

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple -Un But -Une Foi

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



Année universitaire : 2023-2024

N...

Evaluation de l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin Pfs230D1-EPA/Matrix - MTM, bloquant la transmission de *Plasmodium falciparum* chez des adultes à Sotuba, MALI.

THESE :

*Présentée et soutenue publiquement, le 26/Juillet/2024
Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie*

PAR :

Mlle. HAWA SANAGA BAYOGO

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

Président : Mme Safiatou NIARE, Directrice de recherche
Membres : M. Drissa COULIBALY, Maître de recherche
M. Mamady KONE Médecin chercheur
Co-Directeur : M. Abdoulaye KATILE Médecin chercheur
Directeur : M. Issaka SAGARA, Directeur de recherche

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 – 2022

ADMINISTRATION

DOYEN : **Mr Seydou DOUMBIA** - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : **Mme Mariam SYLLA** - PROFESSEUR

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Monzon TRAORE** - MAITRE DE CONFERENCES

AGENT COMPTABLE : **Mr Yaya CISSE** - INSPECTEUR DU TRESOR



LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine interne |
| 2. Mr Aly GUINDO | Gastro-Entérologie |
| 3. Mr Mamadou M. KEITA | Pédiatrie |
| 4. Mr Siné BAYO | Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie |
| 5. Mr Sidi Yaya SIMAGA | Santé Publique |
| 6. Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| 7. Mr Boulkassoum HAIDARA | Législation |
| 8. Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
| 9. Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| 10. Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale & Minérale |
| 11. Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| 12. Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| 13. Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| 14. Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| 15. Mr Abdourahamane S. MAIGA | Parasitologie |
| 16. Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| 17. Mr Amadou DIALLO | Zoologie - Biologie |
| 18. Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| 19. Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| 20. Mr Amadou DOLO | Gynéco- Obstétrique |
| 21. Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie |
| 22. Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| 23. Mr Bréhima KOUMARE | Bactériologie – Virologie |
| 24. Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| 25. Mr Souleymane DIALLO | Pneumologie |
| 26. Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| 27. Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| 28. Mr Amadou TOURE | Histo-embryologie |
| 29. Mr Mahamane Kalilou MAIGA | Néphrologie |
| 30. Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| 31. Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| 32. Mr Somita KEITA | Dermato-Léprologie |
| 33. Mr Bougouzié SANOGO | Gastro-entérologie |
| 34. Mr Alhousseini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| 35. Mme TRAORE J. THOMAS | Ophtalmologie |
| 36. Mr Issa DIARRA | Gynéco-Obstétrique |
| 37. Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| 38. Mr Yeya Tiémoko TOURE | Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique |
| 39. Mr Sékou SIDIBE | Orthopédie Traumatologie |
| 40. Mr Adama SANGARE | Orthopédie Traumatologie |
| 41. Mr Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| 42. Mme SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie-Diabetologie |
| 43. Mr Adama DIAWARA | Santé Publique |
| 44. Mme Fatimata Sambou DIABATE | Gynéco- Obstétrique |
| 45. Mr Bakary Y. SACKO | Biochimie |
| 46. Mr Moustapha TOURE | Gynécologie/Obstétrique |
| 47. Mr Boubakar DIALLO | Cardiologie |
| 48. Mr Dapa Aly DIALLO | Hématologie |

49. Mr Mamady KANE
50. Mr Hamar A. TRAORE
51. Mr. Mamadou TRAORE
52. Mr Mamadou Souncalo TRAORE
53. Mr Mamadou DEMBELE
54. Mr Moussa Issa DIARRA
55. Mr Kassoum SANOGO
56. Mr Arouna TOGORA
57. Mr Souleymane TOGORA
58. Mr Oumar WANE
59. Mr Abdoulaye DIALLO
60. Mr Saharé FONGORO
61. Mr Ibrahim I. MAIGA
62. Mr Moussa Y. MAIGA
63. Mr Siaka SIDIBE
64. Mr Aly TEMBELY
65. Mr Tiéman COULIBALY
66. Mr Zanafon OUATTARA
67. Mr Abdel Kader TRAORE
68. Mr Bah KEITA
69. Mr Zimogo Zié SANOGO
70. Mr Samba Karim TIMBO
71. Mr Cheick Oumar GUINTO
72. Mr Samba DIOP
73. Mr Mamadou B. DIARRA
74. Mr Youssouf SOW
75. Mme Fatimata KONANDJI
76. Mme Diénéba DOUMBIA

- Radiologie et Imagerie Médicale
 Médecine Interne
 Gynéco-Obstétrique
 Santé Publique
 Médecine Interne
 Biophysique
 Cardiologie
 Psychiatrie
 Odontologie
 Chirurgie Dentaire
 Anesthésie – Réanimation
 Néphrologie
 Bactériologie – Virologie
 Gastro-entérologie – Hépatologie
 Radiologie et Imagerie Médicale
 Urologie
 Orthopédie/Traumatologie
 Urologie
 Médecine Interne
 Pneumo-Phtisiologie
 Chirurgie Générale
 ORL et Chirurgie cervico-faciale
 Neurologie
 Anthropologie de la Santé
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Anesthésie/Réanimation



LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum ONGOIBA Anatomie & Chirurgie Générale
2. Mr Mohamed Amadou KEITA ORL
3. Mr Youssouf COULIBALY Anesthésie-Réanimation
4. Mr Sadio YENA Chirurgie Thoracique
5. Mr Djibo Mahamane DIANGO Anesthésie-Réanimation
6. Mr Adegné TOGO Chirurgie Générale **Chef de DER**
7. Mr Bakary Tientigui DEMBELE Chirurgie Générale
8. Mr Alhassane TRAORE Chirurgie Générale
9. Mr Yacaria COULIBALY Chirurgie Pédiatrique
10. Mr Drissa KANIKOMO Neurochirurgie
11. Mr Oumar DIALLO Neurochirurgie
12. Mr Mohamed KEITA Anesthésie Réanimation
13. Mr Niani MOUNKORO Gynécologie/Obstétrique
14. Mr. Drissa TRAORE Chirurgie Générale
15. Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE Anesthésie Réanimation
16. Mr Mamadou Lamine DIAKITE Urologie
17. Mme Kadidiatou SINGARE ORL-Rhino-Laryngologie
18. Mr Youssouf TRAORE Gynécologie/Obstétrique
19. Mr Japhet Pobanou THERA Ophtalmologie
20. Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE Urologie
21. Mr Aladji Seïdou DEMBELE Anesthésie-Réanimation
22. Mr Soumaïla KEITA Chirurgie Générale
23. Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
24. Mr Seydou TOGO Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
25. Mr Birama TOGOLA Chirurgie Générale



2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

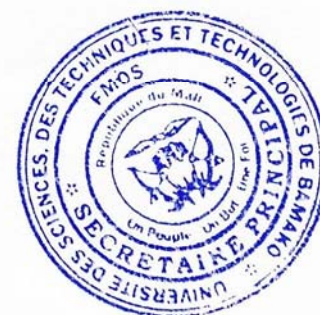
1. Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
2. Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
3. Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
4. Mr Dramane Nafo CISSE	Urologie
5. Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
6. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
7. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
8. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
9. Mr Boubacar BA	Médecine et chirurgie buccale
10. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
11. Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
12. Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
13. Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
14. Mr Tioukany THERA	Gynécologie
15. Mr Siaka SOUMAORO	ORL
16. Mr Adama I GUINDO	Ophtalmologie
17. Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
18. Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
19. Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
20. Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
21. Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
22. Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
23. Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Générale
24. Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Générale
25. Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
26. Mr Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Générale
27. Mr Issa AMADOU	Chirurgie Pédiatrique
28. Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
29. Mr Youssouf SIDIBE	ORL
30. Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
31. Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
32. Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
33. Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
34. Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
35. Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
36. Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation
37. Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
38. Mr Mahamadoun COULIBALY	Anesthésie Réanimation
39. Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
40. Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
41. Mr Bougadary Coulibaly	Prothèse Scellée
42. Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
43. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
44. Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
45. Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
46. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
47. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
48. Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
49. Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie/Obstétrique
50. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
51. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
52. Mr Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
53. Mr Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
54. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
55. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
56. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
57. Mr Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Ibrahim SANKARE | Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire |
| 2. Mr Abdoul Aziz MAIGA | Chirurgie Thoracique |
| 3. Mr Ahmed BA | Chirurgie Dentaire |
| 4. Mr Seydou GUEYE | Chirurgie Buccale |
| 5. Mr Mohamed Kassoum DJIRE | Chirurgie Pédiatrique |
| 6. Mme Fadima Koréissy TALL | Anesthésie Réanimation |
| 7. Mr Daouda DIALLO | Anesthésie Réanimation |
| 8. Mr Abdoulaye TRAORE | Anesthésie Réanimation |
| 9. Mr Abdoulaye KASSAMBARA | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 10. Mr Mamadou DIARRA | Ophtalmologie |
| 11. Mme Assiatou SIMAGA | Ophtalmologie |
| 12. Mr Sidi Mohamed COULIBALY | Ophtalmologie |
| 13. Mr Mahamadou DIALLO | Orthopédie Traumatologie |
| 14. Mme Hapssa KOITA | Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale |
| 15. Mr Alhousseïny TOURE | Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale |
| 16. Mr Abdoulaye SISSOKO | Gynécologie/Obstétrique |
| 17. Mr Kalifa COULIBALY | Chirurgie orthopédique et traumatologie |

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------|--------------|
| 1. Mme Lydia B. SITA | Stomatologie |
|----------------------|--------------|



D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Cheick Bougadari TRAORE | Anatomie-Pathologie Chef de DER |
| 2. Mr Bakarou KAMATE | Anatomie Pathologie |
| 3. Mr Mahamadou A. THERA | Parasitologie – Mycologie |
| 4. Mr Djibril SANGARE | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 5. Mr Guimogo DOLO | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 6. Mr Bakary MAIGA | Immunologie |
| 7. Mme Safiatou NIARE | Parasitologie – Mycologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------------|---|
| 1. Mr Karim TRAORE | Parasitologie – Mycologie |
| 2. Mr Abdoulaye KONE | Parasitologie– Mycologie |
| 3. Mr Moussa FANE | Biologie, Santé publique, Santé-Environnement |
| 4. Mr Mamoudou MAIGA | Bactériologie-Virologie (Disponibilité) |
| 5. Mr Bassirou DIARRA | Bactériologie-Virologie |
| 6. Mme Aminata MAIGA | Bactériologie Virologie |
| 7. Mr Aboubacar Alassane OUMAR | Pharmacologie |
| 8. Mr Bréhima DIAKITE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 9. Mr Yaya KASSOGUE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 10. Mr Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 11. Mr Mamadou BA | Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale |
| 12. Mr Bourama COULIBALY | Anatomie Pathologie |
| 13. Mr Sanoukho COULIBALY | Toxicologie |
| 14. Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME | Biologie Médicale/Biochimie Clinique |
| 15. Mr Sidi Boula SISSOKO | Histologie embryologie et cytogénétique |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|-------------------------|
| 1. Mme Djeneba Bocar FOFANA | Bactériologie-Virologie |
| 2. Mr Bamodi SIMAGA | Physiologie |
| 3. Mme Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 4. Mr Saïdou BALAM | Immunologie |
| 5. Mme Arhamatoulaye MAIGA | Biochimie |

6. Mr Modibo SANGARE
Biomédicale
7. Mr Hama Abdoulaye DIALLO
8. Mr Adama DAO
9. Mr Ousmane MAIGA
10. Mr Cheick Amadou COULIBALY
11. Mr Drissa COULIBALY
12. Mr Abdallah Amadou DIALLO
13. Mr Sidy BANE
14. Mr Moussa KEITA

Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche

Immunologie
Entomologie médicale
Biologie, Entomologie, Parasitologie
Entomologie
Entomologie médicale
Entomologie, Parasitologie
Immunologie
Entomologie Parasitologie

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Harouna BAMBA
2. Mme Assitan DIAKITE
3. Mr Ibrahim KEITA

Anatomie Pathologie
Biologie
Biologie moléculaire



D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Adama Diaman KEITA
Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr Sounkalo DAO
Maladies Infectieuses et Tropicales
3. Mr Daouda K. MINTA
Maladies Infectieuses et Tropicales
4. Mr Boubacar TOGO
Pédiatrie
5. Mr Moussa T. DIARRA
Hépto Gastro-Entérologie
6. Mr Ousmane FAYE
Dermatologie
7. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA
Neurologie
8. Mr Yacouba TOLOBA
Pneumo-Phtisiologie **Chef de DER**
9. Mme Mariam SYLLA
Pédiatrie
10. Mme Fatoumata DICKO
Pédiatrie
11. Mr Souleymane COULIBALY
Psychologie
12. Mr Mahamadou DIALLO
Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr Ichaka MENTA
Cardiologie
14. Mr Abdoul Aziz DIAKITE
Pédiatrie
15. Mr Souleymane COULIBALY
Cardiologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme KAYA Assétou SOUKHO
Médecine Interne
2. Mme Djénébou TRAORE
Médecine Interne
3. Mr Djibril SY
Médecine Interne
4. Mr Idrissa Ah. CISSE
Rhumatologie
5. Mr Ilo Bella DIALL
Cardiologie
6. Mr Youssouf CAMARA
Cardiologie
7. Mr Mamadou DIAKITE
Cardiologie
8. Mr Massama KONATE
Cardiologie
9. Mr Ibrahim SANGARE
Cardiologie
10. Mr Samba SIDIBE
Cardiologie
11. Mme Asmaou KEITA
Cardiologie
12. Mr Mamadou TOURE
Cardiologie
13. Mme COUMBA Adiaratou THIAM
Cardiologie
14. Mr Boubacar SONFO
Cardiologie
15. Mme Mariam SAKO
Cardiologie
16. Mr Anselme KONATE
Hépto Gastro-Entérologie
17. Mme Kadiatou DOUMBIA
Hépto-Gastro-Entérologie
18. Mme Hourouma SOW
Hépto-Gastro-Entérologie
19. Mme Sanra Déborah SANOGO
Hépto-Gastro-Entérologie
20. Mr Adama Aguisa DICKO
Dermatologie
21. Mr Yamoussa KARABINTA
Dermatologie
22. Mr Mamadou GASSAMA
Dermatologie
23. Mr Issa KONATE
Maladies Infectieuses et Tropicales

24. Mr Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicales
25. Mr Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicales
26. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicales
27. Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
28. Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
29. Mr Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
30. Mr Koniba DIABATE	Radiothérapie
31. Mr Adama DIAKITE	Radiothérapie
32. Mr Aphon Sallé KONE	Radiothérapie
33. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
34. Mr Seybou HASSANE	Neurologie
35. Mr Guida LANDOURE	Neurologie
36. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
37. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
38. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
39. Mme Djénéba KONATE	Pédiatrie
40. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
41. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
42. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
43. Mme SOW Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
44. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
45. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
46. Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
47. Mr Seydou SY	Néphrologie



3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
2. Mr Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
3. Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
4. Mr Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
5. Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
6. Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mr Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
9. Mr Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
10. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
12. Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
14. Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicales
15. Mr Mamadou A.C. CISSE	Médecine d'Urgence
16. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
17. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
18. Mme N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
19. Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
20. Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
21. Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
22. Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Boubacari Ali TOURE	Hématologie Clinique
2. Mr Yacouba FOFANA	Hématologie
3. Mr DiakaliaSiaka BERTHE	Hématologie

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
2. Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique, Chef de D.E.R.
3. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale



2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------------|--------------------------------|
| 1. Mr Sory Ibrahim DIAWARA | Epidémiologie |
| 2. Mr Housseini DOLO | Epidémiologie |
| 3. Mr Oumar SANGHO | Epidémiologie |
| 4. Mr Abdourahmane COULIBALY | Anthropologie de la Santé |
| 5. Mr Oumar THIÉRO | Biostatistique/Bioinformatique |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| 1. Mr Ousmane LY | Santé Publique |
| 2. Mr Ogobara KODIO | Santé Publique |
| 3. Mr Cheick Abou COULIBALY | Epidémiologie |
| 4. Mr Moctar TOUNKARA | Epidémiologie |
| 5. Mr Nouhoum TELLY | Epidémiologie |
| 6. Mme Lalla Fatouma TRAORE | Santé Publique |
| 7. Mr Nafomon SOGOBA | Epidémiologie |
| 8. Mr Cheick Papa Oumar SANGARE | Nutrition |
| 9. Mr Salia KEITA | Médecine de la Famille/Communautaire |
| 10. Mr Samba DIARRA | Anthropologie de la Santé |

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. Mr Seydou DIARRA | Anthropologie de la Santé |
| 2. Mr Abdrahamane ANNE | Bibliothéconomie-Bibliographie |
| 3. Mr Mohamed Mounine TRAORE | Santé Communautaire |
| 4. Mr Souleymane Sékou DIARRA | Epidémiologie |
| 5. Mme Fatoumata KONATE | Nutrition et Diététique |
| 6. Mr Bakary DIARRA | Santé Publique |
| 7. Mr Ilo DICKO | Santé Publique |
| 8. Mr Moussa SANGARE | Orientation, contrôle des maladies |
| 9. Mr Mahamoudou TOURE | Epidémiologie |

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

- | | |
|-------------------------------------|------------------------------|
| 1. Mr Ousseynou DIAWARA | Parodontologie |
| 2. Mr Amsalla NIANG | Odonto Préventive et Sociale |
| 3. Mme Daoulata MARIKO | Stomatologie |
| 4. Mr Issa COULIBALY | Gestion |
| 5. Mr Klétigui Casmir DEMBELE | Biochimie |
| 6. Mr Brahim DICKO | Médecine Légale |
| 7. Mr Bah TRAORE | Endocrinologie |
| 8. Mr Modibo MARIKO | Endocrinologie |
| 9. Mme Aminata Hamar TRAORE | Endocrinologie |
| 10. Mr Ibrahim NIENTAO | Endocrinologie |
| 11. Mr Aboubacar Sidiki Thissé KANE | Parodontologie |
| 12. Mme Rokia SANOGO | Médecine Traditionnelle |
| 13. Mr Benoît Y KOUMARE | Chimie Générale |
| 14. Mr Oumar KOITA | Chirurgie Buccale |
| 15. Mr Mamadou BA | Chirurgie Buccale |
| 16. Mr Baba DIALLO | Epidémiologie |
| 17. Mr Mamadou WELE | Biochimie |
| 18. Mr Djibril Mamadou COULIBALY | Biochimie |
| 19. Mr Tietie BISSAN | Biochimie |
| 20. Mr Kassoum KAYENTAO | Méthodologie de la recherche |
| 21. Mr Babou BAH | Anatomie |
| 22. Mr Zana Lamissa SANOGO | Ethique-Déontologie |
| 23. Mr Lamine DIAKITE | Médecine de travail |
| 24. Mme Mariame KOUMARE | Médecine de travail |
| 25. Mr Yaya TOGO | Economie de la santé |
| 26. Mr Madani LY | Oncologie |
| 27. Mr Abdoulaye KANTE | Anatomie |

28. Mr Nicolas GUINDO	Anglais
29. Mr Toumaniba TRAORE	Anglais
30. Mr Kassoum BARRY	Médecine communautaire
31. Mr Blaise DACKOOU	Chimie organique
32. Mr Madani MARICO	Chimie générale
33. Mr Lamine TRAORE	PAP / PC
34. Mr Abdrahamane Salia MAIGA	Odontologie gériatrique
35. Mr Mohamed Cheick HAIDARA	Droit médical appliqué à l'odontologie et
Odontologie légale	
36. Mr Abdrahamane A. N. CISSE	ODF
37. Mr Souleymane SISSOKO	PAP / PC
38. Mr Cheick Ahamed Tidiane KONE	Physique
39. Mr Morodian DIALLO	Physique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Bamako, le / 16 / 03 / 2023

Le Secrétaire Principal



Dr Monzon TRAORE

DEDICACES

Louange à Allah le tout Puissant, le Miséricordieux.

