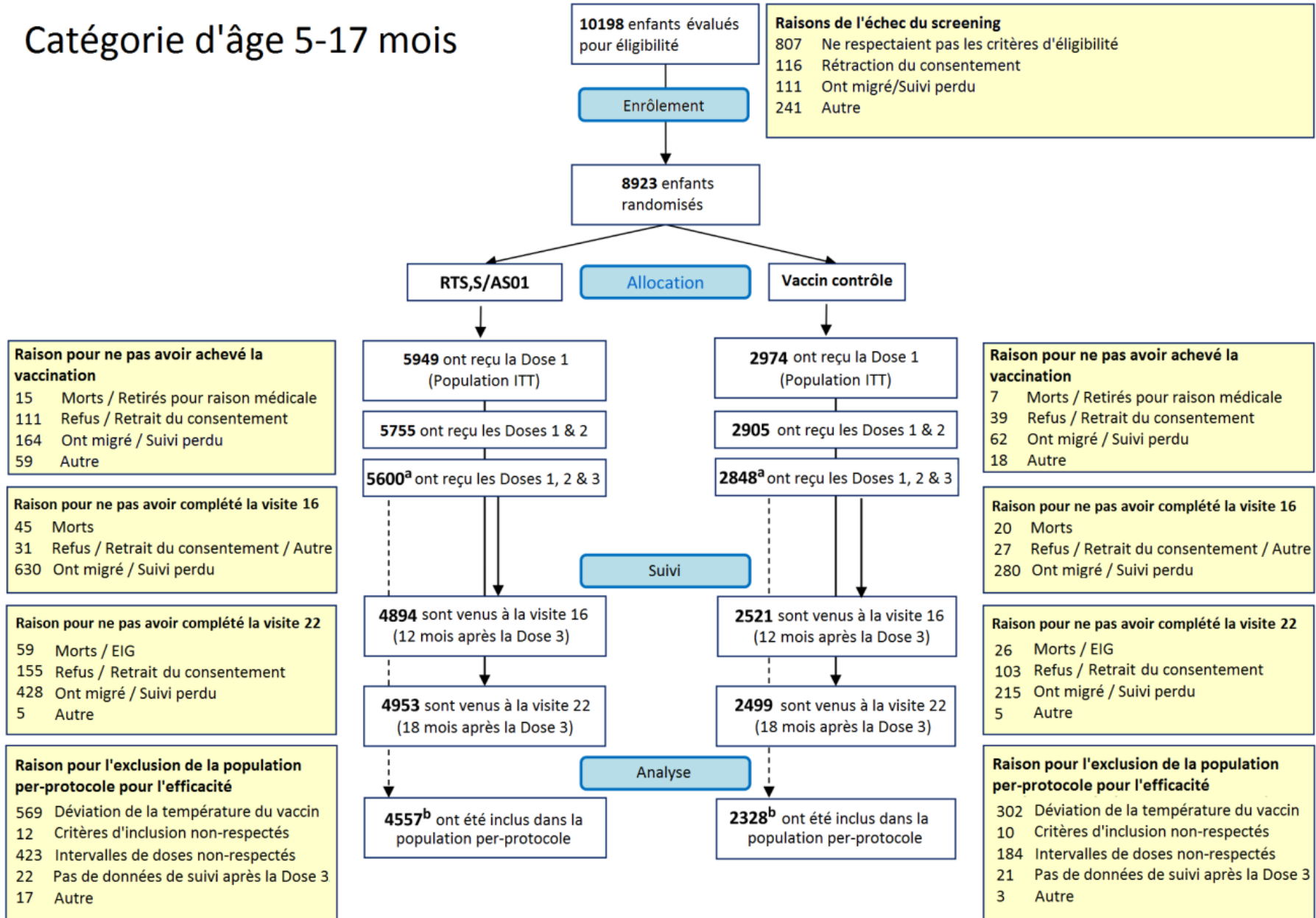
A Phase 3 Trial RTS'S/AS01 Malaria vaccine in African infants.

- Essai clinique phase 3, randomisé, contrôlé et en double aveugle;
- 11 centres de 7 pays africains avec une gamme d'intensité de transmission du paludisme.
- Evaluation l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin pendant 32 mois après la première dose du vaccin à l'étude chez les enfants âgés de 6 à 12 semaines ou de 5 à 17 mois au moment de l'inscription.
- Trois groupes d'étude dans chaque catégorie d'âge : les nourrissons qui ont reçu trois doses de RTS,S/AS01
- Administration à 1 mois d'intervalle et une dose de rappel 18 mois après la troisième dose, des nourrissons ayant reçu trois doses de RTS,S/AS01 à 1 mois d'intervalle sans dose de rappel, et un groupe témoin de nourrissons ayant reçu une dose non -vaccin de comparaison contre le paludisme.

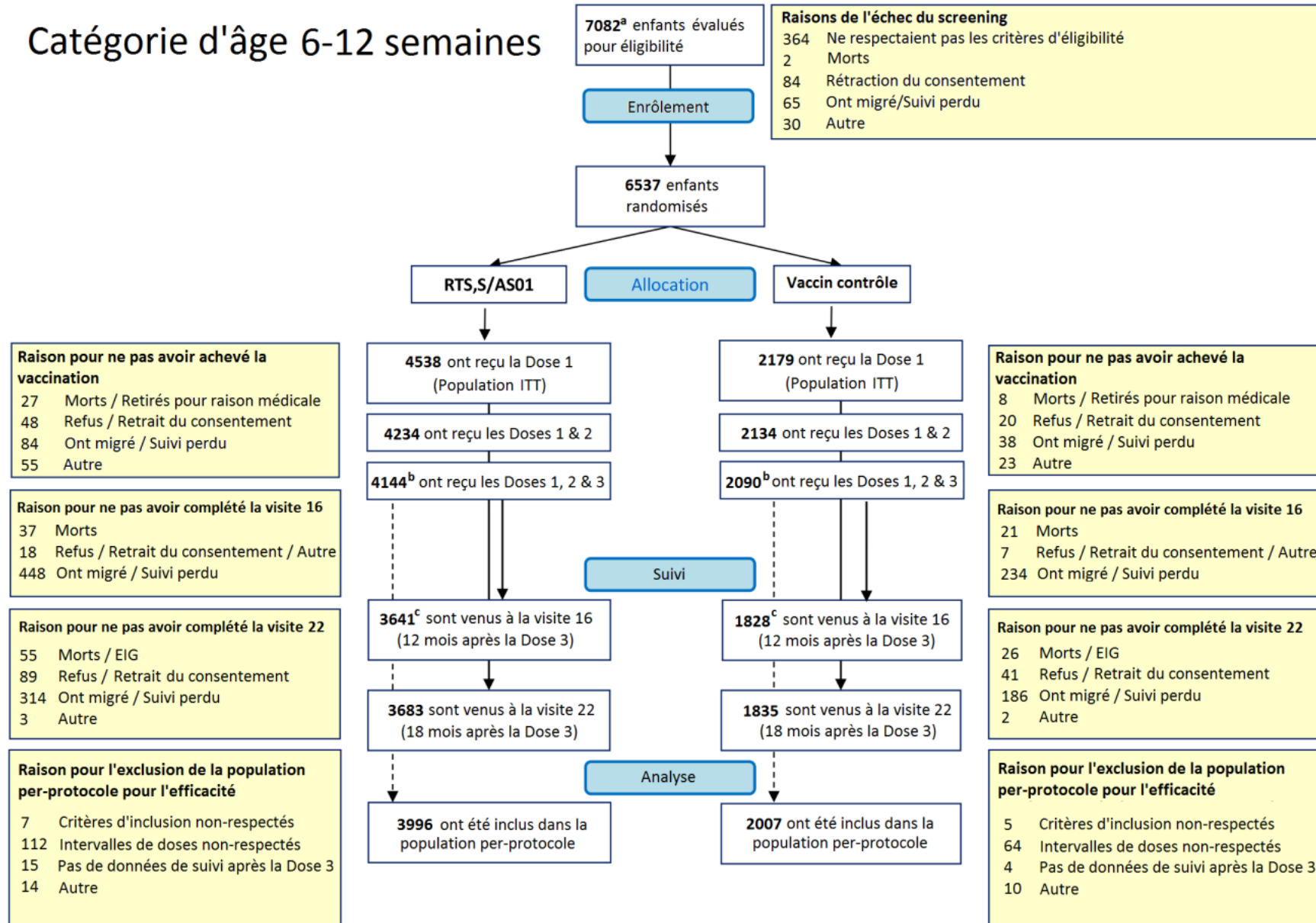
Sites ayant participé à l'essai vaccinal Phase III



