



**PNUD/Banque Mondiale/Programme Spécial de l’OMS pour  
 la Recherche et la Formation sur les Maladies Tropicales (TDR)**

**RECOMMANDATIONS POUR L’EVALUATION DE VACCINS  
 CONTRE *PLASMODIUM FALCIPARUM* DANS DES POPULATIONS EXPOSEES  
 A DES INFECTIONS NATURELLES**

**SOMMAIRE**

	<u>Page</u>
INTRODUCTION .....	4
A. CONTEXTE GENERAL .....	5
1. Utilisations potentielles des vaccins pour la lutte antipaludique .....	5
2. Indicateurs d’efficacité, co-facteurs et limites de l’extrapolation .....	6
2.1 Arrière-plan épidémiologique .....	6
2.2 La sélection de l’indicateur principal d’efficacité lors d’un essai de terrain....	10
3. Phases, groupes cibles et protocoles des essais vaccinaux chez l’homme.....	11
3.1 Phases I à IV .....	11
3.2 Groupes cibles.....	13
3.3 Protocoles de base.....	13
4. Des essais de Phase III à un programme régulier de vaccination: une séquence possible.....	14
5. Vaccination, sélection antigénique et interaction entre espèces plasmodiales.....	15
6. Conditions requises pour des essais cliniques de terrain et l’enregistrement (obtention de licence) d’un vaccin .....	16
6.1 Contrôle de l’innocuité et de l’efficacité .....	16
6.2 Etapes dans la régulation des vaccins.....	17
6.3 Bonnes pratiques de fabrication.....	17
6.4 Autorisation indépendante de mise en circulation des lots .....	18
6.5 Recommandations .....	18
B. INFORMATIONS REQUISES SUR LE VACCIN AVANT D’ENTREPRENDRE UN ESSAI D’EFFICACITE DE TERRAIN.....	19
1. Définition du produit.....	19
2. Informations issues de la recherche préclinique.....	19

3.	Informations issues des essais de Phase I (essais d'innocuité et d'immunogénicité).	19
3.1	Types d'informations .....	19
3.2	Populations et groupes cibles .....	20
4.	Information issues des essais de Phase IIa (essais d'épreuve artificielle).	20
5.	Informations issues des précédents essais d'efficacité de terrain (Phases Ib ou III) avec le même vaccin .....	21
C.	CARACTERISTIQUES DE BASE D'UN ESSAI DE TERRAIN DE PHASE III .....	21
1.	Objectifs.....	21
1.1	Efficacité (Protection) .....	21
1.2	Immunogénicité .....	23
1.3	Innocuité.....	23
1.4	Effet possible sur les autres paludismes humains .....	23
2.	Protocole de base.....	23
3.	Groupes cibles de l'essai .....	24
4.	Taille de l'échantillon.....	24
4.1	Taille de l'échantillon pour des essais randomisés individuellement.....	25
4.2	Précision des estimations .....	26
4.3	Randomisation par communautés .....	27
D.	CRITERES POUR LA SELECTION DES ZONES D'ETUDE ET INFORMATIONS GENERALES NECESSAIRES .....	28
1.	Critères pour la sélection des zones d'étude.....	28
1.1	Critères opérationnels .....	28
1.2	Critères épidémiologiques .....	28
2.	Information générale nécessaire (ou souhaitable) .....	29
2.1	Cartes et démographie.....	30
2.2	Le paludisme dans la population humaine .....	30
2.3	Parasites et anticorps.....	30
2.4	Entomologie.....	31
2.5	Activités de lutte antipaludique.....	31
2.6	Services de santé .....	31
2.7	Autres informations utiles .....	31
E.	METHODES DE MESURE, EXECUTION ET ANALYSE.....	32
1.	Méthodes de collecte des données et de mesure .....	32
1.1	Parasitémie.....	32
1.2	Incidence de l'infection chez l'homme.....	33
1.3	Incidence de la maladie .....	33
1.4	Incidence du paludisme grave.....	36
1.5	Détection et étude des décès.....	38
1.6	Infectivité pour le vecteur des personnes infectées .....	39
1.7	Le comportement de l'homme .....	39
1.8	Taux d'infectivité et taux d'inoculation vectoriels .....	40
1.9	Réponses immunes .....	41

1.10	Effets secondaires.....	41
1.11	Surveillance démographique.....	42
1.12	Autres mesures de lutte antipaludique.....	42
1.13	Interférences possibles entre les mesures.....	42
2.	Exécution.....	43
2.1	Le comité de supervision des données et de l'innocuité.....	43
2.2	Périodes et calendrier de l'essai.....	43
2.3	Préparation de la communauté.....	44
2.4	Vaccination.....	44
2.5	Dispositions prévues pour l'arrêt de l'essai.....	45
3.	Analyse des données.....	45
F.	CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	47
	REFERENCES.....	50
	Annexe 1: PERSONNES AYANT CONTRIBUE AU DOCUMENT.....	54

### LISTE DES ABREVIATIONS

AV	autopsie verbale
BPC	bonne pratique clinique
BPF	bonne pratique de fabrication
DA	double aveugle
DAC	détection active des cas (par visite domiciliaire)
DPC	détection passive des cas (dans un centre de soins fixe ou mobile)
ECR	essai contrôlé randomisé
ECR-DA	essai contrôlé randomisé en double aveugle
EV	efficacité vaccinale
GB	globules blancs
GR	globules rouges
IAT	immunité antitoxique
IBT	immunité bloquant la transmission
IPE	immunité pré-érythrocytaire
ISS	immunité anti-stade sanguin asexué (antiparasitaire)
PEV	programme élargi de vaccination
POS	procédures opératoires standard
SMI	santé maternelle et infantile
VAT	vaccin antitoxique
VBT	vaccin bloquant la transmission
VSS	vaccin anti-stade sanguin asexué (antiparasitaire)
VPE	vaccin pré-érythrocytaire

## INTRODUCTION

La planification générale des essais de vaccins antipaludiques et les phases attendues de leur développement ont été l'objet du rapport de la réunion tenue au siège de l'OMS, à Genève, en février 1985 (WHO, 1985). Trois autres documents de l'OMS donnent des recommandations pour l'évaluation sur le terrain, en zone d'endémie palustre, des vaccins anti-sporozoïtes et anti-stades sanguins asexués de *P. falciparum* (WHO, 1986a, 1989) et des vaccins anti-stades sexués de *P. falciparum* et *P. vivax* (WHO, 1992). Le présent document combine et met à jour ces trois documents mais se limite aux vaccins contre *P. falciparum*. Ce regroupement est justifié par l'existence d'un grand nombre de points communs. Une réactualisation paraît indispensable à la lumière des enseignements des essais de terrain effectués après l'élaboration des documents précédents, en particulier les essais de SPf66 (Alonso *et al.*, 1994a & b; Ballou *et al.*, 1995; D'Alessandro *et al.*, 1995; Nosten *et al.*, 1996; Valero *et al.*, 1993; 1996), et aussi en raison de discussions techniques nouvelles, dont l'élaboration des recommandations pour de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) lors des essais cliniques (WHO, 1995b). Les essais considérés ici sont ceux qui visent à la mesure de l'efficacité vaccinale contre une infection d'épreuve naturelle, ainsi que la mesure de l'innocuité et de l'immunogénicité des vaccins.

Ce document est destiné aux autorités sanitaires nationales, en particulier celles des pays d'endémie palustre intéressés par l'utilisation potentielle de vaccins contre *P. falciparum* pour la lutte antipaludique, et aux chercheurs intéressés par le développement et l'évaluation sur le terrain de tels vaccins. Ces recommandations peuvent aider les responsables de la santé publique, avec l'assistance de leurs conseillers techniques, dans la prise de décisions relatives aux essais vaccinaux antipaludiques à conduire dans leurs pays, en incluant non seulement les essais de terrain, mais aussi les essais cliniques préalables à la réalisation des essais de terrain. Ces recommandations peuvent aussi aider les chercheurs à clarifier les décisions techniques préalables à l'élaboration d'un protocole concret d'essai vaccinal.

La recherche de base pour le développement de vaccins contre *P. falciparum* se poursuit. On trouvera par ailleurs une revue des antigènes et vaccins candidats (Howard & Pasloske, 1993; Kaslow, 1993; Coppel, 1995; Hoffman, 1996). Dans ce document, les termes "immun" et "immunité" indiquent une résistance à l'infection, ou à certaines de ses conséquences cliniques, ou encore (dans le cas des vaccins bloquant la transmission) à la capacité de devenir infectant, toutes ces formes de résistance résultant d'une infection ou d'une vaccination préalables. Le terme "réponses immunes" est utilisé pour décrire les réponses immunes à médiation cellulaire ou humorale induites chez l'hôte par l'exposition à des antigènes, du fait d'une infection ou d'une vaccination, mais sans que nécessairement ces réponses reflètent ou corrélerent avec un état de protection contre l'infection ou ses effets adverses. L'immunogénicité d'un vaccin est sa capacité à générer des réponses immunes. L'activité d'un vaccin est une mesure d'activité fonctionnelle, qui peut corrélérer ou non avec son efficacité (protection clinique) dans le groupe cible. Une justification claire pour l'évaluation chez l'homme d'antigènes candidats est nécessaire. Les vaccins dirigés en premier lieu contre les stades pré-érythrocytaires (sporozoïtes ou stades hépatiques), les stades sanguins asexués, les toxines plasmodiales et les stades sexués seront nommés respectivement: vaccin pré-érythrocytaire, anti-stade sanguin, antitoxique et bloquant la transmission (en abbréviation, VPE, VSS, VAT, VBT) (l'intitulé "bloquant la transmission" sera réservé aux vaccins dirigés en premier lieu contre les stades sexués, sans impliquer que les vaccins dirigés en premier lieu contre d'autres stades -par exemple les stades sanguins asexués- n'auront pas d'effet bloquant la transmission). Différents types de vaccins peuvent

être combinés. Le terme "maladie" correspond aux accès palustres simples, le terme "paludisme grave" est utilisé pour le paludisme grave ou compliqué.

Malgré les connaissances accumulées depuis la parution des précédentes recommandations de l'OMS, différentes questions demeurent en suspens, et même sont controversées. Ce document reflète plusieurs de ces incertitudes plutôt que d'essayer de les résoudre. Sa diffusion pourrait contribuer à régler quelques unes des questions non résolues.

Ce document a été réalisé en utilisant les contributions et commentaires de nombreuses personnes. La liste de ces personnes est donnée dans l'Annexe 1.

## **A. CONTEXTE GENERAL**

### **1. Utilisations potentielles des vaccins pour la lutte antipaludique**

Pour concevoir des essais de terrain vraiment informatifs, il est nécessaire d'envisager la façon dont différents vaccins pourraient être utilisés pour la lutte antipaludique, car les essais de terrain d'un vaccin donné doivent aider à définir sa place dans la lutte. Une telle spéculation est cependant problématique tant qu'on ne dispose que d'informations très réduites sur le type et la durée de la protection susceptibles d'être obtenus chez les personnes vaccinées avec les types de vaccins susceptibles de devenir disponibles. Les combinaisons suivantes de types d'utilisations, de situations et de vaccins sont plus ou moins plausibles.

(a) L'inclusion d'un vaccin antipaludique dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV), dans les situations où il est attendu qu'une transmission importante se maintienne dans un avenir prévisible (comme dans le cas de la plupart des régions d'Afrique tropicale). Un vaccin pré-érythrocytaire induisant une protection à vie serait idéal, mais paraît improbable. Un vaccin de stade sanguin et/ou un vaccin antitoxique sera probablement le plus approprié. Il pourrait être combiné avec un vaccin pré-érythrocytaire pour augmenter la protection individuelle, et/ou avec un vaccin bloquant la transmission afin de protéger les vaccins anti-stades sanguins contre la sélection de types antigéniques réfractaires. Il est attendu que l'infection naturelle se maintiendrait, et une stimulation naturelle serait souhaitable. Si la transmission est forte, l'inclusion d'un vaccin pré-érythrocytaire et/ou d'un vaccin bloquant la transmission dans le PEV ne devrait pas empêcher une stimulation naturelle suffisante. Les effets bénéfiques du vaccin en termes de santé publique pourraient être connus dans un délai de cinq à dix ans seulement, après qu'un nombre suffisant de nourrissons ait été suivi pendant la période dangereuse de la vie (dont la longueur est inversement fonction de l'intensité de la transmission), et même plus longtemps, afin de permettre la détection de tout rebond. L'inclusion d'un vaccin antipaludique dans le PEV soulève les questions suivantes: (i) l'interférence possible entre le vaccin antipaludique et les autres vaccins du PEV; (ii) le calendrier idéal de la vaccination antipaludique; (iii) la possibilité d'adapter en conséquence le calendrier du PEV (voir WHO, 1993); (iv) l'effet possible sur l'acceptabilité du PEV d'un vaccin partiellement efficace ou perçu comme tel (parcequ'il ne protégerait pas contre *P. vivax* ou les fièvres non palustres).

(b) La vaccination d'immigrants non immuns avant leur arrivée dans une zone d'endémie où il est attendu qu'une transmission importante se maintienne. Les remarques précédentes

concernant les types de vaccins s'appliquent également ici. Les bénéfices pour la santé pourraient être connus dans un délai de deux ou trois ans.

(c) Une vaccination périodique de masse, illimitée dans le temps, de l'ensemble de la population résidente d'une zone d'endémie où il est attendu qu'une transmission importante se maintienne. Le type de vaccin souhaitable serait le même qu'en (a) et (b). Le maintien de l'effort de vaccination sera un problème majeur.

(d) Une ou plusieurs vaccinations de masse dans le cadre d'une campagne limitée dans le temps dont l'objectif serait l'éradication (ou l'élimination presque totale) du paludisme. La durabilité des résultats obtenus serait un problème majeur. Un vaccin d'efficacité maximum est souhaitable. Une combinaison de vaccins pré-érythrocytaire, anti-stade sanguin, antitoxique et bloquant la transmission pourrait être appropriée.

(e) Une vaccination de masse dans le cadre d'une opération ponctuelle de lutte contre une épidémie de paludisme. Le type de vaccin désirable serait le même qu'en (c), mais un schéma de vaccination de très courte durée (par exemple une seule injection) serait nécessaire.

(f) Une protection des visiteurs non immuns lors de séjours en zone d'endémie (par exemple voyageurs et travailleurs saisonniers). La demande devrait augmenter en raison des problèmes rencontrés avec la chimioprophylaxie. Le meilleur vaccin serait un vaccin pré-érythrocytaire très efficace, mais un bon vaccin anti-stade sanguin ou antitoxique pourrait encore être valable dans cette intention. Contrairement aux autres utilisations considérées, une protection de durée relativement courte peut être acceptable; pour certaines catégories de visiteurs (par exemple les hommes d'affaires) un coût relativement élevé peut aussi être acceptable.

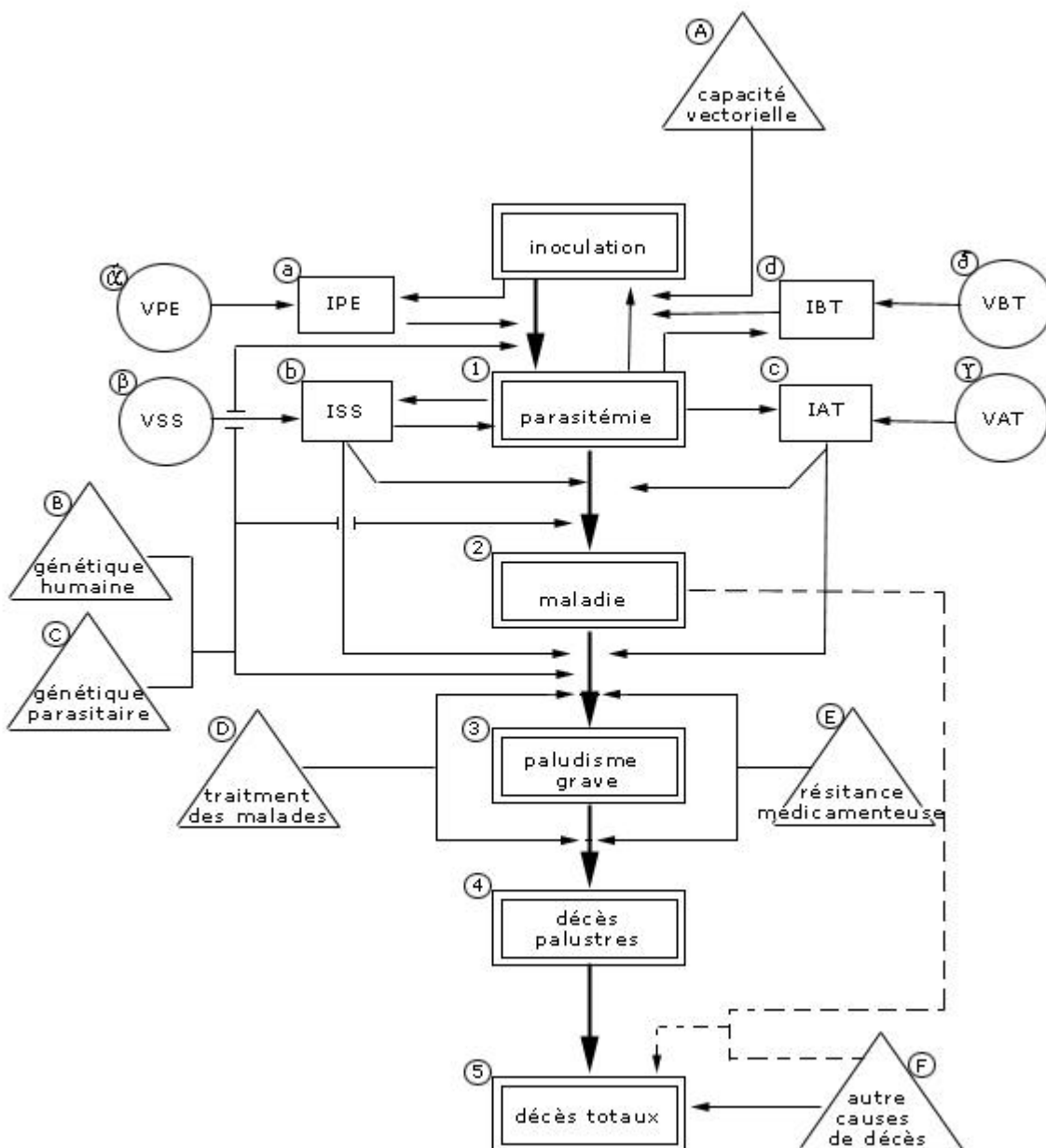
(g) Une vaccination sélective des femmes enceintes. Les femmes enceintes -et leurs nouveaux-nés- constituent un groupe à haut risque. Leur protection par la chimioprophylaxie est handicapée par des problèmes de couverture, de chimiorésistance et de toxicité potentielle des médicaments. Leur protection par la vaccination soulève plusieurs problèmes (qu'on peut espérer résoudre), concernant le paludisme placentaire, les types de vaccin, le calendrier de vaccination et la préservation de l'immunité naturelle particulière qui est acquise durant la première grossesse.

Parmi les 7 types d'utilisation considérés, (a), (b) et (f) sont probablement plus plausibles -à l'heure actuelle- que les autres, tandis que (a), (b) et (g) sont probablement les plus importants en termes de santé publique.