Je dédie cette thèse à

Mon très cher honorable père Sanaga BAYOGO :

Aucun mot du lexique français ne saurait exprimer ma profonde gratitude et reconnaissance. Tu m'as inculqué le sens de la responsabilité et tes conseils ont toujours guidé mes pas dans les moments difficiles. Tu n'as ménagé aucun effort pour la réussite de tes princesses et particulièrement la mienne, moi qui suis la seule à avoir choisie un parcours scientifique semé d'embûches. Tu avais tellement de projets et voulais la meilleure formation pour moi, mais nos plans ont été chamboulés par ton départ soudain. Sois fier de là où tu es car on l'a fait papa, ce voyage qu'on a commencé toi et moi, je te dédie ce diplôme du fond du cœur et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté ne jamais te décevoir. Repose-toi en paix et que Dieu veille sur toi là-bas

Ma chère maman d'amour Rokia SANOGOHO :

Mon point d'ancrage, celle vers qui je reviens chaque fois que je m'éloigne de l'essentiel, les mots me manquent pour te dire à quel point tu es importante et irremplaçable pour moi. Tu es pour moi un guide, ta bravoure est source d'inspiration et un modèle à suivre alors merci d'avoir assuré la relève après le départ de papa. Ce travail est le fruit de tes sacrifices et nombreuses prières, que Dieu t'accorde une bonne santé et te garde longtemps auprès de nous. Je t'aime.

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse a été possible grâce aux concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance et aussi à ceux dont j'aurai oublié de mentionner le nom à cause du stress qui accompagne ces moments sachez que ce travail est aussi le vôtre. Accepter ici ma gratitude.

A ma famille élargie : Ma tante Baro, Djelika KONATE, Kadia et Mariétou SANOGO, Konimba, feu Weka et Nourou BAYOGO, vous avez été les piliers de ma réussite, spécialement **Kadidia BAYOGO** une deuxième maman, merci pour ton soutien incessant car sans toi mon trajet scolaire aurait percuté d'énormes difficultés. Recevez les sentiments d'amour fraternels et d'attachements que j'éprouve pour vous. Puisse Dieu nous protéger, garder ensemble et renforcer les liens sacrés qui nous unissent, je vous aime fort et rendez-vous au sommet.

A la mémoire de mes grands-parents : En cet instant ma pensée va vers vous. Que Dieu le tout puissant vous accorde le repos éternel.

A mes oncles et tantes : A toute ma famille, et spécialement à Feu Kissima TANDJIGORA tu es parti sans assister à la soutenance, en laissant un immense vide dans mon cœur meurtri, puisses-tu reposer en paix et j'espère que vous vous retrouverez toi et ton meilleur ami.

A Mon tonton Oumar DIARRA et Mon homonyme Haoua MARIKO, Vous avez toujours été à mes côtés pendant les moments difficiles. Merci pour votre soutien, tout l'amour et l'affection dont vous m'avez entouré par votre présence quand j'ai eu besoin de vous.

A mon oncle Pr Boubacar TRAORE : qui m'a toujours soutenu et encouragé tout au long de ce cheminement, merci pour votre bienveillance.

A Dr Mohamed TRAORE: mille merci pour ton soutien, cette joie de vivre et toute cette affection que tu portes pour moi et ma famille.

A mes cousins, cousines, neveux et nièces :Assitan, Mahmoud, Rokia, et Cheick Hamala Doumbia; Djeminatou et Sanaga Fofana dit Traoré ; Cheick, Zeina et Sanaga Keita, Fatou konaté que Dieu vous bénisse mes bébés je vous aime de tout mon cœur.

Mention spéciale : A la famille Doumbia, A baby Boo , Maman Diaka, Dr Sabou, Dr Fatim , merci pour vos encouragements et votre soutien inestimable, que Dieu renforce les liens sacrés qui nous unissent.

A Chouaïbou TRAORE : ton amour pour ton prochain, ta religiosité et ton grand sens de responsabilité font de toi l'une des personnes les plus chères pour moi.

Au Professeur Issaka SAGARA : je ne vous remercierai jamais assez pour votre encadrement, votre soutien et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Au Dr Abdoulaye KATILE : cher maître, votre sens de l'écoute, votre disponibilité et votre personnalité ont forcé mon respect et mon admiration. Ce travail vous est dédié car chaque étape porte votre empreinte. Merci du fond du cœur pour tous les efforts consentis ainsi que votre bienveillance, et votre encadrement pour la réalisation de ce travail.

Aux Dr KAMATÉ, Dr KONE : Vos conseils et vos suggestions m'ont été d'un apport bénéfique. Toujours disponibles, c'est le moment de vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude. Ce travail est le vôtre, soyez en remercier.

A mes chers maîtres et aînés : De l'équipe clinique (Sotuba, Donéguébougou, Kolondièba, Bancoumana), en passant par l'équipe d'immunologie, le Cap-lab, l'entomologie et enfin le Data management. Toutes les personnes qui par leurs bienveillances leurs appuis techniques, leurs conseils, leurs critiques ont facilités ce travail en acceptant de me rencontrer et répondre à mes questions durant mes recherches.

A mes amis de galère et belle rencontre : Voyou family , Chicken, Queen B, Mon bb, Sow, Djelo, Oncle Sam, Mx, Garcita, Inou-bb, Feu Bass , Bachard, Yaya , Konipo, Djelo, Kady Cool, Iba, Alhassane, Asco, Aly, Oumar. Aux amis du **LIONS CLUB INTERNATIONAL**, des rencontres fabuleuses, des souvenirs riches en émotions... Que ces amitiés restent à jamais, que le meilleur soit à venir pour nous et que Dieu nous accorde une longue vie

Aux guides et personnels du centre de Sotuba

Aux notables et population de Sotuba

Au corps professoral de nos deux facultés

A tout le personnel du MRTC/DEAP

Aux chauffeurs du MRTC

L'ensemble des étudiants de la 12 eme promotion du numerus clausus

A toutes et tous, qui de près ou de loin m'ont soutenu, les mots me manquent pour vous exprimer toute ma gratitude, ma reconnaissance et tout mon respect.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Pr Agrégée DOUMBO Safiatou NIARE MD, PhD

- ✓ **Agrégée de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine et d’Odonto-Stomatologie (FMOS)/USTTB**
- ✓ **Conseiller chargé de la prospection du PTR-SANTE du CAMES au Mali,**
- ✓ **Responsable du laboratoire biologique de l’unité d’immunogénétique du Malaria Research and Training Center (MRTC)**
- ✓ **Chef de laboratoire de diagnostic mycologique du MRTC/ Département d’Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)**
- ✓ **Secrétaire générale de l’Association des Femmes Scientifiques du Mali (AFSM)**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail. Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique. Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements. Soyez rassuré de notre entière disponibilité.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Drissa COULIBALY

- ✓ **Maitre de recherche en Parasitologie-Mycologie à la FMOS/USTTB ;**
- ✓ **Parasito-Entomologiste médical ;**
- ✓ **Médecin chercheur au BMP-MRTC ;**
- ✓ **Responsable du Site de Bandiagara ;**
- ✓ **Post-doc Fellow Développement des capacités de recherche sur le paludisme (MARCAD).**

Cher Maitre,

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre admiration.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Mamady KONE, MD, MPH.

- ✓ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP;**
- ✓ **Spécialiste en Epidémiologie;**
- ✓ **Coordinateur clinique de l'essai vaccinal contre le paludisme du site de Sotuba;**
- ✓ **Coordinateur clinique de l'essai clinique sur les Produits répulsifs spatiaux pour le contrôle des maladies à transmission vectorielle à Kolondieba;**

Cher Maître,

Nous avons été impressionnés par la promptitude et la modestie avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples sollicitations

Votre dévouement, votre rigueur scientifique et votre sens élevé de la personnalité humaine font de vous un exemple à suivre.

Veillez accepter cher Maître, nos sentiments d'estime et de profond respect.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE

Docteur Abdoulaye KATILE, MD, MSPH, PHD

- ✓ **PhD en Epidemiologie Bio-Statistique**
- ✓ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP ;**
- ✓ **Spécialiste en Bio-Statistique;**
- ✓ **Coordinateur clinique des essais vaccinaux contre le paludisme du site de Sotuba et Donéguébougou;**

Cher Maitre,

Nous ne saurons jamais trouver assez de mots pour témoigner notre reconnaissance, pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail. Nous avons été impressionnés par vos qualités scientifiques, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de co-diriger ce travail. Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements. Nous prions le Seigneur de vous rendre vos bienfaits et de nous permettre de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Professeur Issaka SAGARA, MD, MSPH, PhD.

- ✓ **Directeur de Recherche a la FMOS/FAPH;**
- ✓ **Medecin chercheur au MRTC /DEAP;**
- ✓ **PhD en Epidemiologie-Biostatistique;**
- ✓ **Responsable de l'unité d'Epidemiologie, Biostatistique et Gestion des données au MRTC;**
- ✓ **Responsable des sites de recherche vaccinale contre le paludisme à Bancoumana, Sotuba et Donéguébougou en collaboration avec le NIH;**
- ✓ **Responsable du site de recherche sur les Produits repulsifs spatiaux pour le controle des maladies à transmission vectorielle a Kolondièba**

Cher Maitre,

Nous avons été émerveillés par la qualité de vos cours en 6^{ème} Année de médecine. votre grande expérience dans la recherche, vos connaissances immenses en recherche clinique, votre rigueur scientifique, votre disponibilité, votre compréhension, votre générosité, votre sens élevé pour le respect de la dignité humaine sont entre autres des qualités enviées de tous.

Permettez-nous de vous réitérer, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

SIGLE DES ABREVIATIONS

AL :	Artéméther/Luméfantrine
ALAT :	Alanine Transaminase
ANC :	Numération Absolue des Neutrophiles
AS01 :	Système adjuvant AS01
β-hCG :	Beta Choriogonadotrophine Humaine
CBC :	Hémogramme Complet avec Différentiel
CE :	Comité d'Ethique
cGMP :	Bonnes Pratiques de Fabrication Actuelles
Cr :	Créatinine
CRF :	Formulaire de Rapport de Cas
DEAP :	Département d'Epidémiologie des Maladies Parasitaires
DSF :	Gorgement Directe sur la Peau
DSMB :	Comité de Surveillance des Données et de la Sécurité
EI :	Evénement Indésirable
ECG :	Electrocardiogramme
EIG :	Evénement Indésirable Grave
ELISA :	Test Immuno-Enzymatique
EPA :	ExoProtéine A
EISM :	Événements Indésirables sous Surveillance Médicale
FMPOS :	Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie
FS :	Frottis Sanguin
GCP :	Bonne Pratique Clinique
GE :	Goutte Epaisse

GSK :	GlaxoSmithKline
Ig :	Immunoglobuline
IM :	Intramusculaire
IV :	Intraveineuse
LMIV :	Laboratoire d'Immunologie et de Vaccinologie du paludisme
MRTC :	Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (Mali)
N :	Nombre (se réfère généralement aux sujets)
NGA :	Numération Granulocytaire Absolue
NIAID:	Institut National des Allergies et des Maladies Infectieuses
NIH :	Instituts Nationaux de la Santé
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PBS :	Solution Saline Tamponnée au Phosphate
PCR :	Réaction en Chaîne par Polymérase
Pfs25/Pfs230 :	Antigènes de surface des zygotes et des ookinetes au stade moustique de <i>Plasmodium falciparum</i>
PI :	Investigateur principal
qPCR :	Réaction en Chaîne par Polymérase Quantitative
RIP :	Réaction Indésirable Présumée
SD :	Standard Deviation
SMC/CPS :	Chimioprophylaxie du Paludisme Saisonnier
SMFA :	Test de Gorgement sur Membrane Standard
SOP :	Procédure Opératoire Standard
RI :	Réaction Indésirable
RIGI :	Réaction Indésirable Grave et Inattendue Suspectée
TBA :	Activité Bloquant la Transmission

TBV :	Vaccin Bloquant la Transmission
TRA :	Activité Réduisant la Transmission
UP :	Problème non Anticipé
UP non AE :	Problème Imprévu qui n'est pas un Evénement Indésirable
USTTB :	Université des Sciences, Techniques et Technologies de Bamako
VIMT :	Vaccin Interrompant la Transmission du Paludisme
VU :	Unité Vaccinale
WBC :	Globule Blanc

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Evénements indésirables sollicités	25
Tableau 2: Définitions pour la gradation de la gravité de l'EI.....	26
Tableau 3: Les caractéristiques socio-démographiques des participants de notre étude	29
Tableau 4: Répartition des évènements indésirables chez les participants en différentes catégories (systémiques, locaux, biologiques et autres) au cours de l'étude	30
Tableau 5: Répartition des évènements indésirables selon le lien avec le vaccin.....	32
Tableau 6: Répartition des évènements indésirables sollicités selon la sévérité après chaque vaccination	36
Tableau 7: Répartition des évènements indésirables sollicités les plus fréquents après chaque vaccination	37

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence annuelle du paludisme ajustée au taux d'utilisation des établissements de santé dans 75 districts sanitaires du Mali, 2019	6
Figure 2: Stades du cycle de vie du plasmodium et candidats vaccins ciblant chaque stade	12
Figure 3: Carte montrant l'emplacement de Sotuba dans la capitale du Mali.....	15
Figure 4: Synthèse du processus d'enrôlement des participants dans l'étude.....	28
Figure 5: Répartition de fréquence des évènements indésirables chez les participants au cours de l'étude.	30
Figure 6: Fréquence selon le type, des évènements indésirables au cours de suivis.....	31
Figure 7: Fréquence des évènements indésirables par catégorie et après chaque vaccination.....	31
Figure 8: Fréquence des évènements indésirables par sévérité après chaque vaccination.....	32
Figure 9: Fréquences des évènements indésirables en relations de causalité avec le vaccin selon la sévérité	33
Figure 10: Fréquence des évènements indésirables liés et non liés au vaccin après chaque vaccination	34
Figure 11: Répartition des évènements indésirables selon le type (sollicités et non sollicités) après chaque vaccination.....	34
Figure 12: Expression des IgG anti- Pfs230D1M-EPA 1/Matrix M TM avant et après les vaccinations en fonction des bras.....	38
Figure 13: Fonctionnement des anticorps au Pfs230D1M-EPA/Matrix M TM par le test standard de gorgement sur membrane (SMFA) pendant quatre points de repère après la 3ème vaccination.	39

TABLE DES MATIERES

DEDICACES	IX
REMERCIEMENTS.....	X
HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY	XII
SIGLE DES ABREVIATIONS.....	XVII
LISTE DES TABLEAUX	XX
LISTE DES FIGURES	XXI
TABLE DES MATIERES	XXII
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif général	3
2.2. Objectifs spécifiques :.....	3
3. GENERALITES	4
3.1. Situation du paludisme.....	4
3.2. Expérience préclinique antérieure avec Pfs230D1-EPA/Matrix-M:.....	7
3.2.1. Immunogénicité de Pfs230D1-EPA avec Alhydrogel et Matrix-M chez les souris CD-1... 7	
3.2.2. Etude de toxicité à doses répétées par administration intramusculaire chez le lapin 7	
3.2.2.1. Evaluation de l’immunogénicité de Pfs230D1-EPA/Matrix-M par ELISA	7
3.2.2.2. Evaluation de l’activité de blocage de Pfs230D1-EPA/Matrix-M par ELISA	7
3.3. Etude toxicologique chez les lapins	8
3.4. Les vaccins et les adjuvants	8
3.4.1. Les vaccins vivants atténués :.....	8
3.4.2. Les vaccins inactivés ne contiennent pas d’agents infectieux vivants.....	8
3.5. La vaccination contre le paludisme	9
3.5.1. Le vaccin pré-érythrocytaire.....	9
3.5.2. Les vaccin bloquant la transmission du paludisme	11
3.6. Le produit de l’étude	13
3.6.1. Pfs230D1-EPA :	13
3.6.2. MATRIX-M :.....	13
3.6.3. EPA :.....	13
3.7. Justification de l’étude.....	13
3.7.1. Inaccessibilité de l'AS01 en tant qu'adjuvant	14
3.7.2. Similarité des adjuvant matrix-m et de l'AS01	14

3.7.3.	Potentiel de dosage de l'antigène	14
3.7.4.	Recherche collaborative	14
4.	METHODOLOGIE.....	15
4.1.	Lieu de l'étude :	15
4.2.	Période d'étude :	16
4.3.	Type d'étude :	16
4.4.	Taille de l'échantillon et durée estimée de l'étude	17
4.5.	Critères d'inclusion et critères de non-inclusion	17
4.5.1.	Critères d'inclusion	17
4.5.2.	Critères de non-inclusion.....	18
4.6.	Personnel de l'étude	19
4.7.	Organisation pratique du travail.....	19
4.7.1.	Poste d'identification :	19
4.7.2.	Poste d'administration du consentement :	19
4.7.3.	Dépistage :	19
4.7.4.	Poste clinique :	20
4.7.5.	Poste biologique :	20
4.7.6.	Poste de vaccination :	20
4.7.7.	Salle d'observation clinique post-vaccinale :	20
4.7.8.	Salle de réanimation :	20
4.8.	Procédure de l'étude	20
4.8.1.	Evaluation clinique :	21
4.8.2.	Tests de laboratoire clinique.....	21
4.9.	Diagnostic du paludisme	21
4.9.1.	Goutte épaisse et frottis sanguin.....	21
4.9.2.	Autres analyses de laboratoire	22
4.9.2.1.	Tests immunologiques de laboratoire	22
4.9.2.2.	Taux d'anticorps : ELISA.....	22
4.10.	Symptômes du paludisme	22
4.11.	Les variables mesurées : Elles étaient classées comme suit.....	23
4.11.1.	Evènement indésirable (EI).....	23
4.11.2.	Réaction Indésirable (RI) : Une RI est un EI induit par l'agent de l'étude.	23
4.11.3.	Réaction Indésirable Suspecte (RIS)	23
4.11.4.	Evénements Indésirables Graves (EIG)	23
4.11.5.	Evènement Indésirable Inattendu	23