Catégorie d'âge 5-17 mois

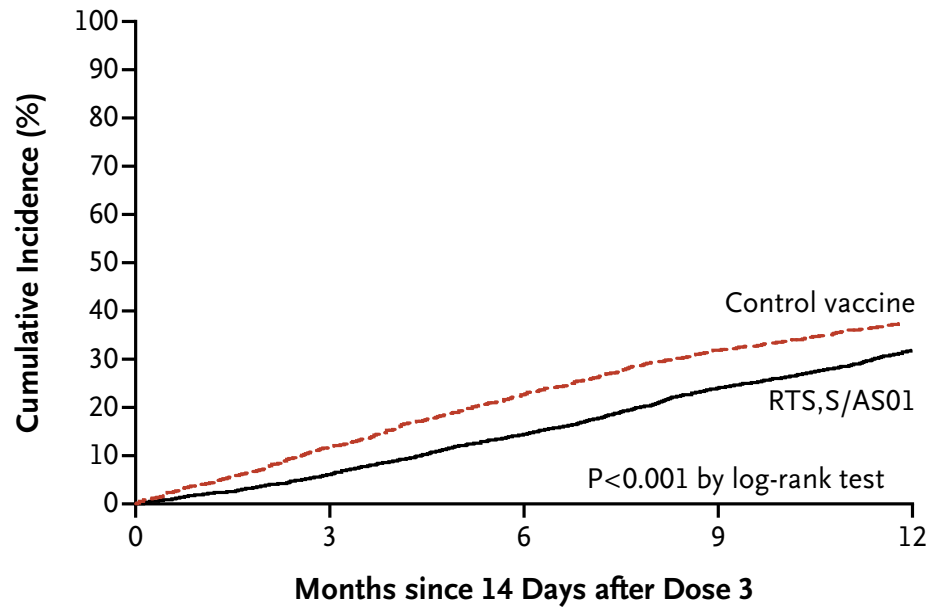


Catégorie d'âge 6-12 semaines

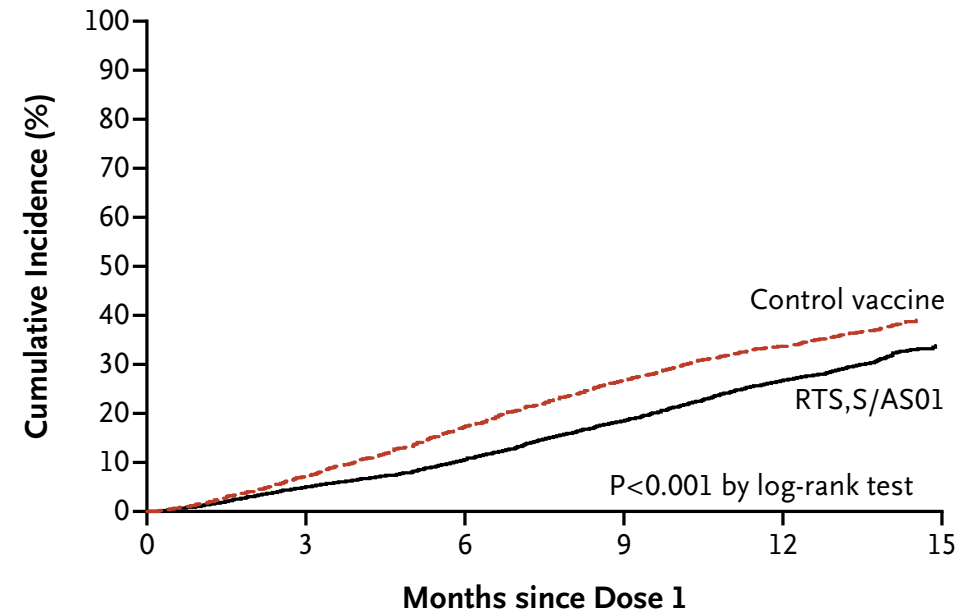


Effacité du vaccin RTS'S/AS01

A Per-Protocol Population



B Intention-to-Treat Population



No. at Risk

	0	3	6	9	12
RTS,S/AS01	3995	3692	3309	2845	1272
Control vaccine	2008	1747	1501	1294	600

No. at Risk

	0	3	6	9	12	15
RTS,S/AS01	4358	4015	3709	3322	2884	1152
Control vaccine	2179	1985	1737	1510	1325	535

Table 1. Efficacy of the RTS,S/AS01 Vaccine against Clinical and Severe Malaria in Infants Enrolled at 6 to 12 Weeks of Age.