## **2. Indicateurs d'efficacité, co-facteurs et limites de l'extrapolation.**

### **2.1 *Arrière-plan épidémiologique***

La Figure 1 est une représentation schématique des relations entre: (1) les cinq indicateurs potentiels principaux d'efficacité lors des essais de terrain de vaccins antipaludiques (c'est à dire l'incidence de la parasitémie, l'incidence de la morbidité, etc...; plus brièvement, ils peuvent simplement être dénommés indicateurs); (2) les quatre composants de l'immunité protectrice (immunité pré-érythrocytaire, etc...); (3) les quatre types correspondants de vaccins antipaludiques; (4)



**Fig. 1 Relations entre les indicateurs, les composants de l'immunité, les types de vaccins antipaludiques et les co-facteurs**

1-5 les cinq indicateurs dont les incidences sont les cinq indicateurs potentiels principaux d'efficacité

a-d les quatre composants de l'immunité protectrice: pré-érythrocytaire (IPE), anti-stades sanguins asexués (ISS), antitoxique (IAT), bloquant la transmission (IBT)

$\alpha$  -  $\delta$  quatre types de vaccins antipaludiques correspondant au quatre composants de l'immunité (VPE = vaccin pré-érythrocytaire; VSS = vaccin anti-stade sanguin; etc...)

A - F co-facteurs supplémentaires (C = génétique parasitaire, autre que résistance médicamenteuse)

noter que: (1) B et C (génétique humaine) et parasitaire peuvent aussi affecter la réponse aux vaccins, par exemple les les transitions VPE --> IPE, VBT --> IBT, etc... (non indiquées dans la figure); la ligne pointillée indique que la paludisme "non-sévère" peut aussi tuer, avec l'aide de certaines autres causes de décès.

six co-facteurs supplémentaires (capacité vectorielle, génétique humaine, etc...), chacun comprenant de multiples facteurs interactifs; ces co-facteurs sont appelés supplémentaires car les composants de l'immunité protectrice sont aussi des co-facteurs potentiels.

Bien que schématique, la Figure 1 permet d'illustrer les points suivants: (1) en raison des co-facteurs, extrapoler l'impact observé sur un indicateur donné (par exemple l'incidence du paludisme simple) à l'impact présumé sur d'autres indicateurs situés en aval (par exemple l'incidence du paludisme grave) est assez incertain; (2) selon les cas les indicateurs sont plus ou moins éloignés des cibles moléculaires biologiques des vaccins; le nombre de co-facteurs augmente selon l'éloignement; (3) les cibles biologiques des vaccins pré-érythrocytaires et des vaccins bloquant la transmission sont clairement en amont du premier indicateur (l'incidence de la parasitémie patente), tandis que les vaccins anti-stade sanguin et antitoxique agissent vraisemblablement à la fois entre l'émergence des parasites du foie et le début de la maladie, et entre le début de la maladie et le développement d'un paludisme grave. L'importance relative de ces deux effets varie probablement en fonction des vaccins (particulièrement en ce qui concerne les vaccins anti-stade sanguin en raison du nombre important d'antigènes impliqués).

La relation entre les décès par paludisme et l'ensemble des décès sera affectée: (a) par la compétition: différentes causes, chacune suffisante pour entraîner la mort, sont en compétition pour une même population; (b) par l'interaction: différentes causes, chacune insuffisante par elle-même pour entraîner la mort, sont suffisantes pour tuer lorsqu'elles coïncident chez la même personne (par exemple le taux de mortalité du paludisme augmente probablement en présence de pneumonie et vice-versa); (c) par l'aggrégation des risques chez les individus: une personne donnée dont le risque de décès est plus élevé que la moyenne pour une cause (par exemple le paludisme) a probablement un risque de décès plus élevé que la moyenne pour d'autres causes (par exemple la rougeole et les gastro-entérites). Dans plusieurs situations bien étudiées, une lutte efficace contre le paludisme (par utilisation de DDT au Sri Lanka et au Guyana, par recours aux moustiquaires imprégnées ou à la chimioprophylaxie en Gambie; Greenwood *et al.*, 1987, 1988; Molineaux, 1985; Alonso *et al.*, 1993) a permis d'empêcher beaucoup plus de décès que le nombre de décès précédemment attribué au paludisme dans la même population. Ceci suggère une interaction, telle que définie ci-dessus, entre les causes de décès (et/ou une faible sensibilité du diagnostic des décès dus au paludisme). La différence entre la mortalité évitable par la lutte antipaludique et la mortalité attribuée au paludisme avant la mise en œuvre de la lutte peut être appelée mortalité indirecte par paludisme. D'un autre côté, une conséquence attendue de l'aggrégation des risques (telle que définie ci-dessus) est qu'à moyen ou long terme, l'effet d'une intervention sur la mortalité sera probablement moins important qu'à court terme: une partie des décès empêchés dans le court terme par les interventions contre une cause de décès sont en fait seulement retardés pendant relativement peu de temps, ceci en raison de la compétition des autres risques et de leur aggrégation chez les individus à haut risque. Les effets de compétition et d'aggrégation sont probablement maximum dans les zones les moins développées du monde, lesquelles incluent la plupart des zones d'endémie palustre.

Le Tableau 1 identifie les sources de variation qui pourraient affecter les composants de l'immunité et d'autres co-facteurs, à la fois indépendamment de la vaccination et à la suite de la vaccination. Bien que reposant sur des hypothèses, le tableau a plusieurs implications importantes:

**Tableau 1. Sources de variation pouvant affecter les composants de l'immunité et les autres co-facteurs (IPE, VPE, etc... définis dans la Fig. 1)**

CO-FACTEURS	SOURCES DE VARIATION 1					
	indépendantes de la vaccination		vaccination 2			
Composants de l'immunité	lieu	temps	VPE	VSS	VAT	VBT
pré-érythrocytaire (IPE)	+	±3	+ (↑)	-4	-	+ (↓)
stade sanguin (ISS)	+	±3	+ (↓)	+ (↑)	-7	+ (↓)
antitoxique (IAT)	+	±3	+ (↓)	+ (↓)	+ (i)	+ (↓)
bloquant la transmission (IBT)	+	±3	+ (↓)	+ (↓)	-	+ (↑)
<b>Autres cofacteurs</b>						
capacité vectorielle	+	+	-	-	-	-
génétique humaine	+	-	-	-	-	-
génétique des parasites 5	+	-	±8	±8	-	±8
résistance aux médicaments	+	+	-	-	-	-
prise en charge des cas	+	+	-	-	-	-
autres causes de décès 6	+	+	+	+	+	+

+, -, et ± identifient respectivement comme probable, improbable et possible les sources de variation des co-facteurs; (↑), (↓) identifient l'effet attendu (croissance, diminution) de différents vaccins sur différents composants de l'immunité.

En l'absence de données, les types de variation attendus après la vaccination sont nécessairement hypothétiques. Il est émis l'hypothèse que chaque type de vaccin devrait augmenter les composants correspondants de l'immunité, tandis que les autres composants devraient soit diminuer -par l'effet de la diminution de la stimulation- soit ne pas être affectés. Les observations épidémiologiques suggèrent que l'augmentation de l'immunité anti-stade sanguin associée à l'âge en cas d'exposition continue, est associée à une diminution de l'immunité anti-toxique

La variation attendue est inversement liée à la stabilité de la situation du paludisme, et par conséquent à la capacité vectorielle moyenne.

Une couverture vaccinale élevée avec un vaccin anti-stade sanguin efficace pourrait réduire le taux d'inoculation, et par là réduire l'immunité pré-érythrocytaire

Autre que la résistance aux médicaments

La mortalité due aux autres causes de décès va changer après la vaccination s'il y a compétition et aggrégation entre les causes de décès (voir texte)

Si une augmentation de l'immunité antitoxique réduit l'usage des antipaludiques, elle pourrait permettre un accroissement de l'immunité antiparasitaire (par suite d'une augmentation de la stimulation)

Sélection possible de génotypes réfractaires aux vaccins

(1) les rapports entre indicateurs (par exemple le rapport entre l'incidence de la maladie et celle des décès palustres) pourraient montrer de grandes variations géographiques d'une part, temporelles à court terme d'autre part; (2) les rapports entre indicateurs pourraient changer progressivement, dans des proportions inconnues, à la suite de la vaccination; (3) alors que dans un essai les co-facteurs peuvent être pris en compte par la randomisation (précédée si nécessaire par une stratification), ces mêmes co-facteurs limitent l'extrapolation des résultats de l'essai tant pour le plus long terme que pour d'autres zones géographiques. Il est aussi probable que l'importance des limites de l'extrapolation augmente avec la distance entre la cible biologique du vaccin et l'indicateur principal d'efficacité de l'essai.

Il sera par la suite nécessaire de comparer l'efficacité de différents vaccins, qu'ils soient de types similaires ou distincts. Etant donné la variation géographique des co-facteurs potentiels, de telles comparaisons demanderont une randomisation interne pour chaque essai local. Les indicateurs susceptibles d'être choisis sont tous ceux qui ne sont pas en amont de la cible biologique (ou des cibles biologiques) d'aucun des vaccins comparés (par exemple, un vaccin pré-érythrocytaire et un vaccin antitoxique peuvent être comparés en termes d'incidence de la maladie, mais non en termes d'incidence de l'infection). En ce qui concerne l'extrapolation, on peut probablement supposer que l'efficacité relative de différents vaccins variera conjointement en fonction des indicateurs susceptibles d'être choisis et des zones géographiques (par exemple l'efficacité relative des vaccins A et B contre la maladie peut ne pas être la même que contre l'infection, et l'efficacité relative du vaccin A -ou du vaccin B- contre ces deux indicateurs peut varier d'une région X à une région Y). Le classement des efficacités vaccinales pourrait être plus robuste, mais même ceci n'est pas certain.

## **2.2 La sélection de l'indicateur principal d'efficacité dans un essai de terrain**

Chaque essai de terrain demande un seul indicateur principal d'efficacité, celui qui sera utilisé pour le calcul de la taille de l'échantillon et l'estimation de l'efficacité vaccinale (EV). Le contexte épidémiologique discuté précédemment devrait être pris en compte pour la sélection de l'indicateur principal d'efficacité d'un essai de terrain.

On pourrait argumenter comme suit: étant donné (i) l'incertitude de l'extrapolation de l'efficacité contre les indicateurs précoces (infection et maladie) à l'efficacité contre les indicateurs tardifs de gravité (paludisme grave, mortalité spécifique due au paludisme et mortalité totale) et (ii) la plus grande importance pour la santé publique des indicateurs tardifs de gravité, l'indicateur principal d'efficacité pour les essais de terrain devrait être l'un des indicateurs tardifs de gravité. En particulier, dans les situations où la mortalité due au paludisme est probablement élevée, l'indicateur de choix devrait être la mortalité totale, car c'est le seul moyen de mesurer l'impact sur la mortalité palustre indirecte, qui peut être relativement importante (voir plus haut, A.2.1).

Cependant, il existe plusieurs contraintes épidémiologiques et éthiques (imbriquées):

(1) Contraintes épidémiologiques: (i) les essais devraient être relativement longs (>5 ans), pour prendre en compte l'effet probable de la vaccination sur les co-facteurs; cette contrainte peut être gérable, bien qu'elle serait lourde si plusieurs candidats vaccins devenaient disponibles dans un intervalle de temps relativement court; (ii) ainsi que souligné précédemment, plus est grande la distance entre la cible biologique du vaccin et l'indicateur d'efficacité de l'essai, plus le nombre de co-facteurs devient important et plus diminue la possibilité de généraliser les résultats dans l'espace et

dans le temps; l'évaluation systématique de l'impact du vaccin (sur un indicateur de gravité) d'un bout à l'autre de la gamme existante de combinaisons de co-facteurs n'est probablement pas possible.

(2) Contraintes éthiques: (i) une fois que l'efficacité d'un vaccin a été démontrée vis à vis d'un indicateur précoce (par exemple l'incidence du paludisme simple (PS)), il peut être éthiquement discutable de conduire un essai contrôlé randomisé en double aveugle (ECR-DA) pour mesurer l'efficacité vis à vis d'un indicateur de gravité; (ii) ce problème pourrait être évité en incluant l'indicateur de gravité dans les premiers essais (Smith & Hayes, 1991), mais cela nécessiterait une augmentation très importante du nombre de vaccinés, ce qui est discutable vis à vis de la question de l'innocuité du vaccin, y compris l'innocuité dans un contexte d'infection d'épreuve naturelle.

Une solution à ce dilemme peut être une planification rigoureuse des objectifs respectifs des essais de Phase III et de Phase IV: (a) un essai ECR-DA de Phase III contre les indicateurs précoces peut être adéquat pour (i) l'enregistrement du vaccin, (ii) le classement de différents vaccins et (iii) la prise de décision d'entreprendre des essais de Phase IV contre des indicateurs de gravité (avec autant de rigueur scientifique que possible, par exemple en utilisant un protocole par étapes -"stepped wedge"-, qui comporte une randomisation, et non en effectuant un ERC-DA); (b) les essais de Phase IV devraient être conduits seulement dans le cadre de programmes nationaux chargés de l'utilisation du vaccin, dans la mesure où il satisfait aux critères qu'ils ont préalablement établis; (c) en raison de la grande variation des cofacteurs, chaque programme national, avant l'adoption finale et généralisée d'un vaccin antipaludique, pourrait probablement demander sa propre évaluation de l'efficacité, cela sur une échelle limitée (mais suffisante) et sur la base d'un essai de terrain, par exemple son propre essai de Phase IV.

De l'argumentation qui précède, l'indicateur principal d'efficacité d'un essai de phase III devrait être aussi proche que possible, en aval, de la cible biologique moléculaire du vaccin. Pour les vaccins pré-érythrocytaires et ceux bloquant la transmission, le choix de l'incidence de l'infection s'impose clairement. Pour les vaccins anti-stade sanguin et antitoxique, l'incidence de la maladie (paludisme simple) est probablement un choix acceptable, même si une partie des cibles biologiques moléculaires du vaccin peut être située plus en aval. Les indicateurs de gravité (les plus en aval) devraient alors être l'objet des essais de phase IV. Les méthodes de mesure présentées dans ce document (voir plus loin, E) incluent les cinq indicateurs principaux potentiels d'efficacité vaccinale.

### **3. Phases, groupes cibles et protocoles des essais vaccinaux chez l'homme**

#### **3.1 Phases I à IV**

Les essais de phase I à IV sont définis en termes d'infection d'épreuve, d'objectifs et de statut d'enregistrement (WHO, 1985), ainsi que le résume le Tableau 2. La place des essais de Phase IIa (infection d'épreuve artificielle) est discutable. Ils soulèvent des problèmes techniques et éthiques; leur valeur prédictive est limitée par l'obligation de traiter relativement vite dans le cours de l'infection et par l'incertitude de la relation entre l'épreuve artificielle et naturelle. D'un autre côté, la valeur prédictive des expérimentations *in vitro* et des modèles animaux est au mieux tout autant limitée. Les essais de Phase IIa ne sont certainement pas indispensables pour tous les vaccins (par exemple, la Phase IIa n'est pas applicable dans le cas du vaccin bloquant la transmission); leur place et les problèmes techniques et éthiques qu'ils posent seront l'objet d'une prochaine consultation

**Tableau 2. Essais chez l'homme de vaccins antipaludiques: les phases et leurs caractéristiques principales**

Phases et séquence	Infection d'épreuve	Objectifs		Protocole approprié		Echelle (nombre de vaccinés)
		Principal	secondaire	type de comparaison	Unité de comparaison	
I -	aucune	innocuité et immunogénicité	-	ECR-DA <sub>3</sub>	Individuel	petite (dixaines)
(IIa) <sub>1</sub> -	artificielle	efficacité	innocuité et immunogénicité	ECR-DA <sub>3</sub>	individuel	petites (dixaines)
IIb – III <sub>2</sub> -	naturelle	efficacité	innocuité et immunogénicité	ECR-DA <sub>3</sub>	individuel ou communauté <sub>6</sub>	moyenne (centaines à milliers)
ENREGISTREMENT -	Naturelle	efficacité pratique	innocuité	"par étape" <sub>4</sub>  et cas-contrôle <sub>5</sub>	Unité de gestion dans un programme national  individuel	grande (dixaines de milliers à centaines de milliers)
IV						

<sub>1</sub> optionnel; <sub>2</sub> il n'y a pas de distinction essentielle entre les phases IIb et III; <sub>3</sub> essai contrôlé randomisé en double aveugle; <sub>4</sub> Smith & Hayes, 1991 ; Smith & Morrow, 1996; <sub>5</sub> non applicable aux vaccins bloquant la transmission ; <sub>6</sub> les vaccins bloquant la transmission nécessitent la comparaison de communautés; pour les autres types de vaccins la comparaison des individus est plus efficace

d'experts. Les essais de Phase IIb et III sont des essais de terrain, *sensu stricto*, et constituent le sujet principal de ce document. Les Phases IIb et III ont été initialement distinguées sur un critère d'échelle (effectif de vaccinés), mais si l'échelle de tous les essais de terrain est d'être suffisante pour tester l'efficacité vaccinale, il n'y a plus de distinction essentielle entre elles. Les essais de Phase IV sont des essais postérieurs à l'enregistrement du vaccin. Ils consistent en l'introduction d'un vaccin -sous la forme d'un essai et sur une échelle limitée- dans un programme de lutte; ce sont des essais de terrain *sensu lato*, soumis à évaluation scientifique, et comme tels constituent un composant essentiel de l'évaluation du vaccin.

### **3.2 Groupes cibles**

Pour la lutte antipaludique, le groupe cible de la vaccination peut varier de la population totale à un sous-groupe très limité (par exemple les nourrissons). D'un autre côté, pour des raisons d'éthique, un nouveau produit doit d'abord être testé chez les personnes supposées les plus tolérantes à une possible toxicité (adultes en bonne santé, en excluant les femmes enceintes), tandis que celles supposées moins tolérantes à une toxicité éventuelle (jeunes enfants, nourrissons, femmes enceintes) ne peuvent être incluses que plus tard et seulement si elles appartiennent à une population naturellement exposée. De plus, avant d'entreprendre un essai d'efficacité de terrain dans une population donnée, ou dans un sous-groupe de la population, il est nécessaire d'effectuer un essai d'innocuité et d'immunogénicité (c'est à dire un essai de Phase I) dans la même population ou le même sous-groupe de population.

L'évaluation d'un vaccin comportera une succession d'essais, conditionnelle, en prenant en compte les phases et les populations et groupes cibles. Une séquence possible pour un vaccin dont l'usage est en définitive destiné aux nourrissons pourrait être: (a) Phase I chez des adultes non exposés; (b) Phase IIa (facultative) dans le même groupe; (c) Phase I chez des adultes de sexe masculin d'une population exposée; (d) Phase IIb-III dans le même groupe; (e) et (f) Phases I et IIb-III chez les enfants de la même population; (g) et (h) Phases I et IIb-III chez les nourrissons de la même population. La séquence pourrait commencer en (c); les étapes suivantes pourraient être simultanées: (d) et (e), (f) et (g). Si les nourrissons sont, *a priori*, le seul groupe cible désirable (par exemple si le PEV est la seule méthode de distribution possible), la séquence minimum requise peut être beaucoup plus courte, par exemple (a), (b), (c): essais de Phase I respectivement chez des adultes, enfants et nourrissons de la population locale exposée; (d) Phase IIb-III chez les nourrissons. La séquence la plus appropriée variera en fonction des vaccins et des situations épidémiologiques; elle nécessite un examen soigneux (voir plus loin, B 3.2).