4.11.6.	Événements Indésirables Graves Attendus et Inattendus (EIGAI)	23
4.11.7.	Problème Non Anticipé (PNA)	23
4.11.8.	Problème Non Anticipé Grave (PNAG)	24
4.11.9.	Problème Non Anticipé qui n’Est Pas un Evènement Indésirable (PNAEPEI)	24
4.11.10.	Apparition de Nouvelles Maladies Chroniques (ANMC)	24
4.12.	Evaluation des évènements indésirables par l'investigateur.....	24
4.12.1.	Sévérité.....	26
4.12.2.	Cause	26
4.12.3.	Innocuité :.....	27
4.12.4.	Immunogénicité :.....	27
4.13.	Gestion et analyse des données.....	27
4.14.	Considérations éthiques	27
5.	RESULTATS	28
6.	COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	40
6.1.	Méthodologie.....	40
6.2.	Caractéristiques sociodémographiques de la population d’étude	41
6.3.	Tolérance clinique et l’innocuité :.....	41
6.4.	Les évènements indésirables sollicités.....	42
6.5.	Immunogénicité.....	43
7.	CONCLUSION, PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS.....	45
7.1.	Conclusion	45
7.2.	Perspective	45
7.3.	Recommandations.....	45
8.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	46
9.	FICHE SIGNALÉTIQUE EN FRANÇAIS ET ANGLAIS.....	49
10.	ANNEXES.....	I
10.1.	Les perdus dans le suivi	I
10.2.	Tableau I : Tableau de graduation de la réactogénicité locale.....	I
10.3.	Tableau II : Tableau de graduation des signes vitaux.....	II
10.4.	Tableau III : Tableau de graduation des EI systémiques	III
10.5.	Tableau IV : Tableau de graduation ei de laboratoire : Adultes.....	IV
10.6.	Mode opératoire d’ELISA.....	V

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante causée par le développement et la multiplication dans l'organisme d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par la piqûre des anophèles femelles. Principale maladie parasitaire humaine la plus fréquente en Afrique subsaharienne, le paludisme constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique.(1)

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les perturbations importantes des services de lutte contre le paludisme durant la pandémie de COVID-19 ont entraîné une hausse de l'incidence et de la mortalité associée au paludisme(1).

Au vu du nombre de cas de paludisme et de décès associés, le monde se porte plus mal aujourd'hui qu'avant la pandémie. Cinq pays ont supporté la majeure partie du poids de ces augmentations. Le Pakistan qui a été la plus prononcée, le pays ayant enregistré environ 2,6 millions de cas en 2022 contre 500 000 en 2021. Des hausses importantes ont également été observées en Éthiopie, au Nigeria, en Papouasie-Nouvelle-Guinée et en Ouganda (1)

Au niveau mondial, 249 millions de cas de paludisme et 426 000 décès en 2022 ont été enregistré selon les estimations (1).

La région Afrique de l'OMS continue de payer le plus lourd tribut au paludisme. En 2021, l'ensemble de la région a enregistré : 95 % de tous les cas de paludisme (234 millions de cas) ; 96 % de tous les décès dus au paludisme (593 000 décès). Près de 80 % de tous les décès dus au paludisme dans la région concernent des enfants de moins de 5 ans (2).

Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique et constitue le premier cas de morbidité et de mortalité, surtout chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans. Plus de 130 mille femmes enceintes ont été affectées par la maladie au Mali courant l'année 2020-2021(3). Selon le rapport du Système local d'information sanitaire (SLIS) 2020, les structures de santé ont rapporté 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1 708 décès(4), sous estimant la réalité du nombre de décès causé par le paludisme. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées. La prévalence du paludisme au niveau national est à 19% chez les enfants de 6-59 mois. Cette prévalence varie d'une région à une autre, les prévalences les plus élevées s'observent dans les régions de Mopti (27 %), Ségou (26 %), Sikasso (26 %) et Koulikoro (23 %). Inversement la prévalence du paludisme est faible dans le District de Bamako (2 %) et la région de Kidal (2 %) suivis de celle

de Tombouctou (7 %) (5). Le taux d'incidence du paludisme au Mali est passé de 111 pour 1000 habitants en 2017 à 129 pour 1000 habitants en 2020 selon le rapport du Système Local Information Sanitaire (SLIS 2020) (4). Malgré les progrès obtenus grâce aux efforts conjugués du gouvernement et de ses partenaires, cette maladie reste la première cause de fièvre et le motif le plus fréquent de consultation entraînant ainsi des importants coûts directs et indirects pour le développement économique du pays.

Au regard des tendances actuelles, les progrès vers les étapes cruciales de la stratégie mondiale antipaludique de l'OMS pour 2025 sont très loin d'être en bonne voie.

Les perturbations pendant la pandémie Covid-19 ainsi que d'autres crises humanitaires, les défis du système de santé, les financements limités, les menaces biologiques croissantes et une baisse de l'efficacité des principaux outils de lutte contre la maladie compromettent les progrès vers les objectifs mondiaux de lutte contre le paludisme (6). La nécessité de nouvelles approches pour éliminer le paludisme s'impose, ainsi les vaccins constitueraient à cet effet l'outil le plus privilégié dans cette lutte.

En 2021 l'Organisation mondiale de la Santé recommande l'utilisation du vaccin antipaludique [RTS,S/AS01 (RTS,S), un vaccin pré-érythrocytaire qui cible les antigènes des stades sporozoïte et hépatique de *Plasmodium*] chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte (7), ainsi que le vaccin R21 en octobre 2023 (8). Cependant, l'intérêt s'est accru pour l'utilisation de vaccins interrompant la transmission du paludisme (VIMT), le Pfs230, est actuellement le principal candidat aux essais cliniques de ce type de vaccin. C'est un antigène de surface des gamétocytes intracellulaires, ainsi que des gamètes et des zygotes extracellulaires au stade moustique de *Plasmodium falciparum*. Les essais cliniques avec cet antigène en adjuvant avec l'Alhydrogel ou l'AS01 ont donné des résultats très encourageants (9). Avec l'exécution du récent essai de désescalade de l'âge avec le Pfs230D1M-EPA adjuvant avec l'AS01 (10), il est clair que les efforts de recherche avec ce vaccin doivent aller de l'avant.

L'objectif de notre thèse est de réaliser une étude sur la tolérance et l'immunogénicité de l'antigène Pfs230D1EPA associé avec l'adjuvant Matrix -MTM lors d'un essai de phase I dans une population en bonne santé au Mali.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif général

Evaluer chez des adultes sains à Sotuba, l'innocuité, la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité de Pfs230D1-EPA/Matrix-M comparé au vaccin antirabique.

2.2. Objectifs spécifiques :

Déterminer fréquence des événements indésirables (EI) locaux, de laboratoire et systémiques après chaque vaccination

Déterminer fréquence des événements indésirables graves (EIG) après chaque vaccination

Mesurer la fréquence des relations de causalité des événements indésirables avec les produits de l'étude.

Mesurer la réponse en anticorps au Pfs230D1-EPA/Matrix-M et l'activité de blocage et de réduction de la transmission.

3. GENERALITES

3.1. Situation du paludisme

En 1880, la première espèce de plasmodies causant le paludisme (*Plasmodium falciparum*) fut découverte par Alphonse Laveran ; et le *Plasmodium ovale* fut découvert par Stephen en 1922 (12). C'est en 1897 que le médecin anglais Ronald Ross prouva que les moustiques anophèles étaient les vecteurs de la malaria (jusqu'à cette date, le « mauvais air » émanant des marécages était tenu responsable de la propagation de la maladie) (13).

On compte 6 espèces différentes de *Plasmodium* transmissibles à l'Homme :

Plasmodium falciparum majoritaire sur le continent africain. C'est le plus virulent, il cause près de la moitié des décès liés au paludisme.

Plasmodium vivax qui co-existe avec *falciparum*. Il est surtout présent en Asie, Amérique latine et certaines régions d'Afrique.

Plasmodium ovale est surtout localisé en Afrique de l'Ouest. Il n'est pas mortel, mais peut causer des rechutes plusieurs années après la première infection.

Plasmodium malariae et *Plasmodium knowlesi* sont moins fréquents (11).

Le premier cas connu de paludisme à *Plasmodium cynomolgi* naturellement acquis chez l'homme a été décrit en 2014 (14).

Il existe plus de 400 espèces de moustiques différentes de l'anophèle, dont une trentaine sont des vecteurs du paludisme. Les deux espèces le plus souvent incriminées en Afrique sont *An. gambiae* et *An. funestus*. Leur durée de vie est d'environ 30 jours. Seules les femelles d'anophèle sont hématophages et transportent les parasites tandis que les mâles se nourrissent uniquement du nectar des fleurs. Les moustiques incriminés dans la maladie piquent tous de la fin de journée à l'aube (11,13,15).

Au Mali, le paludisme est de type saisonnier c'est-à-dire que la transmission est endémique avec un pic saisonnier pendant la saison des pluies. Il y a une extrême variabilité de la situation épidémiologique qui est fonction des faciès géo climatiques. Il existe différents niveaux épidémiologiques de transmission du paludisme suivant la stratification recommandée par l'OMS (16). Après ajustement avec le taux de fréquentation, l'incidence ajustée du paludisme à l'échelle district sanitaire en 2019 selon la classification de l'OMS, se présente comme suit (Figure 1) :

12 sur 75 districts sanitaires dans la zone de transmission très faible dont aucun district sanitaire n'avait moins de 5 cas pour 1000 personnes-année ; 7 districts sanitaires avec incidence entre 5 et 50 cas pour 1000 personnes-année et 5 districts sanitaires avec incidence entre 50 et 100 cas pour 1000 personnes-année ;

19 sur 75 districts sanitaires dans la zone de transmission faible ;

20 sur 75 districts sanitaires dans la zone de transmission modérée ;

24 sur 75 districts sanitaires dans la zone de forte transmission.

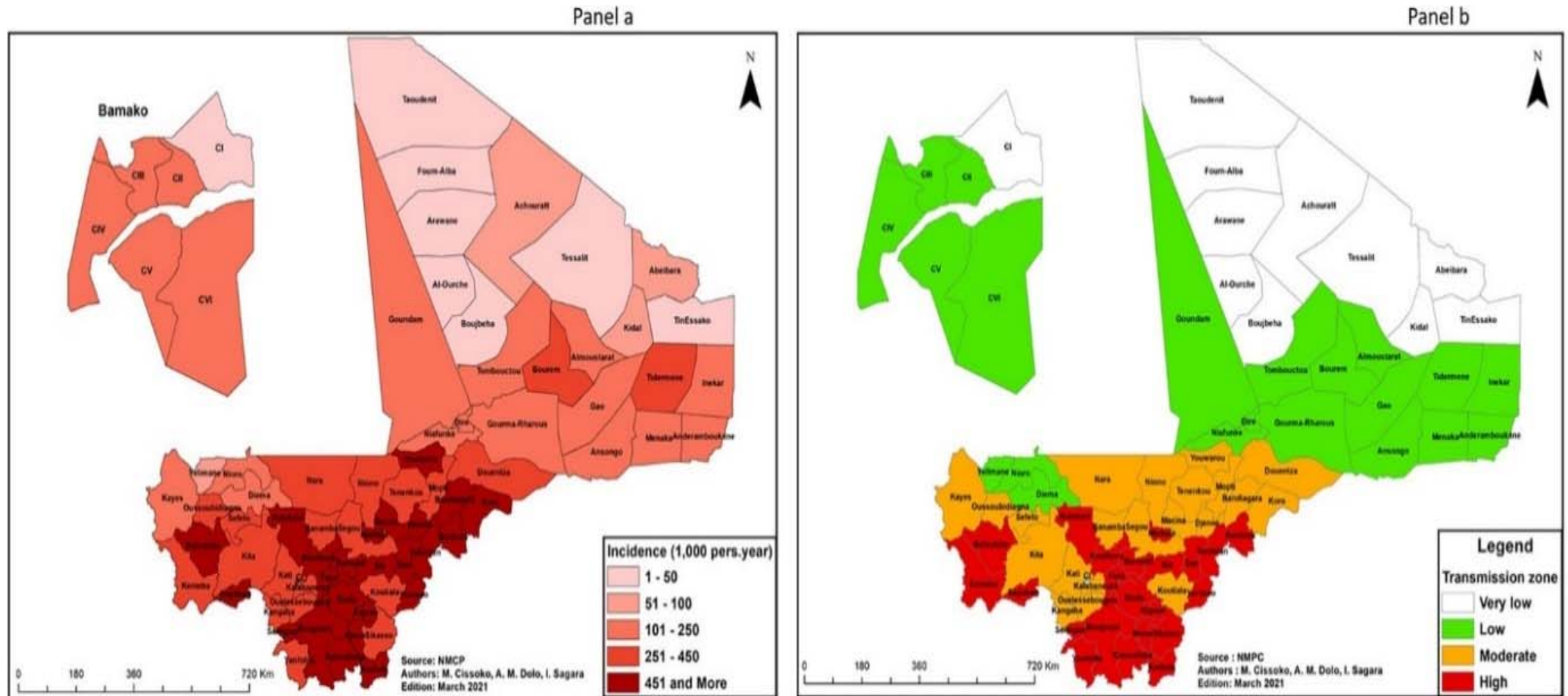


Figure 1 : Incidence annuelle du paludisme ajustée au taux d'utilisation des établissements de santé dans 75 districts sanitaires du Mali, 2019

Source : National Malaria Control Program (NMCP) M.Cissoko et *al Mars* 2021 (17)

3.2. Expérience préclinique antérieure avec Pfs230D1-EPA/Matrix-M:

3.2.1. Immunogénicité de Pfs230D1-EPA avec Alhydrogel et Matrix-M chez les souris CD-1

Neuf groupes de souris CD-1, 3 groupes de 15 animaux et 6 groupes de 10 animaux, ont été immunisés aux jours 0 et 28 par injection IM de 50 µL (groupes 1-6) ou 80 µL (2 sites x 40 µL pour les groupes 7-9), de formulation par jour de vaccination. Des sérums immunisés ont été collectés aux jours 0, 28, 42, 70, 98, 126 et 154.

Les souris CD-1 immunisées avec Pfs230D1-EPA/Matrix-M ou Pfs230D1-EPA/Alhydrogel+Matrix-M ont présenté des titres d'IgG spécifiques de Pfs230D1M plus élevés que les groupes Pfs230D1-EPA/Alhydrogel à des niveaux de dose de 0,3 et 1 µg jusqu'à 154 jours d'étude. Le groupe Pfs230D1-EPA/Alhydrogel+Matrix-M à 0,03 µg a maintenu des titres plus élevés que les groupes Alhydrogel ou Matrix-M seuls.

3.2.2. Etude de l'immunogénicité et l'activité fonctionnel de Pfs230D1-EPA/Matrix-M

3.2.2.1. Evaluation de l'immunogénicité de Pfs230D1-EPA/Matrix-M par ELISA

Une étude de toxicité à doses répétées a été réalisée sur des lapins avec l'administration de 40 µg de Pfs230D1-EPA/50 µg de Matrix-M, ou de contrôles salins. Les immunisations ont eu lieu aux jours 0, 15, 29 et 43. Les réponses en anticorps ont été évaluées comme indiqué dans le schéma ci-dessous. Les jours de saignée comprenaient la pré-saignée (jour 0), le jour 15, le jour 29, le jour 43 et les saignées finales (jour 46 ou 71) pour Pfs230D1M, et les pools de pré-saignée, le jour 15, le jour 29, le jour 43 et les saignées finales (jour 46 ou 71) pour EPA.

Tous les animaux immunisés par Pfs230D1-EPA/Matrix-M(TM) ont répondu au vaccin Pfs230D1-EPA, comme l'a montré le test ELISA contre Pfs230D1M et EPA pour les réponses d'anticorps spécifiques (IgG). Aucun animal du groupe témoin (Saline) n'a présenté d'anticorps.

3.2.2.2. Evaluation de l'activité de blocage de Pfs230D1-EPA/Matrix-M par ELISA

Le sérum recueilli chez les lapins à J71 (28 jours après la 4^e vaccination) ont été testés pour les activités de blocage de la transmission par un SMFA. Chaque échantillon de test a été préparé en mélangeant 60 µL de sérum de lapin inactivé par la chaleur avec 100 µL d'un pool de sérum humain non inactivé par la chaleur, puis ajouté à 100 µL de globules rouges infectés par des gamétocytes. Un pool de sérums de D71 provenant de 10 lapins du groupe 1 (témoins) a été utilisé comme contrôle pour le calcul de l'activité de réduction de la transmission (TRA, définie comme la réduction du nombre d'oocystes dans l'intestin moyen individuel par rapport à celui des témoins) et

de l'activité de blocage de la transmission (TBA, définie comme la réduction du nombre de moustiques infectés par rapport aux témoins).

Pfs230D1-EPA/Matrix-M est immunogène chez le lapin. Les antisérums induits par le vaccin ont induit une forte activité avec un niveau moyen d'activité de réduction de la transmission de 99,6% et la réduction de la prévalence de 75,2%.

3.3. Etude toxicologique chez les lapins

L'étude toxicologique a été réalisée pour évaluer la tolérance locale et la toxicité potentielle chez les lapins induites par quatre injections intramusculaires de Pfs230D1M-EPA formulé avec Matrix-M. A la fin de la période de traitement, les animaux désignés ont été euthanasiés après la dernière injection (euthanasie précoce) ou après une période de 4 semaines sans traitement (euthanasie tardive) afin d'évaluer la réversibilité de tout résultat et les effets indésirables retardés potentiels. L'étude toxicologique a été achevée et un premier rapport provisoire a été reçu sans qu'aucune indication marquée n'ait été notée.

