

ICAP Journal Club

ICAP Journal Club est destiné au personnel et aux collaborateurs d'ICAP. Son but est de leur faire part des dernières publications scientifiques en fournissant un résumé succinct et une analyse critique des études importantes et en discutant des implications de la recherche sur le travail clinique.

Article

Chandramohan D, Zongo I, Sagara I, et al. Vaccination contre le paludisme saisonnier avec ou sans chimioprévention du paludisme saisonnier. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1005-1017.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026330>

Résumé de l'étude

Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle a comparé l'efficacité de la vaccination avec le vaccin RTS,S/AS01_E à la chimioprévention pour prévenir le paludisme clinique chez les jeunes enfants, et a évalué si une association du vaccin RTS,S/AS01_E et de la chimioprévention était supérieure à l'une ou l'autre intervention seule.

Cadre d'étude

- Districts sélectionnés au Burkina Faso et au Mali avec une prévalence élevée de paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les enfants d'âge scolaire.

Méthodes

- Les enfants âgés de 5 à 17 mois pouvaient participer à l'étude. Les enfants étaient exclus s'ils souffraient d'un déficit immunitaire ou d'une autre maladie sous-jacente grave, s'ils recevaient un traitement immunosuppresseur, s'ils avaient déjà reçu un vaccin contre le paludisme ou s'ils avaient des antécédents de réactions indésirables à la sulfadoxine/pyriméthamine ou à l'amodiaquine.
- Tous les ménages dans les zones d'essai avec des enfants qui seraient éligibles le 1^{er} avril 2017 ont été recensés de février à mars 2017.
- Les enfants inscrits ont été répartis de façon aléatoire (1:1:1) pour recevoir la chimioprévention (groupe de chimioprévention seule), le vaccin RTS,S/AS01_E (groupe de vaccination seule), ou la chimioprévention plus RTS,S/AS01_E (groupe d'association).
- Tous les participants ont reçu une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action (MILDA) au moment de l'inscription.
- Les enfants du groupe de vaccination seule et du groupe d'association ont reçu trois doses de RTS,S/AS01_E en avril, mai et juin 2017, puis une quatrième et une cinquième dose en juin 2018 et juin 2019 ; les enfants du groupe de chimioprévention seule ont reçu trois doses de vaccin antirabique inactivé (Rabipur) en 2017 et une dose de vaccin contre l'hépatite A (Havrix) en 2018 et 2019.

- Les enfants du groupe de chimioprévention seule et du groupe d'association ont reçu quatre cures de sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine à intervalles mensuels chaque année ; les enfants du groupe de vaccination seule ont reçu des placebos selon le même calendrier.
- La posologie de chimioprévention pour les enfants ≥ 12 mois était de 500 mg de sulfadoxine, 25 mg de pyriméthamine et 150 mg d'amodiaquine le jour 1, avec 150 mg supplémentaires d'amodiaquine les jours 2 et 3 ; les nourrissons < 12 mois recevaient la moitié de la dose de chaque médicament selon le même calendrier.
- L'administration de chaque dose du médicament de l'étude a été directement observée par le personnel de l'essai.
- Le résultat primaire était le paludisme clinique non compliqué, défini comme une température mesurée de $\geq 37,5$ °C ou un antécédent de fièvre au cours des dernières 48 heures et une parasitémie à *P. falciparum* (densité parasitaire $\geq 5000/\text{mm}^3$) chez les enfants qui se sont présentés dans un établissement de santé de l'essai.
- Les résultats secondaires pré-spécifiés étaient l'admission à l'hôpital pour paludisme, le décès dû au paludisme et la parasitémie ou l'anémie à la fin de la saison de transmission du paludisme.
- Les enfants présentant une suspicion de paludisme ont fait l'objet d'un test de diagnostic rapide. Les enfants positifs ont été traités avec de l'artéméther-luméfantrine, et un film sanguin a été prélevé pour un examen microscopique ultérieur.
- Chaque semaine, 24 enfants sélectionnés de façon aléatoire dans chaque pays ont été visités à domicile (8 enfants par groupe d'essai), et un film sanguin a été prélevé. Les enfants ont également été évalués lors d'une enquête transversale menée 1 mois après le dernier traitement de chimioprévention à la fin de chaque saison de transmission du paludisme pour mesurer le taux d'hémoglobine et prélever un film sanguin.
- À la fin des saisons de transmission 2018 et 2019, 200 enfants d'âge scolaire sélectionnés au hasard, âgés de 6 à 12 ans (et donc trop âgés pour recevoir une chimioprévention), résidant dans les zones d'essai et en bonne santé, ont été testés pour le paludisme au moyen d'un examen microscopique.
- L'analyse primaire a été réalisée dans la population modifiée en intention de traiter, qui comprenait tous les enfants inscrits ayant reçu une première dose du vaccin de l'essai ou du placebo en avril 2017, et la marge de non-infériorité pré-spécifiée a été fixée à 1,20.