Variable	RTS,S/AS01 Vaccine			Control Vaccine			Protective Efficacy		Protective Efficacy Adjusted for Covariates*	
	No. of Events	Person-Yr	Event Rate	No. of Events	Person-Yr	Event Rate	% (CI)†	P Value	% (95% CI)	P Value
Clinical malaria‡										
Per-protocol population (12 mo after third dose of vaccine)										
First or only episode										
>5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C (coprimary end point)	1161	3163	0.37	714	1476	0.48	31.3 (23.6–38.3)	<0.001	31.5 (24.7–37.6)	<0.001
>0 parasites/mm ³ and measured or reported fever	1475	2921	0.50	879	1328	0.66	32.4 (26.5–37.9)	<0.001	32.6 (26.7–38.0)	<0.001
>500 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1282	3073	0.42	770	1429	0.54	30.3 (23.7–36.2)	<0.001	30.4 (23.8–36.3)	<0.001
>20,000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1005	3256	0.31	630	1535	0.41	31.4 (24.2–37.9)	<0.001	31.6 (24.4–38.1)	<0.001
All episodes, >5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	2301	3604	0.64	1626	1790	0.91	32.9 (26.3–38.8)	<0.001	33.0 (26.4–38.9)	<0.001
Intention-to-treat population (14 mo after first dose of vaccine)										
First or only episode, >5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	1283	4106	0.31	782	1949	0.40	30.1 (23.6–36.1)	<0.001		
All episodes, >5000 parasites/mm ³ and temperature ≥37.5°C	2615	4688	0.56	1864	2345	0.79	32.9 (26.7–38.5)	<0.001		
	No. of Infants	No. Affected	Affected rate %	No. of Infants	No. Affected	Affected rate %	% (95% CI)	P Value		
Severe malaria§										
Per-protocol population (12 mo after third dose of vaccine)										
Primary case definition	3995	58	1.5	2008	46	2.3	36.6 (4.6–57.7)	0.02		
Secondary case definition	3995	63	1.6	2008	51	2.5	37.9 (8.3–57.8)	0.01		
Intention-to-treat population (14 mo after first dose of vaccine)										
Primary case definition	4358	77	1.8	2179	52	2.4	26.0 (–7.4–48.6)	0.09		
Secondary case definition	4358	83	1.9	2179	58	2.7	28.4 (–1.9–49.4)	0.06		

Effacité du vaccin RTS'S/AS01 chez les enfants africains âgés de 5 à 17 mois

Table 2 Efficacy of RTS,S/AS01 (Mosquirix®) in African children aged 5–17 months

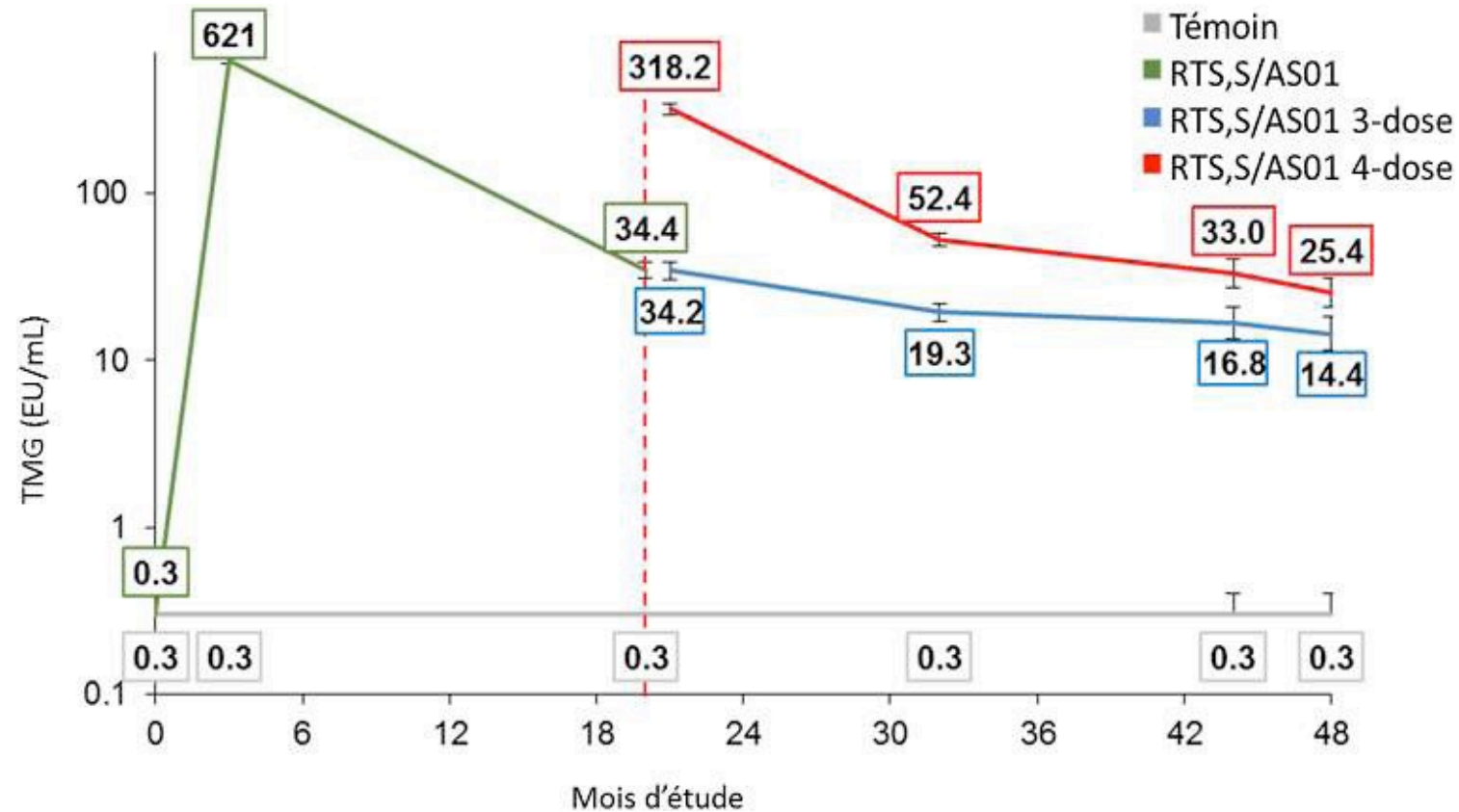
Time point	No. of subjects ^a (RTS,S/AS01 vs control)	Vaccine efficacy (%) [95% CI]		
		Clinical malaria ^b	Severe malaria ^c	Malaria hospitalization ^d
12 months after dose 3 [16]	2830 vs 1466	55.1 [50.5 to 59.3]**	47.3 [22.4 to 64.2]**	47.9 [34.6 to 58.5]** ^e
18 months after dose 3 [14]	4557 vs 2328	45.7 [41.7 to 49.5]**	35.5 [14.6 to 51.1]**	41.5 [29.1 to 51.7]**
30 months after dose 3 [13]				
3 doses	2306 vs 2336	33.9 [28.9 to 38.6]**	2.1 [– 27.5 to 24.8]	18.1 [1.1 to 32.3] ^e
3 doses + 1 booster dose	2276 vs 2336	46.1 [41.8 to 50.1]**	32.4 [9.5 to 49.8]	40.1 [26.2 to 51.5] ^{e*}
46 months after dose 3 [13]				
3 doses	2306 vs 2336	26.2 [20.8 to 31.2]**	– 5.8 [– 35.0 to 17.0]	12 [– 5 to 26] ^e
3 doses + 1 booster dose	2276 vs 2336	39.0 [34.3 to 43.3]**	28.5 [6.3 to 45.7]**	37.2 [23.6 to 48.5] ^e
Over 6.8 years [18]				
3 doses	829 vs 839	19.1 [10.8 to 26.7]**	10.1 [– 18.1 to 31.6]	Not reported ^f
3 doses + 1 booster dose	844 vs 839	23.7 [15.9 to 30.7]**	36.7 [14.6 to 53.1]**	Not reported ^f