3.4. Les vaccins et les adjuvants

Les vaccins peuvent être classés en deux grands types :

3.4.1. Les vaccins vivants atténués :

- ✓ sont constitués de germes (virus, bactérie, parasite) vivants qui ont été modifiés afin qu'ils perdent leur pouvoir infectieux en gardant leur capacité à induire une protection chez la personne vaccinée. Ce type de vaccins est très efficace ; mais parce qu'ils contiennent un agent infectieux vivant, ils sont (sauf exception) contre-indiqués chez les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

3.4.2. Les vaccins inactivés ne contiennent pas d'agents infectieux vivants.

Ils peuvent contenir :

- ✓ soit un fragment de l'agent infectieux (sa paroi ou sa toxine), c'est le cas par exemple des vaccins contre l'hépatite B ou le tétanos ;
- ✓ soit la totalité de l'agent infectieux qui est inactivé (vaccin contre la coqueluche;
- ✓ soit une toute petite partie seulement d'un virus, une protéine ou son acide nucléique (son ARN ou son ADN) (technique utilisée pour certains nouveaux vaccins contre le SRAS-CoV2 responsable de la COVID-19).(18)

Les vaccins, y compris les vaccins sous-unitaires, recombinants et conjugués, nécessitent l'utilisation d'un immuno-stimulateur/adjuvant pour une efficacité maximale. Les adjuvants améliorent non seulement la force et la longévité des réponses immunitaires, mais peuvent également influencer le type de réponse. Ex l'alun, le MF59, l'AS03, l'AS01, MATRIX ... (19)

3.5. La vaccination contre le paludisme

La vaccination contre le paludisme est l'espoir dans les pays endémiques. Il existe de nos jours plusieurs nouveaux essais chaque année (20). Et le développement de vaccins hautement efficaces et durables contre les parasites du paludisme reste une priorité essentielle. Il existe trois types de vaccin utilisant des antigènes protéiques recombinants et ciblant différentes phases du cycle de vie parasitaire :

3.5.1. Le vaccin pré-érythrocytaire

Les vaccin pré-érythrocytaires agissent immédiatement après l'injection des sporozoïtes par l'anophèle contagieux lors de son repas sanguin. Ils ciblent les antigènes des stades sporozoïte et hépatique de *Plasmodium*, les formes cliniquement silencieuses. Les candidats vaccins les plus prometteurs de ce type de vaccin sont :

Le vaccin RTS, S : il vient être recommandé par l'OMS pour la prévention du paludisme à *P. falciparum* chez les enfants vivant dans des régions où la transmission est modérée à élevée. En administrant selon un schéma à 4 doses aux enfants à partir de l'âge de 5 mois (21).

Son efficacité a été estimée à 57% après 12 mois. Ce vaccin RTS,S a été utilisé avec succès dans le cadre de la chimio prévention du paludisme saisonnier au Burkina Faso et au Mali dans un essai randomisé chez les enfants de 5-17 mois (22).

Le PfSPZ : le candidat vaccin PfSPZ produit par Sanaria Inc, contient des sporozoïtes de *P. falciparum* NF54 atténués par irradiation, aseptiques, en flacons, purifiés et cryoconservés. Ces sporozoïtes peuvent infecter les hépatocytes mais n'évoluent pas au stade sanguin.

Dans une zone de transmission intense du paludisme au Mali, cinq administrations de vaccin PfSPZ aux résidents adultes a réduit le risque de nouvelle infection à *P. falciparum* de 52 % dans l'analyse du délai avant l'événement au cours des 24 semaines suivant la dernière dose, et a réduit la proportion d'infections au cours de la saison de transmission de 29 % (20).

Des essais supplémentaires d'efficacité sur le terrain du vaccin PfSPZ avec d'autres schémas thérapeutiques chez les adultes et les nourrissons sont en cours.

Le PfSPZ-Cvac : Le vaccin chimio prophylactique contre le sporozoïte (SPZ) à *Plasmodium falciparum* (Pf) (PfSPZ-CVac) consiste à administrer simultanément du PfSPZ infectieux et un médicament contre le paludisme, souvent de la chloroquine (CQ), pour tuer les parasites apparaissant dans le foie. PfSPZ-CVac (CQ) a protégé 100 % des participants naïfs de paludisme contre une infection palustre humaine contrôlée. Nous avons étudié l'hypothèse selon laquelle PfSPZ-CVac (CQ) est sûr et efficace contre le Pf saisonnier et endémique chez les adultes exposés au paludisme(23).

Le vaccin R21 : Après des résultats satisfaisants au cours de la troisième phase du R21 couplé à l'adjuvant Matrix au Burkina Faso et au Mali, ce vaccin a été recommandé par l'OMS en Octobre 2023 (1)

3.5.2. Le vaccin érythrocytaire

Les vaccins dirigés contre les stades sanguins empêcheraient l'infection des érythrocytes par les mérozoïtes. La schizogonie érythrocytaire étant responsable des manifestations cliniques, les vaccins contre ces stades érythrocytaires pourraient réduire la pathogénicité, la morbidité et la mortalité du paludisme donc permettraient d'éviter les complications en bloquant l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes.

Les défis du développement de vaccins anti-mérozoïtes comprennent le bref laps de temps (secondes) pendant lequel les mérozoïtes passent entre les érythrocytes et sont accessibles aux anticorps (20).

Les efforts de développement d'un tel vaccin se sont concentrés sur les antigènes intervenant dans l'invasion des érythrocytes.

Les candidats vaccins qui se sont démarqués du lot sont :

-FMP1/AS02A : ce vaccin est composé de l'antigène FMP1 de surface des mérozoïtes formulée dans l'adjuvant AS02A.

FMP1/AS02A s'est avéré bien toléré, avec une faible réactogénicité systémique chez les participants. Les taux d'anticorps de base étaient élevés chez tous les participants (24)

C'est le premier vaccin du stade sanguin testé au Mali avec un résultat assez prometteur.(25)

- FMP2.1/AS02A c'est un vaccin à base des protéines d'AMA1 (Apical Membrane Antigen1)

Un essai clinique de phase I de ce candidat vaccin fut mené en 2004 à Donéguébougou au Mali et a montré une bonne tolérance et une bonne réponse immunitaire maintenue dans le temps quelle que soit la dose, mais cette réponse était souche dépendante (25)

-PfCS102/AS02A72 (PfCS = Peptide Circum Sporozoïte Protein) de *P. falciparum* est un vaccin basé sur une peptide de synthèse circumsporozoïtaire renforcée par un adjuvant AS02. Après un essai clinique de phase I, le candidat vaccin PfCS102 était sûr et immunogène (26).

NB : De 2000 à nos jours, plus de 30 essais des vaccins Erythrocytaires enregistrés sur ClinicalTrials.gov ont été achevés. Les résultats obtenus sont peu satisfaisants pour une protection contre, une infection humaine contrôlée ou contre une infection naturelle. Malgré qu'ils soient immunogènes, bien tolérés, il faudrait améliorer l'efficacité, en utilisant une formulation plus immunogène, pour que ces vaccins aient un rôle de santé publique.(20)

3.5.3. Les vaccin bloquant la transmission du paludisme

Ce type de vaccin appelé vaccin altruiste, a la particularité d'apporter une protection communautaire en interrompant la chaîne de transmission du parasite d'un individu à un autre. Les individus vaccinés développent des anticorps qui seront ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin. L'interaction antigène-anticorps a lieu chez le moustique, entraînant ainsi le blocage de la division sexuée du parasite avec arrêt de la production de sporozoïtes, donc un blocage de la transmission.

Les antigènes candidats TBV actuellement en développement sont basés sur les antigènes exprimés au niveau des gamétocytes et des gamètes, antigènes dits de pré fertilisation (P48/45 et P230) ou au niveau du zygote ou de l'ookinète, antigènes dits de post fertilisation (P25 et P28)(27). La conjugaison chimique de ces antigènes avec l'exo protéine A recombinante de *Pseudomonas Aeruginosa* (EPA) ont permis d'obtenir des candidats vaccins Pfs25 et Pfs230.

- les candidats vaccins Pfs25H-EPA et Pfs230D1M-EPA tous les deux conjugués à l'Alhydrogel® ont été évalués dans une étude chez les adultes américains en phase 1 (2011 à 2014 et 2015 ; NIAID Protocole n ° 11-I-N237) et chez les adultes maliens (2013 à 2014 et 2015 à 2016 ; NIAID Protocole n ° 13 -I-N109 et 15-I-0044) respectivement.

Les deux candidats vaccins ont démontré une tolérance et une immunogénicité aussi bien chez les participants naïfs que chez adultes exposés au paludisme. Cependant, une analyse plus approfondie a indiqué que les anticorps induits n'étaient pas durables (28). Ainsi, pour améliorer la durée de l'activité fonctionnelle, il fut utilisé un adjuvant plus puissant, l'AS01.

Pfs230D1M-EPA/AS01 et Pfs25M-EPA/AS01 ont été évalués chez les adultes maliens dans une étude de phase 1 (NIAID protocol 17-I-N006) sur l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et leurs activité fonctionnelle. Les résultats de cette étude indiquent que les titres d'anticorps ont considérablement augmenté avec Pfs230D1M-EPA /AS01 et Pfs25M-EPA/AS01 par rapport à ceux obtenus avec les vaccins avec adjuvant Alydrogel. De plus, l'activité fonctionnelle induite par Pfs230D1M-EPA/AS01 est supérieure à celle de Pfs25M-EPA/AS01 et n'est pas améliorée par l'ajout de Pfs25M- EPA/AS01(28).

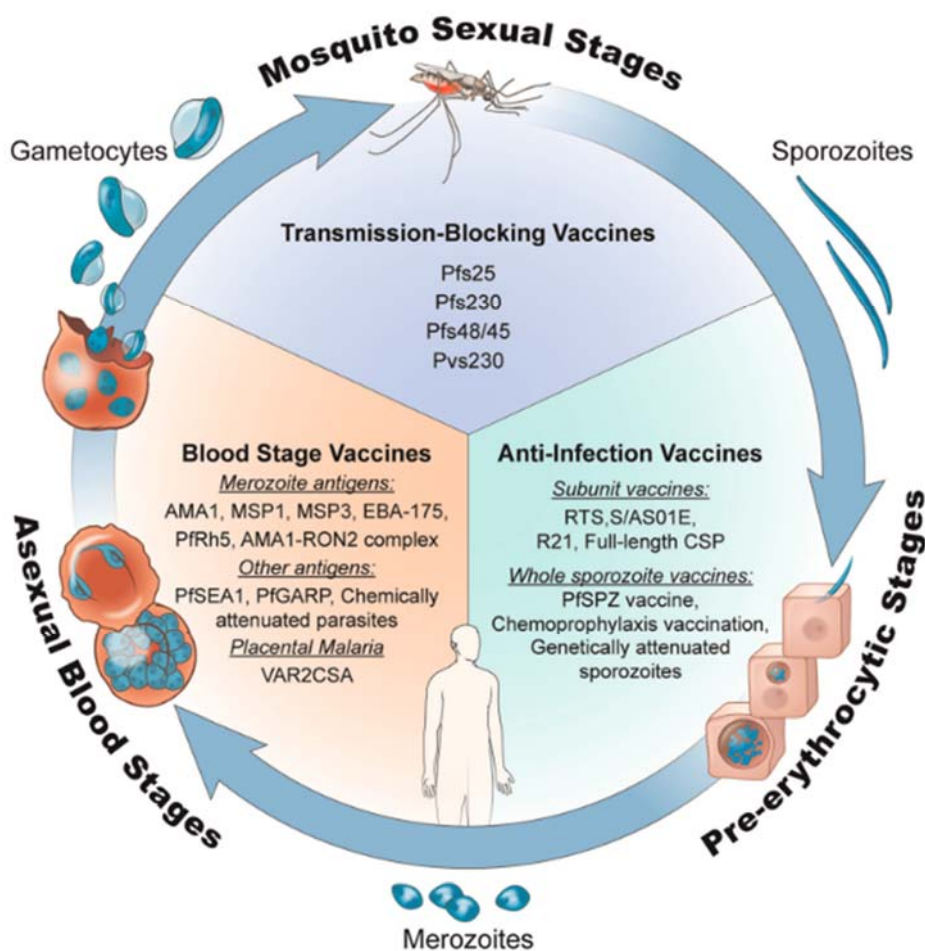


Figure 2: Stades du cycle de vie du plasmodium et candidats vaccins ciblant chaque stade (source : Duffy et al, <https://www.nature.com/articles/s41541-020-0196-3/figures/1>).

3.6. Le produit de l'étude

3.6.1. Pfs230D1-EPA :

Les lots de Pfs230D1 et d'EcEPA, tous deux fabriqués dans l'usine pilote Bioproduction, Walter Reed, Institut de recherche des Armées (Silver Spring, Maryland) en bonnes pratiques de fabrication (cGMP) conformément aux bonnes pratiques de fabrication (cGMP), ont été utilisés pour fabriquer le conjugué. PpPfs230D1 est un sous-segment (S542- G736) de Pfs230 recombinant exprimé dans *Pichia*, dont la masse moléculaire est de 21 854 daltons. L'EcEPA est une protéine recombinante exprimée par *Escherichia coli* dont la masse moléculaire est de 66 975 daltons. Le conjugué Pfs230D1-EPA a été produit par réaction entre la PpPfs230D1 thiolée et l'EcEPA activée par un maléimide, suivie d'une purification par chromatographie d'exclusion de taille. Le conjugué Pfs230D1-EPA a été fabriqué dans les usines pilotes de bioproduction du Walter Reed, Institut de Recherche des Armées, conformément aux normes cGMP

3.6.2. MATRIX-M :

L'adjuvant Matrix-M est fabriqué par Novavax AB (Uppsala, Suède), une filiale de Novavax, Inc. L'adjuvant contient des composants purifiés de saponine dérivés d'un extrait de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria* ; un phospholipide, la phosphatidyl-choline (PC) dérivée de l'œuf ; et du cholestérol semi-synthétique d'origine non animale. Le processus de fabrication commence par l'extraction de l'écorce de *Quillaja* pour fournir l'extrait de *Quillaja* qui est fractionné par chromatographie en deux fractions distinctes (Matrix-A et Matrix-C) (29).

3.6.3. EPA :

Exo-protéine A, est une protéine mutante et détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa*.

3.7. Justification de l'étude

Le Pfs230D1 est devenu l'un des principaux antigènes bloquant la transmission à envisager en tant que TBV sous licence, à utiliser seul ou en combinaison avec d'autres antigènes bloquant la transmission. Les essais cliniques avec cet antigène en adjuvant avec l'Alhydrogel ou l'AS01 ont donné des résultats très encourageants (section TBV). Avec l'exécution du récent essai de désescalade de l'âge avec le Pfs230D1-EPA adjuvant avec l'AS01 (section TBV), il est clair que les efforts de recherche avec ce vaccin doivent aller de l'avant.

Quatre facteurs ont motivé la décision programmatique de procéder à un essai d'évaluation du Pfs230D1-EPA en association avec Matrix-M, plutôt que d'axer le prochain essai sur une évaluation plus poussée du Pfs230D1M-EPA adjuvant avec AS01 :

3.7.1. Inaccessibilité de l'AS01 en tant qu'adjuvant

Bien que la combinaison du Pfs230D1EPA avec l'AS01 se soit avérée sûre, bien tolérée, immunogène et efficace en termes de prévention de la transmission de *P. falciparum* sur le terrain, l'adjuvant n'est pas disponible pour être combiné au Pfs230D1-EPA (29).

3.7.2. Similarité des adjuvant matrix-m et de l'AS01

Les données provenant de primates non humains indiquant que Matrix-M a un profil d'immunogénicité similaire à celui de l'AS01 en tant qu'adjuvant pour Pfs230 (29)

3.7.3. Potentiel de dosage de l'antigène

Il a été démontré que l'immunisation avec Matrix-M entraîne une augmentation des cellules présentatrices d'antigène (macrophages, et cellules dendritiques activées) conduisant ainsi une meilleure réponses des anticorps et cellulaires avec un potentiel d'épargne de la dose d'antigène (29).

3.7.4. Recherche collaborative

Laboratoire d'Immunologie et de Vaccinologie du paludisme (LMIV) fait partie d'un Consortium PfTBV, financé par le Partenariat des pays européens et en développement sur les essais cliniques (EDCTP). Ce consortium, dirigé par le Dr Issaka Sagara du MRTC, évalue un panel de trois candidats vaccins antipaludiques innovants qui visent à bloquer la transmission de *P. falciparum*.

Si l'essai de combinaison d'antigènes Pfs230D1-EPA/Matrix-M " au Mali s'avère sûr, bien toléré et immunogène, ce vaccin sera associé à un autre vaccin candidat contre le paludisme, R0.6C/Matrix-M, dans l'essai de combinaison d'antigènes. R0.6C, une protéine de fusion fabriquée par SSI (Danemark) est sur le point de faire l'objet d'un test "premier essai chez l'homme" au Danemark et au Burkina Faso (29).