### **3.3 Protocoles de base**

Le Tableau 2 indique les protocoles de base appropriés aux différentes phases. Les Phases I à III devraient être basées sur des comparaisons contrôlées, randomisées et en double aveugle (ECR-DA), soit entre des individus vaccinés et non vaccinés (I, II, et III), soit entre des communautés (III seulement). Les essais de vaccins bloquant la transmission demandent une comparaison entre communautés (ou unités de transmission, voir C2, paragraphes 1 et 2), tandis que pour les vaccins pré-érythrocytaire, anti-stade sanguin et antitoxique les deux types de comparaison peuvent en principe être choisis. Les considérations suivantes s'appliquent: (a) si la vaccination de la communauté implique un taux de couverture vaccinale très élevé, les deux comparaisons ne sont pas équivalentes; un taux de couverture élevé peut réduire fortement la transmission, ce qui peut réduire la

morbidité, mais peut aussi avoir des conséquences indésirables: perte des effets stimulants et immunisants de l'exposition naturelle, accentuation de la sélection de parasites réfractaires au vaccin; (b) la vaccination communautaire est plus proche des réalités quotidiennes de la lutte antipaludique (même ainsi, l'efficacité pratique à long terme n'est que peu prédictible à partir d'essais de terrain *sensu stricto*); (c) le risque d'un biais accidentel est plus faible avec les comparaisons entre individus, car les unités de randomisation sont plus nombreuses et plus faciles à stratifier (ou assortir) en fonction de l'exposition; (d) la comparaison des communautés est probablement plus coûteuse et peut durer plus longtemps (il peut être nécessaire de débiter par une comparaison préalable, avant la vaccination, pendant une période d'au moins un an); (e) il est peu probable que les deux comparaisons soient utilisées séquentiellement, car la démonstration de l'efficacité au niveau individuel rendrait la comparaison de communautés en ECR-DA éthiquement discutable. En conclusion, la comparaison entre individus sera préférée pour les essais de terrain (*sensu stricto*) des vaccins pré-érythrocytaire, anti-stade sanguin et antitoxique, et on laissera les questions complémentaires (par exemple, l'efficacité à long terme) aux essais de phase IV.

Dans les zones où la transmission de base est relativement faible, la vaccination d'une fraction de la communauté avec un vaccin pré-érythrocytaire ou un vaccin anti-stade sanguin pourrait réduire la transmission à un niveau où l'essai perdrait la puissance nécessaire. Pour réduire ce risque, il peut être prudent de ne recruter dans le groupe vacciné que 25% de la population de l'essai (voir E 2.3 (d); le chiffre de 25% est arbitraire). Si malgré cela le risque existe encore que la transmission (et la puissance de l'essai) soit trop diminuée, il serait préférable de reconsidérer le choix de la zone d'étude.

Dans les essais de Phase IV, une comparaison en ECR-DA n'est pas réalisable, mais une évaluation relativement rigoureuse reste néanmoins possible, ceci en utilisant une procédure par étapes (protocole "stepped-wedge" qui consiste à randomiser l'introduction progressive d'une intervention dans des unités successives de population) (Smith & Hayes, 1991; Smith & Morrow, 1996) et en effectuant des études cas-contrôle, de préférence en combinant ces deux procédures. En effet, plusieurs questions importantes en termes de santé publique peuvent seulement trouver des réponses à ce stade. La méthodologie des essais de Phase IV de vaccins antipaludiques sort du cadre de ce document et nécessite probablement des recommandations spécifiques incluant la discussion des protocoles d'étude.

#### 4. Des essais de Phase III à un programme régulier de vaccination: une séquence possible

Bien que problématique, spéculer sur les séquences probables peut être utile à la planification du développement futur des vaccins antipaludiques.

##### (1) Essais de Phase III

Tableau 3

	VBT	VPE	VSS	VAT
protocole	← ECR-DA →			
Indicateur*	← Infection →		← maladie →	
Unité de comparaison	communauté	← individu →		

\* pour les vaccins associant VBT et/ou VPE avec VSS et/ou VAT, l'indicateur d'efficacité est la maladie

(2) Si la Phase III confirme la protection vis à vis de l'indicateur principal qui a été désigné (à un niveau pré-déterminé -par exemple = 50%- et avec un intervalle de confiance pré-déterminé - par exemple 95%), on identifie alors une ou plusieurs situations qui répondent aux quatre critères suivants: (i) volonté politique d'utiliser le vaccin s'il passe avec succès la prochaine évaluation (c'est à dire l'essai de Phase IV); (ii) généralisation programmée de l'utilisation du vaccin à priori opérationnellement possible; (iii) obtention attendue d'un bénéfice épidémiologique mesurable; (iv) réalisation rigoureuse d'un essai de Phase IV probablement possible. L'enregistrement/l'obtention d'une licence d'utilisation du vaccin (par une autorité internationalement reconnue dans ce domaine et par les autorités nationales compétentes) est prévu entre les Phases III et IV. Un ou plusieurs essais de Phase I (innocuité et immunogénicité) pourraient devoir être répétés dans la zone (ou les zones) sélectionnée(s) pour la Phase IV. En outre, toutes les données sur l'innocuité du vaccin qui sont issues des essais de Phases I-III avec le même vaccin devraient être réexaminées.

(3) Essai(s) de Phase IV

**Tableau 4**

		VBT	VPE	VSS	VAT
protocole		← Par étapes plus case-control → ← case-control →			
Indicateurs	Si la mortalité de base est forte	← Mortalité totale* →			
		← plus maladie →			
		← plus infection →			
	Si la mortalité de base est faible	← Paludisme grave ** →			
← plus maladie →					
← plus infection →					

\* la mortalité totale (toutes causes) est préférable au paludisme grave et à la mortalité palustre spécifique, car elle est plus facile à mesurer (voir plus loin, E.1.4 & 5) et elle permet aussi de mesurer la mortalité palustre indirecte (voir ci-dessus); dans les situations où il est possible de mesurer le paludisme grave et la mortalité palustre spécifique, ils peuvent constituer des indicateurs supplémentaires.

\*\* cet indicateur peut être exclu dans les situations où il ne pourrait être mesuré à un coût acceptable.

(4) Sur la base des résultats des essais de Phase IV, les autorités nationales décideront de procéder ou non à une généralisation programmée de l'utilisation du vaccin.

## 5. Vaccination, sélection antigénique et interaction entre espèces plasmodiales.

(a) Dans les populations parasitaires naturelles, de nombreux antigènes plasmodiaux sont variables et il paraît possible que les vaccins ne soient actifs que contre une partie seulement de cette diversité; par conséquent la vaccination peut conduire à la sélection de types antigéniques réfractaires.

(b) *P. falciparum* supprime probablement chez son hôte les autres *Plasmodium*. C'est pourquoi les vaccins antipaludiques spécifiques de *P. falciparum* pourraient conduire à une certaine détérioration de la situation épidémiologique vis à vis des autres parasites.

## **6. Conditions requises pour des essais cliniques de terrain et l'enregistrement (obtention de licence) d'un vaccin**

### **6.1 Contrôle de l'innocuité et de l'efficacité**

Assurer la constance de l'innocuité et de l'efficacité d'un vaccin a depuis longtemps été reconnu comme un élément essentiel pour le succès d'un programme de lutte contre une maladie. En fait, le développement de méthodes de laboratoire appropriées pour caractériser le vaccin en ce qui concerne sa composition en antigènes, son innocuité, son immunogénicité et son activité doit être une condition préalable à l'utilisation clinique routinière de tout nouveau vaccin. Lorsqu'il est disponible, un test d'activité approprié peut servir comme marqueur de remplacement pour la protection clinique. Toutefois, il n'y a pas actuellement de corrélations satisfaisantes ni de marqueurs de remplacement pour la protection contre le paludisme; leur développement réduirait le coût des essais de terrain. Un contrôle adéquat du produit offre une garantie pour les vaccinés à la fois contre des effets adverses inacceptables et contre une protection inadéquate.

Des considérations spéciales, qui ne concernent pas les médicaments chimiques, s'appliquent au contrôle des vaccins. La raison en est la nature biologique (a) des matières premières, ou (b) des processus de fabrication, et/ou (c) des méthodes d'analyse nécessaires pour caractériser les lots du produit. Par exemple, la production de nombreux vaccins nécessite la culture de cellules ou de micro-organismes; de tels systèmes sont intrinsèquement variables par nature. De même, les vaccins sont souvent des produits hautement complexes en termes moléculaires, et les analyses chimiques et physiques ont seulement une valeur limitée pour leur caractérisation. Ceci contraste avec les médicaments chimiques pour lesquels des analyses chimiques définitives peuvent fournir une base adéquate pour l'évaluation de la qualité. Les effets secondaires néfastes des médicaments sont habituellement basés sur leur nature chimique, tandis que l'expérience avec les vaccins et les autres produits biologiques montre que les problèmes majeurs, et les accidents, sont habituellement liés à des lots et non à des produits. Ceci permet de souligner le besoin de procédures de contrôle efficaces. Une production de qualité constante est d'une importance capitale et la démonstration que les lots de production ne diffèrent pas des lots de vaccin pour lesquels l'innocuité, immunogénicité et l'efficacité ont été établis lors d'études cliniques précédentes constitue un composant crucial des procédures d'évaluation et d'attribution de licence. Un vaccin soumis à une étude de terrain de Phase III est supposé avoir subi une caractérisation approfondie.

Les réglementations insistent fortement sur le contrôle aux différentes étapes de fabrication, les tests étant effectués autant sur les matières premières et durant la production que sur le produit final. La validation de la capacité du processus de fabrication d'éliminer les composants indésirables est aussi considérée comme essentielle. La normalisation internationale et l'existence de produits de référence jouent un rôle essentiel dans le processus de contrôle, leur rôle variant de l'utilisation de tests d'identification d'antigènes spécifiques à la mise en œuvre de tests de toxicité vaccinale, d'immunogénicité et d'activité biologique.

## **6.2 Etapes dans la régulation des vaccins**

La caractérisation, la standardisation et le contrôle des préparations vaccinales pendant leur développement et leur évaluation clinique sont des questions clef, un candidat vaccin bien défini offrant de loin les meilleurs chances de succès. Si un essai clinique de Phase III montre qu'une préparation confère une protection suffisante, le vaccin doit par la suite être fabriqué avec les mêmes spécifications que la préparation qui s'est révélée efficace. Dans le cas de produits insuffisamment définis, il n'est jamais certain que les différences de protection ou de toxicité soient dues à des différences involontaires dans les préparations vaccinales utilisées, à des schémas de vaccination insuffisants, à des essais de terrain mal conçus ou à des différences dans les populations cibles. Le fait qu'il s'est écoulé environ 50 ans entre l'identification de *Bordetella pertussis* comme agent responsable de la coqueluche et la délivrance d'une licence à un vaccin anti-coqueluche efficace est largement dû au fait qu'aucune tentative n'avait été faite pour standardiser les préparations utilisées dans les nombreux essais initiaux. C'est seulement quand un certain degré de standardisation est survenu que le développement d'un vaccin efficace contre la coqueluche est devenu réalisable (Griffiths, 1988).

Au stade de Phase III du développement d'un vaccin, il est attendu qu'une analyse et une caractérisation approfondies du produit aient déjà été effectuées, ceci afin d'établir les spécifications de la préparation vaccinale. Un nombre suffisant de lots consécutifs de la formulation finale (par exemple 3-5 lots) et, si approprié, de produits intermédiaires, sont caractérisés aussi complètement que possible afin de déterminer la similitude de la composition. Les différences entre lots sont notées et utilisées pour établir les normes pour une production de routine (si approprié), les critères de rejet des produits finaux et intermédiaires devant aussi être définis. Par la suite, dans la perspective de la mise en circulation de lots après l'obtention d'une licence, une série plus limitée de tests peut être suffisante. Aussi, une distinction claire doit être faite entre les tests effectués pendant le développement d'un vaccin et les tests proposés en utilisation routinière pour chaque lot de production du vaccin. Les tests utilisés pour un contrôle de routine des lots devraient être choisis parmi ceux utilisés initialement pour caractériser le vaccin et pour permettre l'obtention de la licence; ils inclueront habituellement des tests de composition, d'immunogénicité et d'activité (si approprié).

Les changements ultérieurs dans les méthodes de production, y compris l'augmentation d'échelle, nécessiteront une nouvelle caractérisation du produit pour démontrer son équivalence, mais l'ampleur de cette nouvelle caractérisation dépendra de la nature des changements effectués. Habituellement, c'est le procédé précis de production -et sa taille- utilisé pour l'étude clinique de Phase III qui sera utilisé pour l'obtention de la licence. Idéalement, une étude de Phase III devrait être l'étude définitive ou l'étude pivot pour l'obtention de la licence.

## **6.3 Bonnes Pratiques de Fabrication**

L'attention est portée sur les exigences relatives aux établissements où des vaccins sont fabriqués. Elles peuvent être trouvées dans le document de l'OMS intitulé "Good Manufacturing Practice for Biologicals" (WHO, 1992b). Une attention particulière doit être portée à la formation et à l'expérience des personnes en charge de la production et du contrôle, et celles désignées pour exercer différents niveaux de responsabilité au sein des établissements de fabrication. Il est à noter que les préparations vaccinales pour les essais cliniques de Phase III doivent aussi être fabriquées selon les normes de Bonnes Pratiques de Fabrication, et l'attention doit être portée au développement

de procédures opératoires standard détaillées (POS) à la fois pour les processus de production et pour les procédures de contrôle. Elles doivent être introduites le plus tôt possible durant le développement d'un vaccin et être bien établies au moment où les études de Phase III sont entreprises.

#### **6.4 Autorisation indépendante de mise en circulation des lots**

Bien que l'innocuité et l'efficacité des vaccins soient en premier lieu la responsabilité des industriels, dans l'intérêt de la santé publique, les vaccins sont aussi sujets à une autorisation de mise en circulation des lots par les autorités sanitaires nationales. Celle-ci comprend habituellement une évaluation de laboratoire indépendante par un laboratoire national de contrôle, qui vérifie particulièrement les tendances en qualité. Toutefois, l'étendue des vérifications par un laboratoire national de contrôle est variable, depuis l'examen des protocoles d'autorisation de mise en circulation du fabricant jusqu'à, si approprié, une évaluation complète en laboratoire de la composition, l'innocuité, l'immunogénicité et l'activité de chaque lot.

Pendant le développement des vaccins, et particulièrement avant des études de terrain de Phase III sous égide internationale, il peut être utile que les lots de vaccin soient sujets à une évaluation de laboratoire indépendante par un ou plusieurs laboratoires nationaux de contrôle d'importance internationale (voir 6.5).

#### **6.5 Recommandations**

Des spécifications et recommandations de l'OMS pour les vaccins et les autres produits biologiques d'importance sont disponibles; elles constituent la base permettant globalement l'acceptabilité d'un produit. De telles recommandations fournissent des conseils à ceux qui sont responsables des procédures de fabrication et de contrôle, et elles peuvent être adoptées par les autorités sanitaires nationales comme une base pour les réglementations nationales et la délivrance de licences.

Pour les vaccins en cours de développement, il peut ne pas exister de réglementations spécifiques nationales, pharmaceutiques ou de l'OMS. Cas par cas durant le processus de délivrance de licence, les autorités sanitaires nationales auront à s'accorder sur les spécifications avec le fabricant. Toutefois, il peut exister des recommandations générales sur la production et le contrôle de produits recombinants, comme les vaccins recombinants ADN-dérivés (WHO, 1991), les vaccins-ADN (WHO, 1996a) et les vaccins composés de peptides synthétiques (document préliminaire, 1996); ces documents devraient être consultés. Une information sur la façon d'assurer la qualité des produits biologiques en général et sur les procédures d'homologation (délivrance de licence) des produits, peut être trouvée dans les "WHO Guidelines for National Authorities on quality assurance for biological products" (WHO, 1992a), ainsi que dans les "WHO's Good Manufacturing Practices for Biological Products" (WHO, 1992b). Le document de l'OMS "Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities" (WHO, 1995a) contient aussi de nombreuses informations utiles et fait notamment référence à l'autorisation des essais cliniques.

Les recommandations de l'OMS "WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products" (WHO, 1995b) établissent des normes générales pour la conduite de la recherche biomédicale chez les sujets humains. Elles devraient être appliquées à tous les stades du développement d'un produit, à la fois avant et après son enregistrement et sa commercialisation, et elles sont en général applicables totalement ou en partie pour la recherche biomédicale en général.

## **B. INFORMATIONS REQUISES SUR LE VACCIN AVANT D'ENTREPRENDRE UN ESSAI D'EFFICACITE DE TERRAIN**

Les informations suivantes devraient être prises en considération, même si toutes ne sont pas indispensables.

### **1. Définition du produit (voir A. 6 , plus haut)**

Le vaccin doit être entièrement caractérisé (en incluant fabrication, formulation, contrôle de qualité, production et stabilité uniformes démontrées) et approuvé pour des essais chez l'homme par une autorité expérimentée en matière d'enregistrement. Les conditions acceptables de stockage doivent être définies. La voie d'administration doit être spécifiée.

### **2. Informations issues de la recherche préclinique**

(a) Les observations/experimentations *in vitro* concernant la ou les cible(s) moléculaire(s) biologique(s) du vaccin et le(s) mécanisme(s) possibles de protection

(b) L'innocuité, l'immunogénicité et l'activité du vaccin, comme appropriées dans les modèles animaux

### **3. Informations issues des essais de Phase I (essais d'innocuité et d'immunogénicité)**

#### **3.1 Types d'informations**

##### **(a) Innocuité et acceptabilité**

Les essais de Phase I devraient fournir des informations sur la fréquence et la gravité des réactions locales au site de l'injection après chaque dose du vaccin et des informations sur la fréquence de tout effet systémique général tel que la fièvre. Ce dernier type d'effet est particulièrement important si le vaccin est donné aux nourrissons.

##### **(b) Immunogénicité**

(i) L'immunogénicité et/ou l'activité devraient préférentiellement être mesurées avec des tests fonctionnels qui sont aussi proches que possibles du mécanisme de protection attendu du vaccin. Malheureusement, pour le moment, un test fonctionnel susceptible d'être satisfaisant est seulement disponible pour les vaccins bloquant la transmission (effet du serum de la personne vaccinée sur la viabilité des gamétocytes après un repas sur membrane des vecteurs) et même ce test nécessite une validation directe. L'absence de tests fonctionnels appropriés limite la validité de la plupart des informations complémentaires recueillies à partir des essais de Phase I (par exemple les informations mentionnées ci-dessous en (ii), (iv) à (vii) & (c)). La mise au point de tests qui prédisent la protection est hautement désirable et la validation de tels tests devrait être incluse parmi les objectifs des essais de terrain.

(ii) Si des tests fonctionnels deviennent disponibles, il est probable qu'ils seront compliqués et chers, et par conséquent généralement inadaptés à des investigations épidémiologiques. De ce fait, les essais de Phase I devraient évaluer des tests simples et peu coûteux (par exemple les tests standards de détection des anticorps) contre les meilleurs tests fonctionnels disponibles.

(iii) Même en l'absence d'un test fonctionnel utile, il est important de montrer qu'un vaccin peut induire une réponse immunitaire, ceci comme test d'intégrité du vaccin et pour permettre des comparaisons entre les lots utilisés dans des essais différents. La mesure des réponses en anticorps ou en immunité cellulaire peut permettre le retrait d'un mauvais lot avant le début de l'essai.