Effacité du vaccin RTS'S/AS01 chez les enfants africains âgés de 5 à 17 mois (combinaison chimioprévention saisonnière)

Table 3 Efficacy of seasonal malaria vaccination with RTS,S/AS01 (Mosquirix®) over 3 years in African children aged 5–17 months in a randomized phase 3 trial [17]

Outcomes/treatments ^a	No. of events/100 person-year at risk [95% CI]	Protective efficacy ^b (%) [95% CI]	
		Versus SMC alone	Versus RTS,S/AS01 alone
Uncomplicated clinical malaria^c			
SMC alone	304.8 [290.5 to 319.8]		
RTS,S/AS01 alone	278.2 [264.6 to 292.4]	7.9 [– 1.0 to 16.0]	
RTS,S/AS01 + SMC	113.3 [104.7 to 122.5]	62.8 [58.4 to 66.8]	59.6 [54.7 to 64.0]
Hospitalization for severe malaria^d			
SMC alone	6.8 [4.9 to 9.4]		
RTS,S/AS01 alone	6.7 [4.8 to 9.2]	– 0.4 [– 60.2 to 37.1]	
RTS,S/AS01 + SMC	2.0 [1.1 to 3.6]	70.5 [41.9 to 85.0]	70.6 [42.3 to 85.0]
Death from malaria			
SMC alone	2.0 [1.1 to 3.6]		
RTS,S/AS01 alone	2.2 [1.2 to 3.8]	– 9.5 [– 148.3 to 51.7]	
RTS,S/AS01 + SMC	0.5 [0.2 to 1.7]	72.9 [2.9 to 92.4]	75.3 [12.5 to 93.0]

Immunogénicité en Phase 3. de RTS'S chez les enfants de 5 à 17 mois



TMGs d'anticorps anti-CS pour les enfants âgés de 5 à 17 mois

Moyenne géométrique des Ac suivant les tranches d'âge dans les sites de l'étude

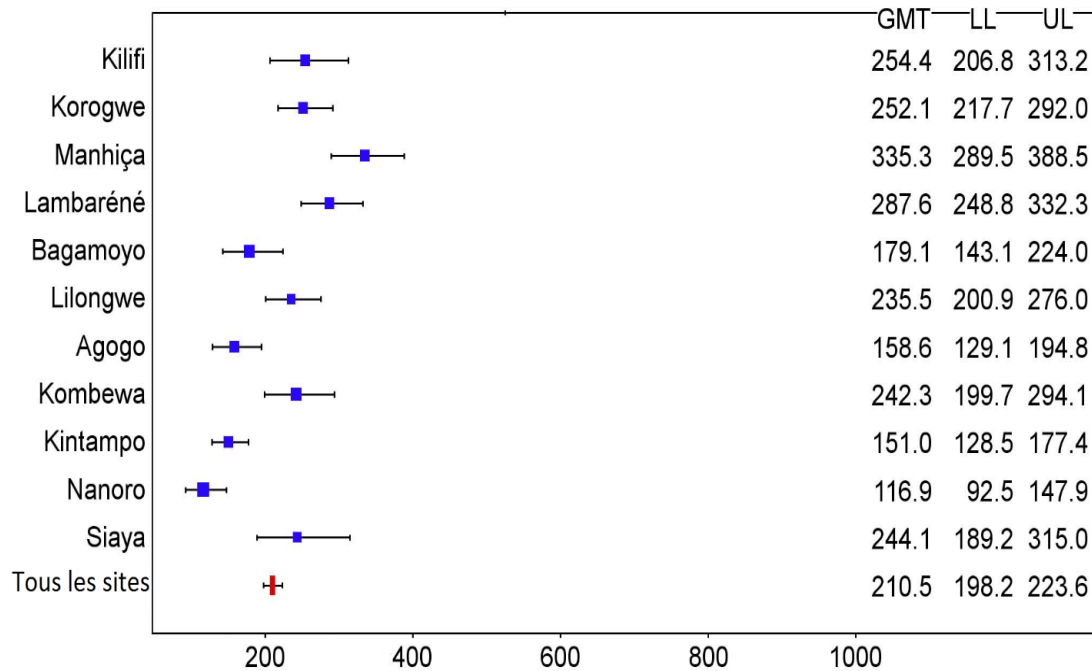


Figure 18. Moyennes géométriques des titres anti-CS (EU/ml) chez les participants du groupe RTS,S/AS01 1 mois après la 3^{ème} dose chez des enfants âgés de 6-12 semaines à l'enrôlement, classées par ordre croissant en fonction de l'incidence du paludisme sur le site d'étude