4. METHODOLOGIE

4.1. Lieu de l'étude :

L'étude a été menée à Sotuba, un quartier périphérique de Bamako au Mali

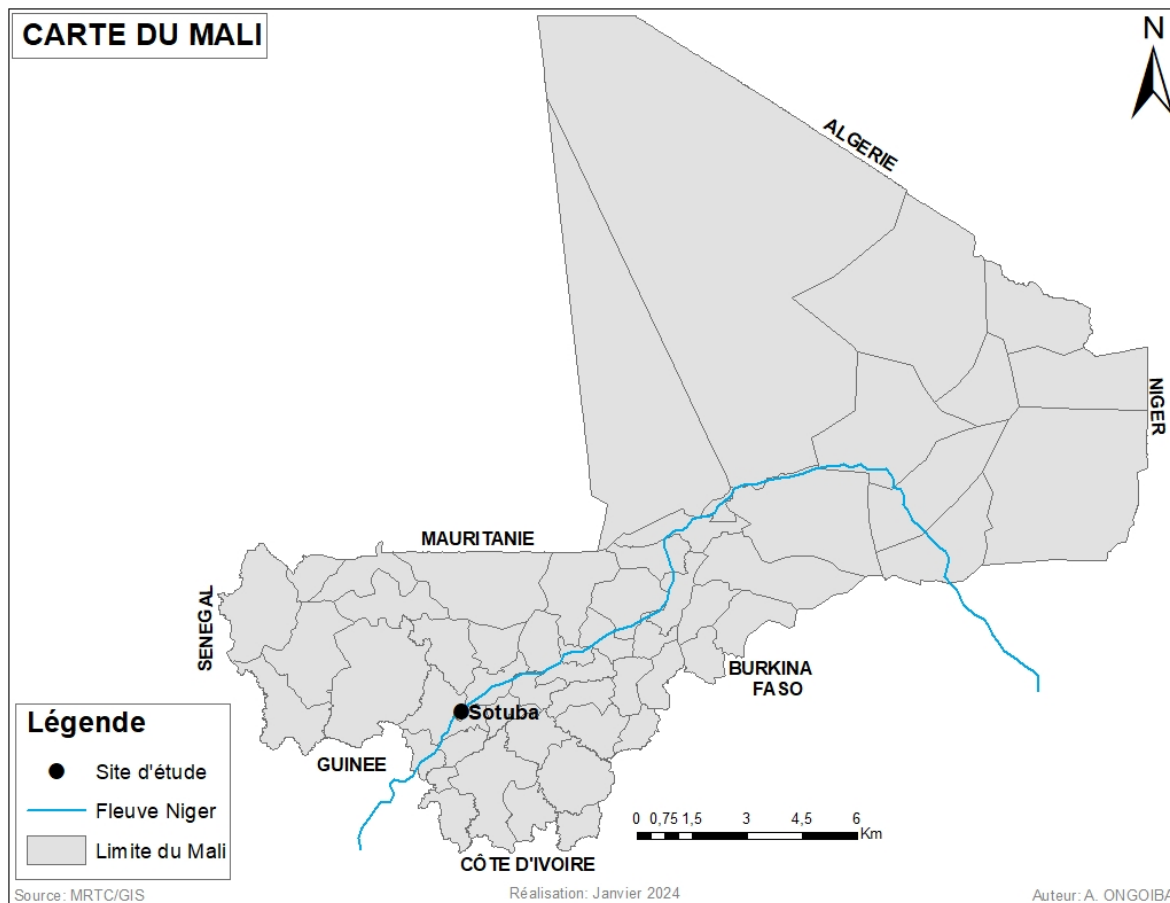


Figure 3: Carte montrant l'emplacement de Sotuba dans la capitale du Mali

Source : MRTC/GIS.2023

Sotuba est un quartier situé sur la rive gauche du fleuve Niger à la périphérie de Bamako, ayant une population estimée à 7 500 habitants environ. Le paludisme y est hypo-endémique, sa transmission est saisonnière et se déroule de juin à décembre. Les précipitations annuelles varient de 800 mm à 1000 mm et se produisent de juin à octobre. De nombreux essais cliniques de vaccins antipaludiques et d'autres médicaments, ainsi que des études épidémiologiques et entomologiques sur le paludisme, y ont été menés. Le MRTC maintient une clinique médicale et un laboratoire à Sotuba et travaille sur ce site depuis 1993. Le site comprend deux salles d'examen médical, une salle de soins, une pharmacie, une salle d'attente, une salle

d'observation et une salle de réanimation. Notre équipe de recherche a établi de bons rapports avec la communauté de Sotuba, travaillant ainsi avec les guides locaux.

4.2. Période d'étude :

L'étude s'est déroulée d'octobre 2021 à février 2023.

Population d'étude :

La population d'étude était représentée par les adultes sains (hommes et femmes) âgés de 18 à 50 ans résident à Sotuba et environnants.

4.3. Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude de phase 1, à dose croissante, randomisée, en double aveugle et contrôlée, dans laquelle le vaccin antirabique était le comparateur ; le site d'injection était la deltoïde. Les participants ont été répartis au hasard dans l'un des bras de l'étude (voir ci-dessous) pour recevoir 1 des 3 niveaux de dose de Pfs230D1-EPA/Matrix-M ou une dose standard de vaccin antirabique de comparaison administrée par injection IM à 3 moments (jours 1, 29 et 57 de l'étude).

Groupe 1 : Groupe Pilote

- Bras 1a (n=5) : 12,5 µg Pfs230D1-EPA/25 µg Matrix-M
- Bras 1b (n=5) : 20 µg Pfs230D1-EPA/50 µg Matrix-M
- Bras 1c (n= 5) : 40 µg Pfs230D1-EPA/50 µg Matrix-M
- Bras 1d (n=4) : vaccin contre la rage (2.5 IU antigène de virus de la rage).

Groupe 2 : Groupe Principal

- Bras 2a (n=15) : 12.5 µg Pfs230D1-EPA/25 µg Matrix-M
- Bras 2b (n=15) : 20 µg Pfs230D1-EPA/50 µg Matrix-M
- Bras 2c (n=15) : 40 µg Pfs230D1-EPA/50 µg Matrix-M
- Bras 2d (n=16) : vaccin antirabique (2,5 UI d'antigène du virus rabique).

4.4. Taille de l'échantillon et durée estimée de l'étude

Au total, 80 participants ont été vaccinés soit avec Pfs230D1-EPA/Matrix-M (n=60), soit avec le vaccin antirabique de comparaison (n=20). La dernière visite de l'étude a eu lieu (14 à 12 mois après la dernière immunisation). Jusqu'à 150 participants ont été sélectionnés pour tenir compte des éventuels échecs de la sélection.

La taille de l'échantillon a été déterminée afin de pouvoir démontrer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin à l'étude.

➤ **Pour la sécurité :**

la taille des bras était suffisante pour la sécurité. Pour chaque niveau de dose (n=20) dans les bras 1a combiné avec 2a, 1b combiné avec 2b, 1c combiné avec 2c, et 1d combiné avec 2d, la vaccination de 20 sujets donne une puissance d'au moins 0,80 pour détecter 1 ou plusieurs EI graves ou sévères qui surviennent avec une probabilité de 0,077 ou plus par participant (ou 0,90 pour un événement avec une probabilité de 0,109).

Si nous combinons tous les groupes traités (bras 1a/2a, 1b/2b, 1c/2c), avec un total de 60 participants, nous avons une puissance de 80 % pour détecter 1 ou plusieurs EI graves ou sévères qui se produisent avec une probabilité de 0,026 ou plus par participants (ou 0,90 pour un événement avec une probabilité de 0,037).

➤ **Pour l'immunogénicité :**

nous avons effectué un test pour un résultat global avec une analyse globale. En d'autres termes, nous avons combiné les bras 1a/2a, 1b/2b, 1c/2c en un groupe " toute vaccination " de n=60 et nous avons combiné les bras 1d et 2d en un groupe " contrôle " de n=20. En utilisant les données historiques de l'essai AS01, nous avons la puissance nécessaire pour détecter une différence logarithmique (puissance >99,9%) et une différence ½ logarithmique (puissance 99,7%).

4.5. Critères d'inclusion et critères de non-inclusion

4.5.1. Critères d'inclusion

Tous les critères suivants devaient être remplis par un volontaire pour être éligible à l'essai :

- ✓ Age : Entre 18 ans et 50 ans.
- ✓ Être disponible pour la durée de l'essai.
- ✓ Résident connu ou résident à long terme (plus d'un an) de Sotuba ou des villages environnants.
- ✓ Être capable de fournir une preuve d'identité à la satisfaction du clinicien de l'étude qui termine le processus d'enrôlement.

- ✓ Être en bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs de l'avis de l'investigateur.
- ✓ Les femmes en âge de procréer doivent être disposées à utiliser une méthode de contraception fiable à partir de 21 jours avant le jour 0 de l'étude et jusqu'à 1 mois après la dernière vaccination. •
- ✓ Accepter que des échantillons de sang soient conservés pour des recherches futures.

4.5.2. Critères de non-inclusion

- ✓ Grossesse, déterminée par un test positif dans l'urine ou le sérum
- ✓ Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, affecte la capacité du participant à comprendre et à se conformer au protocole de l'étude à un niveau approprié pour l'âge du sujet.
- ✓ Taux d'hémoglobine, de globules blancs (WBC), de neutrophiles absolus ou de plaquettes en dehors des limites de la normale définies par le laboratoire local.
- ✓ Taux d'alanine transaminase (ALT) ou de créatinine (Cr) supérieur à la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire local
- ✓ Infection par le VIH.
- ✓ Preuve de maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par l'histoire, l'examen physique et/ou les études de laboratoire.
- ✓ Antécédents de réception de tout produit expérimental au cours des 30 derniers jours.
- ✓ Participation actuelle ou prévue à une étude sur un vaccin expérimental jusqu'à la période de la dernière visite d'étude requise dans le cadre de ce protocole.
- ✓ Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux résultant de la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- ✓ Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie,
- ✓ Antécédent connu de : Asthme sévère, Syndrome d'immunodéficience, Trouble épileptique, Utilisation de corticostéroïdes chroniques, Allergie au latex ou à la néomycine.
- ✓ Réception de : Un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'enrôlement ou un vaccin tué dans les 2 semaines précédant l'enrôlement, Immunoglobulines et/ou produits sanguins au cours des 6 derniers mois, Vaccin expérimental contre le paludisme au cours des 2 dernières années.

- ✓ Toute autre condition qui, de l'avis de l'investigateur, compromettrait la sécurité ou les droits d'un participant à l'essai, interférerait avec l'évaluation des objectifs de l'étude ou rendrait le participant incapable de se conformer au protocole.

4.6. Personnel de l'étude

Cette étude a été réalisée par une équipe comprenant : les biologistes, les cliniciens et les pharmaciens.

4.7. Organisation pratique du travail

Une permission communautaire a été demandée auprès des chefs et des notables du village. Elle a consisté à expliquer le protocole de l'étude et à obtenir le consentement communautaire.

Ensuite, un consentement éclairé individuel a été obtenu auprès de chaque participant avant le début de l'étude.

Le travail était organisé de la manière suivante :

4.7.1. Poste d'identification :

Ce poste était composé d'un investigateur et des guides qui ont identifié chaque participant dans le registre de recensement général du village de Sotuba au départ et par la suite à travers la carte d'étude qui portait le numéro d'étude, la photo d'identité, le nom et le prénom ainsi que l'âge du participant au cours de l'étude.

4.7.2. Poste d'administration du consentement :

Ces postes (les salles cliniques) étaient composés de deux investigateurs et un témoin de la localité capables d'expliquer le protocole dans la langue parlée par le participant. Un test de compréhension des procédures de l'étude était effectué pour s'assurer que le volontaire a bien compris les procédures avant la signature du consentement.

Le participant était autorisé à partir avec la fiche de consentement pour pouvoir lire et bien comprendre avant de le signer.

4.7.3. Dépistage :

L'objectif de la visite de dépistage était de déterminer l'éligibilité des participants à la participation à l'étude. Les procédures de dépistage comprennent le processus de consentement éclairé, les évaluations de laboratoire et les évaluations cliniques.

4.7.4. Poste clinique :

Il était composé de deux médecins et d'une étudiante en thèse de médecine, tenant chacun (médecins) une salle de consultation médicale. Ils effectuaient les examens clinique et physique complet des participants avant de les orienter vers la salle de prélèvement pour effectuer les prélèvements prévus par le protocole.

4.7.5. Poste biologique :

Il avait comme tâches les prélèvements et les analyses biologiques. Ce poste était constitué de deux biologistes qui étaient chargés du prélèvement du sang veineux dans un tube SST pour les tests de biochimie (Créatinine et ALT), HIV, AgHBs, AgHCV, et dans le tube EDTA pour le test NFS (Numération Formule Sanguin). Un échantillon d'urines était collecté dans le but d'effectuer un test de grossesse pour les participants de sexe féminin. Si le participant était éligible un rendez-vous était donné pour la vaccination.

4.7.6. Poste de vaccination :

Il était constitué d'un médecin chargé de l'administration du vaccin dans une salle réservée à cet effet et de deux pharmaciens chargés de la préparation des vaccins dans une autre salle séparée, communiquant avec la première par une petite fenêtre coulissante.

4.7.7. Salle d'observation clinique :

Tenue par un investigateur pour l'observation des participants après l'administration du vaccin pendant 30 minutes. Son travail consistait à évaluer l'état général, les réactions systémiques et locales ainsi que les paramètres vitaux.

4.7.8. Salle de réanimation :

Tenue par un médecin anesthésiste réanimateur, la salle était équipée d'un lit de réanimation, d'une bonbonne d'oxygène, un aspirateur et un lot de matériels et produits de réanimation.

Une ambulance médicalisée était réservée pour référer immédiatement d'éventuels cas de réaction allergique grave vers un centre spécialisé.

Le coordinateur clinique était chargé de suivre le déroulement de toutes les activités.

4.8. Procédure de l'étude

4.8.1. Les groupes de l'études :

- ✓ Groupe pilote : Ce groupe était utilisée pour évaluer la faisabilité et la sécurité de l'étude chez un petit nombre avant de lancer le groupe principal. Cela nous a permis

d'ajuster le protocole, de tester les procédures et de recueillir des données préliminaires.

- ✓ Groupe principal : Ce groupe comprenait un nombre beaucoup plus important de participants comparé au groupe pilote. Il a été utilisé pour évaluer de manière définitive la tolérance et la sécurité du vaccin.

4.8.2. Evaluation clinique :

Elle comprenait deux étapes

Un interrogatoire orienté sur la mise en évidence des antécédents médicaux, des antécédents d'allergie, des antécédents familiaux et d'éventuelles plaintes liées au produit de l'étude.

Un examen physique complet des participants qui consistait à évaluer l'état général et la prise des paramètres vitaux (la température, le poids corporel, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la pression artérielle).

L'examen physique complet a été effectué tous les jours de suivi et de vaccination établis par le protocole.

4.8.3. Tests de laboratoire clinique

- ✓ **Numération formule sanguine (NFS)** : le nombre de globules blancs, nombre absolu de neutrophiles (ANC)/ nombre absolu de granulocytes (AGC), l'hémoglobine et les plaquettes,
- ✓ Créatinine sérique (Cr)
- ✓ Alanine aminotransférase (ALT)
- ✓ Test de diagnostic rapide de l'Ag Hbs et HVC
- ✓ Test du VIH (les tests de diagnostic rapide, ELISA...).
- ✓ Analyse des urines avec les bandelettes
- ✓ Tests de grossesse du β -hCG sérum et/ou urine) chez les femmes en âge de procréer.

4.9. Diagnostic du paludisme

4.9.1. Goutte épaisse et frottis sanguin

La goutte (GE) et frottis sanguin (FS) ont été collectés périodiquement et ont été lus en temps réel.

La goutte épaisse était préparée à partir du sang restant dans la canule veineuse ou (aux moments où aucun prélèvement de sang veineux n'était prévu) à partir d'une piqûre de doigt ou d'un échantillon de sang veineux.

La lecture de la goutte épaisse et frottis mince colorés au Giemsa était pour la recherche des parasites asexués et sexuels dans le laboratoire clinique du MRTC. Les lames de GE et FS étaient préparés en double selon les procédures standard et évalués par des microscopistes formés à l'étude.

4.9.2. Autres analyses de laboratoire.

D'autres tests de laboratoire ont été effectués :

4.9.2.1. Tests immunologiques de laboratoire

Le but des tests d'immunologie était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin Pfs230D1M-EPA/Matrix-M.

Nous avons évalué les réponses humorales induit par le candidat vaccin Pfs230D1M-EPA/Matrix-M dans cette population d'étude pendant les différentes visites de l'étude.

4.9.2.2. Taux d'anticorps : ELISA

Le sang a été prélevé par ponction veineuse dans des tubes SST puis centrifugé pour être aliquoté dans des cryotubes. Ce sérum a été utilisé pour déterminer le taux d'IgG anti-Pfs230D1M-EPA/Matrix-M avant et après les vaccinations au laboratoire clinique du (CAP-Lab) MRTC. (Mode opératoire voir annexe).

4.10. Symptômes du paludisme

Le paludisme clinique ou symptomatique pour cette étude était défini comme la présence de parasites asexués *P. falciparum* à n'importe quelle parasitémie avec au moins un des symptômes suivants :

Température de fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ et/ou un ou plusieurs des symptômes suivants : céphalées, myalgies, arthralgies, malaises, nausées, vertiges ou douleurs abdominales.

Pour les visites non programmées et les diagnostics cliniques, les TDR étaient utilisés pour déterminer une maladie paludéenne aiguë. Le TDR était associé à la collecte et à la lecture d'une goutte épaisse. Les participants diagnostiqués avec le paludisme étaient traités soit avec AL (Artemether/Luméfantine) ou avec un autre médicament antipaludique approuvé/autorisé selon les directives de traitement du gouvernement malien.

4.11. Les variables mesurées : Elles étaient classées comme suit

4.11.1. Evènement Indésirable (EI)

Un EI est tout événement médical non souhaité qui affecte la santé du participant, y compris tout signe anormal, symptôme ou maladie, associé temporellement à la participation de la personne à la recherche, qu'il soit considéré ou non comme lié à la recherche.

4.11.2. Réaction Indésirable (RI) : Une RI est un EI induit par l'agent de l'étude.

4.11.3. Réaction Indésirable Suspecte (RIS)

Un EI pour lequel il existe des preuves suggérant une relation de cause à effet entre l'agent étudié et l'EI.

4.11.4. Evènements Indésirables Graves (EIG)

EIG est évènement qui se définit comme suite :

Un EI qui entraîne la mort

Un EI qui engage le pronostic vital du participant

Un EI qui nécessite une hospitalisation ou prolonge une hospitalisation existante

Un EI qui entraîne, une incapacité persistante ou significative ou une perturbation substantielle de la capacité à mener des fonctions vitales normales

Un EI qui entraîne une anomalie congénitale, une malformation congénitale, un avortement spontané ou un mort-né

Un EI est un événement médicalement important

4.11.5. Evènement Indésirable Inattendu

Un EI inattendu est un EI qui n'est pas mentionné dans la brochure de l'investigateur et dont la fréquence, la spécificité et la gravité observées ne sont pas sur la notice de l'agent de l'étude.

4.11.6. Evènements Indésirables Graves Attendus et Inattendus (EIGAI)

Un EIGAI est une Réaction Indésirable Présumée à la fois sérieuse et inattendue.

4.11.7. Problème Non Anticipé (PNA)

Un Problème Non Anticipé est tout évènement, incident, expérience, ou résultat qui :

Est Inattendu en termes de sa nature, de sa gravité ou de sa fréquence par rapport aux risques de la recherche qui sont décrits dans le protocole approuvé par le comité d'éthique, le document

de consentement éclairé, la Brochure de l'Investigateur, ou d'autres documents de l'étude, aux caractéristiques de la population d'étude.