(iv) La durée des réponses immunes, particulièrement les réponses fonctionnelles

(v) La stimulation des réponses immunes par revaccination (optionnelle)

(vi) L'effet des infections en cours (parasitémie patente) et de leur traitement sur l'immunogénicité

(vii) L'interaction possible avec les autres vaccins du PEV (indispensable si une inclusion de la vaccination antipaludique dans le PEV est envisagée) (WHO, 1993)

(c) Le nombre recommandé, les intervalles et la dose des injections

(d) La production possible d'auto-anticorps (certains antigènes de *P. falciparum* ont des domaines homologues avec certains antigènes de l'homme)

### **3.2 Populations et groupes cibles**

Les informations issues des essais de Phase I devraient être applicables aux populations et groupes cibles de l'essai d'efficacité de terrain. Pour le permettre, les essais de Phase I devraient être conduits (ou éventuellement répétés) dans cette même population. Avant l'essai d'efficacité de terrain dans le groupe cible définitif (par exemple les nourrissons), une succession d'essais peut être nécessaire, ainsi que cela a été discuté précédemment (voir A.3.2), avec des règles appropriées pour procéder, ou non, d'une étape à la suivante.

## **4. Informations issues des essais de Phase IIa (essais d'épreuve artificielle)**

Etant donné les contraintes et les limites des essais d'épreuve artificielle (voir plus haut), il est vraisemblable qu'ils seront conduits avec certains vaccins seulement, et ils doivent probablement être considérés comme facultatifs. Quand ils sont disponibles, ils procurent des informations complémentaires sur les points mentionnés pour la Phase I, ainsi que de nouvelles informations sur les points suivants:

(a) l'efficacité, y compris sa relation avec la dose de l'infection d'épreuve, sa durée et sa stimulation par revaccination ou par infection d'épreuve (optionnelle)

(b) l'évaluation de tests immunologiques simples et non coûteux comme indicateurs de la protection

Si l'essai d'épreuve artificielle a été conduit dans une population non exposée au paludisme, sa répétition dans la population cible de l'essai d'efficacité de terrain a probablement une faible priorité: il sera moins coûteux et plus rapide de passer directement à l'épreuve naturelle, et probablement plus instructif, étant donné la représentativité discutable des épreuves artificielles.

## 5. Informations issues des précédents essais d'efficacité de terrain (Phases IIb ou III) avec le même vaccin

Des essais d'efficacité de terrain peuvent déjà avoir été conduits avec le même vaccin, peut-être dans des situations épidémiologiques différentes ou sur d'autres groupes cibles. Tous ces essais devraient être revus de façon critique et indépendante avant de prendre la décision de conduire un nouvel essai, et aussi afin de définir sa contribution attendue et d'établir en conséquence le protocole.

## C. CARACTERISTIQUES DE BASE D'UN ESSAI DE TERRAIN DE PHASE III

En plus des caractéristiques du vaccin qui doit être testé, les caractéristiques de base d'un essai de terrain sont les objectifs de l'essai, le protocole de base, les groupes cibles et la taille de l'échantillon.

### 1. Objectifs

La caractérisation des objectifs d'un essai découle principalement de l'identification de ses indicateurs d'efficacité.

#### 1.1 Efficacité (Protection)

##### 1.1.1 Indicateur principal d'efficacité

L'objectif principal d'un essai sera d'évaluer la protection contre un seul indicateur principal d'efficacité, en l'occurrence celui utilisé pour le calcul de la taille de l'échantillon et l'estimation de l'efficacité du vaccin. Le choix d'un tel indicateur a déjà été discuté plus haut (voir A, 2). Pour les essais de Phase III de vaccins pré-érythrocytaires et de vaccins bloquant la transmission, l'indicateur principal d'efficacité qui est recommandé est l'incidence de l'infection (même si un effet bénéfique pourrait exister sur d'autres indices de morbidité). Pour les essais de Phase III de vaccins anti-stade sanguin et antitoxiques, l'indicateur principal d'efficacité recommandé est l'incidence de la maladie. Toutefois, s'il existe de bonnes raisons scientifiques de suspecter qu'un candidat vaccin anti-stade sanguin ou antitoxique agit principalement entre le début de la maladie et la survenue d'un paludisme grave, l'indicateur principal d'efficacité devrait être l'un des indicateurs tardifs (de gravité), de préférence l'incidence du paludisme grave. Bien qu'il soit évidemment souhaitable de déterminer la durée de la protection, ainsi que son renforcement éventuel par l'infection naturelle, la possibilité de le faire sera limitée par le protocole d'étude (voir plus loin, C.2).

### 1.1.2 Indicateurs secondaires d'efficacité

#### (1) Parmi les autres indicateurs principaux possibles

(a) Si l'indicateur principal d'efficacité est l'incidence de l'infection ou l'incidence du paludisme non compliqué (accès simple à *P. falciparum*), la taille de l'échantillon sera trop réduite pour mesurer l'efficacité contre aucun des indicateurs de gravité. Il est néanmoins recommandé d'établir une surveillance des décès et de les étudier à partir des registres médicaux et de l'autopsie verbale, et, si possible, d'établir aussi une surveillance de l'incidence du paludisme grave (paludisme grave et compliqué), y compris dans le cadre des hôpitaux locaux.

(b) En raison de l'interférence possible entre les mesures, la protection contre l'infection et la protection contre la maladie ne devraient pas être mesurées dans le même échantillon de sujets (voir plus loin E1.13). De ce fait, l'addition de l'une ou l'autre de ces deux protections comme indicateur secondaire nécessite un deuxième échantillon de population, distinct du premier. Le deuxième échantillon sera plus grand que le premier si l'indicateur secondaire est la maladie, et plus petit que le premier si l'indicateur secondaire est l'infection. L'inclusion de l'indicateur secondaire devra être pesée vis à vis de son coût.

#### (2) Autres indicateurs secondaires d'efficacité possibles

- (a) Prévalence et densité de la parasitémie (y compris les gamétocytes et les autres espèces plasmodiales), recommandé pour tous les essais
- (b) Seuil de densité parasitaire (la densité parasitaire au dessus de laquelle une fièvre associée est généralement attribuable au paludisme): indispensable comme indicateur pour les vaccins antitoxiques; utile à surveiller pour les autres types de vaccin, car ils pourraient diminuer l'immunité antitoxique
- (c) Taux d'hémoglobine (ou hématoците), recommandé dans tous les essais partout où l'anémie liée au paludisme est probablement commune (amélioration généralement attendue, mais certains émettent l'hypothèse qu'un vaccin antitoxique pourrait entraîner des densités parasitaires plus élevées -en présumant par réduction de la consommation d'antipaludiques- et par conséquent augmenter l'anémie)
- (d) Infection des vecteurs: indispensable comme indicateur dans les essais de vaccins bloquant la transmission; utile à mesurer pour les autres types de vaccins, car il fournit une mesure indépendante de l'importance de l'épreuve
- (e) Infectivité de l'homme: indispensable comme indicateur dans des essais de vaccins bloquant la transmission; peut aussi être utile pour d'autres types de vaccins (un vaccin anti-stade sanguin peut affecter la production de gamétocytes, un vaccin antitoxique pourrait affecter leur infectivité)
- (f) Diversité parasitaire (polyclonalité), entre isolats

(g) Analyse de l'émergence pour le polymorphisme parasitaire

## **1.2 Immunogénicité**

### *1.2.1 Immunogénicité du vaccin*

Les réponses immunes induites par le vaccin devraient être mesurées avec des tests appropriés, ceux-ci devant être adaptés tant à la composition du vaccin qu'aux conditions de terrain. Les réponses immunes testées sur le terrain seront principalement humorales; leur mesure devrait, si possible, être spécifique d'épitopes par classes et sous-classes d'anticorps. Un sous-échantillon peut être adéquat pour l'évaluation de l'immunogénicité, mais n'est pas suffisant pour établir une corrélation avec la protection.

### *1.2.2 Corrélation entre l'immunogénicité et la protection*

Les corrélations possibles entre la protection et des réponses immunes spécifiques devraient être étudiées, car elles peuvent aider tant le développement ultérieur des vaccins (par exemple association d'antigènes ou optimisation des doses) que leur évaluation future (par exemple dans des programmes de lutte) (voir aussi E 1.9, dernier paragraphe).

### *1.2.3 Evaluation de tests de terrain simplifiés*

Des tests de terrain candidats peuvent être évalués vis à vis de la protection et/ou vis à vis de tests dont il a précédemment été montré qu'ils reflétaient la protection (directement ou indirectement).

### *1.2.4 Stimulation*

Il est recommandé d'évaluer la stimulation possible, par l'infection naturelle, des réponses immunes au vaccin.

## **1.3 Innocuité**

Le vaccin a été considéré comme sûr à l'issue des premiers essais, mais la surveillance des effets secondaires possibles doit être poursuivie pendant les essais de terrain (et au delà). Par rapport aux premiers essais, les essais de terrain introduisent de nouveaux facteurs de risque potentiels: effectifs plus importants, populations différentes et exposition aux infections naturelles.

## **1.4 Effet possible sur les autres paludismes de l'homme**

Il est fortement recommandé de surveiller l'effet possible sur la prévalence et la densité des autres espèces plasmodiales sympatriques chez l'homme, en incluant leur mesure dans les enquêtes parasitologiques effectuées dans le cadre des essais.

## **2. Protocole de base**

Le seul protocole qui soit totalement adéquat nécessite une comparaison contrôlée, randomisée et en double aveugle (ECR-DA) entre vaccinés et non vaccinés. Pour des raisons déjà

évoquées, l'unité appropriée de randomisation est l'individu pour les essais de terrain de vaccins pré-érythrocytaire, anti-stade sanguin et antitoxique, et la communauté (ou l'unité de transmission) pour les essais de vaccins bloquant la transmission. Une unité idéale de transmission consisterait en une population humaine et une population vectorielle localisées, partageant leurs contacts homme-vecteur exclusivement entre-elles; dans les communautés réelles, il y aura des niveaux variables de contamination par d'autres populations humaines ou vectorielles.

Les individus peuvent être stratifiés, avant la randomisation, en fonction des variables susceptibles d'affecter l'exposition ou la susceptibilité, par exemple la résidence, l'âge, le sexe et - dans certaines situations- le groupe ethnique et le type d'activité. Une telle randomisation stratifiée permettra, avec une forte probabilité, d'obtenir des groupes équilibrés. La probabilité d'obtenir des groupes équilibrés par la randomisation de communautés -dont le nombre est nécessairement faible- ne sera pas élevée. Le protocole peut être amélioré en incluant une période de base d'une durée adéquate (par exemple un an) dans l'estimation de l'efficacité (voir plus loin, E.3) et en utilisant les données de base pour stratifier les communautés (par exemple, par couples de similitude maxima par rapport à l'indicateur principal d'efficacité).

La durée de l'essai est (en principe) préétablie; elle entre dans le calcul de la taille de l'échantillon (voir plus loin, C.4) et se termine avec l'ouverture du code. Ceci peut limiter la mesure de la durée de protection: (a) si le vaccin montre une efficacité, il peut être contraire à l'éthique de ne pas offrir la vaccination au groupe témoin, et ainsi une protection plus longue ne peut pas être évaluée; les conditions pour prolonger la comparaison devraient, autant que possible, être établies à l'avance; (b) la taille de l'échantillon étant calculée sur la base de l'incidence attendue durant la période totale de l'essai, il est peu probable qu'elle permette la détection d'une variation significative de la protection au cours de cette période. Pour la même raison, une évaluation adéquate du renforcement de la protection par l'infection naturelle sera impossible; l'essai peut, au mieux, donner une indication.

### **3. Groupes cibles de l'essai**

Le groupe cible de l'essai devrait être clairement défini, par exemple les enfants âgés de 1-4 ans lors de la première vaccination, ou les nourrissons du PEV, etc... Le groupe cible d'un essai de terrain devrait de préférence être le groupe cible probable du programme de vaccination, mais il peut être prudent, avant de conduire un essai chez les nourrissons, de conduire d'abord un essai de terrain dans un autre groupe présumé moins fragile, par exemple les enfants âgés de 1-4 ans (voir A.3.2).

### **4. Taille de l'échantillon**

Dans tout essai vaccinal, il est important que le nombre des participants recrutés soit suffisant pour apporter des réponses fiables aux principaux objectifs de l'étude. Si la taille de l'échantillon est trop petite, un effet protecteur important peut être manqué, tandis que si le vaccin est inefficace, les intervalles de confiance pour l'efficacité estimée peuvent être trop larges pour exclure un effet protecteur important. Inversement, de grands échantillons qui ne seraient pas nécessaires vont entraîner un gaspillage des ressources, déranger la population d'étude et peuvent menacer la qualité des données.

La plupart des essais ont plusieurs objectifs; des calculs de la taille de l'échantillon devront être effectués pour chacun de ces objectifs. Une règle minimale, cependant, est que l'essai soit suffisamment grand pour que l'objectif principal de l'essai puisse être étudié. Ceci est le thème central de cette section.

Ainsi que cela a été discuté dans C1.1, l'objectif principal d'un essai de Phase IIb/III est d'évaluer la protection conférée par le vaccin contre un seul indicateur principal d'efficacité. Cet indicateur pourrait être l'infection, la maladie simple, la maladie grave ou le décès. Dans chaque cas, l'analyse principale se basera sur la comparaison du taux d'incidence de cet indicateur (premier ou seul évènement) dans les groupes vaccins et placebo.

#### 4.1 Taille de l'échantillon pour des essais randomisés individuellement

En supposant que les groupes vaccins et placebo soient de taille égale (ce qui est généralement le meilleur protocole pour l'analyse), le Tableau 5 montre les personnes-années d'observations (y) nécessaires dans chaque groupe, si on souhaite obtenir un effet significatif ( $P < 0.05$ , bilatéral) avec une puissance de 90%, pour différentes valeurs des taux d'incidence dans le groupe placebo ( $r_0$ ) et le groupe vaccin ( $r_1$ ). L'efficacité protectrice vaccinale est  $100 \times (1 - r_1 / r_0) \%$ .

**Tableau 5. Personnes-années d'observation requises**

Taux (/100y) dans le groupe placebo ( $r_0$ )	Efficacité protectrice		
	25%	50%	75%
0,5	58 800	12 600	4 667
1	29 400	6 300	2 333
2	14 700	3 150	1 167
5	5 880	1 260	456
10	2 940	630	233
20	1 470	315	117

Ces chiffres ont été obtenus en utilisant la formule simplifiée:

$$y = 10,5 (r_0 + r_1) / (r_0 - r_1)^2$$

Pour une puissance de 80%, le facteur 10,5 est remplacé par 7,84.

La durée du suivi étant établie, le nombre de personnes-années peut être traduit approximativement en nombre de sujets à recruter. Par exemple, avec deux années de suivi, 5 000y nécessite le recrutement d'environ 2 500 sujets.

Il apparaît clairement que de grands échantillons sont nécessaires pour évaluer des effets sur les taux de mortalité, qui peuvent être de l'ordre de 1/100y. Des échantillons beaucoup plus petits peuvent être nécessaires pour des indicateurs de moindre gravité, par exemple l'infection ou les cas

simples de maladie, pour lesquels des taux peuvent excéder 20/100y dans des populations vivant en zone de forte endémie.

Des ajustements doivent être faits à la taille des échantillons précédents pour tenir compte des pertes en cours du suivi, ou pour permettre une analyse intermédiaire qui aurait été prévue dans le protocole d'étude (Smith & Morrow, 1996).

### *Exemple 1*

Un essai de Phase III, randomisé individuellement, d'un vaccin VSS doit être conduit chez des enfants âgés de 1-4 ans dans une population rurale africaine. L'indicateur principal d'efficacité est le paludisme clinique, tel que détecté par DPC dans une unité de soins. Les données antérieures suggèrent qu'en l'absence de vaccination, environ 10% des enfants ont un diagnostic de paludisme clinique chaque année. La période de suivi est d'une année, une puissance de 90% est demandée pour détecter une efficacité de 50%.

Le tableau indique qu'environ 630 enfants seraient nécessaires dans chaque groupe. Supposons qu'on s'attende à une perte de suivi de 10% des enfants sur une année, par exemple du fait de migrations. Si les sorties de l'étude surviennent uniformément pendant la période de suivi, ceci entraînera un déficit de 5% en personnes-années. Pour tenir compte de ce déficit, le recrutement doit être majoré par un facteur 1/0,95, ce qui donne 663 enfants dans chaque groupe.

## **4.2 Précision des estimations**

Lors des premiers essais, l'objectif principal peut être d'établir que le vaccin a simplement un effet. Dans ce cas les calculs de taille d'échantillon basés sur des considérations de puissance semblent appropriés. Si toutefois des estimations précises de l'efficacité protectrice sont nécessaires, des échantillons beaucoup plus grands peuvent être nécessaires.

Supposons que l'on souhaite obtenir un intervalle de confiance (IC) de 95% pour le rapport de taux ( $R = r_1/r_0$ ) compris entre  $R/f$  et  $Rf$ . Les personnes-années nécessaires dans chaque groupe sont données par la formule:

$$y = (1.96/\log_e f)^2 (1/r_0 + 1/r_1)$$

### *Exemple 2*

Dans l'exemple 1, supposons que l'on veuille  $f = 1,25$ , avec un IC attendu compris entre  $0,5/1,25$  et  $0,5 \times 1,25$ , soit entre 0,40 et 0,62. Cela étant, nous souhaitons estimer l'efficacité protectrice à environ 10%. De la formule (2) nous obtenons  $y = 2\ 315$  personnes-années dans chaque groupe.

Avec  $y = 630$ , ainsi qu'obtenu par le calcul des puissances, on obtient  $f = 1,53$  et un IC attendu compris entre 0,33 et 0,77. Ceci peut ou non être adéquat vis à vis à l'objet de l'étude.

### 4.3 Randomisation par communauté

Quand l'affectation lors de la randomisation est faite par communauté, comme c'est le cas dans un essai de Phase III d'un vaccin bloquant la transmission (VBT), les tailles des échantillons doivent être majorées car les réponses individuelles à l'intérieur d'une même communauté sont probablement corrélées. La formule (1) doit être ajustée pour prendre en compte la variation intrinsèque entre les communautés. Le nombre de communautés nécessaires dans chaque groupe,  $c$ , est donné par la formule suivante :

$$c = 1 + 10,5 [ (r_0 + r_1) / y + k^2(r_0^2 + r_1^2) ] / (r_0 - r_1)^2$$

ou  $y$  est maintenant le nombre de personnes-années d'observations dans chaque communauté, et  $k$  est le coefficient de variation (DS/moyenne) des taux d'incidences (réels) parmi les communautés dans chaque groupe.

Une estimation de  $k$  sera souvent possible à partir des données existantes sur les mêmes communautés, ou à partir d'une étude pilote. S'il n'y a pas de données disponibles, il peut s'avérer nécessaire de faire une supposition arbitraire mais plausible pour  $k$ . Par exemple,  $k = 0,25$  implique que les taux réels dans chaque groupe varient globalement entre  $r_1 \pm 2kr_1$ , soit entre  $0,5r_1$  et  $1,5r_1$ . En général, il est peu probable que  $k$  excède 0,5.

#### Exemple 3

Dans un essai VBT, supposons que l'indicateur principal d'efficacité soit l'infection et qu'un taux de  $10/100y$  soit attendu dans le groupe placebo ainsi que dans les exemples 1 et 2. Environ 100 sujets sont disponibles dans chaque communauté et seront suivis pendant une année ( $y = 100$ ). On demande une puissance de 90% si le vaccin réduit le taux d'infection de 50%.