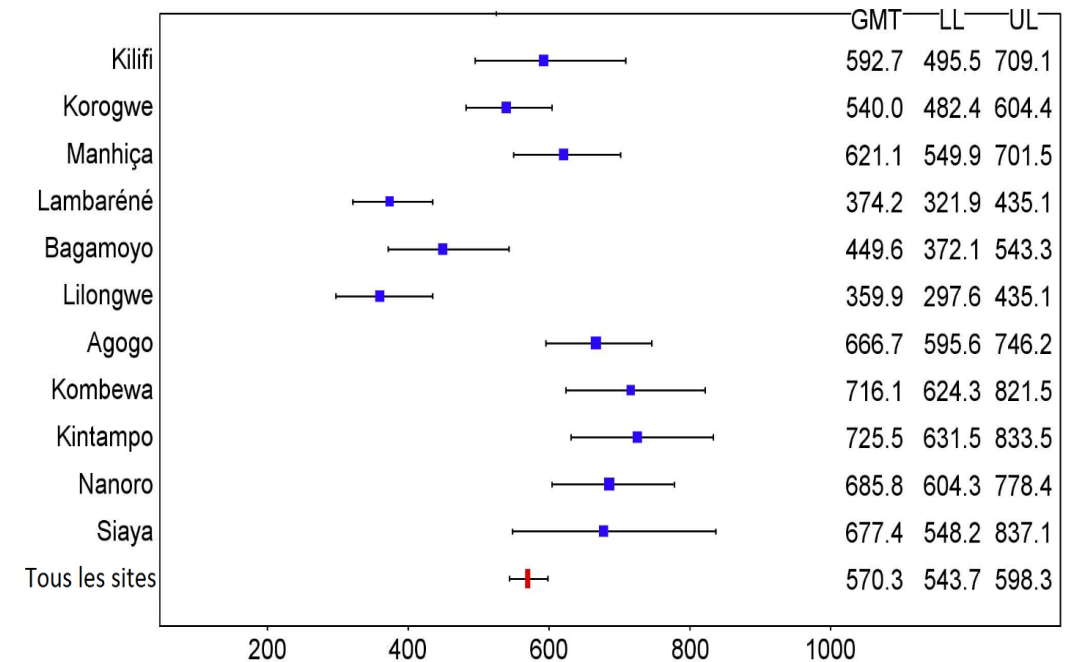
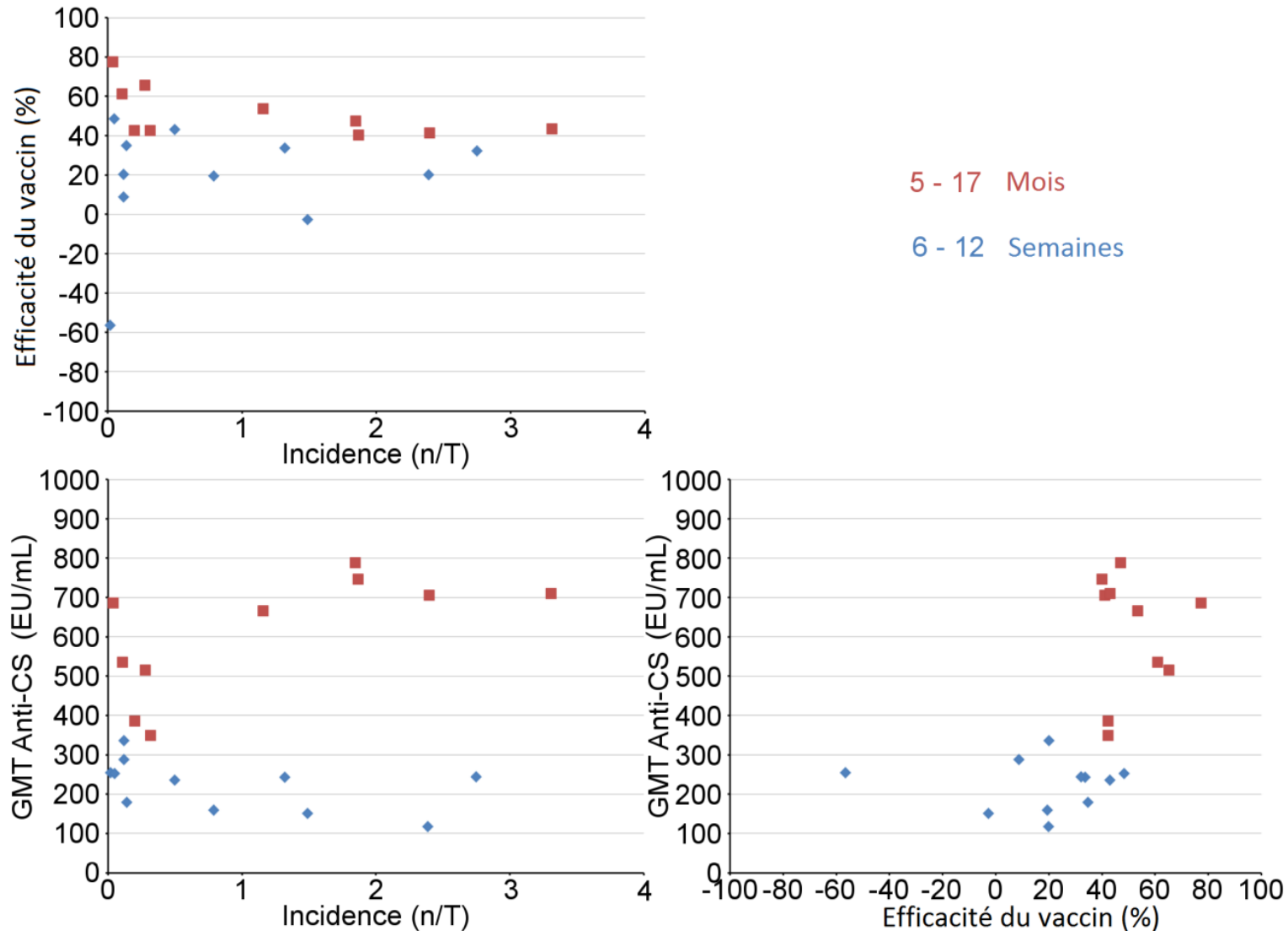


Figure 17. Moyennes géométriques des titres anti-CS (EU/ml) chez les participants du groupe RTS,S/AS01 1 mois après la 3^{ème} dose chez des enfants âgés de 5-17 mois à l'enrôlement, classées par ordre croissant en fonction de l'incidence du paludisme sur le site d'étude

Moyenne géométrique du titre des Ac et efficacité vaccinale



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
Michael T White et al.
Lancet Infect Dis 2015; 15: 1450–58