Peut-être, probablement ou définitivement lié à la participation à l'étude met les participants ou d'autres personnes à un risque plus élevé de danger (y compris physique, psychologique, un préjudice économique ou social) plus élevé que ce qui était connu ou reconnu auparavant, selon les documents actuellement approuvés par le CE.

4.11.8. Problème Non Anticipé Grave (PNAG)

Un problème non anticipé grave est un événement indésirable grave ou un événement indésirable qui compromet la sécurité, le bien-être ou les droits des participants ou d'autres personnes

4.11.9. Problème Non Anticipé qui n'Est Pas un Evènement Indésirable (PNAEPEI)

Un PNA non EI appartient à un sous-ensemble de PNA qui répond à la définition d'un PNA, et qui ne répond pas à la définition d'un EI ou d'un EIG. Par exemple : une violation de la confidentialité, une excrétion prolongée d'un virus vaccinal au-delà du délai prévu, le départ d'un participant d'une unité d'isolement avant d'avoir rempli tous les critères de sortie, la destruction accidentelle des dossiers de l'étude, agent d'étude non comptabilisé, surdosage, sous-dosage ou autre erreur significative dans l'administration ou l'utilisation de l'agent ou de l'intervention à l'étude, même en l'absence d'EI/EIG

4.11.10. Apparition de Nouvelles Maladies Chroniques (ANMC)

Une ANMC est le diagnostic d'une nouvelle affection médicale de nature chronique, y compris celles qui sont potentiellement contrôlables par des médicaments (par exemple, le diabète, l'asthme). Toute ANMC était enregistrée de la même manière que les EI non sollicités

4.12. Evaluation des évènements indésirables par l'investigateur

Tous les EI sollicités (voir le Tableau 2 ci-dessous) et non sollicités ont été enregistrés jusqu'à 7 jours après chaque vaccination, y compris les réactions au site d'injection, ou jusqu'à leur résolution. Après cette période, seuls les EI non sollicités (y compris le paludisme symptomatique), les EIG, les PNA et les ANMC ont été enregistrés. Notez qu'une GE positive sans symptômes cliniques associés (c'est-à-dire une parasitémie asymptomatique) n'a pas été rapportée comme un EI. Le paludisme clinique ou symptomatique était signalé comme un EI

Tableau 1: Evénements indésirables sollicités

Evénements indésirables Systémique
Fièvre (température ≥ 38.0 °C)
Céphalées
Nausée/Vomissement
Diarrhée
Douleur Abdominale
Fatigue
Myalgie
Arthralgie
Urticaire
Evénements indésirables de Laboratoire
Hémoglobine – diminution du taux d'hémoglobine
GB – leucopénie, leucocytose
ANC/AGC – Neutropénie/granulocyte count
Plaquette – thrombocytopénie
ALAT – ALAT élevé
Créatinine – Créatinine élevé
Réactogénicité locale
Douleur au site d'injection/sensibilité
Erythème au site d'injection/rougeur
Œdème au site d'injection
Induration au site d'injection
Prurit au site d'injection
Limitation du mouvement des bras

Les anomalies de laboratoire supplémentaires autres que celles spécifiées comme laboratoires de sécurité dans le protocole étaient signalées comme des EI si elles nécessitent une

intervention. Les interventions comprenaient, sans s'y limiter, l'arrêt du traitement, la réduction ou le report de la dose, des évaluations supplémentaires ou un traitement concomitant. En outre, toute anomalie de laboratoire médicalement importante pouvait être signalée comme un EI à la discrétion de l'investigateur. Cela peut inclure un résultat de laboratoire pour lequel il n'y a pas d'intervention, mais la valeur anormale suggère une maladie ou une toxicité organique. En plus, tous les EI de laboratoire étaient recueillis et notés jusqu'à 14 jours après les vaccination.

L'investigateur évaluait tous les EI en fonction de leur gravité (critères énumérés dans les tableaux I, II, III, IV, V et VI, voir l'annexe), de leur sévérité (intensité ou grade) et de leur causalité (relation avec l'agent de l'étude et relation avec la recherche).

4.12.1. Sévérité

La gravité des EI était évaluée par l'investigateur selon les Tableaux gradation de la gravité de l'EI.

Tableau 2: Définitions pour la gradation de la gravité de l'EI

Gravité	Définition
Grade 1 (léger)	Aucune interférence avec l'activité, peut utiliser une dose d'un médicament en vente libre.
Grade 2 (modéré)	Utilisation répétée d'un analgésique non narcotique pendant plus de 24 heures ou interférence avec l'activité
Grade 3 (sévère)	Activités de la vie quotidienne limitée à <50% du niveau de référence, l'évaluation médicale /traitement requis
Grade 4 (menace potentielle pour la vie)	Limitation extrême de l'activité, assistance importante requise ; intervention médicale ou thérapie immédiate requise pour prévenir le décès
Grade 5	La mort

4.12.2. Cause

La causalité (probabilité que l'événement soit causé par le ou les agents étudiés) était examinée par le chercheur principal ou l'investigateur désigné en tenant compte des facteurs énumérés dans les catégories suivantes :

- ✓ **Définitivement lié** : relation temporelle raisonnable, preuves claires suggérant une relation de cause à effet, il n'y a pas d'autre étiologie possible
- ✓ **Probablement lié** : relation temporelle raisonnable, suit un modèle de réponse suspecté (basé sur des agents similaires), peu de preuves d'une autre étiologie plus probable
- ✓ **Peu-probablement lié** : n'a pas de relation temporelle raisonnable ou, de bonnes preuves d'une autre étiologie plus probable
- ✓ **Non lié** : n'a pas de relation temporelle ou, certainement due à une autre étiologie

Toutes les réactions locales (au point d'injection) seront considérées comme ayant un lien de causalité avec la vaccination. Tous les cas de paludisme seront déclarés comme n'étant pas liés à la vaccination.

4.12.3. Innocuité :

Qualité, caractère d'une chose qui n'est pas nuisible.

4.12.4. Immunogénicité :

Capacité d'un antigène de provoquer une réponse immunitaire bien spécifique.

4.13. Gestion et analyse des données

Les données ont été recueillies dans les cahiers d'observation individuels électroniques des participants, saisies et vérifiées dans une base de données Data fax version 5.4 puis exportées sur Excel et analysées par le logiciel R version 3.6.0 et le logiciel Prism version 8.0.1.

4.14. Considérations éthiques

Une copie du protocole, des formulaires de consentement éclairé et des autres informations liées à l'étude qui devaient être remplies par les participants, telles que les questionnaires, les formulaires d'antécédents médicaux, ainsi que tout matériel de publicité/recrutement proposé ou toute lettre adressée aux participants, étaient soumis au CE de la FMPOS/USTTB pour approbation écrite. L'investigateur avait soumis et obtenu l'approbation du CE FMPOS/USTTB pour toute modification ultérieure du protocole, des documents de consentement éclairé et de toute autre documentation de l'étude mentionnée ci-dessus. L'investigateur était responsable de l'obtention de l'approbation du CE pour la revue annuelle continue pendant toute la durée de l'étude.

Les investigateurs notifiaient au CE de la FMPOS/USTTB les violations du protocole et autres événements à signaler, comme spécifié dans le protocole.

5. RESULTATS

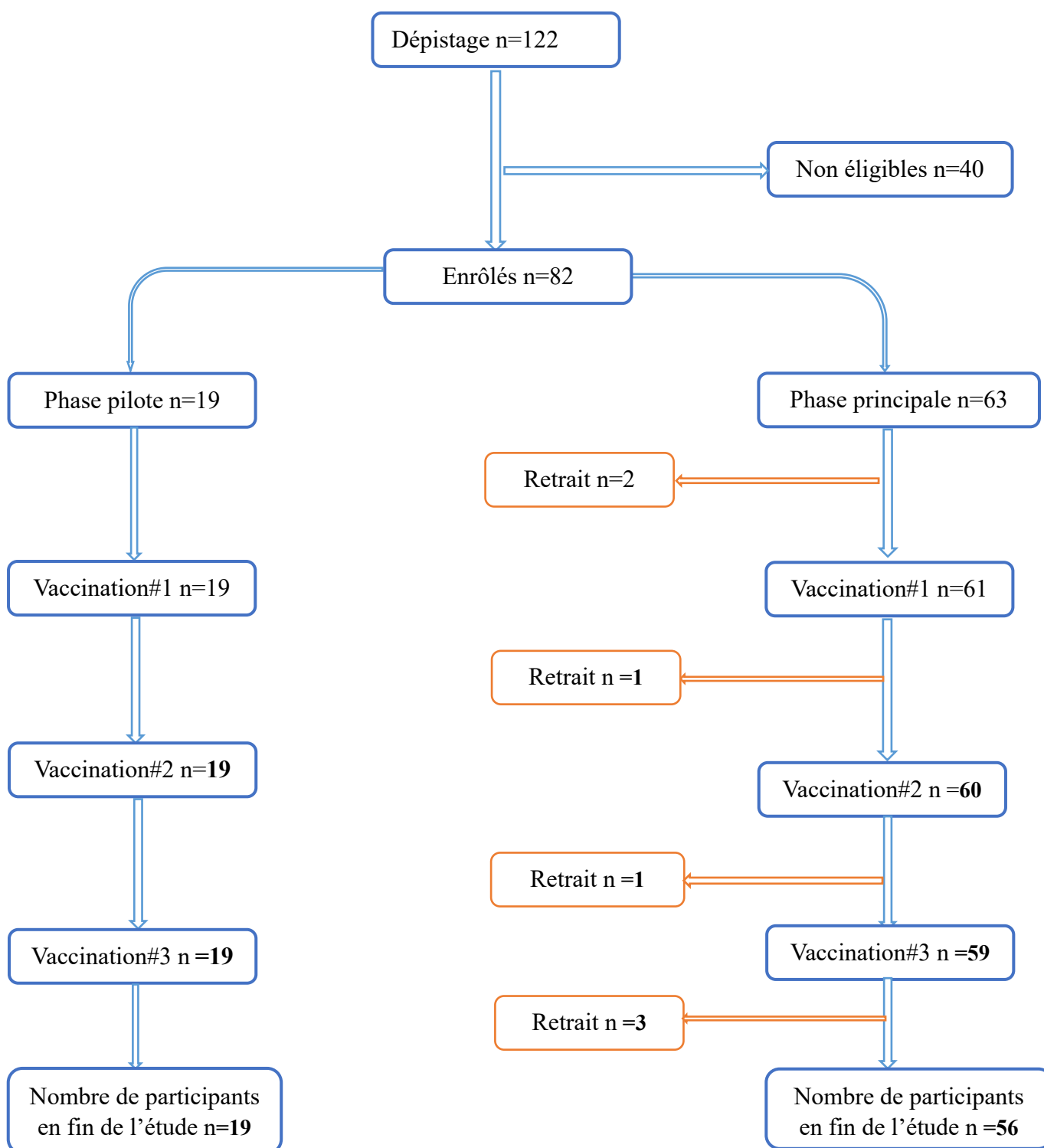


Figure 4: Synthèse du processus d'enrôlement des participants dans l'étude

Au total nous avons dépisté 122 participants, dont 40 non éligibles. Quarante-deux (82) participants ont été enrôlés et repartis en 2 (deux) groupes : un groupe pilote composé de 19 participants et un groupe principal composé de 63 participants.

Tableau 3: Les caractéristiques socio-démographiques des participants de notre étude

Catégorie	Sous-catégorie	Pilote (N=19)	Principal (N=63)	TOTAL (N=82)
Genre		N(%)	N(%)	N(%)
	Masculin	9(47%)	42(67%)	51(62%)
	Féminin	10(53%)	21(33%)	31(38%)
Age				
	Moyenne ± SD	29,07±10,02	27,76±9.31	28,07± 9,44
	Médiane	26,36	24,28	24,82
	Min, Max	18, 48	18, 48	18, 48
Tranche d'âge				
	18- 28	10(12%)	43(52%)	53(64%)
	29-39	5(6%)	8(10%)	13(16%)
	40-50	4(5%)	10(12%)	14(17%)

Les participants de sexe masculin étaient les plus représentés soit 62% avec un sex-ratio de 1,64.

L'âge moyen ± Ecart type était 28,07± 9,44 ans et la tranche d'âge la plus représentée était celle des 18-28 ans avec plus de 64% des participants.

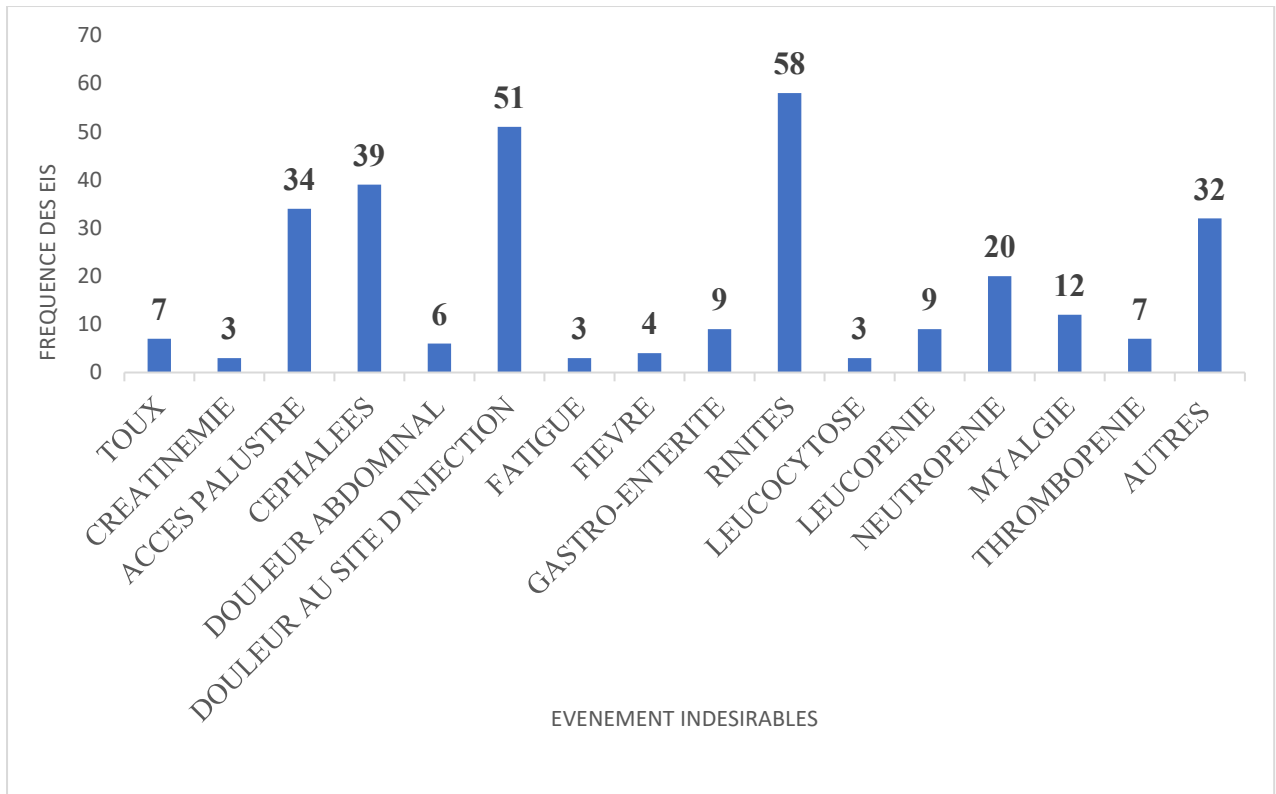


Figure 5: Répartition de fréquence des événements indésirables chez les participants au cours de l'étude.

La rhinite était l'évènement indésirable le plus fréquent 19,52% (58/297) suivie de douleur aux sites d'injection 17,17% (51/297) et la céphalée 13,13% (39/297).

Tableau 4: Répartition des événements indésirables chez les participants en différentes catégories (systémiques, locaux, biologiques et autres) au cours de l'étude

Evènements indésirables	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Biologiques	44	14,81
Locaux	51	17,17
Systémiques	68	22,89
Autres	134	45,11
TOTAL	297	100,00

Les événements indésirables systémiques avec 22,89 % étaient les plus fréquents suivi des événements locaux avec 17,17% au cours de cette étude.

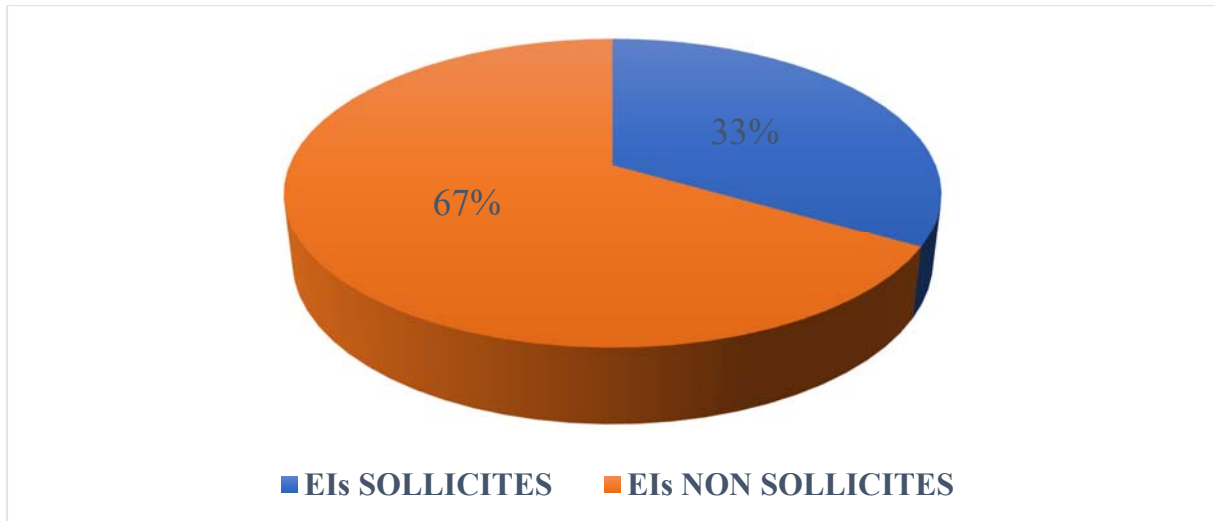


Figure 6: Fréquence selon le type, des événements indésirables au cours de suivis
La majorité des événements indésirables 67% (198/297) étaient non sollicités.

