

# Note d'orientation

PAR L'INITIATIVE SIDA, TUBERCULOSE, PALUDISME

---

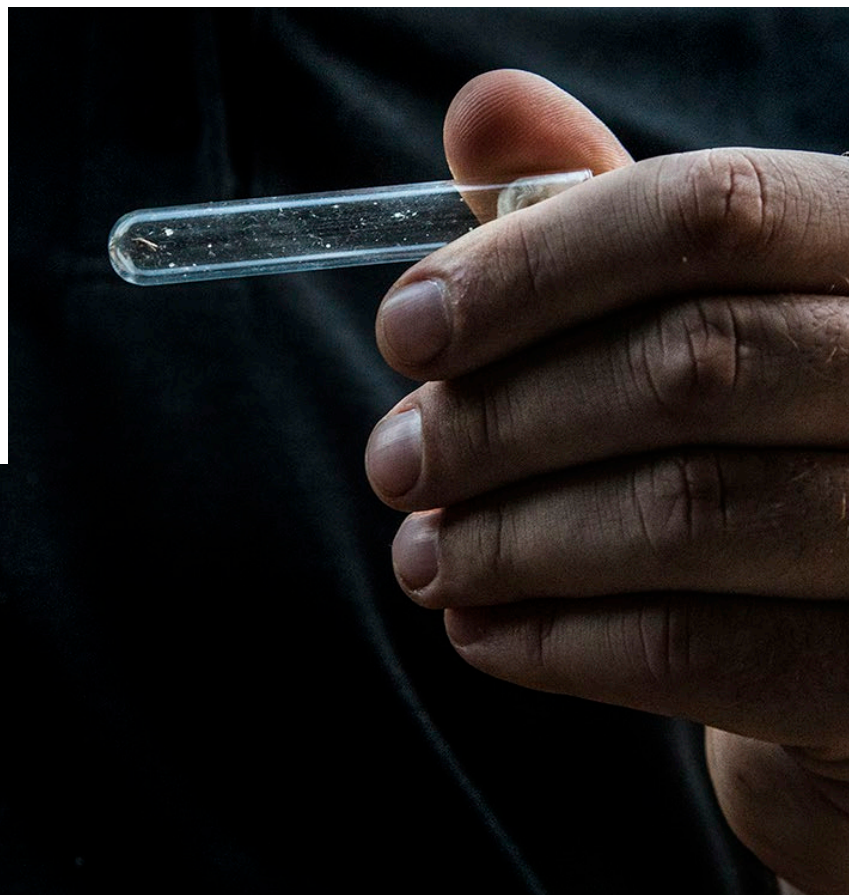
## LE VACCIN CONTRE LE PALUDISME : UNE AVANCÉE PORTEUSE D'ESPOIR, PAS UNE SOLUTION MIRACLE

### Mots clés

*Paludisme, vaccination, approche intégrée, arsenal de lutte contre le paludisme, financement.*

### Résumé

Suite à l'annonce de l'OMS recommandant le premier vaccin antipaludique destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie, ce Policy brief de L'Initiative propose des éléments d'analyse et des clés de compréhension sur ce premier vaccin antipaludique (le RTS,S).



Le 6 octobre dernier, L'Organisation mondiale de la santé annonçait, dans un communiqué de presse<sup>1</sup> qui a fait rapidement le tour du monde, sa décision « historique » de recommander un vaccin « révolutionnaire » (« *groundbreaking* ») pour les enfants à risque pour le paludisme. Ce langage enthousiaste, peu usuel pour l'organisation internationale, dessine en creux une réalité dramatique. Les enfants de moins de 5 ans paient le tribut le plus lourd au paludisme, avec, en 2019, 274 000 décès, correspondant à 67 % de la mortalité globale due à l'épidémie<sup>2</sup> : un enfant meurt toutes les deux minutes à cause du paludisme dans le monde, et ce presque exclusivement en Afrique.

---

## 1 | Le chaînon manquant dans la lutte contre le paludisme

Pourtant, les outils de lutte contre le paludisme sont bien connus et éprouvés : des méthodes de dépistage, dont des tests rapides, faciles à utiliser, y compris par des acteurs communautaires ; des traitements agissant sur les parasites dont une partie peut être utilisée en prophylaxie, selon des schémas bien rôdés ; des outils de lutte anti-vectorielle (c'est-à-dire ciblant le vecteur : le moustique) tels que les moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (jusqu'à trois ans), l'aspersion intra domiciliaire d'insecticides, et parfois, une lutte contre les gîtes larvaires.