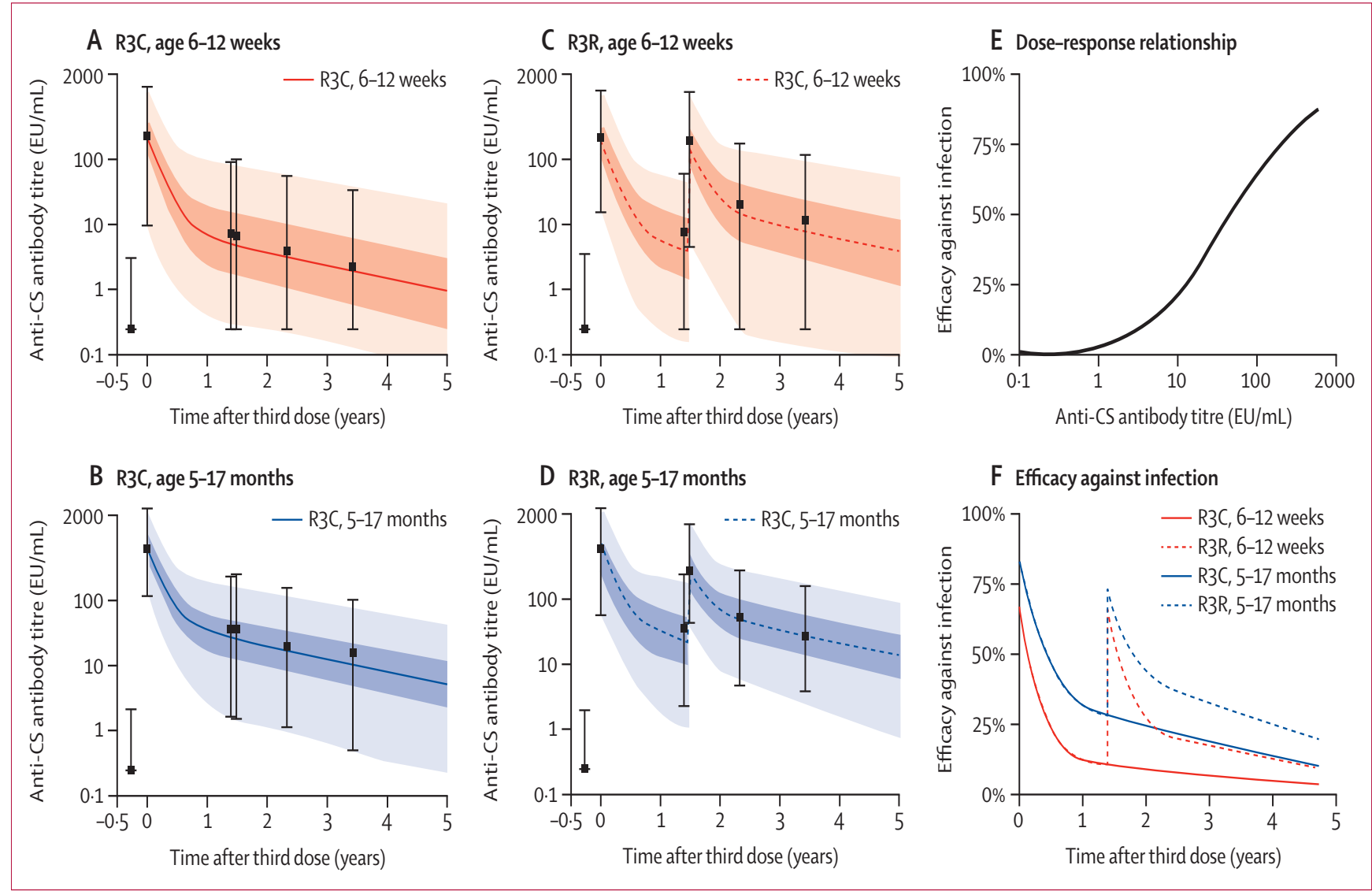
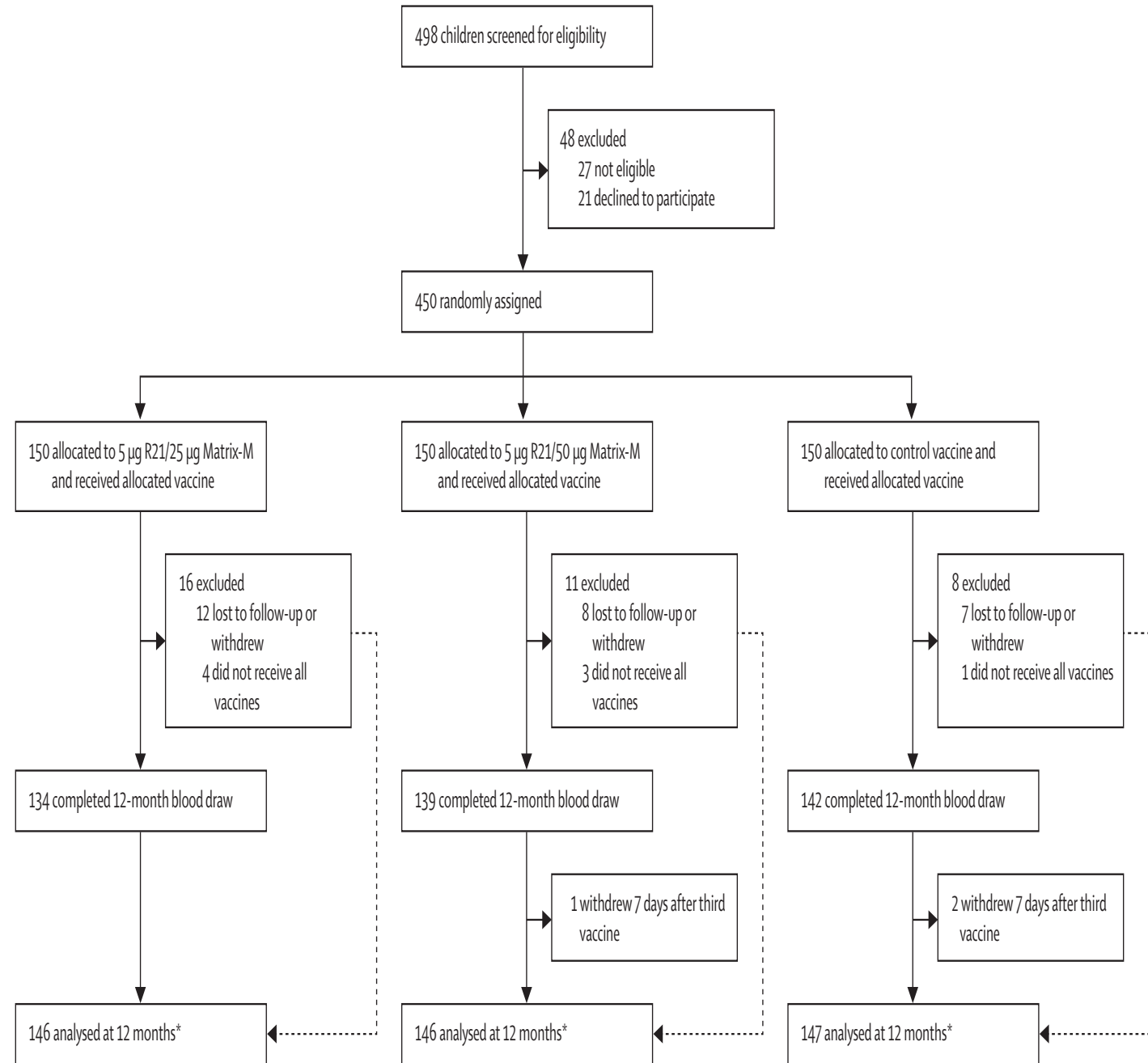


Figure 1: Anti-circumsporozoite antibody dynamics and association with efficacy against infection

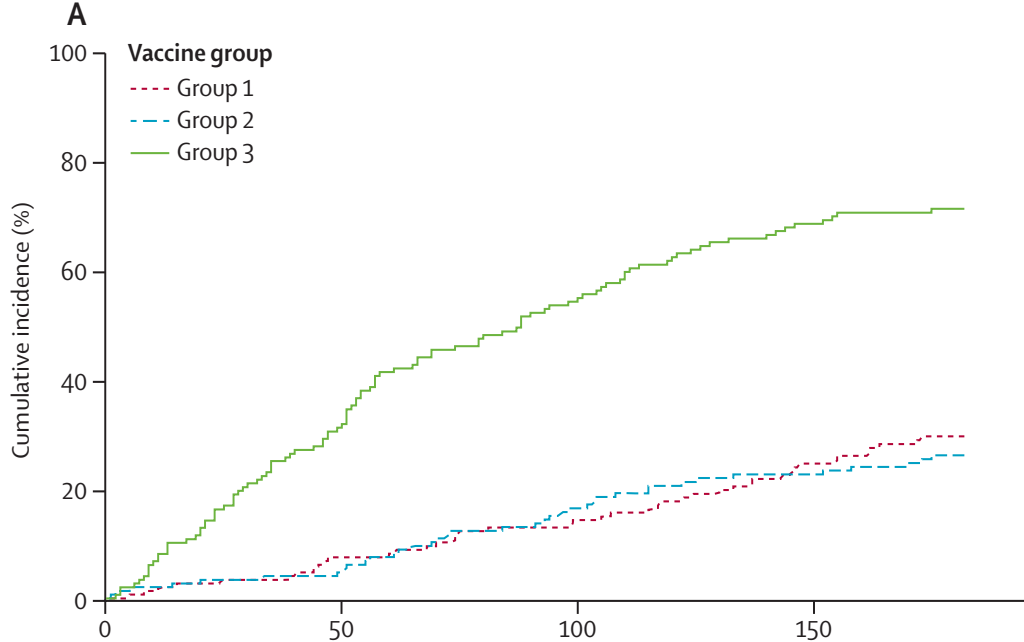
Nouveau Vaccin R21 (Oxford University)