Population de l'étude et suivi

- D'avril à mai 2017, un total de 5 920 enfants ont reçu la première dose du vaccin expérimental ou du placebo ; 1 965 dans le groupe de chimioprévention seule, 1 988 dans le groupe de vaccination seule et 1 967 dans le groupe d'association.
- Au 31 mars 2020, 87,3 % des sujets du groupe de chimioprévention seule, 87,2 % des sujets du groupe de vaccination seule et 88,5 % des sujets du groupe d'association avaient terminé le suivi.

- Les caractéristiques de base et l'utilisation de moustiquaires imprégnées étaient bien équilibrées entre les groupes. Au total, 51,8 % des participants étaient de sexe masculin et 80,2 % ont déclaré utiliser des moustiquaires la nuit précédant le recensement de 2017.
- Au cours de la première année de l'essai, 93,4 % des enfants ont reçu les trois doses de vaccin ; parmi les enfants qui étaient toujours suivis, 95,1 % ont reçu une dose de rappel au cours de la deuxième année et 94,7 % ont reçu une dose de rappel au cours de la troisième année.
- Les quatre visites de chimioprévention ont été suivies par 82,8 % des enfants la première année, 84,1 % la deuxième année et 87,7 % la troisième année.

Principal résultat d'efficacité

- 3 825 cas de paludisme clinique ont été recensés parmi les participants.
- L'incidence du paludisme clinique était de 278,2 événements pour 1 000 personnes-années à risque dans le groupe de vaccination seule et de 304,8 événements pour 1 000 années-personnes dans le groupe de chimioprévention seule (rapport des risques de 0,92 ; intervalle de confiance [IC] 99 % 0,82 à 1,04), ce qui répondait aux critères préétablis de non-infériorité.
- L'incidence du paludisme clinique dans le groupe d'association était de 113 événements pour 1 000 personnes-années à risque, ce qui indique une efficacité protectrice de 62,8 % (IC 95 % 58,4 à 66,8) par rapport à la chimioprévention seule et une efficacité de 59,6 % (IC 95 % 54,7 à 64,0) par rapport au vaccin seul.

Résultats secondaires d'efficacité

- Par rapport à la chimioprévention seule ou au vaccin seul, l'intervention en association a fourni un niveau élevé de protection contre l'hospitalisation pour cause de paludisme, l'hospitalisation pour paludisme grave, l'anémie palustre grave et le décès dû au paludisme.
- L'efficacité protectrice de l'association par rapport à la chimioprévention seule était de 70,5 % (IC 95 % 41,9 à 85,0) contre l'hospitalisation pour paludisme grave, 67,9 % (IC 95 % 34,1 à 84,3) contre l'anémie grave et 72,9 % (IC 95 % 2,91 à 92,4) contre le décès dû au paludisme. L'efficacité protectrice de l'association par rapport au vaccin seul contre ces résultats était de 70,6 % (IC 95 % 42,3 à 85,0), 60,6 % (IC 95 % 18,3 à 81,0) et 75,3 % (IC 95 % 12,5 à 93,0), respectivement.
- La prévalence de la parasitémie palustre lors des enquêtes hebdomadaires était systématiquement inférieure d'environ 50 % dans le groupe d'association par rapport aux groupes de chimioprévention seule ou de vaccination seule.
- À la fin de chaque saison de transmission du paludisme, la prévalence de la parasitémie à *P. falciparum* et de l'anémie (taux d'hémoglobine <7 g par décilitre) était plus faible dans le groupe d'association que dans les deux autres groupes.

Résultats de l'innocuité

- Des convulsions fébriles sont apparues chez cinq enfants, qui avaient tous reçu le RTS,S/AS01_E, le jour suivant la vaccination.
- Trois de ces événements sont survenus après une dose d'amorçage, et deux après une dose de rappel. Tous ces enfants se sont rétablis et n'ont pas eu de séquelles.
- Aucun autre événement indésirable grave n'a été considéré comme lié à la vaccination.