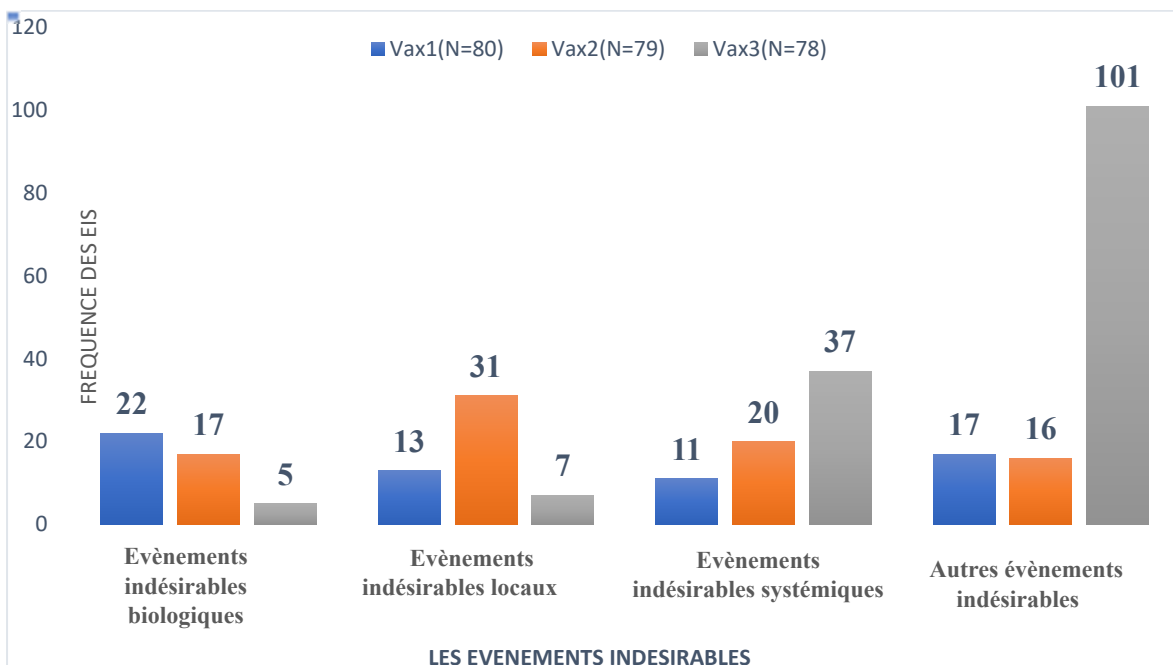


Figure 7: Fréquence des événements indésirables par catégorie et après chaque vaccination
Les événements biologiques étaient plus fréquents après la 1^{ère} dose du vaccin, mais cette tendance diminuait avec les doses suivantes.

Les évènements indésirables systémiques augmentaient après chaque dose du vaccin (Vaccination #1=11, Vaccination#2=20 et Vaccination#3= 37). Les évènements indésirables locaux étaient plus fréquents après la 2^{ème} dose du vaccin.

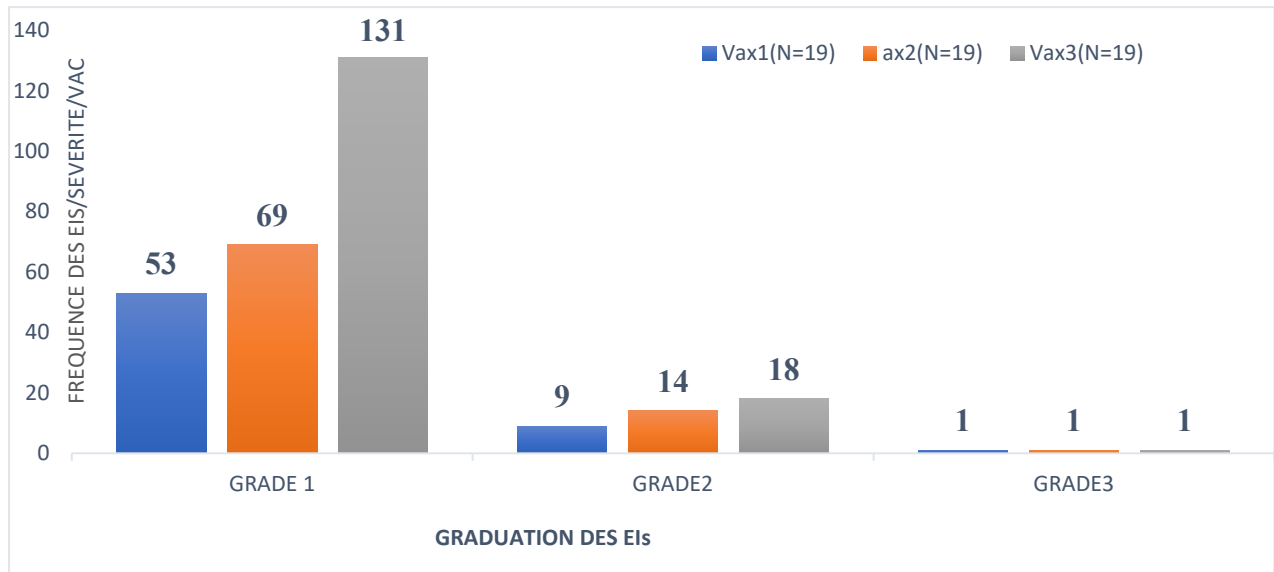


Figure 8: Fréquence des évènements indésirables par sévérité après chaque vaccination

Les évènements indésirables de grade 1 et de grade 2 étaient les plus fréquents, avec une augmentation suivant les doses du vaccin. Trois évènements indésirables de grade 3 ont été enregistrés durant les trois vaccinations, soit un par vaccination.

Tableau 5: Répartition des évènements indésirables selon le lien avec le vaccin.

Evènements indésirables	Fréquence (n)	Pourcentage (%)
Non liés	196	65,99
Peut être liés	14	4,71
Probablement liés	23	7,74
Peu probablement liés	2	0,67
Définitivement liés	62	20,87
Total	297	100,00

Sur les 297 évènements indésirables enregistrés 65,99% (196/297) étaient non liés et 20,87% (62/297) définitivement liés.

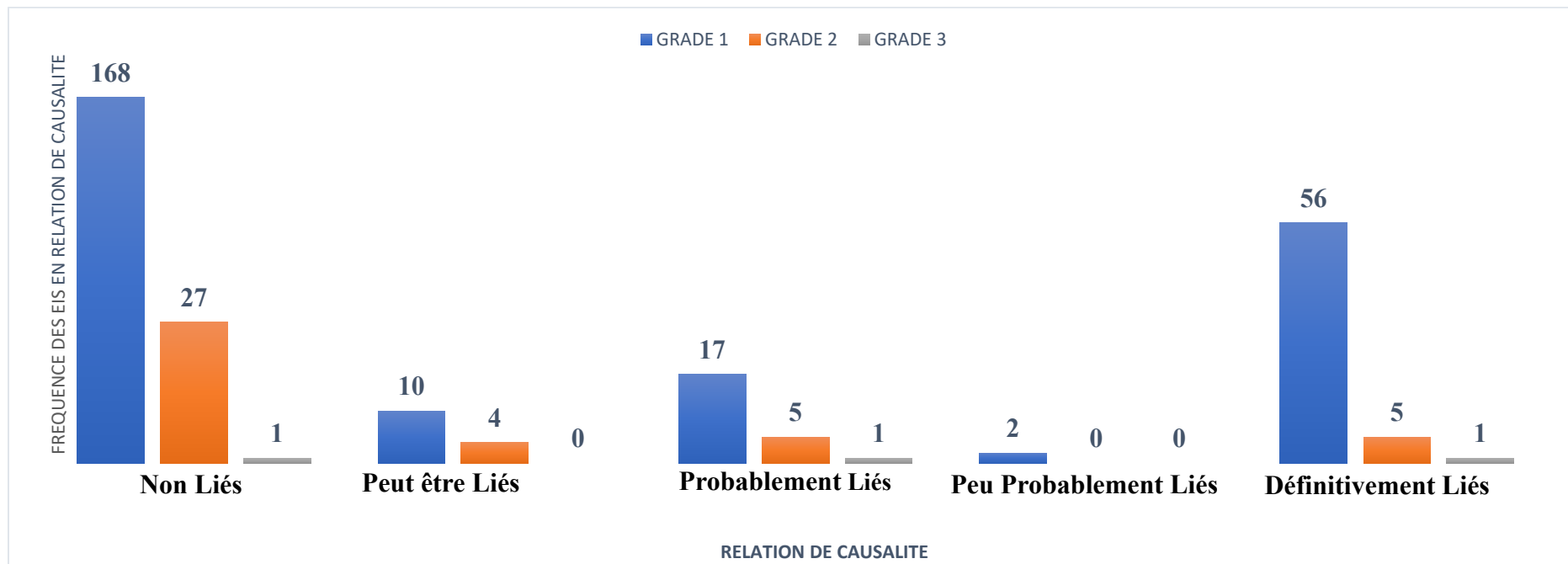


Figure 9: Fréquences des évènements indésirables en relations de causalité avec le vaccin selon la sévérité

Globalement 20,87% (62/297) évènements indésirables étaient qualifiés de définitivement-liés au vaccin (dont 56 évènements de grade1, 5 évènements de grade2 et 1 évènement de grade3 (la thrombopénie)).

La majorité des évènements indésirables était qualifiée par les investigateurs comme sans aucune relation avec les produits de l'étude. Cependant quelques-uns étaient qualifiés comme peut-être, probablement et peu probablement en relation avec les produits de l'étude. Aucun évènement indésirable de grade 4 ou de grade 5 n'a été enregistré.

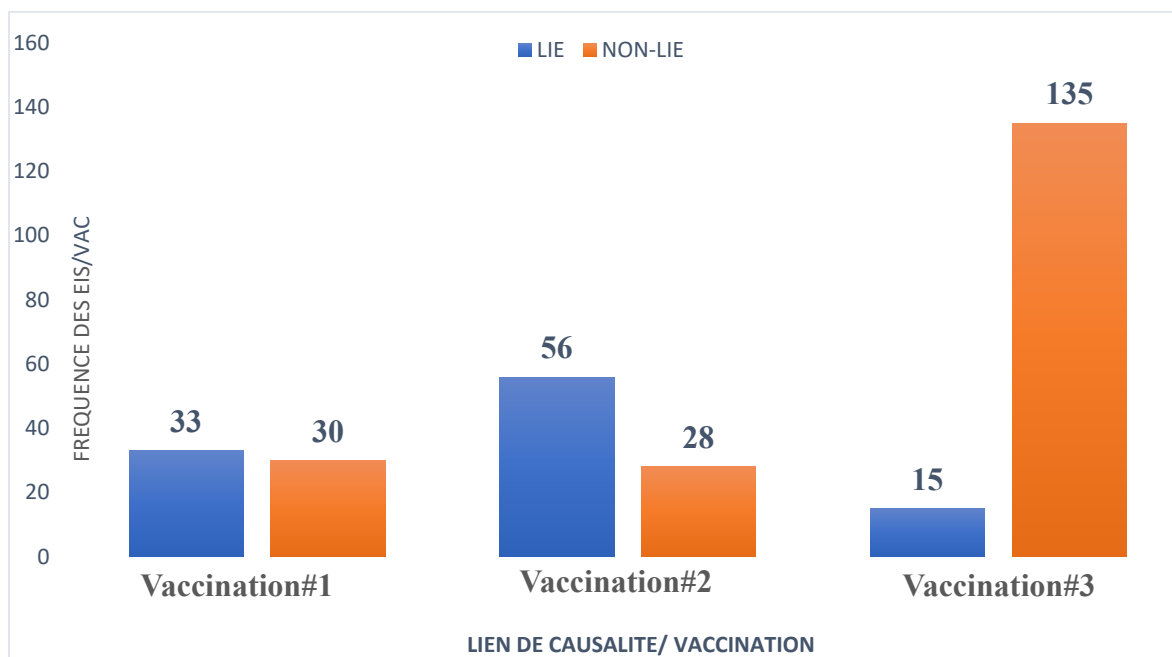


Figure 10: Fréquence des événements indésirables liés et non liés au vaccin après chaque vaccination

Il a été enregistré plus d'événements indésirables liés au vaccin après la 2^{ème} dose 18,85% (56/297) et plus d'événements non liés au vaccin après la 3^{ème} dose du vaccin 45,45% (135/297)

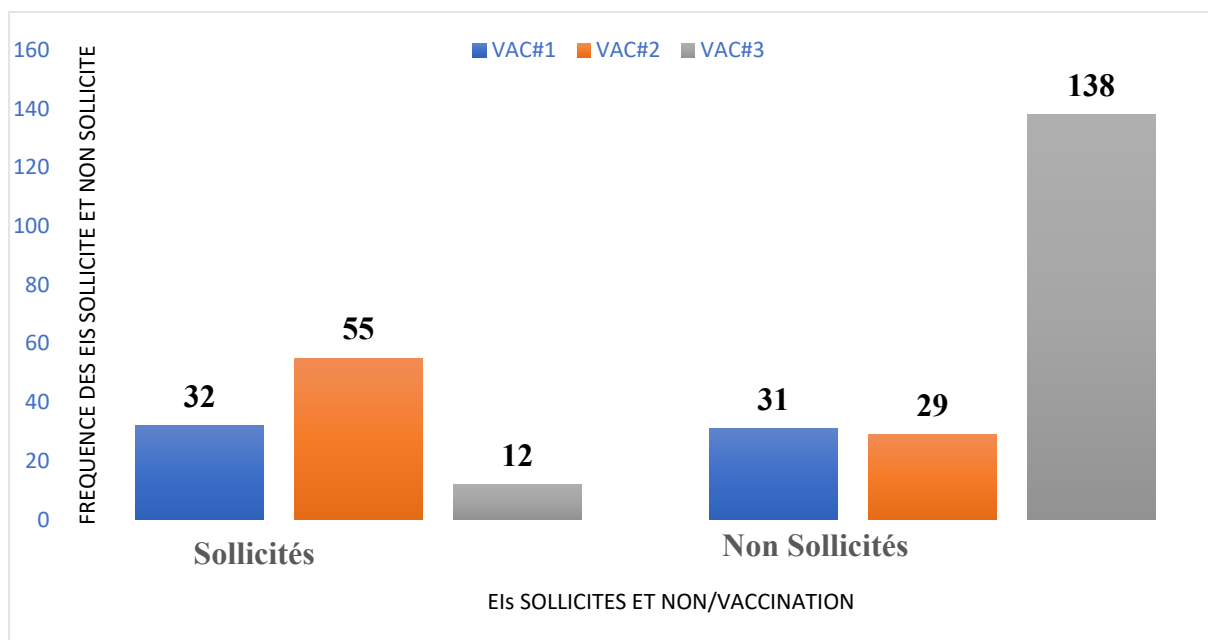


Figure 11: Répartition des événements indésirables selon le type (sollicités et non sollicités) après chaque vaccination

La majorité des évènements indésirables était non-sollicité et a été rapportée surtout après la 3^{ème} dose du vaccin. Les évènements indésirables sollicités ont été majoritairement enregistrés après la 2^{ème} et 1^{ère} vaccination respectivement.

Tableau 6: Répartition des événements indésirables sollicités selon la sévérité après chaque vaccination

Bras du vaccin	Faible 12,5 ug/230			Intermédiaire 20 ug/230			Eléevée 40 ug/230			Comparateur		
	n=20 Vac#1	n=19 Vac#2	n=19 Vac#3	n=20 Vac#1	n=20 Vac#2	n=20 Vac#3	n=20 Vac#1	n=20 Vac#2	n=19 Vac#3	n=20 Vac#1	n=20 Vac#2	n=20 Vac#3
Grade 1 ou Faible												
Laboratoire	-	(2)10%	-	(2)10%	(2) 10%	-	(2)10%	-	-	-	-	-
Locaux	(2) 10%	(7) 37%	(2) 10%	(4) 20%	(11) 55%	(2) 10%	(6) 30%	(8) 40%*	(2) 10%	-	(1) 5%	-
Systémiques	(3) 15%	(1) 5%	-	(3) 15%	(3) 15%	(1) 5%	(5) 25%	(11) 55%	(2) 10%	-	-	-
Grade 2 ou Modéré												
Laboratoire	(1) 5%	-	(1) 5%	3(3) 15%	2(2) 10%	(1) 5%	-	-	-	-	-	-
Locaux	-	(3) 16%	(1) 5%	-	-	-	(1) 5%	(1) 5%	-	-	-	-
Systémiques	-	(1) 5%	-	-	-	-	-	(1) 5%	-	-	-	-
Grade 3 ou Sévère												
Laboratoire	-	(1) 5%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	6	15	4	12	18	4	14	21	4	-	1	-

NB : (X)X% = (nombre de participants présentant des EIs) Pourcentage de participants présentant des Evènements Indésirables

* Différence statistiquement significative p<0,05 .

La majorité des évènements indésirables sollicités étaient de grades 1, locaux et systémiques après la première et la deuxième dose du vaccin. Les taux de ces deux types (locaux et systémique) étant significativement plus élevé dans le bras recevant la dose élevée (40 µg) que chez ceux recevant le comparateur $p < 0,05$. Un seul EI sollicité de grade 3 a été observé dans les 7 jours suivant la 2^{ème} dose du vaccin, à savoir une thrombocytopénie transitoire dans le bras à faible dose (12,5 µg).

Tableau 7: Répartition des évènements indésirables sollicités les plus fréquents après chaque vaccination

Bras de vaccins	Dose faible 12.5 ug/230			Dose intermédiaire 20 ug/230			Dose élevée 40 ug/230			Comparateur		
	Vac#1	Vac#2	Vac#3	Vac#1	Vac#2	Vac#3	Vac#1	Vac#2	Vac#3	Vac#1	Vac#2	Vac#3
Vaccination												
Nombre	n=0	n=19	n=19	n=20	n=20	n=20	n=20	n=20	n=19	n=20	n=20	n=20
Céphalées	-	(2) 10%	-	-	(1) 5%	-	(4) 20%	(8) 40%*	(1) 5%	-	-	-
Douleur du site d'injection	(2) 10%	(10) 53%*	(3) 16%	(4) 20%*	(11) 55%*	(2) 10%	(7) 35%*	(9) 45%*	(2) 10%	-	(1) 5%	-

Les évènements indésirables sollicités les plus courants étaient des douleurs au site d'injection et des maux de tête et ont été enregistrés majoritairement après la première et la deuxième dose de vaccin. La différence d'apparition des céphalées était statistiquement différente entre les doses élevées et le comparateur à la vaccination 1 et 2 de même que les douleurs du site d'injection.