- Essai de phase 2b en double aveugle, randomisé, contrôlé, le vaccin R21 à base de *protéines circumsporoïtes (CSP)* à faible dose, avec deux doses différentes *d'adjuvant Matrix-M (MM)*, a été administré à des enfants âgés de 5 à 17 mois à Nanoro, Burkina Faso —un milieu de transmission du paludisme hautement saisonnier.
- Trois vaccinations ont été administrées à 4 semaines d'intervalle avant la saison du paludisme, avec une quatrième dose 1 an plus tard.
- Tous les vaccins ont été administrés par voie intramusculaire dans la cuisse. Le **groupe 1** a reçu 5 µg de R21 plus 25 µg de MM, le **groupe 2** a reçu 5 µg de R21 plus 50 µg de MM et le groupe 3, le **groupe témoin**, a reçu des vaccins contre la rage. Les enfants ont été répartis au hasard (1:1:1) dans les groupes 1 à 3.

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 2021; 397: 1809–18

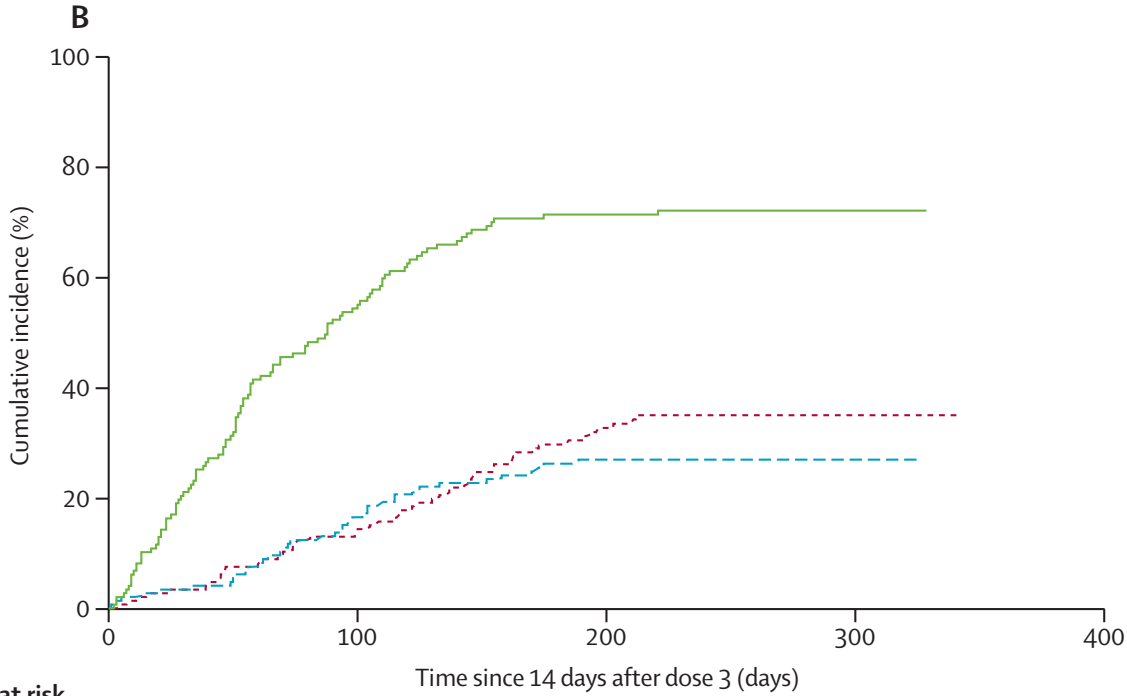


Effacité du vaccin R21



Number at risk

Group 1	146	138	125	107
Group 2	146	138	121	111
Group 3	147	101	67	46



Number at risk

Group 1	146	125	89	85	..
Group 2	146	121	102	101	..
Group 3	147	67	40	39	..

Efficacité du vaccin R21

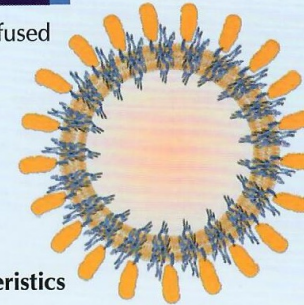
- Analyse d'efficacité primaire à 6 mois: 43 (29 %) des 146 participants du groupe 1, 38 (26 %) des 146 participants du groupe 2 et 105 (71 %) des 147 participants du groupe 3 ont développé un paludisme clinique.
- L'efficacité du vaccin était de 74 % (IC à 95 % 63–82) dans le groupe 1 et de 77 % (67–84) dans le groupe 2 à 6 mois. À 1 an, l'efficacité du vaccin restait élevée, à 77 % (67–84) dans le groupe 1.
- Participants vaccinés avec R21/MM présentaient des titres élevés d'anticorps anti-Asn-Ala-Asn-Pro (NANP) spécifiques du paludisme 28 jours après la troisième vaccination, qui ont presque doublé avec la dose d'adjuvant plus élevée. Les titres ont diminué mais ont été augmentés à des niveaux similaires aux titres maximaux après la première série de vaccinations après une quatrième dose administrée 1 an plus tard.
- **Le Vaccin R21/MM semble sûr et très immunogène chez les enfants africains, et montre une efficacité prometteuse de haut niveau.**

R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted)

Let's Beat
MALARIA

R21 Malaria Vaccine -VLP Structure

- R21 consists of the central repeat and C terminus of the CS protein fused to the N terminus of the HBsAg
- Expressed in *Hansenula polymorpha*
- **Very high immunogenicity for CS protein** repeat and weakly immunogenic for HBsAg
- The R21/MM1 vaccine has been designed to cover **all strains of *P. falciparum***.
- R21 Malaria Vaccine complies with the **preferred product characteristics** as per the WHO guidance document WHO/IVB/14.09.