En supposant que  $k = 0,25$ , on obtient  $c = 10,6$ ; ainsi 11 communautés seraient nécessaires dans chaque groupe. Le nombre total de personnes-années par groupe serait de 1 100, ce qui est beaucoup plus élevé que les 630 qui seraient nécessaires dans un essai randomisé individuellement. L'effet protocole est approximativement de  $1\ 100/630 = 1,7$ . Avec  $k = 0,5$ , on obtient  $c = 20,4$  et un effet protocole de 3,3.

Si les communautés sont randomisées après appariement ou stratification, par exemple en utilisant les données de base, l'effet de la variation entre les communautés devrait être réduit et les calculs précédents seront prudents.

Une discussion plus détaillée sur les calculs de taille d'échantillon se trouve dans Smith & Morrow, 1996.

## **D. CRITERES POUR LA SELECTION DES ZONES D'ETUDE ET INFORMATIONS GENERALES NECESSAIRES**

### **1. Critères pour la sélection des zones d'étude**

#### **1.1 Critères opérationnels**

Les caractéristiques fortement souhaitables des sites potentiels d'essai incluent:

- (a) Un engagement ferme et éclairé des autorités nationales et locales pour la conduite de l'essai. Ceci augmentera la probabilité que les résultats de l'essai soient utilisés pour planifier les stratégies futures de lutte contre le paludisme, et aidera à obtenir le soutien et la confiance des populations et des personnels de santé;
- (b) Un engagement ferme et éclairé des populations d'étude pour l'essai et les investigations associées. Cet engagement doit être obtenu sans promettre de résultat, afin d'éviter de donner une fausse impression de sécurité avec le vaccin, ce qui pourrait retarder le traitement. La conduite de l'essai entraînera des désagréments pour la population, dont le don d'échantillons de sang. Il sera aussi nécessaire de recruter des informateurs privilégiés pour aider à la collecte des données sur la morbidité et la mortalité;
- (c) Un maximum de participation des institutions nationales de recherche, avec des investigateurs et des équipes de terrain et de laboratoire nationaux intéressés et expérimentés. Si le développement d'une capacité nationale est demandé, il doit recevoir une haute priorité.
- (d) La disponibilité de données générales sur l'épidémiologie du paludisme ;
- (e) Une probabilité raisonnable de stabilité sociale et politique au niveau national et local pendant la durée de l'essai ;
- (f) Un faible taux attendu d'émigration pendant la durée de l'essai (pour minimiser le taux de perdus de vue).

#### **1.2 Critères épidémiologiques**

##### *1.2.1 Généraux*

Il est préférable de conduire les essais vaccinaux dans des contextes où l'incidence est suffisante pour rendre relativement facile la mesure de l'efficacité et où la vaccination serait probablement adaptée à la lutte antipaludique (ces deux critères ne coïncideront pas toujours). Les contextes potentiellement sélectionnables sont vraisemblablement nombreux et variés. La priorité pour des essais vaccinaux sera donnée aux situations susceptibles de donner le maximum d'information pour un investissement donné. Les populations qui remplissent les conditions suivantes méritent la plus grande priorité: résidents des zones à transmission saisonnière intense; résidents des zones à transmission permanente intense; immigrants non immuns (précédemment peu ou pas

du tout exposés) de tout âge s'installant dans des zones de transmission intense. La préférence pour une transmission intense est justifiée à deux niveaux: le niveau d'épreuve et la protection sont faciles à mesurer, et si un vaccin protège contre une transmission intense, il est probable qu'il protégera contre une transmission moins intense, alors que l'inverse peut être faux. L'inclusion à la fois des transmissions saisonnière et permanente est justifiée car il est probable qu'elles induisent des formes différentes d'immunité naturellement acquise. La justification pour inclure des immigrants est qu'ils comprennent des sujets non immuns de tous les âges.

### 1.2.2 Spécifiques aux vaccins bloquant la transmission

Le mouvement des habitants ou des vecteurs entre les communautés vaccinées et celles non vaccinées vont diluer tout effet du vaccin. Il faut donc nécessairement:

- (a) Une relative stabilité des populations humaines;
- (b) Une distance de vol habituelle du (des) vecteur(s) inférieure à la distance entre les unités de population (communautés) qui sont sélectionnables pour être incluses dans les groupes vacciné ou témoin. Si les informations existantes sont inadéquates, la distance de vol peut devoir être déterminée par la méthode de marquage-lâchage-recapture.

Les critères supplémentaires sont les suivants:

- (c) Indices sporozoïtaires. Le pourcentage d'anophèles piquant l'homme avec des sporozoïtes dans leur glandes salivaires doit être suffisamment élevé pour permettre qu'une réduction provoquée par le vaccin soit détectable.
- (d) Contact homme-vecteur. Certains vecteurs viennent en contact avec l'homme surtout dans les endroits éloignés des communautés, par exemple les forêts et les lieux de travail. Les essais de vaccin bloquant la transmission seront plus faciles à interpréter dans les situations où le contact avec le vecteur est étroitement limité aux endroits où dorment les communautés;
- (e) Taille relativement faible des unités de population sélectionnables pour constituer les deux groupes (pour économiser les ressources)

## 2. Information générale nécessaire (ou souhaitable)

Une information générale est nécessaire pour: (a) vérifier que les critères de sélection ont été satisfaits; (b) établir plus complètement le protocole de l'étude (par exemple la taille de l'échantillon, le calendrier de la vaccination et des enquêtes en fonction de la transmission, la logistique pour la détection des cas et les enquêtes). Dans la mesure du possible, l'information générale nécessaire devrait être obtenue à partir des données existantes, qui doivent être rassemblées et passées en revue. Si des informations importantes manquent, la collecte de nouvelles données peut être nécessaire. L'information générale est distincte des données de base *sensu stricto* (c'est à dire les données prévacinales qui seront incluses dans l'estimation de l'efficacité du vaccin), tel que cela peut être recommandé pour l'évaluation de vaccins bloquant la transmission. L'information générale

est toujours nécessaire, que des données de base *senso stricto* soient collectées ou non, et elle est requise avant d'entreprendre la collecte de données de base.

## **2.1 Les cartes et la démographie**

La cartographie des zones d'études et le recensement complet des groupes cibles dans la population doivent être effectués (Smith & Morrow, 1996). Le recensement donne les dénominateurs nécessaires pour le calcul des taux d'infection, de morbidité et de mortalité (il devra être mis à jour régulièrement pendant l'étude). Les données sur les migrations sont nécessaires pour estimer: a) la part probable des perdus de vue pendant le suivi, cette part étant utilisée pour ajuster la taille de l'échantillon; b) le taux de contamination entre les unités de transmission lors d'un essai d'un vaccin bloquant la transmission. Les données sur les activités et les comportements peuvent aider à déterminer si les contacts homme-vecteur sont essentiellement limités aux lieux où dorment la communauté, ce qui est souhaitable pour les essais de vaccins bloquant la transmission.

Le taux de natalité et la courbe de survie infantile (par exemple par mois d'âge) sont importants si l'âge de la vaccination doit être fixé en fonction du calendrier du programme élargi de vaccination. Le taux de mortalité spécifique selon l'âge (toutes causes confondues) est important s'il doit constituer l'indicateur principal d'efficacité.

## **2.2 Le paludisme dans la population humaine**

L'élément le plus important parmi toutes les informations générales est l'incidence attendue de l'indicateur principal d'efficacité. Sa connaissance est cruciale pour l'adoption finale du site de l'essai et pour le calcul de la taille de l'échantillon. D'autres données paludométriques (taux d'infection, de morbidité, de paludisme grave et de mortalité spécifique; prévalence et densité de la parasitémie) seront aussi utiles. L'analyse des données paludométriques en fonction de la saison permettra d'identifier la saisonnalité de la transmission, qui est susceptible d'affecter le calendrier de la vaccination et des enquêtes. L'analyse en fonction de l'âge, du sexe et -éventuellement- de l'activité, peut aider à déterminer si les contacts homme-vecteur sont essentiellement limités aux lieux où dorment la communauté, ce qui est souhaitable pour les essais de vaccins bloquant la transmission.

## **2.3 Parasites et anticorps**

### **(a) Sensibilité des parasites du paludisme aux médicaments**

Cette information sera nécessaire pour choisir les schémas chimiothérapeutiques permettant de supprimer la parasitémie (pour mesurer l'incidence de l'infection) et pour traiter le paludisme dans la zone d'étude.

(b) Les réponses immunologiques induites par l'infection naturelle, chez des sujets de groupes d'âge différents, vis à vis des antigènes entrant dans la composition du vaccin (ceci est nécessaire pour mesurer l'immunogénicité du vaccin).

(c) La diversité des antigènes, particulièrement ceux représentés dans le vaccin, qui sont retrouvés chez les parasites du paludisme de la zone d'étude (non indispensable, mais souhaitable).

## 2.4 Entomologie

Des données entomologiques sont utiles pour tous les essais vaccinaux et sont indispensables pour les essais de vaccins bloquant la transmission. Le taux d'inoculation entomologique devrait être utile pour tous les essais. Il fournit une estimation indépendante de l'infection d'épreuve et de la saisonnalité de la transmission (qui peut influencer le calendrier de la vaccination et des enquêtes). Pour les essais de vaccins bloquant la transmission, en plus du taux d'inoculation et des informations précédemment mentionnées comme critères de sélection (voir plus haut, E 1.2.2), il est nécessaire de connaître les espèces vectrices avec certitude et précision.

## 2.5 Activités de lutte antipaludique

### (a) Modalités de consommation des médicaments antipaludiques

Les sources des médicaments antipaludiques dans la zone d'étude devraient être identifiées et des enquêtes menées sur les modalités de consommation de ces médicaments (y compris certains antibiotiques, la tétracycline et le cotrimoxazole par exemple) par les personnes des groupes d'âges devant être inclus dans l'essai. Les sujets ou leurs parents doivent être interrogés sur les types d'actions qu'ils entreprennent et les lieux où ils obtiennent un traitement quand eux-mêmes ou leurs enfants sont malades. Il sera utile de compléter cette information par des prélèvements d'urine randomisés (OMS, 1991b)

### (b) Protection contre les piqûres de moustiques et lutte antivectorielle

Utilisation de moustiquaires (imprégnées ou non) et d'autres mesures de protection individuelle. Pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides ou autres méthodes de lutte antivectorielle, publiques ou privées.

## 2.6 Services de santé

La couverture et la qualité: (a) des services impliqués dans le diagnostic et le traitement du paludisme (cas simples et cas graves ou compliqués); (b) du PEV et des programmes de santé maternelle et infantile (si les nourrissons sont le groupe cible).

## 2.7 Autres informations utiles

- (a) La prévalence des facteurs génétiques qui affectent les réponses de l'hôte à *P. falciparum*, en particulier l'hémoglobine S, les thalassémies, l'ovalocytose et le déficit en G-6-PD.
- (b) La prévalence d'autres maladies qui pourraient altérer les réponses au paludisme ou aux vaccins.

## **E. METHODES DE MESURE, EXECUTION ET ANALYSE**

### **1. Méthodes de collecte des données et de mesure**

Les aspects suivants des mesures nécessitent une revue critique pendant la phase préparatoire d'un essai: la standardisation de toutes les procédures de terrain, de laboratoire et cliniques, y compris la définition de procédures opérationnelles standards (POS) et de valeurs normales; les modalités du contrôle de qualité pendant l'essai; la reproductibilité des mesures faites par les enquêteurs de terrain (variations chez un même enquêteur et entre enquêteurs différents; variations en fonction du temps); la comparabilité des procédures et des méthodes avec celles d'autres études; la sensibilité et la spécificité des méthodes diagnostiques; le niveau de précision requis pour chaque mesure de l'essai (pas nécessairement le plus élevé possible); la limitation du nombre de prélèvements (notamment pour les prélèvements sanguins); les dispositions pour la collecte, le transport et la conservation des prélèvements; les procédures de collecte et de validation des données et d'analyse des résultats. Toutes les procédures devraient satisfaire aux recommandations de l'OMS mentionnées dans les "WHO Guidelines for Good Clinical Practice" (OMS, 1995b).

#### **1.1 Parasitémie**

La parasitémie est une composante de plusieurs indicateurs d'efficacité, parmi lesquels l'incidence de l'infection et de la maladie, la prévalence et la densité de l'infection et le seuil de densité parasitaire. La méthode de choix actuelle pour détecter les infections palustres est l'examen microscopique de la goutte épaisse, associée ou non à l'examen du frottis sanguin. La sensibilité de l'examen microscopique dépend du volume de sang examiné, d'où la préférence pour l'utilisation de la goutte épaisse. L'examen de 100 ou 200 champs microscopiques est le substitut le plus souvent utilisé pour l'examen d'un volume standard de sang (environ 0.25 et 0.5 µl). Seule une règle fixe pour l'arrêt de l'examen (par exemple examiner un nombre fixe de champs, que des parasites soient ou non trouvés en cours d'examen) permet une estimation fiable des parasitémies. Les règles d'arrêt flexibles sous-estimeront la prévalence des espèces et des formes parasitaires les moins fréquentes (par exemple les gamétocytes). Les mesures de densité parasitaire couramment acceptées qui permettent une bonne discrimination des fortes parasitémies sont soit le comptage des parasites par rapport aux globules blancs (GB) sur la goutte épaisse, soit le comptage des parasites par rapport aux globules rouges (GR) sur le frottis sanguin. Pour transformer le rapport parasites/GB en un nombre de parasites par volume de sang, il est habituel d'attribuer une valeur fixe au nombre de globules blancs dans la population d'étude. La densité parasitaire est mesurée avec davantage de précision en combinant chaque compte parasitaire, effectué par rapport aux GB ou aux GR, avec les numérations cellulaires correspondantes (GB ou GR). Une méthode alternative pour mesurer la densité parasitaire est de compter les parasites par champ microscopique (Greenwood & Armstrong, 1991). Malgré les efforts pour standardiser toutes les procédures impliquées, leur performance varie souvent d'un investigateur à l'autre, et aussi dans le temps pour un même investigateur. Cette variation doit être prise en compte dans l'établissement du protocole de l'étude.

Les procédures suivantes sont considérées comme essentielles dans tous les cas où la parasitémie est utilisée d'une façon ou d'une autre pour estimer l'efficacité d'un vaccin antipaludique: a) standardisation des procédures de laboratoire dans un essai et, autant que possible, entre des essais différents ; b) duplication des gouttes épaisses et frottis sanguins; (c) lecture des lames en "aveugle" (le microscopiste ne doit pas savoir si une lame est celle d'un sujet vacciné ou non vacciné,

ou d'une personne fébrile ou non fébrile; d) conservation des lames pour des contrôles ultérieurs; e) contrôle de qualité par un ré-examen indépendant en "aveugle" d'un échantillon codé de lames.

L'inclusion possible de techniques de diagnostic plus récentes comme le QBC et les sondes d'ADN ou d'ARN, éventuellement la PCR et les tests de détection d'antigènes, devraient aussi être considérés (OMS, 1996c; Trigg, 1997). Bien qu'elles ne peuvent pas actuellement remplacer l'examen microscopique, elles peuvent devenir des compléments précieux, permettant une évaluation rapide, objective et spécifique d'un grand nombre d'échantillons sanguins. Leur inclusion dans les essais vaccinaux (par exemple sur la base d'un échantillon) aidera à déterminer leur place future.

## **1.2 Incidence de l'infection chez l'homme**

Pour déterminer l'incidence des nouvelles infections à *P. falciparum* chez les sujets d'un essai, il est normalement recommandé de supprimer la parasitémie chez tous les sujets pour lesquels cet indicateur doit être mesuré, ceci en utilisant un médicament schizonticide efficace et sans danger (WHO, 1994) qui sera administré après la dernière injection du vaccin ou du placebo. Pour éviter une interférence possible entre le traitement et la vaccination (voir plus loin, E2.3(c)), il est préférable d'administrer le traitement deux semaines après la dernière injection du vaccin ou du placebo. Les sujets de cette cohorte devraient être prélevés à intervalles réguliers, peut-être une fois par semaine à une fois par mois en fonction du niveau de transmission du paludisme, et les lames examinées pour la recherche des formes asexuées et des gamétocytes du parasite. De plus, un système de surveillance efficace (utilisant à la fois une détection active et passive des cas) devrait être mis en place pour enregistrer les cas de maladie (et la consommation d'antipaludiques) dans la cohorte. Les cas d'infection détectés de cette façon entre les enquêtes seront ajoutés à ceux détectés lors des enquêtes. Dans ces conditions, il sera possible de déterminer l'incidence des nouveaux cas d'infection dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo pendant une période définie.

Les cas d'infection détectés pendant ou entre les enquêtes seront soustraits du dénominateur (personne/temps à risque); en cas de négativité lors d'une ou plusieurs enquêtes ultérieures, ils pourront être réintroduits dans le dénominateur (les règles exactes doivent être précisées dans le protocole des essais; le traitement des infections asymptomatiques détectées lors des enquêtes de cohorte n'est pas obligatoire). Les cas d'infections par d'autres espèces plasmodiales devront être enregistrés comme tels, ce qui permettra à l'analyse de tester si la vaccination contre *P. falciparum* a un effet sur l'incidence des parasitémies patentées des autres espèces plasmodiales.

Comme le traitement peut interférer avec la mesure de l'infection (et les réponses immunes) et qu'un schizonticide efficace et totalement sûr peut ne pas être disponible, il serait préférable de mesurer l'incidence de l'infection sans supprimer la parasitémie existante par un traitement initial. Ceci peut devenir possible avec l'avènement de méthodes modernes de caractérisation des isolats.

## **1.3 Incidence de la maladie**

### *1.3.1 Détection des cas*

Les épisodes cliniques peuvent être dépistés par détection active des cas (DAC) ou par détection passive (DPC). La DAC peut être plus ou moins active et la DPC peut être plus ou moins accessible à la population d'étude. Les différences dans la méthode de détection affecteront sa

sensibilité, donc la puissance de l'essai. De plus, il est probable que les différences dans la méthode de détection affecteront différemment la détection des divers types d'épisodes, au moins dans les zones de transmission intense (d'où une forte immunité). En Papouasie Nouvelle Guinée, les cas détectés par DPC avaient des températures et des densités parasitaires plus élevées que les cas détectés par DAC (Cox *et al.*, 1994). Au Sénégal, la majorité des cas recrutés par une DAC intensive (quotidienne) étaient spontanément résolutifs en 24 à 48 heures et donc peu susceptibles d'être détectés par DPC (Trape & Rogier, 1995). Ainsi, il existe un spectre de sévérité même parmi le paludisme non grave et l'efficacité d'un vaccin donné peut varier à l'intérieur de ce spectre.

La décision d'utiliser la DAC, la DPC ou les deux dans un essai donné devrait être influencée par la proportion de cas qui pourrait être détectée par la DPC. Si cette proportion est élevée, il peut alors être suffisant d'utiliser la DPC; si cette proportion est faible, avec la plupart des cas traités à domicile ou non traités, il pourrait être dangereux de compter sur la seule DPC.