Mais alors que la réponse mondiale au paludisme a fait d'énorme progrès dans les 20 dernières années, avec une chute spectaculaire de la prévalence globale et un taux de mortalité réduit d'environ 60 %, les progrès ont ralenti ces dernières années, et de nombreux pays où la charge du paludisme reste élevée ont perdu du terrain<sup>3</sup>. Ainsi, le nombre d'infections entre 2016 et 2017 a augmenté de 3,5 millions dans les 10 pays africains les plus touchés. A l'exception de la région Asie du Sud-Est de l'OMS, aucune autre région endémique du monde n'est en voie d'atteindre l'objectif de la Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030<sup>4</sup> pour 2020, à savoir une réduction de 40 % de l'incidence des cas de paludisme.

**En cause, le niveau insuffisant de financement, tant sur le plan international qu'au niveau des pays<sup>5</sup>, mais aussi le fait que l'arsenal d'outils de lutte semble s'être heurté aux nouveaux défis de la maladie, tels que les résistances aux insecticides et antiparasitaires, ou l'arrivée de nouvelles espèces dans certaines régions du monde (i).**

Au vu de ce tableau très contrasté, il est facile de comprendre pourquoi l'annonce de l'OMS recommandant le déploiement massif du premier vaccin antipaludique chez les enfants vivant en Afrique subsaharienne a été autant relayée. En effet, la mise au point d'un vaccin représente le chaînon manquant tant attendu dans l'arsenal de lutte contre le paludisme. A cela s'ajoute le fait que c'est la première fois qu'un vaccin est développé contre un parasite (*Plasmodium*), qui plus est au cycle complexe (différents stades de développement se logeant dans différents compartiments), ce qui constitue en soi une avancée sans précédent, après des décennies de recherches.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>

<sup>2</sup> <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria>

<sup>3</sup> <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/World-malaria-report-2020-briefing-kit-fre.pdf>

<sup>4</sup> <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241564991>

<sup>5</sup> Le financement pour le contrôle et l'élimination du paludisme s'est élevé à US\$ 3 milliards en 2019, bien en-deçà de l'objectif des US\$ 5,6 milliards de la Stratégie 2016-2030.

## 2 | Un vaccin à l'efficacité limitée et contraignant dans sa mise en œuvre sur le terrain

Le vaccin RTS,S (ou Mosquirix) a été développé dans les laboratoires GSK en 1987. Il contient une partie d'une protéine de *Plasmodium falciparum*, fusionnée et combinée à des antigènes de surface du virus de l'hépatite B destinés à augmenter la réponse immunitaire, dans le but de bloquer la capacité du parasite à infecter le foie et à y mûrir. Après les premiers essais cliniques encourageants au début des années 2000, une phase III, conduite dans 7 pays sur 15 000 enfants, a conclu à la nécessité de 4 injections pour observer une réduction de 29 % de cas de paludisme sévère chez des enfants âgés 5 à 17 mois (iii). Ce taux de protection, relativement bas<sup>6</sup> et le nombre élevé d'injections nécessaires, difficile à mettre en œuvre sur le terrain ont suscité un certain nombre de débats. D'autant plus que des problèmes de sécurité ont été observés, comme un risque potentiellement accru de développer un paludisme cérébral ou de contracter une méningite.

Malgré ces réserves, l'Agence européenne du médicament (AEM) a autorisé le vaccin pour les enfants de 5 à 17 mois dès juillet 2015. Le Groupe Stratégique d'Experts en vaccination et le Comité consultatif sur la politique de lutte contre le paludisme de l'OMS ont été, quant à eux, plus prudents, estimant que les soucis de sécurité et les obstacles logistiques nécessitaient d'autres études. Ils ont donc recommandé une phase pilote afin de mieux comprendre l'impact du vaccin dans « la vraie vie ». D'où la création du *Malaria Vaccine Implementation Program*, auquel ont été associés GAVI et le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

Ce sont les conclusions de ce pilote démarré en 2019 au Ghana, Malawi et Kenya, et ayant inclus environ 800 000 enfants, qui ont alimenté la récente annonce de l'OMS. Les résultats de cette étude « ouverte » (*open label*) écartent les soucis de sécurité rencontrés précédemment. Ils confirment par contre une efficacité relativement modérée dans le temps et la nécessité de recourir à 4 injections. Mais la faisabilité de ce calendrier vaccinal assez contraignant a pu être démontrée grâce à l'introduction du Mosquirix dans le programme vaccinal existant. **Une adaptation du schéma vaccinal sera sans doute nécessaire dans certains pays où le paludisme est saisonnier afin d'assurer une protection optimale lorsque le risque d'exposition à la maladie est élevé (un peu comme la vaccination contre la grippe à l'automne en Europe).** Cette adaptation est d'ailleurs fortement encouragée par les résultats d'une étude menée chez des enfants de 5 à 17 mois au Mali et au Burkina Faso, qui a montré une réduction drastique du paludisme lorsque la chimioprophylaxie saisonnière était associée à la vaccination, et une réduction de la mortalité de plus de 70 % (iii). Toutefois, l'étude n'a pas été calibrée pour observer des possibles effets négatifs sur le moyen terme, comme le rebond des infections chez des enfants vaccinés. Et elle ne permet pas non plus d'estimer, à ce jour, des effets positifs tels que la réduction de l'impact du paludisme chronique sur la croissance physique et cognitive des enfants.