CS Proteins

R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted)

Next generation malaria vaccines that can provide higher levels of protection and reduce transmission will be a valuable addition to existing tools for malaria control and prevention.⁴

Malaria-free countries have 5x greater economic growth than countries with malaria.⁵



Proposed Indication	R 21 Malaria Vaccine is indicated for the prevention of clinical malaria in children from 5 months to 36 months of age
Dosing Schedule	3 + 1 (0, 1 and 2 months + 12 months) primary series + booster
Vaccine Presentations	1 dose and 2 dose vial
Shelf life	<i>Unopened vial:</i> 24 months <i>Opened multi-dose vial:</i> After first opening, the vaccine can be used for up to 6 hours, provided it is stored between +2°C to +8°C
VVM	VVM14

RESEARCH ARTICLE

First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children

Alfred B. Tiono¹, Issa Nébié¹, Nicholas Anagnostou², Aboubacar S. Coulibaly¹, Georgina Bowyer², Erika Lam², Edith C. Bougouma¹, Alphonse Ouedraogo¹, Jean Baptist B. Yaro¹, Aïssata Barry¹, Rachel Roberts², Tommy Rampling², Carly Bliss², Susanne Hodgson², Alison Lawrie², Amidou Ouedraogo¹, Egeruan Babatunde Imoukhuede^{2†}, Katie J. Ewer², Nicola K. Viebig³, Amidou Diarra¹, Odile Leroy³, Philip Bejon⁴, Adrian V. S. Hill², Sodiomon B. Sirima^{1,5*}

1 Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme, Ouagadougou, Burkina Faso, **2** The Jenner Institute, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, United Kingdom, **3** European Vaccine Initiative, Universitäts Klinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany, **4** Kenya Medical Research Institute-Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya, **5** Groupe de Recherche Action en Santé (GRAS), Ouagadougou, Burkina Faso



Background

Heterologous prime boost immunization with chimpanzee adenovirus 63 (ChAd63) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA) vectored vaccines is a strategy previously shown to provide substantial protective efficacy against *P. falciparum* infection in United Kingdom adult Phase IIa sporozoite challenge studies (approximately 20–25% sterile protection with similar numbers showing clear delay in time to patency), and greater point efficacy in a trial in Kenyan adults.

Methodology

We conducted the first Phase IIb clinical trial assessing the safety, immunogenicity and efficacy of ChAd63 MVA ME-TRAP in 700 healthy malaria exposed children aged 5–17 months in a highly endemic malaria transmission area of Burkina Faso.

Conclusions

This study has confirmed ChAd63 MVA ME-TRAP is a safe and immunogenic vaccine regimen in children and infants with prior exposure to malaria. But no significant protective efficacy was observed in this very highly malaria-endemic setting.

Trial registration

ClinicalTrials.gov [NCT01635647](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01635647).

[Pactr.org](https://pactr.org/PACTR201208000404131) PACTR201208000404131.

Tiono AB, et al. (2018) First field efficacy trial of the ChAd63 MVA ME-TRAP vectored malaria vaccine candidate in 5-17 months old infants and children. PLoS ONE 13(12): e0208328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208328>

Vaccine candidate	Immunogen type	Current status
<i>Pre-erythrocytic stage (anti-infection)</i>		
RTS,S	Subunit	Phase 4
R21	Subunit	Phase 1/2
Full-length CSP	Subunit	Phase 1
PfSPZ Vaccine	Whole sporozoite (radiation attenuation)	Phase 2
Chemoprophylaxis vaccination (CVac)	Whole sporozoite (chemical attenuation)	Phase 2
Genetically attenuated parasite (GAP) vaccines	Whole sporozoite (genetic attenuation)	Phase 1
<i>Blood stage</i>		
PfRH5	Subunit	Phase 1
AMA1-RON2	Subunit	Preclinical
PfSEA-1	Subunit	Preclinical
PfGARP	Subunit	Preclinical
Chemically attenuated parasite (CAP) vaccines	Whole blood-stage parasite	Phase 1
VAR2CSA (Placental malaria)	Subunit	Phase 1
PvDBP (<i>Plasmodium vivax</i>)	Subunit	Phase 1
<i>Mosquito stage (Transmission-blocking)</i>		
Pfs25	Subunit	Phase 1
Pfs230	Subunit	Phase 2
Pfs48/45	Subunit	Preclinical
Pvs230 (<i>Plasmodium vivax</i>)	Subunit	Preclinical

TABLE 1 The status of current malaria pre-erythrocytic stage vaccine candidates (adapted from the World Health Organization tables of malaria vaccine projects globally—'Rainbow Tables')¹⁷²

Project	Registration no.	Sponsor	Vaccine type	Country	Phase	Start Date	Ref
<i>Whole Sporozoite</i>							
PfSPZ	NCT02215707	Sanaria Inc	RAS	USA	I	2014	51
PfSPZ	NCT02627456	Sanaria Inc	RAS	Mali	II	2016	
PfSPZ	NCT02613520	Sanaria Inc	RAS	Tanzania	I	2015	27,173
PfRAS	NCT01994525	USAMRDC	RAS	USA	I	2013	
PfSPZ-CVac	NCT02115516	Sanaria Inc	CPS (SPZ-CQ)	Germany	I	2014	54
PfGAP3KO	NCT03168854	NIAID	GAP	USA	I	2017	
PfSPZ	NCT02663700	NIAID	RAS	Burkina Faso, USA	I	2016	
PfSPZ-CVac	NCT02773979	NIAID	CPS (SPZ-CQ)	USA	I	2016	
<i>Sub-unit</i>							
RTS,S/AS01E	NCT02374450	GSK	CSP	Kenya, Burkina Faso, Ghana	IV	2015	174
RTS,S/AS01 fractional dose	NCT01857869	GSK	CSP	Kenya, Gambia, Burkina Faso	II	2013	61
R21/AS01B	NCT02600975	University of Oxford	CSP	United Kingdom	I	2015	
R21/Matrix - M1	NCT02925403	University of Oxford	CSP	Burkina Faso	I	2016	
R21/ME-TRAP	NCT02905019	University of Oxford	CSP/TRAP	United Kingdom	II	2016	175
CS-Vac	NCT01450280	University of Oxford	CSP	Ireland	I	2011	65
PfCeITOS FMP012/AS01B	NCT02174978	USAMRMC	CeITOS	USA	I	2014	
ChAd63/MVA ME-TRAP	NCT01635647	University of Oxford	ME-TRAP	Burkina Faso, Kenya, Gambia	II	2012	72-74
ChAd63/MVA ME-TRAP + Matrix M™	NCT01663512	University of Oxford	ME-TRAP	United Kingdom	I	2012	176
Adjuv R21 (RTS,S biosimilar) with TRAP combined	NCT02905019	University of Oxford	ME-TRAP + CSP	United Kingdom, Germany	II	2016	

Vaccination contre le Paludisme

- Un seul vaccin, RTS,S (Mosquirix), a terminé les essais cliniques de phase III, offrant une protection limitée contre le paludisme grave chez les enfants africains ;
- En octobre 2021, Mosquirix a été approuvé par l'OMS pour une « large utilisation » chez les enfants, ce qui en fait le premier vaccin contre le paludisme à recevoir cette recommandation ;
- Le développement d'un vaccin entièrement protecteur ou bloquant la transmission (ou une combinaison des deux) est impératif pour atteindre l'objectif d'élimination du paludisme

6 Octobre 2021: L'OMS recommande le déploiement du vaccin Mosquirix à grande échelle.

L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie

La recommandation historique d'utilisation du vaccin RTS,S/AS01 permettra de donner un nouvel élan à la lutte contre le paludisme



2 Décembre 2021: le conseil d'administration de GAVI approuve un investissement initial de 155,7 millions de dollars US pour 2022- 2025 pour l'expansion et l'introduction du vaccin dans d'autres régions et pays