### 1.3.2 Morbidité attribuable au paludisme

Le diagnostic du paludisme clinique repose une suspicion clinique avec présence d'une parasitémie. Dans les zones de faible transmission (et donc de faible immunité), les parasitémies asymptomatiques sont rares et négligeables. Toutefois, dans les zones de forte transmission (et donc de forte immunité), elles sont fréquentes et doivent être prises en compte pour la définition des cas lors des essais vaccinaux. Même dans les zones de transmission intermédiaire (environ une inoculation par personne par an) la proportion de parasitémies asymptomatiques peut être importante (Elhassan *et al.*, 1995). Une définition appropriée des cas est une définition qui a une grande spécificité (elle inclut peu de cas qui sont dus à des maladies autres que le paludisme mais qui présentent une parasitémie intercurrente) et une grande sensibilité (peu de vrais cas de paludisme sont omis). La spécificité de la définition des cas est particulièrement importante car l'efficacité du vaccin sera sous-estimée si des cas de maladie autre que le paludisme sont inclus. D'une façon générale, on pourrait recommander aux investigateurs d'avoir pour objectif une spécificité d'au moins 80%.

La détermination de la spécificité et de la sensibilité de la définition des cas nécessite une comparaison entre les sujets cliniquement suspects et les témoins dans la communauté en termes de prévalence et/ou de densité parasitaire.

#### (1) Identification des cas cliniquement suspects

Une morbidité significativement associée au paludisme a été mise en évidence dans les situations suivantes: (a) température axillaire  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  lors de la détection des cas; (b) température axillaire  $< 37,5^{\circ}\text{C}$  lors de la détection des cas, mais notion de fièvre dans les 24 h précédentes; (c) notion de maladie avec des signes autres que la fièvre lors de la détection des cas, mais ne répondant pas aux critères de (a) et (b) (Hurt *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1994 & 1995). Les investigateurs devraient donc choisir une définition des cas cliniquement suspects parmi les trois suivantes: (a); (a) ou (b); (a), (b) ou (c). Les critères appropriés peuvent dépendre du niveau d'endémicité du paludisme, du système de détection des cas (DAC ou DPC) et de l'âge des participants à l'essai. Quand les épisodes qui satisfont aux points d'entrée (b) ou (c) sont inclus, le point d'entrée particulier qui a été utilisé doit être enregistré séparément pour chaque épisode.

(2) Identification des cas témoins dans la communauté

La source la plus commode de cas témoins dans la communauté sera les enquêtes parasitologiques, celles-ci étant habituellement une composante de tous les essais de terrain. Les témoins devraient être inclus sans tenir compte des symptômes ou de la parasitémie au moment des enquêtes (protocole inclusif selon la terminologie de Rodrigues & Kirkwood, 1990). Une stratification selon l'âge, le lieu de résidence ou la période de temps peut être nécessaire dans la comparaison entre le statut parasitologique des cas cliniquement suspects et celui des témoins.

(3) Déterminer et évaluer les définitions de cas

Un des groupes de critères d'entrée proposés ci-dessus (en 1) sert à définir les cas cliniquement suspects. Dans les zones où l'endémicité palustre est faible ou modérée, une définition de cas qui associe une suspicion clinique et une parasitémie sera appropriée. Dans les zones de forte endémicité, la spécificité  $S$  de cette définition des cas est probablement trop faible pour être acceptable et une autre définition est appropriée: elle associe suspicion clinique et forte parasitémie.

La spécificité  $S$  de la définition des cas qui associe suspicion clinique et existence d'une parasitémie dépend du risque relatif  $R$  d'un individu parasité et d'un individu non parasité de satisfaire aux critères d'inclusion. En l'absence de stratification,  $R$  est estimé par:

$$R = p_f(1 - p_c) / [p_c(1 - p_f)];$$

où  $p_f$  est la prévalence du parasite chez les cliniquement suspects et  $p_c$  est celle chez les témoins. La fraction attribuable au paludisme parmi les cas infectés,  $\lambda_i$ , est alors estimée par:

$$\lambda_i = (R - 1) / R;$$

La spécificité d'une telle définition est estimée par:

$$S = (1 - p_f) / (1 - \lambda_i p_f)$$

Dans les zones de forte endémicité, la valeur de  $S$  peut être trop faible pour être acceptable (<0,8) et/ou l'estimation de  $\lambda_i$  peut être proche de 0 ou négative (Smith *et al.*, 1994). Une définition de cas plus spécifique sera obtenue en utilisant un seuil de densité parasitaire, c'est à dire que seuls les suspects cliniques ayant une forte densité parasitaire seront inclus. Toutefois, si le seuil choisi est trop élevé, la perte de sensibilité (la diminution du nombre de cas) va réduire la puissance de l'étude pour détecter les effets réels. Les méthodes statistiques pour estimer les spécificités et les sensibilités de différents seuils ont été décrites par Smith *et al.* (1994) et Armstrong Schellenberg *et al.* (1994). Ces méthodes fournissent aussi des estimations de la fraction attribuable au paludisme ( $\lambda$ ).

### 1.3.3 *Recommandations pratiques*

Sauf pour les études de vaccins anti-toxiques, la définition des cas de paludisme clinique pour l'analyse principale d'efficacité du vaccin devrait être pré-établie avant l'ouverture du code, de façon à ce que le choix entre plusieurs définitions possibles ne soit pas influencé par la connaissance des effets du vaccin. Ceci devrait être fait en utilisant un point d'entrée unique et en appliquant les

procédures décrites plus haut en 1.3.2. soit aux données de bases sur la zone d'étude, soit aux données collectées pendant l'essai vaccinal. Qu'ils entrent ou non dans la définition utilisée pour l'analyse principale, tous les malades cliniquement suspects de paludisme devraient être traités selon les recommandations générales qui s'appliquent localement.

L'analyse principale de l'efficacité du vaccin sur l'incidence du paludisme clinique devrait prendre en compte uniquement le premier épisode qui répond à la définition principale des cas chez chaque participant de l'essai. Les analyses secondaires peuvent considérer plusieurs définitions des cas en utilisant des points d'entrée ou des seuils de parasitémie différents.

L'analyse principale de l'effet antitoxique d'un vaccin consistera à examiner si la relation entre le risque de devenir cliniquement suspect et la densité parasitaire est la même dans le groupe vaccin et dans le groupe placebo.

Lors d'analyses complémentaires, les investigateurs peuvent souhaiter prendre en compte des épisodes multiples survenus chez un même participant à l'essai. Des épisodes répétés sur une courte période de temps doivent être exclus de telles analyses car ils traduisent probablement des échecs thérapeutiques. Une convention acceptable serait d'exclure les épisodes répétés survenus dans un délai de moins de quatre semaines. Les études qui prennent en compte les épisodes multiples chez un même individu devraient aussi tenir compte des dépendances statistiques possibles entre des épisodes répétés en utilisant des méthodes d'analyse appropriées.

Sans diagnostiquer les accès individuels, le nombre total d'épisodes attribuables au paludisme peut être estimé par  $N\lambda_i$  (où  $N$  est le total des cliniquement suspects présentant des parasites et  $\lambda_i$  est estimé comme décrit plus haut au paragraphe 1.3.2). D'autres analyses secondaires pourraient utiliser cette méthode pour considérer l'impact global du vaccin sur les taux de morbidité attribuables au paludisme. Les estimations de  $\lambda_i$  pour de telles analyses devraient être faites séparément pour ceux qui ont reçu le placebo et ceux qui ont reçu le vaccin, car la vaccination peut modifier la relation entre la densité parasitaire et le risque de morbidité.

## **1.4 Incidence du paludisme grave**

### *1.4.1 Détection des cas*

Etant donné l'incertitude du diagnostic par autopsie verbale de la mortalité palustre, l'utilisation du paludisme grave constitue une alternative possible pour mesurer l'efficacité d'un vaccin vis à vis des formes cliniques du paludisme susceptibles d'entraîner la mort en l'absence d'un second niveau efficace de soins de santé. Les cas graves -potentiellement mortels- de paludisme ne peuvent pas être détectés d'une façon réaliste par une détection active des cas dans la communauté. Une détection passive lors de l'admission à l'hôpital est donc la meilleure alternative et l'existence de moyens complémentaires pour le diagnostic permet des définitions de cas plus précises. Le paludisme grave est un événement rare par rapport à l'incidence de l'infection et des cas cliniques simples dans une communauté. Néanmoins, dans de nombreuses zones rurales en Afrique où un second niveau d'hôpitaux de secteur est accessible, un grand nombre de cas de paludisme grave nécessitant une prise en charge adaptée sont admis à l'hôpital chaque année (entre 1 et 3% de l'ensemble des enfants âgés de 1 mois à 10 ans).

La surveillance au niveau pédiatrique hospitalier doit être couplée avec un suivi démographique de la population d'étude pour permettre de définir en personnes-années l'exposition au risque et mesurer l'incidence vraie (en excluant les ré-admissions à l'hôpital) dans les cohortes de sujets vaccinés et placebo. Un exemple portant sur des études du paludisme grave à Kilifi sur la côte kenyane est décrit par Snow *et al.*, 1994a.

Pour les essais contrôlés avec randomisation individuelle, l'égalité d'accès à l'hôpital entre le groupe vaccin et le groupe placebo découle de la randomisation à l'intérieur des concessions ou des villages. Les essais contrôlés avec randomisation des communautés (vaccins bloquant la transmission) nécessiteront des données pré-intervention détaillées et la définition au niveau communautaire de taux de maladie avant et après l'intervention afin d'étudier les variations des taux, ainsi que cela a été décrit récemment pour des essais de moustiquaires imprégnées d'insecticides (Nevill *et al.*, 1996).

En règle générale, on devrait choisir un hôpital de secteur fréquenté par une population principalement rurale. Le choix de l'hôpital dépendra de la fréquence des cas dans des communautés de recrutement bien définies autour de l'hôpital qui sont choisies pour participer à l'essai vaccinal. Inversement, le choix d'une communauté pour un essai vaccinal devrait être guidé par un examen soigneux des données sur les admissions pédiatriques en fonction du lieu de résidence des malades avant le début de l'essai. Il est clair que le recours à un hôpital de secteur lors d'une maladie potentiellement mortelle dépendra de la facilité d'accès à cet hôpital. En général, plus l'hôpital ou les moyens de transport pour s'y rendre sont éloignés, plus la sensibilité de la détection des cas est faible (Snow *et al.*, 1994b).

Le plus souvent, diagnostics cliniques, soins et informatique ont besoin d'être considérablement améliorés dans les services de pédiatrie qui sont normalement surchargés de malades et dont le personnel est très occupé. Pour chaque admission pédiatrique, il faut: relever des données démographiques détaillées (en particulier pour situer le malade par rapport à la liste des personnes recrutées pour l'essai qui a été basée sur la population générale); recueillir l'histoire clinique complète de la maladie auprès de la personne qui a la garde du malade; faire un prélèvement sanguin initial pour rechercher le paludisme et doser l'hématocrite; pratiquer un examen clinique détaillé selon un protocole clinique pré-établi. Pendant le séjour de l'enfant dans le service de pédiatrie, d'autres examens seront nécessaires à la fois pour améliorer la prise en charge clinique et apporter d'autres éléments pour le diagnostic; ils devront être reportés dans le dossier de l'enfant. Une couverture clinique 24 heures par jour et 7 jours par semaine est nécessaire pour que ce système de surveillance soit efficace. De même que pour la surveillance des autres résultats de l'étude, les médecins traitants ne devraient pas être au courant du statut de l'enfant dans l'essai.

#### 1.4.2 Définition des cas

Les cas et leur statut clinique devront être définis à l'admission car ils changeront ensuite avec une prise en charge appropriée. Plusieurs critères de gravité clinique du paludisme peuvent être utilisés. Le niveau le plus simple est celui de tout enfant hospitalisé avec pour motif principal d'admission un paludisme à *P. falciparum*. Par définition, ces malades ne sont pas considérés par les infirmiers des consultations externes comme répondant à leurs critères subjectifs de cas de paludisme devant être traités en ambulatoire; ils nécessitent une prise en charge plus intensive. Cependant, cette définition inclura certains patients hospitalisés pour des raisons "sociales", par exemple ceux qui arrivent la nuit et qui ont des difficultés pour regagner leur domicile. Des définitions

plus strictes, principalement basées sur les recommandations de l'OMS pour le paludisme grave (OMS, 1990), ont été utilisées dans d'autres études. Ces recommandations ont été formulées à partir de la grande expérience clinique acquise avec des adultes thaïlandais et une définition plus simple a été ensuite développée pour les enfants africains (Marsh *et al.*, 1995). De plus, le spectre clinique du paludisme grave s'exprime différemment selon les conditions épidémiologiques, la contribution relative d'autres pathologies particulières étant dépendante de la répartition par âge de la maladie dans la communauté (Snow *et al.*, 1994c).

La majorité des présentations de paludisme grave à *P. falciparum* dans les hôpitaux de secteurs africains inclura un ou plusieurs des critères indiqués dans le Tableau 6. Ces critères ont été disposés par ordre de gravité pronostique croissante après diagnostic lors de l'admission.

Le Tableau 6 indique aussi les critères utilisés pour définir chaque syndrome lors des études sur l'épidémiologie et le contrôle du paludisme grave à l'hôpital du district de Kilifi sur la côte kenyane.

**Tableau 6. Critères diagnostiques du paludisme grave**

- Convulsions multiples (au moins deux convulsions généralisées pendant les 24 heures qui ont précédé l'admission).
- Hyper-parasitémie (au moins 20% de globules rouges infectés par *P. falciparum*)
- Anémie palustre grave (taux d'hémoglobine inférieur à 5 g/dl, ou hématocrite inférieur à 15%, associé à une parasitémie périphérique supérieure ou égale à 10,000/ $\mu$ l)
- Prostration (impossibilité de s'asseoir sans l'aide d'une tierce personne ou de boire)
- Détresse respiratoire (respiration profonde (acidose ou respiration de Kussmaul)).
- Paludisme cérébral (impossibilité de localiser des stimulations douloureuses, mesurée une heure après une convulsion ou l'administration d'un anticonvulsivant et après correction de l'hypoglycémie.

Des critères stricts sont nécessaires pour standardiser les définitions cliniques. La formation du personnel doit être encouragée pour réduire les différences entre observateurs et entre sites d'études pour la définition de la détresse respiratoire, du coma et de la prostration. Le choix des syndromes de paludisme grave reposera sur l'évaluation du spectre clinique de la maladie dans la population lors d'une surveillance clinique avant l'intervention.

### **1.5 Détection et investigation des décès**

La détection et l'investigation de la totalité des décès est nécessaire lors de tout essai vaccinal, même si la mortalité n'est pas l'indicateur principal d'efficacité et même si la taille de l'échantillon apparaît insuffisante pour tester l'efficacité du vaccin sur la mortalité. La méthode la plus appropriée pour recenser la mortalité parmi les participants à l'essai sera déterminée par les conditions locales. Dans certaines situations, par exemple chez des migrants qui vont participer à un important projet industriel, tous les décès seront notifiés à la direction du projet ou au personnel médical; il existera ainsi un système de surveillance passive qui sera adéquat pour établir les taux de

mortalité. Pour d'autres communautés, notamment dans beaucoup de zones rurales en Afrique, un système plus actif de surveillance de la mortalité sera nécessaire. Il pourra être établi en installant un informateur dans chaque communauté de la zone d'étude, éventuellement un membre de la communauté, dont les responsabilités comprendront l'identification et la déclaration tous les cas de décès chez les participants de l'essai. Dans les régions où des examens post-mortem ne sont pas réalisables, des informations sur la cause du décès peuvent être obtenues par l'autopsie verbale, c'est-à-dire en interrogeant la famille proche de la personne décédée sur la maladie terminale et les circonstances de la mort. Si la mortalité palustre mesurée par autopsie verbale est utilisée comme un indicateur d'efficacité du vaccin, il est essentiel que les critères utilisés pour attribuer la mort au paludisme soient clairement définis avant le début de l'essai et soient respectés par la suite. L'autopsie verbale est difficile à standardiser et à valider, et l'estimation -nécessairement indirecte- de sa sensibilité et de sa spécificité est problématique. Ces difficultés peuvent être plus importantes avec le paludisme qu'avec certaines autres causes de décès, par exemple la rougeole (Snow *et al.*, 1992; Alonso *et al.*, 1987; Todd *et al.*, 1994). Si la mortalité est retenue comme indicateur principal de l'efficacité d'un essai de vaccin antipaludique, il est préférable de choisir la mortalité globale (toutes causes confondues) tandis que la mortalité spécifique (ainsi qu'elle est mesurée par l'autopsie verbale) pourrait être un objectif secondaire.

### **1.6 Infectivité pour le vecteur des personnes infectées**

Le décompte des gamétocytes devrait être fait de façon systématique. Il s'agit d'une mesure indirecte de l'infectivité d'un sujet pour les vecteurs. Une mesure plus directe de l'infectivité peut être obtenue par repas sur membrane de moustiques d'élevage en utilisant du sang frais de personnes infectées. C'est une méthode complexe, qui doit probablement être réservée aux essais de vaccins bloquant la transmission. Elle soulève des problèmes particuliers d'échantillonnage qui ne sont pas abordés ici.

### **1.7 Le comportement de l'homme**

Les aspects suivants du comportement de l'homme influencent probablement les essais vaccinaux: l'utilisation d'antipaludiques (y compris l'itinéraire thérapeutique et l'automédication), l'utilisation de moyens de protection individuelle (par exemple les moustiquaires), l'utilisation domestique d'insecticides, la profession, les migrations (en particulier les déplacements entre des communautés vaccinées et non vaccinées lors d'un essai de vaccin bloquant la transmission). L'information peut être obtenue par l'interrogatoire qui peut être complété par l'observation directe (par exemple, celle des médicaments antipaludiques, des moustiquaires ou des insecticides disponibles dans les domiciles), par des enquêtes auprès des fournisseurs de médicaments et par des analyses d'urine randomisées (OMS, 1991b). L'information peut être collectée soit dans un échantillon de la population, afin de caractériser une situation ou les communautés qui la composent, soit chez tous les sujets de l'étude, afin de classer les individus et de permettre ainsi une analyse stratifiée.

## **1.8 Taux d'infectivité et taux d'inoculation vectoriel**

### *1.8.1 Essais de vaccins bloquant la transmission*

La préférence devrait être donnée aux anophèles piquant l'homme capturés dans un nombre minimum de deux sites dans chaque unité de transmission. Les erreurs d'échantillonnage seront réduites en utilisant des sites de capture multiples dans chaque unité de transmission. Les sites et les périodes de captures devraient correspondre à ceux de l'activité naturelle de piqûre. Dans la mesure du possible, afin de prendre en compte les variations journalières de l'activité des moustiques, plusieurs nuits consécutives devraient être programmées chaque mois et les captures devraient être faites simultanément dans toutes les unités de transmission.

La présence de sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique peut être mesurée par la microscopie ou par des anticorps monoclonaux spécifiques de stade dans un test ELISA. Du fait que les méthodes immunologiques détectent aussi bien des antigènes non associés que des sporozoïtes entiers, les faux positifs seront réduits en testant seulement la partie antérieure du thorax et la tête des moustiques capturés. Outre la rapidité, les méthodes immunologiques ont l'avantage de pouvoir être utilisées pour estimer la charge en sporozoïtes et identifier les espèces plasmodiales. De nouvelles méthodes de détection du parasite chez le moustique sont en cours de développement. Elles utilisent des produits d'expression de l'ADN ou de l'ARN qui sont spécifiques de stade et elles pourraient se montrer extrêmement utiles pour analyser de grandes quantités de moustiques infectés. La mesure de l'infection par des oocystes peut être faite par dissection. Pour des raisons d'efficacité pratique, il est préférable de rechercher le parasite uniquement chez des anophèles pares.