Analyse critique

Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle a montré que la vaccination saisonnière avec le vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E était non inférieure à quatre traitements annuels de chimioprévention pour protéger les jeunes enfants contre le paludisme clinique non compliqué sur une période de trois ans. En outre, l'association du RTS,S/AS01_E et de la chimioprévention était supérieure à l'une ou l'autre de ces interventions en matière de réduction de l'incidence du paludisme clinique non compliqué, des admissions à l'hôpital pour paludisme grave et des décès dus au paludisme. Aucun problème d'innocuité majeur n'a été identifié avec le vaccin.

Les points suivants devraient être pris en compte lors de l'interprétation des résultats de l'étude :

- L'intervention en association a montré une efficacité substantielle au cours de chaque année de l'essai, cependant, il a été prouvé que l'efficacité était plus élevée au cours de la première année de l'essai qu'au cours des deux années suivantes.
- La chimioprévention seule a été plus protectrice que le RTS,S/AS01_E seul pendant les quatre mois où elle a été administrée, mais le RTS,S/AS01_E seul a fourni une protection en dehors de cette période, et n'était donc pas inférieur sur l'ensemble de l'année.
- Les enfants présentant des problèmes médicaux graves, y compris une infection par le VIH, ont été exclus de l'essai. Par conséquent, ces résultats ne peuvent pas fournir des informations sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans ces groupes vulnérables.
- Les résultats suggèrent que les médicaments actuellement utilisés pour la chimioprévention (sulfadoxine-pyriméthamine et amodiaquine) sont efficaces dans les zones d'essai. Cependant, si la résistance à ces médicaments augmente sans qu'un autre régime de chimioprévention soit disponible, l'efficacité relative de la vaccination saisonnière avec le RTS,S/AS01_E pourrait augmenter.
- L'analyse du résultat primaire a été réalisée en utilisant une approche modifiée en intention de traiter, et a exclu 14 % des participants des groupes de vaccination seule et d'association qui ne se sont pas présentés à la première visite. Cela a pu entraîner un biais en faveur du RTS,S/AS01_E, car une restriction comparable n'a pas été appliquée dans le groupe de chimioprévention seule. Cependant, des résultats

similaires ont été obtenus dans l'analyse selon le protocole et les analyses de sensibilité.

- Le résultat primaire du paludisme clinique a été déterminé passivement quand les enfants ont visité les centres de santé de l'essai, ce qui manquerait les cas de non-traitement ou d'auto-traitement et ceux qui cherchent un traitement ailleurs.
- Pour atténuer l'effet confusionnel de l'utilisation de la MILDA, des moustiquaires ont été distribuées à tous les participants au moment de l'inscription à l'étude. Cependant, les investigateurs n'ont pas mesuré l'utilisation réelle de la MILDA pendant la période d'étude, et si cela différait selon le bras d'étude, cela pourrait avoir confondu les résultats observés.

Implications

Cet essai contrôlé randomisé en double aveugle mené au Burkina Faso et au Mali a trouvé que le vaccin antipaludique RTS,S/AS01_E n'était pas inférieur à la chimioprévention saisonnière chez les jeunes enfants, et que l'association était supérieure à l'une ou l'autre intervention seule. Ces résultats suggèrent que l'association de la chimioprévention saisonnière et de la vaccination saisonnière est une approche prometteuse pour la prévention du paludisme dans des contextes similaires, notamment dans de vastes régions d'Afrique où le paludisme est saisonnier et où il est actuellement mal contrôlé. Ces résultats appuient également la recommandation récente de l'Organisation mondiale de la santé en faveur d'une utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou élevée.¹ Des directives opérationnelles sont nécessaires pour déterminer la meilleure façon d'intégrer ce vaccin dans le calendrier de vaccination d'un pays, étant donné que quatre doses au moins sont nécessaires, ce qui peut ne pas coïncider avec les visites de routine de l'enfant.

Le synopsis de cet article a été rédigé par le Dr Cassia Wells avec la contribution du Dr Bereket Alemayehu. Partagez votre opinion sur cet article ou suggérez un article pour Journal Club en envoyant un courrier électronique à caw2208@columbia.edu.

Références

- 1) Organisation mondiale de la santé ; L'OMS recommande un vaccin révolutionnaire contre le paludisme pour les enfants à risque ; Communiqué de presse, 6 octobre 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>