## 3 | Le RTS,S : un outil supplémentaire dans la lutte contre le paludisme

Alors que l'OMS s'est donné comme objectif à l'horizon 2030 d'avoir un vaccin antipaludique ayant au moins 75 % d'efficacité, le projet pilote confirme que le RTS,S confère une protection maximale de seulement 30 %. Il est donc évident que ce vaccin à lui seul ne changera pas la donne.

Il complétera néanmoins un arsenal d'approches déjà en place, dans le cadre de ce qu'il convient d'appeler une « prévention combinée », et pourra, dans certains cas (comme dans les cycles de prévention saisonnière) avoir un impact important dans des zones à haute endémie.

<sup>6</sup> Ce taux est bien en dessous du seuil de 75 % que l'OMS avait elle-même établi en 2014 dans son document programmatique « Preferred Product Characteristics (PPC) for Malaria vaccines », [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149822/WHO\\_IVB\\_14.09\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149822/WHO_IVB_14.09_eng.pdf)





De plus, il est raisonnable de penser que l'arrivée de cette approche immunitaire ouvrira, demain, la voie à d'autres solutions vaccinales. A ce propos, parmi les 140 candidats vaccins contre le paludisme en cours de développement, dont des projets de vaccin à ARNm, on notera le très prometteur vaccin R21 développé par l'équipe du prof Adrian Hill au Jenner Institute de l'Université d'Oxford (Royaume Uni). Les résultats de la Phase II sont très encourageants, annonçant une efficacité de 77 % (iv), mais devront être confirmés à l'issue de la phase III en cours et dont les premières données sont attendues courant 2022. **Certaines limites sont communes à R21 et RTS,S : les deux requièrent**

**un schéma vaccinal de 4 injections.** Mais le vaccin R21 a été développé 25 ans après son aîné RTS,S, et il peut donc bénéficier de technologies plus récentes et efficaces, permettant entre autre de réduire la quantité de produit nécessaire pour une injection, et donc le coût par dose (3 US\$ pour R21 vs 5 à 7 US\$ pour RTS,S).

La question du financement demeure un enjeu majeur, que l'alliance du vaccin Gavi examinera ces prochaines semaines, à l'instar des défis de production et d'approvisionnement qui vont accompagner cette recommandation de déploiement à grande échelle.

## Conclusion

Si l'annonce de l'OMS a surpris par un ton jugé par certains trop enthousiaste, elle a le mérite de remettre l'accent sur la nécessité de développer des approches complémentaires (immunitaires, chimiques, techniques...) dans la lutte contre le paludisme, adaptées à des contextes épidémiques, logistiques et structurels variés. Les vaccins, et notamment une nouvelle génération de produits plus efficaces et peut-être moins contraignants en terme de mise en œuvre, auront toute leur place et pourrons constituer un véritable tournant. Mais sans un engagement financier à la hauteur des enjeux de santé publique, ni de renforcement des systèmes de santé dans les pays à forte incidence, ni de mobilisation communautaire accrue, ces outils n'auront qu'un impact limité.

## RÉFÉRENCES :

- (i) M. E. Sinka et al, A new malaria vector in Africa: Predicting the expansion range of *Anopheles stephensi* and identifying the urban populations at risk, PNAS, Oct 2020, 117 (40) 24900-24908
- (ii) 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, July 2015, 386 (9988) 31-45.
- (iii) Chandramohan D. et al, Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention, The New England Journal of Medicine, Aug 2021, 385:1005-1017.
- (iv) Datoo Mehreen S. et al, High Efficacy of a Low Dose Candidate Malaria Vaccine, R21 in 1 Adjuvant Matrix-M™, with Seasonal Administration to Children in Burkina Faso, Lancet May 2021; 397: 1809-18.

Publication coordonnée par l'unité SERA (Suivi, Evaluation, Redevabilité Apprentissage) de L'Initiative, Expertise France.



FINANCÉE ET  
PLACÉE SOUS  
LA TUTELLE DU



MISE EN  
ŒUVRE PAR



DANS LE CADRE  
DE LA CONTRIBUTION  
FRANÇAISE AU