Il existe une inquiétude en ce qui concerne le risque de paludisme associé aux captures sur appâts humains (habituellement les même personnes sont captureurs et appâts). Cependant, de telles captures reflètent probablement le comportement et la densité naturels de piqûres beaucoup mieux que toute autre méthode (voir ci-dessous) et sont donc recommandées pour les essais de vaccin bloquant la transmission. Les captureurs-appâts devraient de préférence être des adultes locaux, présumés immuns. Comme leur immunité est seulement présumée, ils devraient recevoir une chimioprophylaxie et être l'objet d'une surveillance clinique étroite, avec traitement rapide en cas de maladie. Dans les zones où la chimiorésistance complique la prophylaxie et le traitement, ainsi que dans les zones où des adultes captureurs-appâts seraient présumés avoir une immunité faible ou inexistante, d'autres méthodes de capture peuvent être envisagées, même pour un essai de vaccin bloquant la transmission. Les méthodes de capture alternatives comprennent: la capture de la faune résiduelle intra-domiciliaire combinée à l'analyse des repas de sang, les pièges lumineux CDC et l'utilisation d'une double moustiquaire qui protège l'appât.

### *1.8.2 Essais de vaccins pré-erythrocytaire, anti-stade sanguin et antitoxique*

La mesure de l'indice sporozoïtique et du taux d'inoculation, bien que non indispensable, est utile en tant qu'estimation indépendante de l'infection d'épreuve. Les méthodes de mesure sont les même que celles citées plus haut, mais l'effort d'échantillonnage sera plus faible, à la fois dans le temps et dans l'espace, et la préférence pour des captures sur appâts humains ne sera pas aussi forte.

## 1.9 Réponses immunes

Les types de réponses immunes qu'il est souhaitable de mesurer ont été considérés plus haut. Les méthodes à utiliser sortent du cadre de ce document. Elles seront sélectionnées sur la base de la composition du vaccin et de la littérature appropriée, ainsi qu'au travers de la consultation d'experts en immunologie du paludisme. Habituellement, les réponses immunes seront mesurées seulement dans un échantillon de population, de façon longitudinale et à des périodes désignées, par exemple immédiatement avant le début de la vaccination, juste après la dernière injection de vaccin, vers la fin de la principale saison de transmission et à la fin de l'essai. Pour étudier la corrélation entre la réponse immune et la protection (voir paragraphe C. 1.2.2) il peut être nécessaire soit de mesurer la réponse immune au vaccin chez tous les sujets, soit de collecter les serums de tous les sujets après la dernière dose de vaccin mais de les analyser par la suite sur une base cas-contrôle.

### 1.10 Effets secondaires

Les effets secondaires doivent être évalués à toutes les phases des essais vaccinaux et cette évaluation devrait toujours être basée sur une comparaison entre les sujets vaccinés et les témoins. La plupart des informations sur les effets secondaires immédiats, les réactions locales, etc., auront été collectées pendant les phases I et II des essais. Il peut ne pas être pratique de réaliser des observations détaillées sur les effets secondaires lors de la phase III car les effectifs sont trop importants. Les essais de phase III devraient plutôt être ciblés sur la détection d'événements relativement rares, par exemple la survenue de crises convulsives après la vaccination. Les sujets vaccinés et les témoins (vaccinés avec un placebo) devraient être surveillés immédiatement après la vaccination pour identifier des réactions aiguës. Après quoi, la détection des effets secondaires peut être faite plus facilement en plaçant dans chaque communauté un enquêteur du projet. Les infections antérieures ou concomitantes à *P. falciparum* ou à *P. vivax* peuvent augmenter le risque et la sévérité des effets secondaires. Ainsi les essais initiaux dans des pays non endémiques peuvent ne pas apporter une prédiction adéquate. Une toxicité retardée, y compris des phénomènes immunopathologiques, peut ne pas être apparente pendant de nombreux mois et la surveillance des effets secondaires doit continuer après la période de protection du vaccin. Tant la recherche de cas que les enquêtes de population devraient être utilisées. La possibilité d'une augmentation de la maladie devrait être considérée. Ceci a constitué une inquiétude réelle pendant les essais de Gambie (D'Alessandro *et al.*, 1995) et de Thaïlande (Nosten *et al.*, 1996) avec le vaccin SPf66, bien qu'en définitive une augmentation de la maladie n'ait pas été démontrée. Les vaccins antipaludiques pourraient augmenter l'incidence des seules formes graves ou de l'ensemble des formes de la maladie, et les vaccins bloquant la transmission pourraient augmenter la transmissibilité de la maladie. Les études doivent être conçues de façon à déceler précocement cette éventualité (par exemple en rapportant régulièrement tous les décès et/ou tous les cas graves de paludisme au comité de supervision). L'opportunité d'examens hématologiques, immunologiques et biochimiques devrait être évaluée sur la base des essais antérieurs. Un dosage extensif de la protéinurie peut permettre de détecter les manifestations débutantes d'une atteinte rénale immunopathologique. Les études qui nécessitent un prélèvement veineux devraient être effectuées uniquement dans un sous-échantillon de la population de l'essai.

### **1.11 Surveillance démographique**

En plus du suivi des décès et des mouvements de population (voir ci-dessus), il est souhaitable de relever les naissances, notamment si l'essai comporte un calendrier similaire au PEV.

### **1.12 Autres mesures de lutte antipaludique**

La surveillance des mesures individuelles a été mentionnée plus haut (voir 1.8). En outre, il est demandé de s'informer des activités et projets de lutte contre le paludisme des autorités nationales et locales et d'en entreprendre la surveillance.

### **1.13 Interférences possibles entre les mesures**

La possibilité d'interférence entre les mesures devrait être soigneusement considérée avant de décider de mesurer des indicateurs d'efficacité différents dans le même échantillon de population.

#### (1) Incidence de l'infection et incidence de la maladie

La mesure de l'incidence de l'infection par des enquêtes parasitologiques fréquentes, complétée par une détection intensive des cas (active ou passive) entre les enquêtes successives, permet probablement de détecter et de traiter très précocement les cas de maladie et de détecter un grand nombre d'épisodes cliniques qui guériraient spontanément. D'un autre côté, pour la mesure de l'incidence de la maladie, on peut ne pas nécessairement souhaiter inclure les formes cliniques les plus bénignes (ou les plus courtes), par exemple si on préfère prendre en compte les cas de maladie détectables par DPC (voir plus haut, E 1.3.1). Il est donc préférable, si les deux types d'efficacité (contre l'infection et contre la maladie) doivent être mesurés, de le faire dans des échantillons de population différents. Si cette procédure est trop coûteuse, il peut être préférable de mesurer seulement l'indicateur d'efficacité le plus approprié pour le type de vaccin qui est testé (l'infection pour les vaccins pré-érythrocytaire et ceux bloquant la transmission, la maladie pour les vaccins anti-stade sanguin et anti-toxique).

(2) Incidence des indicateurs d'efficacité précoces (infection et maladie) et des indicateurs d'efficacité tardifs (cas graves, décès).

L'interférence de la mesure d'un indicateur d'efficacité précoce avec la mesure d'un indicateur d'efficacité tardif a été démontrée par la mortalité plus faible qu'attendue - tant chez les sujets vaccinés que chez les témoins- qui a été observée lors de l'essai du vaccin SPF66 en Gambie où la détection active des cas était intense (MRC Laboratories, The Gambia, Annual Report 1995). Une observation similaire a été faite lors de l'essai de SPf66 en Tanzanie (Alonso *et al.*, 1994b). Pour cette raison, il est préférable, si les deux types d'efficacité (contre les indicateurs précoces et les indicateurs tardifs) doivent être mesurés, de le faire dans des échantillons de population distincts. Ceci n'empêche pas la surveillance des indicateurs de gravité, à but documentaire, dans l'échantillon utilisé pour mesurer l'efficacité contre un indicateur précoce.

### (3) Incidence du paludisme grave et de la mortalité

La mesure de l'incidence du paludisme grave et compliqué implique l'amélioration de sa détection et de sa prise en charge, ce qui peut réduire la mortalité. Cependant, comme la détection du paludisme grave et compliqué n'atteindra pas une couverture totale et que la mortalité indirectement due au paludisme -qui peut être très importante (voir plus haut)- ne sera pas détectée, il peut être recommandé de mesurer la mortalité globale (toutes causes) dans le même échantillon de population.

## 2. Exécution

### 2.1 *Le comité de supervision des données et de l'innocuité*

Un comité indépendant chargé du contrôle des données et de l'innocuité de l'essai -incluant notamment un moniteur clinique- devrait être désigné (voir Smith and Morrow, 1996). Il devrait s'agir d'un groupe indépendant capable d'attester que le protocole de l'essai a été convenablement suivi et que les procédures appropriées de contrôle de qualité ont été appliquées tout au long de l'essai. Ce comité devrait être mis en place avant le début de l'essai plutôt qu'après son démarrage, comme c'est souvent malheureusement le cas (il est aussi à noter que les essais où ceci n'a pas été fait ont souvent été ceux qui ont soulevé le plus de controverse).

### 2.2 *Périodes et calendrier de l'essai*

L'essai se déroulera en trois ou quatre périodes.

#### (a) Période préparatoire (environ un an)

Les activités consisteront: à collecter les informations générales (voir plus haut, D2); à finaliser la conception de l'étude, mettre en place les équipements nécessaires, recruter et former le personnel, tester et standardiser toutes les méthodes de terrain, de laboratoire et d'enregistrement des données; à préparer un plan d'analyse; à préparer la communauté à l'intervention.

#### (b) Période de collecte des données de base

Une période de collecte de données de base *sensu stricto* (il s'agit des données de base devant être utilisées dans l'estimation de l'efficacité du vaccin) peut être envisagée pour les essais de vaccin bloquant la transmission, car ils comparent les communautés plutôt que les individus (voir plus haut, C.2). Durée proposée: 1 an.

#### (c) Période d'intervention et d'évaluation

La durée de suivi nécessaire après l'achèvement du calendrier de vaccination dépendra de l'objectif principal de l'essai et de l'indicateur principal d'efficacité, du groupe cible et de la situation épidémiologique locale. Durée le plus souvent recommandée: 1 an.

(d) Période d'analyse finale

Cette période commence avec l'établissement définitif de la liste des données et l'ouverture du code. Elle inclut l'analyse finale, la production du rapport final et la soumission d'un manuscrit pour publication.

### **2.3 Préparation de la communauté**

Les buts de l'essai et les méthodes qui seront utilisées doivent être discutés avec les représentants des communautés où l'essai est envisagé. Celles qui seront éligibles pour l'essai devront être correctement informées des effets adverses et des bénéfiques possibles de la vaccination. Il doit être expliqué clairement que la participation à l'essai est volontaire et que ceux qui refusent d'y participer continueront de recevoir leurs vaccinations habituelles et ne seront l'objet d'aucune discrimination. Les modalités pour informer des résultats la communauté devront être convenues ensemble. Dans le cas d'un vaccin bloquant la transmission, la communauté devra être informée que les effets bénéfiques possibles du vaccin ne sont attendus que si une proportion importante de la population accepte de participer à l'essai.

### **2.4 Vaccination**

(a) Exclusions

Dans la mesure du possible, l'essai ne devrait exclure aucune personne qui serait susceptible d'être vaccinée si le vaccin venait à être introduit dans un programme de lutte. Cependant, il serait prudent d'exclure d'un premier essai vaccinal les personnes susceptibles de présenter des effets secondaires ou de développer des épisodes pathologiques qu'il serait difficile de distinguer de réactions adverses. En plus de celles qui refusent de participer à l'essai, il est fortement recommandé d'exclure les personnes présentant une affection aiguë sévère au moment de la vaccination. Il peut aussi être recommandé d'exclure les personnes présentant une maladie chronique grave, une malnutrition sévère, ou des antécédents de réactions allergiques graves. Lors de chaque essai les critères d'exclusion devraient être clairement énoncés. Dans un essai de vaccin bloquant la transmission une couverture importante est nécessaire. Si un nombre substantiel d'individus est exclu, on pourrait s'efforcer de les vacciner à une date ultérieure. Si la fraction exclue est importante, un essai de vaccin bloquant la transmission ne sera pas réalisable à cet endroit.

(b) Saison de la vaccination

Bien que probablement non applicable dans un programme de lutte, le choix de la saison de vaccination peut être pertinent pour les premiers essais de terrain. Ainsi, les populations qui résident dans des zones de transmission saisonnière pourraient recevoir leur dernière dose de vaccin en début de saison des pluies et les immigrants non immuns juste avant d'arriver en zone de forte transmission.

(c) Chimiothérapie associée

L'administration d'un schizonticide efficace avant la vaccination a été recommandée pour prévenir tout possible effet immuno-suppressif de l'infection palustre (OMS, 1986a, 1989, 1992). Cependant, un tel traitement systématique est improbable dans un programme de vaccination, surtout

qu'un schizonticide efficace, sans danger et peu coûteux peut ne pas être disponible (en raison des résistances médicamenteuses). Il peut donc être préférable d'éviter ce traitement systématique dans les essais de terrain. Il est recommandé d'étudier les effets de l'infection palustre -et de son traitement- sur l'immunogénicité du vaccin dans le cadre d'essais de Phase I (voir plus haut, B3).

(d) Couverture vaccinale

Dans un essai de vaccin bloquant la transmission qui compare des communautés vaccinées à des communautés témoins, une couverture vaccinale maximale est souhaitable. Dans les essais des vaccins pré-érythrocytaires et anti-stade sanguin qui comparent les individus à l'intérieur des communautés, un taux élevé de couverture pourrait réduire la transmission et donc la puissance de l'essai. Il peut être prudent de ne pas vacciner plus de 25% de la population d'une communauté (voir également A.3.3, paragraphe 2).

(e) Choix d'une intervention contrôlée

L'intervention contrôlée peut être un placebo. Le meilleur placebo est probablement une préparation qui contient tous les composants du vaccin à l'exception de(s) l'antigène(s). Le support et l'adjuvant du vaccin devraient donc être inclus dans le placebo. En principe, tous ces constituants ont passé des tests d'innocuité approfondis. Une fois qu'un vaccin d'un certain type (par exemple pré-érythrocytaire) a démontré une efficacité, il est probable, pour des raisons éthiques, qu'il soit alors demandé de tester les nouveaux vaccins de type similaire vis à vis de ce vaccin plutôt que vis à vis d'un placebo. Ceci augmentera la taille des échantillons nécessaires (voir A.2.1, dernier paragraphe). La décision devrait être pesée en tenant compte de la possibilité qu'une telle intervention contrôlée affecte la mesure des indicateurs d'efficacité de l'essai.

## **2.5 Dispositions prévues pour l'arrêt de l'essai**

Des dispositions devront être prévues pour arrêter la vaccination si elle provoque un nombre inacceptable d'effets secondaires graves. Prendre une décision dans ces circonstances serait une des responsabilités majeures du comité de supervision des données et de l'innocuité. Le plan d'analyse peut également comprendre une ou plusieurs analyses intermédiaires qui permettraient de décider l'arrêt de l'essai en fonction de conditions pré-spécifiées.

## **3. Analyse des données**

Les méthodes appropriées pour l'analyse statistique des essais contrôlés randomisés des vaccins antipaludiques sont essentiellement les mêmes que celles utilisées pour les essais contrôlés randomisés des autres vaccins ou médicaments. Cependant, il existe des problèmes spécifiques aux vaccins antipaludiques, pour les raisons suivantes:

- (i) Le grand éventail d'indicateurs d'efficacité possibles dans un essai de vaccin antipaludique a pour conséquence que certains d'entre eux pourraient montrer une différence entre le groupe vaccin et le groupe contrôle du simple fait du hasard.
- (ii) Un grand nombre de questions complémentaires peut être étudié dans un essai de vaccin antipaludique.

Les investigateurs devraient préparer un plan d'analyse en spécifiant bien, avant l'ouverture du code, quelle est l'analyse principale d'efficacité. Ceci permet d'étudier l'efficacité sur de nombreuses variables tout en choisissant un seul indicateur principal, d'une façon qui montre clairement que les résultats eux-mêmes n'ont pas influencé le choix de la mesure. Le plan d'analyse devrait aussi détailler les critères d'inclusion, les définitions de cas qui seront utilisées et les méthodes d'analyse des données.

La première analyse devrait être la comparaison des caractéristiques de base des sujets vaccinés et de ceux qui ont reçu le placebo. Les variables à inclure dans l'analyse devraient comprendre l'âge, le sexe, le statut parasitologique initial et la zone de résidence.

Dans les essais où la taille de l'échantillon est adéquate, la répartition au hasard permet normalement d'obtenir des groupes comparables. Pour cette raison, l'analyse principale de l'efficacité protectrice ne devrait pas nécessiter d'ajustement vis à vis des différences de base. En mesurant la comparabilité entre les deux groupes, l'accent devrait être mis davantage sur l'importance des différences que sur leur signification statistique, car c'est la première qui influe sur le degré de confusion. Il est recommandé que les investigateurs précisent dans le plan d'analyse l'ampleur des différences ou l'étendue de la confusion qui seront considérées comme importantes. Si des déséquilibres importants sont détectés, les résultats devraient être ajustés pour ces différences par stratification ou en utilisant des méthodes de régression.

Pour l'analyse principale, il sera habituellement approprié d'inclure tous les individus qui ont reçu le schéma complet de vaccination qui était prévu avec le vaccin et le placebo, en excluant seulement ceux qui ont été inclus par erreur (par exemple ceux qui ont été reconnus par la suite comme étant inéligibles pour l'étude en raison d'erreurs dans la date de naissance ou dans le lieu de résidence). L'efficacité du vaccin est ensuite calculée en utilisant une formule standard:

$$VE = 100 \times (1 - r_1 / r_0)\%$$

$r_1$  = taux d'incidence dans le groupe vaccin

$r_0$  = taux d'incidence dans le groupe placebo

Dans les essais où le paludisme clinique est le résultat principal et la surveillance de la morbidité est continue, les taux d'incidence sont calculés en divisant le nombre d'épisodes premiers ou uniques après la vaccination complète par le nombre total de personnes-temps exposées au risque. Après un épisode de paludisme, une personne devrait être soustraite à la fois du numérateur et du dénominateur. Les enfants qui sont perdus de vue lors du suivi, qui se retirent de l'étude, ou qui décèdent devraient être inclus jusqu'à la date de perte de vue, de retrait ou de décès. Une régression de Poisson peut être utilisée pour obtenir un intervalle de confiance de l'efficacité du vaccin et, si besoin, pour ajuster les déséquilibres importants.

Dans les essais de vaccins anti-infection, le résultat principal à mesurer sera habituellement le délai avant l'infection. L'incidence dans les groupes vaccin et contrôle est calculée en divisant le nombre d'événements premiers ou uniques après la vaccination complète par le nombre total de présences des personnes lors des consultations ou enquêtes, jusqu'à -et y compris- celle où a été observée la survenue de l'infection. Idéalement, les personnes qui ne sont pas présentes lors de la

totalité des enquêtes contribuent au numérateur (nombre d'infections) et au dénominateur (nombre de présences) uniquement jusqu'à la première enquête où elles sont absentes. Comme précédemment, après une infection, une personne devrait être retirée à la fois du numérateur et du dénominateur. La formule pour l'efficacité du vaccin est la même que celle pour les analyses de l'efficacité contre les épisodes cliniques. Les techniques d'analyse de survie peuvent être utilisées, si indiqué, pour ajuster les déséquilibres importants.

Certains sujets peuvent présenter plus d'un épisode clinique de paludisme lors d'un essai vaccinal. Dans les analyses complémentaires, il sera intéressant de comparer les taux d'incidence globale entre les groupes vaccin et placebo. Ceci soulève plusieurs difficultés dans l'analyse, aussi il n'est pas recommandé que l'analyse principale d'efficacité comporte les événements multiples chez les mêmes individus. Si de telles analyses sont conduites, il faut premièrement utiliser une règle standard pour s'assurer que les rechutes ne sont pas comptées comme des épisodes séparés. Une convention utilisée est de ne pas inclure les événements survenus pendant une période de quatre semaines après un épisode et d'exclure ces quatre semaines du temps à risque. Une seconde difficulté est que tester la signification statistique et en dériver les intervalles de confiance pour l'estimation de l'efficacité du vaccin n'est pas direct dans ce cas. La procédure statistique habituelle pour la comparaison de taux est appropriée pour des épisodes multiples uniquement dans le cas où il est raisonnable de supposer qu'une fois qu'un sujet a présenté un ou plusieurs épisodes, il n'est pas exposé à un risque de présenter un nouvel épisode supérieur à celui des sujets du même groupe (vaccin ou placebo) qui n'ont pas présenté d'épisode jusqu'à présent. Cette supposition est rarement valide car la susceptibilité à la maladie est habituellement très hétérogène entre les individus d'une communauté, même parmi ceux qui ont le même âge et le même sexe. L'analyse statistique appropriée dépendra de l'étendue de cette hétérogénéité vis à vis de la susceptibilité à la maladie.

Dans un essai de vaccin antipaludique, il existe probablement beaucoup d'autres questions intéressantes, en particulier si le vaccin présente une efficacité substantielle. Un ensemble de techniques d'analyse de données sera nécessaire pour évaluer les effets sur les indicateurs secondaires, comme les densités parasitaires, les niveaux d'anémie, les effets secondaires ou les réponses immunes. Il n'est pas possible de préciser à l'avance les analyses les plus susceptibles d'avoir un intérêt particulier. En rapportant les résultats de ces analyses complémentaires, particulièrement ceux obtenus à partir de l'analyse de sous groupes de sujets, il sera nécessaire d'être prudent en raison du grand nombre de comparaisons possibles. Il est important de rappeler que des résultats significatifs isolés peuvent très bien être le fait du hasard à moins que les valeurs de P soient extrêmement petites. Une approche prudente veut qu'un poids substantiel soit attaché à de tels résultats seulement dans le cas où ils se rapportent à des effets secondaires du vaccin.

## **F. CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Les essais de vaccins antipaludiques sont soumis aux même contraintes éthiques que tous les essais de nouveaux vaccins. La conception et l'exécution d'un essai devraient se conformer d'une part aux réglementations et spécifications nationales, d'autre part aux normes éthiques internationales décrites par l'OMS dans les documents intitulés "WHO Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products (WHO 1995b)" et "International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Council of International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, Geneva 1993)". Dans les pays où des réglementations ou spécifications nationales

n'existent pas ou doivent être complétées, les ministères compétents peuvent désigner ou adopter, en partie ou en totalité, les recommandations de l'OMS indiquées dans le document précédemment cité (WHO 1995b) comme base sur laquelle les essais cliniques seront conduits. Avant sa réalisation, le protocole d'étude doit être examiné par un comité d'éthique local et national correctement constitué, qui doit comprendre des représentants des groupes de population retenus pour l'essai vaccinal, des autorités sanitaires responsables et des experts techniques. Il doit y avoir un consentement éclairé des participants à l'essai ainsi qu'une déclaration écrite sur les conditions d'obtention de ce consentement, même quand il n'est pas proposé que chaque participant indique par écrit son consentement. Il ne doit pas y avoir de pression pour participer à l'essai, ni de différence dans les services offerts à ceux qui acceptent et à ceux qui refusent. Des structures de soins pour le traitement des réactions vaccinales possibles et des accès palustres doivent être disponibles, ainsi que des capacités adéquates pour référer les malades et assurer la surveillance. Un comité de supervision des données et de l'innocuité devrait être constitué et un moniteur clinique indépendant devrait être désigné, avec autorité pour ouvrir le code pour chaque individu ou communauté participant à l'essai et recommander que la vaccination soit arrêtée au cas où il existerait des réactions adverses graves associées au vaccin. Pour plus de détails, consulter les recommandations de l'OMS pour de bonnes pratiques cliniques (WHO, 1995b).

Avant d'entreprendre un essai de terrain, une évaluation de l'innocuité du candidat vaccin aura été faite d'une part chez des sujets de zone non-endémique, d'autre part chez des sujets de zone endémique. Seuls les candidats vaccins qui ont des niveaux d'innocuité acceptables et qui sont produits selon des procédures de fabrication internationalement reconnues, telles que celles recommandées par l'OMS (WHO, 1992b), devraient être utilisés pour des essais effectués dans des communautés.

Une présomption préalable de l'efficacité du vaccin est souhaitable, mais, dans certains cas, la décision d'entreprendre un essai de terrain peut avoir été basée sur une présomption relativement faible. Les essais de terrain antérieurs avec le même vaccin peuvent avoir démontré une efficacité contre une infection d'épreuve naturelle dans une population ou dans un groupe cible différent. Les essais avec une infection d'épreuve artificielle (Phase IIa) peuvent avoir démontré une efficacité contre une inoculation artificielle, mais de tels essais seront probablement disponibles seulement pour certains vaccins. Un test immunologique fonctionnel peut donner une forte présomption d'efficacité, mais, jusqu'à présent, il existe un test immunologique fonctionnel, qui est peut-être satisfaisant, uniquement pour les vaccins bloquant la transmission. Pour la plupart des vaccins de stade sanguin, la seule présomption d'efficacité peut venir de tests immunologiques ou de modèles animaux dont la valeur prédictive est inconnue ou limitée.

Les considérations éthiques peuvent influencer sur la sélection pour l'essai des communautés, des indicateurs d'efficacité, ou du protocole d'étude. Les essais de vaccins antipaludiques devraient être conduits uniquement dans des communautés qui seraient susceptibles d'être incluses dans des programmes de vaccination si le vaccin s'avérait efficace. Les cas de maladie (même bénins ou débutants) détectés en tant qu'indicateur de l'essai doivent être traités. Le traitement des infections asymptomatiques n'est pas obligatoire. Aussi longtemps que l'efficacité contre l'infection naturelle n'a pas été démontrée dans le groupe cible considéré, il ne devrait pas y avoir d'objection éthique à un protocole d'essai contrôlé randomisé en double aveugle. Au contraire, les autres protocoles sont discutables sur le plan éthique, dans la mesure où ils vont probablement donner des résultats ambigus, c'est à dire inutiles.

Le mode d'action des vaccins bloquant la transmission soulève certains problèmes éthiques particuliers, qui n'apparaissent pas avec les autres vaccins contre le paludisme ou les autres maladies. En particulier, les vaccins bloquant la transmission n'offrent aucun bénéfice direct à l'individu vacciné, mais ils sont destinés à empêcher que cette personne ne transmette le paludisme aux autres. Des bénéfices individuels sont attendus uniquement si une proportion importante de personnes dans la communauté est vaccinée. Ainsi, il existe un danger que les investigateurs soient enclin à exercer une pression sur les membres de la communauté afin d'assurer un taux élevé de participation. De plus, il sera nécessaire de vacciner les adultes, alors qu'il peuvent n'être exposés qu'à un risque relativement faible de paludisme grave dans les zones de transmission intense. Il se peut qu'ils retirent peu de bénéfice de la vaccination, mais ils seront exposés à tout effet adverse du vaccin. Ce problème sera important si les effets secondaires de la vaccination ne sont pas mineurs. Ces questions devraient être expliquées avec soin quand le consentement éclairé est recherché.

## REFERENCES

- Alonso, P.L. *et al.* (1987) The accuracy of the clinical histories given by the mothers of seriously ill African children. *Ann. Trop. Paediatr.*, **7(3)**: 187-189.
- Alonso, P.L. *et al.* (1993) A malaria control trial using insecticide-treated bed nets and targeted chemoprophylaxis in a rural area of The Gambia, West Africa. 6. The impact of the interventions on mortality and morbidity from malaria. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **87(2)**: 37-44.
- Alonso, P.L. *et al.* (1994a) A trial of the synthetic malaria vaccine SPf66 in Tanzania: rationale and design. *Vaccine*, **12**: 181-186.
- Alonso, P.L. *et al.* (1994b) Randomized trial of efficacy of SPf66 vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in children in southern Tanzania. *The Lancet*, **344**: 1175-1181.
- Armstrong-Schellenberg, J.R.M. *et al.* (1994) What is clinical malaria? Finding case definitions for field research in highly endemic areas. *Parasit. Today*, **10**: 439-442.
- Ballou, W.R. *et al.* (1995) Field trials of an asexual blood stage malaria vaccine: studies of the synthetic peptide polymer SPf66 in Thailand and the analytic plan for a Phase IIb efficacy study. *Parasit.*, **110**: 525-536.
- Coppel, R.L. (1995). The contribution of molecular biology to our understanding of malaria. In: Malaria (Ed. G. Pasvol), *Baillière's Clinical Infectious Diseases*, **2**: 351-370.
- Council of International Organizations of Medical Sciences (1993) International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving human subjects. CIOMS, Geneva.
- Cox, M.J. *et al.* (1994) Dynamics of malaria parasitaemia associated with febrile illness in children from a rural area in Madang, Papua New Guinea. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **88**: 191-97.
- D'Alessandro, U. *et al.* (1995). Efficacy trial of malaria vaccine SPf66 in Gambian infants. *The Lancet*, **346**: 462-467.
- Elhassan, I.H. *et al.* (1995) High proportion of subclinical *Plasmodium falciparum*, infections in an area of seasonal and unstable malaria in Sudan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **53**: 78-83.
- Greenwood, B.M. *et al.* (1987) Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **81**: 478-486.
- Greenwood, B.M. *et al.* (1988) Comparison of two strategies for control of malaria within a primary health care programme in The Gambia. *The Lancet*, **I**: 1121-1127.
- Greenwood, B.M. and Armstrong, J.R.M. (1991) Comparison of two simple methods for determining malaria parasite density. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **85(2)**: 186-188.

- Griffiths, E. (1988) Efficacy of whole-cell pertussis vaccine. *In*: Pathogenesis and immunity in pertussis. A.C. Wardlaw & R. Parton (eds.), pp. 353-374.
- Griffiths, E. (1996) Assuring the quality of vaccines. Regulatory requirements for licensing batch release. *In*: Methods in molecular medicine: vaccine protocols. A. Robinson, G. Farrar and C. Wiblin (eds.) pp. 269-288.
- Hoffman, S.L. (editor) (1996) Malaria vaccine development: a multi-immune response approach. *Am. Soc. of Microb. (ASM) Press*, Washington, DC.
- Howard, R.J., & Pasloske, B.L. (1993). Target antigens for asexual malaria vaccine development. *Parasit. Today*, **9**: 369-372.
- Hurt, N. *et al.* (1994) Evaluation of C-reactive protein and haptoglobin as malaria episode markers in an area of high transmission in Africa. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **88**: 182-186.
- Kaslow, C.D. (1993) Transmission-blocking immunity against malaria and other vector-borne diseases. *Curr. Opin. Immunol.*, **5**: 557-565.
- Marsh K., *et al.* (1995). Life-threatening malaria in African children: Clinical spectrum and simplified prognostic criteria. *New England Journal of Medicine*, **332**: 1399-1404.
- Molineaux, L. (1985) *The impact of parasitic diseases and their control, with an emphasis on malaria and Africa*. *In*: Vallin J & Lopez A.D. (eds.) Health Policy, Social Policy and Mortality Prospects, Ordina Editions, Liège. pp.13-44.
- MRC Laboratories, The Gambia (1995) Annual Report.
- Nevill, C.G., *et al.* (1996). Insecticide-treated bed nets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan Coast. *Trop. Med. & Internat. Hlt.*, **1**: 139-146.
- Nosten, F., *et al.* (1996) Randomized double-blind placebo-controlled trial of SPf66 malaria vaccine in children in North Western Thailand. *The Lancet*, **348**:701-707.
- Rodrigues, L. & Kirkwood, B.R. (1990) Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of the sampling for control. *Int. J. Epidemiol.*, **19**: 205-213.
- Smith, P.G., *et al.* (1984). Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. *Inter. J. Epidemiol.*, **13**: 87-93, 1984.
- Smith, P.G. & Hayes, R.J. (1991) *Design and conduct of field trials of malaria vaccines*. *In*: Targett G.A.T. (ed.) Malaria: Waiting for the Vaccine. Wiley & Sons, pp.199-215.
- Smith, P.G. & Morrow, R.H. (1996) *Methods for Field Trials of Interventions against Tropical Diseases*. A Toolbox. Second edition, MacMillan Press, pp. 1-362.

- Smith, T.A. *et al.* (1994) Attributable fraction estimates and case definitions for malaria in endemic areas. *Statistics in Medicine*, **13**: 2345-2358.
- Smith, T.A. *et al.* (1995) Is fever a good sign for clinical malaria in endemic communities? *Am. J. Trop. Med. & Hyg.*, **52**: 306-310.
- Snow, R.W. *et al.* (1992) Childhood deaths in Africa: uses and limitations of verbal autopsies. *The Lancet*, **340**: 351-355.
- Snow, R.W., *et al.* (1994a). The role of the district hospital in child survival at the Kenyan coast. *African Journal of Health Sciences*, **1**: 71-75.
- Snow, R.W., *et al.* (1994b). Factors influencing admission to hospital during terminal childhood illnesses in Kenya. *Int. J. Epidemiol.*, **23**: 1013-1019.
- Snow, R.W., *et al.* (1994c). Severe childhood malaria in two areas of markedly different *falciparum* malaria transmission in East Africa. *Acta Tropica*, **57**: 289-300.
- Todd, J.E. *et al.* (1994) The limitations of verbal autopsy in a malaria-endemic region. *Ann. Trop. Paediatr.*, **14**: 31-36.
- Trape, J.F. & Rogier, C. (1995) Efficacy of SPf66 against *Plasmodium falciparum* malaria in children. *The Lancet*, **345**: 134.
- Trigg, P.I. (1997) Clinical aspects and diagnosis of uncomplicated malaria. *In*: Kass's Infectious Diseases. Vol. XII Protozoal Diseases, ed. H. Gilles (in press).
- Valero, M.V. *et al.* (1993) Vaccination with SPf66, a chemically synthesized vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria in Colombia. *The Lancet*, **341**: 705-710.
- Valero, M.V. *et al.* (1996) Evaluation of SPf66 malaria vaccine during a 22-month follow-up field trial in the Pacific Coast of Colombia. *Vaccine* (in press)
- WHO (1975) Manual on Practical Entomology in Malaria, Parts 1 and 2. *WHO Offset Publication*, No. 13, 1975.
- WHO (1985). *Principles of malaria vaccine trials: Report of a joint meeting of the Scientific Working Groups on Immunology of Malaria and on Applied Field Research in Malaria*. Document TDR/IMMAL/FIELDMAL/VAC/85. WHO (1986a). *Guidelines for the epidemiological evaluation of Plasmodium falciparum sporozoite vaccines*. Document TDR/MAP/SVE/PF/86.5.
- WHO (1986b) *Sample Size Determination. A User's Manual*. WHO Epidemiology and Statistical Methodology Unit. Document WHO/HST/ESM/86.1.
- WHO (1989). *Guidelines for the evaluation of Plasmodium falciparum asexual blood-stage vaccines in populations exposed to natural infection*. Document TDR/MAP/SVE/PF/89.5.

- WHO (1990). Severe and complicated malaria. Second edition (Edited by Warrel, D.A. *et al.*) *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, **84**: suppl. 2, 1-65.
- WHO (1991). *Guidelines for assuring the quality of pharmaceutical and biological products prepared by recombinant DNA technology*. Annex 3. WHO Technical Report Series, No. 814
- WHO (1992a). *Guidelines for community-based trials of vaccines against the sexual stages of malaria parasites*. Document TDR/CTD/TBV/92.
- WHO (1992b). *Good Manufacturing Practices for Biological Products*. Annex 1. WHO Technical Report Series No. 822.
- WHO (1992c). *Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products*. Annex 2. WHO Technical Report Series, No. 822.
- WHO (1993). *Framework for evaluating a vaccine for the EPI*. WHO/EPI/GEN/93.5.
- WHO (1994). *Antimalarial Drug Policies. Data requirements, treatment of uncomplicated malaria and management of malaria in pregnancy*. Report of an Informal Consultation, Geneva, 14-18 March 1994. WHO/MAL/94.1070.
- WHO (1995a). *Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities*. Annex 1. WHO Technical Report Series, No. 858.
- WHO (1995b). *Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products*. Annex 3. WHO Technical Report Series No. 850.
- WHO (1996a). *Draft Guidelines for Assuring the Quality of DNA Vaccines*. Document BS/96.1831.
- WHO (1996b). *Draft Guidelines for the Production and Quality Control of Synthetic Peptide Vaccines*. Document BS/96.1844.
- WHO (1996c) Management of uncomplicated malaria and the use of antimalarial drugs for the protection of travellers. WHO/MAL/96.1075

## **Annexe 1: Personnes ayant contribué au document**

Toutes les personnes suivantes ont contribué au document par leurs commentaires et suggestions. Certaines ont rédigé la version préliminaire de parties spécifiques du document (elles sont indiquées entre parenthèses après leur nom). L. Molineaux a rédigé la version préliminaire du reste du document, et revu l'ensemble sur la base des autres contributions. H. Engers était le coordinateur OMS/TDR et B. Sappey a efficacement réalisé la mise en forme du manuscrit. Il ne doit pas être présumé que toutes les personnes mentionnées approuvent la totalité des opinions exprimées dans ce document.

Drs P. Alonso, R. Amador, D. Arnot, R. Ballou, G.V. Brown, R. Carter, J. Cattani, U. D'Alessandro, K. Day, K. Dietz, P. Druilhe, C. Dye, P. Graves, B. Greenwood, E. Griffiths (A.6. Conditions requises pour des essais cliniques de terrain et l'enregistrement (obtention de licence) d'un vaccin), R. Hayes (C.4. Taille de l'échantillon), S.L. Hoffman, M. Hommel, L. Hviid, J. Idanpaan-Heikkila, P.-H. Jacobsen, A. Kitua, K.A. Koram, M.A. Lansang, J.D. Lines, K. Marsh, K. Mendis, L. Miller, M. Molyneux, B. Mons, B. Nahlen, C. Newbold, A. Padilla, R. Peto, O. Puijalon, P. Reeve, C. Rogier, R. Rosenberg, G.M.H. Satti, P.G. Smith, T. Smith (E.1.3. Incidence de la maladie, et E.3. Analyse des données), R.W. Snow (E.1.4. Incidence du paludisme grave), C. Struchiner, D. Stürchler, M. Tanner, J.F. Trape, et F. Zicker.

Une version préliminaire avancée de ces Recommandations a été revue par le WHO TDR Steering Committee on Vaccines for Malaria (IMMAL) et par le Comité de Coordination de l'African Malaria Vaccine Testing Network (AMVTN).

La version originale de ce document a été publiée en anglais sous le titre "Guidelines for the evaluation of *Plasmodium falciparum* vaccines in populations exposed to natural infection". La traduction française, effectuée sous l'égide de l'AMVTN, a été réalisée par J.F. Trape avec l'assistance de F. Pagnoni, S. Sirima et C. Sokhna.