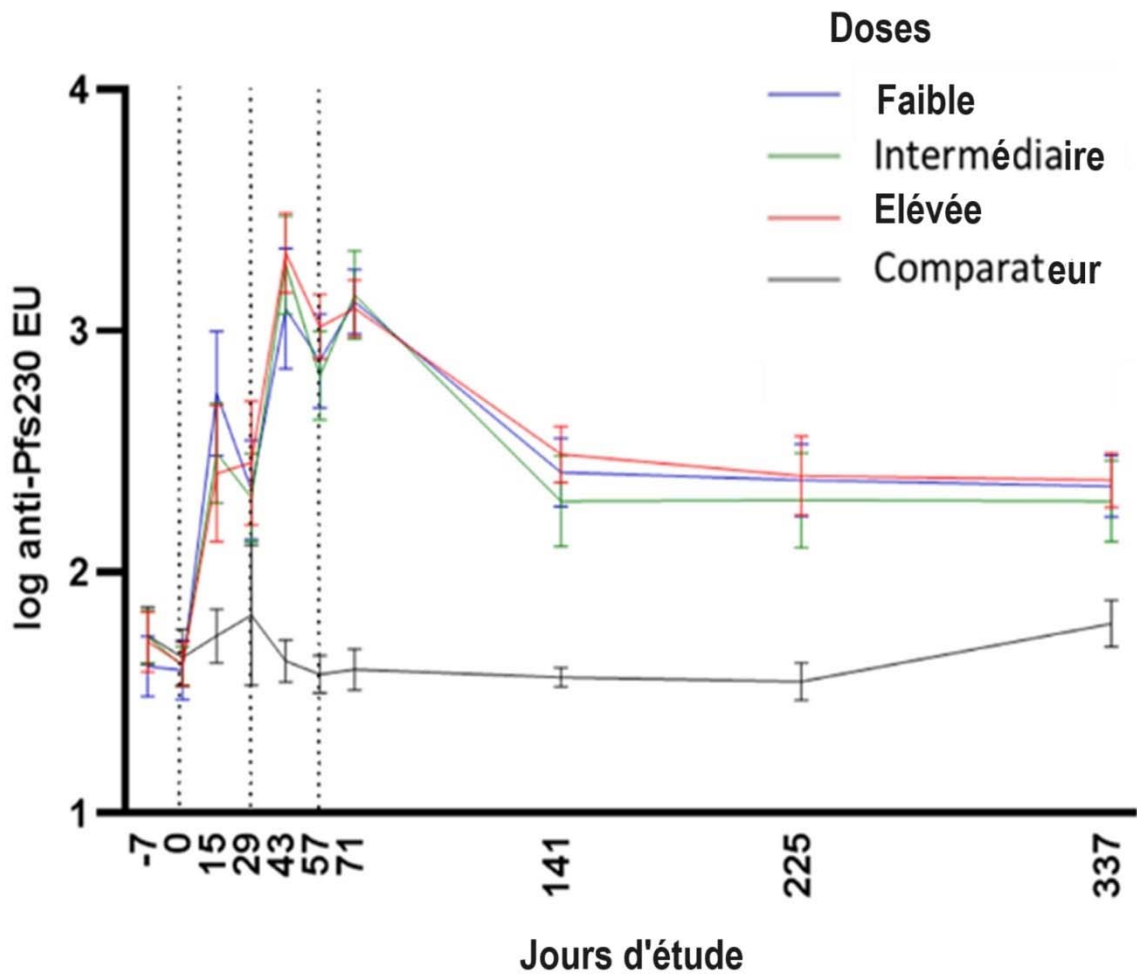


Figure 12: Expression des IgG anti- Pfs230D1-EPA 1/Matrix MTM avant et après les vaccinations en fonction des bras.

Des réponses anti-Pfs230D1 ont été observées après la 1^{ère} dose du vaccin, les titres des anticorps antiPfs230D1 ont encore augmenté après la deuxième dose pour atteindre leur maximum, mais le titre après une troisième dose n'était pas significativement plus élevé.

Les titres anticorps anti-Pfs230D1 étaient durables de 3 à 10 mois après la troisième dose du vaccin et étaient similaires dans les différents bras vaccinaux.

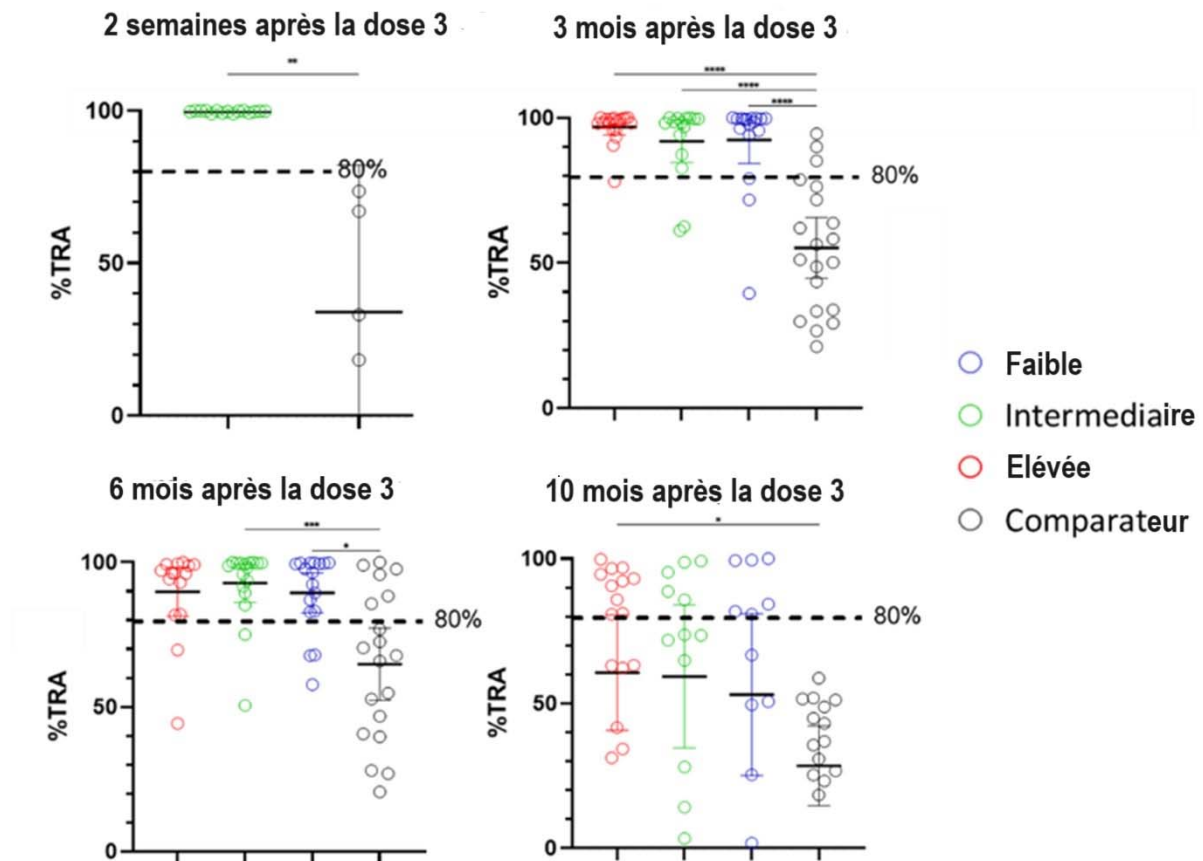


Figure 13: Fonctionnement des anticorps au Pfs230D1-EPA/Matrix M™ par le test standard de gorgement sur membrane (SMFA) pendant quatre points de repère après la 3ème vaccination.

Cette figure montre également la durabilité de la réponse immunitaire anti-Pfs230D1.

La plupart des participants qui ont reçu le vaccin Pfs230D1 ont maintenu un TRA > 80 % allant de 6 mois à 10 mois pour la dose la plus élevée après la dose 3. Aucune différence statistique entre les groupes vaccinés n'a été détectée.

6. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Cette étude était une étude de phase 1, à dose croissante, en double aveugle, randomisée, contrôlée par comparateur, sur l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin bloquant la transmission Pfs230D1 EPA/ Matrix-M™ contre *Plasmodium falciparum* chez les adultes au Mali.

Les vaccins bloquant la transmission du paludisme est un outil puissant pour les programmes de santé publique visant l'éradication du paludisme. Ce vaccin permet non seulement de protéger les individus vaccinés, mais aussi de réduire la propagation du parasite au sein des communautés, contribuant ainsi à la lutte globale contre le paludisme.

Dans l'ensemble, les vaccinations ont été bien tolérées dans tous les bras. Les EI les plus fréquemment observés associés au candidat vaccin étaient les réactions locaux et systémiques avec une sévérité légère à modéré et de présentation transitoire.

6.1. Méthodologie

Au cours de cette étude nous avons sélectionnés 122 participants dont 82 inscrits (19 dans la phase pilote et 61 dans la phase principale, plus deux participants supplémentaires en remplacement des participants qui ont abandonné l'étude avant la fin de l'étude).

Tous les participants à l'étude ont effectué un suivi jusqu'au jour 393 de l'étude (environ 10 mois civils après la troisième vaccination).

Au-delà de la recherche d'événements indésirables graves liés au vaccin, l'évaluation de la tolérance du vaccin a été faite par la mesure et l'analyse de la fréquence des évènements indésirables tels que les réactions locales du site d'injection, les évènements adverses systémiques, les désordres biologiques principalement les atteintes de la fonction hépatique (transaminases), de la fonction rénale (la créatinine) et aussi les anomalies sur la numération formule sanguine. L'analyse de ces évènements adverses sollicités était focalisée à la fois sur la fréquence, la sévérité (intensité) et aussi la relation de causalité de ces évènements avec le vaccin *Pfs230D1*. La poursuite ou l'arrêt des essais cliniques pour le développement du produit dépend de la fréquence d'EI et EIG chez la population. Par ailleurs quelques évènements indésirables graves ont été évalués.

L'immunogénicité est attestée par des analyses immunologiques et des expériences d'activité fonctionnelle de blocage de la transmission. Toutefois la production d'anticorps après une

vaccination reste importante et souhaitée autant la durabilité et l'activité fonctionnelle des anticorps.

6.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

La moyenne d'âge de cette étude était de $28,07 \pm 9,44$ ans et la tranche d'âge la plus représentée était celle des 18-28 ans avec plus de 64% des participants. Ces chiffres pourraient s'expliquer par le fait que la population malienne est très jeune (30). Ce résultat est supérieur à celui de Koné M et al(10), inférieur à celui de Sadio dite Koni D et al. qui trouvent 37,27 ans comme l'âge moyenne (9).

Les participants de sexe masculin étaient les plus représentés avec un sexe ratio de 1,64.

Cette prédominance masculine s'explique par le fait que certains critères de non-inclusion étaient spécifiques aux femmes tels que décrits dans la méthodologie. Le seul critère relatif au besoin d'être sous contraception fiable 21 jours avant la première vaccination et 3 mois après la dernière dose de vaccin limitait suffisamment le recrutement des jeunes filles et femmes en âge de procréer. Cette différence de représentativité n'a pas d'impact sur l'étude compte tenu de la nature des objectifs et des critères de jugement.

6.3. Tolérance clinique et l'innocuité :

Au total, nous avons enregistré 297 EI parmi les 80 participants vaccinés. Les EI sollicités représentaient 33%.

Les évènements indésirables systémiques et locaux étaient les plus courants en général suivi des EI de laboratoire.

Les autres EI étaient : la toux, carie dentaires, pharyngite, cataracte, candidose, otite etc...

La sévérité des évènements indésirables était de grade 1 (85,2%) suivi de grade 2 (13,8%) et de grade 3 (1%).

Les EI de grade 1 les plus couramment rencontrés étaient la douleur au site d'injection suivi des maux de tête et la rhinite, parmi ces 253 EI de grade 1, 56 EI étaient définitivement liés au vaccin.

Ceux du grade 2 les plus courants étaient essentiellement la neutropénie, le paludisme et également la douleur au site d'injection avec seulement 5 EI définitivement liés au vaccin.

Les 3 EI de grade 3 étaient, une thrombocytopénie considérée comme probablement liée au vaccin en raison du moment choisi, un épisode de paludisme et le troisième qui était un EIG signalé comme préexistant (une hémorroïdectomie).

Ces résultats sont comparables à ceux de l'étude de l'innocuité et l'immunogénicité du Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® et Pfs25M-EPA/Alhydrogel® menée en 2014-2017 aux Etats-Unis et à Bancoumana au Mali (protocole NIAID n ° 15-I-0044; essais cliniques.gov: NCT02334462) (31).

Aux Etats-Unis et au Mali, les vaccinations avec Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel, ont été bien tolérées, avec une réactogénicité locale et systémique minimale. La majorité des EI signalés étaient légers (grade 1) ou modérés (grade 2). Le Pfs230 semblait présenter quelques valeurs de laboratoire anormales, comme dans notre étude avec un seul considéré comme lié au vaccin Pfs230.

6.4. Les évènements indésirables sollicités

Les évènements indésirables sollicités les plus fréquents étaient la douleur aux sites d'injections et de maux de tête.

Le bras de faible dose (12,5 ugPfs230D1/25 ug Matrix-M) : Dans ce bras la vaccination a été bien tolérée avec peu d'effets indésirables (EI), un total 25 EI sollicités dont 15 EI après la 2^{ème} dose, la majorité était de grade léger à modéré (grade 1 et grade 2). Il faut noter que dans ce bras un EI de grade 3 a été enregistré (thrombocytopénie transitoire) qui était possiblement lié au vaccin.

Le bras a dose intermédiaire (20ugPfs230D1/50 ug Matrix-M) : un total de 34 EI a été rapporté, la plupart était de grade 1 et de grade 2 avec comme douleur au site d'injection l'EI le plus fréquent. Les EI de ce bras ont été majoritairement enregistrés après la 2^{ème} dose du vaccin également. Nous n'avons pas enregistré d'EI de grade 3 ou plus. En globale la vaccination a également été bien tolérées avec cette cohorte.

Le bras de forte dose (40 ug Pfs230D1/50 ug Matrix-M) : Globalement les vaccinations dans ce bras à forte dose ont été bien tolérées, avec une majorité d'EI de grade 1. Un total de 39 EI sollicités a été enregistré dont la majorité après la 2^{ème} dose du vaccin. Aucun EI de grade 3 n'a été signalé.

Le comparateur : Dans ce bras un seul EI sollicité (douleur au site d'injection) de grade 1 a été enregistré.

Nos résultats sont similaires à ceux de l'essai de phase 1 à double aveugle, contrôlé par un comparateur (Pfs230D1M-EPA / AS01) chez les adultes maliens (protocole NIAID n ° 17-I-N006) dont les vaccinations avec la faible dose et la dose élevée ont été globalement bien tolérées. La plupart des effets indésirables signalés étaient bénins (grade 1) et la majorité était la douleur au point d'injection.

Les résultats de notre étude sont également similaires à ceux de [Mehreen S Dattoo](#) et Al qui ont trouvé un profil d'innocuité favorable et bien toléré avec R21/Matrix-M Burkina Faso (32).

Des anomalies de laboratoire apparaissaient, la plupart étant transitoires, et asymptomatiques de grade 1 (léger) et de grade 2 (modéré), un seul EI de grade 3 a été qualifié possiblement lié au vaccin.

Deux autres EI de grade 3 ont été rapportés dans l'ensemble et ont été déterminés comme pas liés aux produits / procédures de l'étude par l'investigateur. L'incidence des effets indésirables semble augmenter en fréquence avec l'augmentation de la dose d'antigène de *Pfs230* (tableau 5).

6.5. Immunogénicité

Au cours de notre étude, les résultats d'immunogénicité (ELISA) ont été collectés à différents moments avant et après la vaccination (vaccination = jours 1, 29, 57).

La vaccination a induit des titres d'anticorps anti-*Pfs230D1* dès la 1^{ère} dose du vaccin, qui ont augmenté après la deuxième dose, mais le titres après une troisième dose n'était pas significativement plus élevé (Figure 12). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'on a atteint une concentration maximale du titre d'anticorps après la 2^{ème} dose donc une saturation. Les titres d'anticorps anti-*Pfs230D1* dans les différents bras étaient durables de 3 à 10 mois après la troisième dose du vaccin. Il n'y avait pas de différence dans les titres entre les doses faibles, intermédiaires et élevées du vaccin. Ce résultat est conforme à celui de I. SAGARA et al avec Pfs230D1M-EPA/AS01 (#19-I-N086) et (protocole n° 17-I-N006).

La fonction des anticorps a été évaluée 2 semaines, 3 mois, 6 mois et 10 mois après la 3^{ème} dose du vaccin (Figure 13), les bras recevant le vaccin présentaient des titres significativement plus élevés par rapport au bras témoins.

L'anticorps anti-Pfs230 était suffisant pour induire un TRA > 80 % pendant au moins 6 mois dans les bras à dose faible et intermédiaire, et 10 mois dans le bras à dose élevée après la 3^{ème} dose du vaccin. Nos résultats sont comparables à ceux de I.SAGARA et al sur l'évaluation Innocuité, immunogénicité et efficacité du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01, chez les enfants et les membres de leur famille à Donéguébougou au Mali (10). Cependant aucune différence statistique entre les groupes vaccinés avec notre candidat vaccin (Pfs230D1/Matrix-M) n'a été détectée 10 mois après la troisième dose.

Limites et difficultés de l'étude

Cette étude présente des limites qui doivent être reconnues :

Les difficultés rencontrées au niveau de la collecte des données, l'indisponibilité souvent des participants au respect du calendrier de visite.

Les difficultés au niveau de la coordination entre les guides et les participants

Comparativement à d'autres études cliniques sur les vaccins antipaludiques, nous n'avons pas pu regarder le profil cellulaire des réponses immunitaires antipaludiques conférées.

7. CONCLUSION, PERSPECTIVE ET RECOMMANDATIONS

7.1. Conclusion

Au terme de cette étude nous pouvons conclure que :

Le candidat vaccin Pfs230D1-EPA/Matrix M™ a bien été toléré chez les adultes maliens et induit des anticorps durables, dotés d'activité de réduction et de blocage de la transmission du paludisme.

7.2. Perspective

Poursuivre les essais cliniques sur Pfs230D1/Matrix-M dans les phases suivantes pour évaluer son efficacité, notamment sa combinaison avec d'autres vaccins comme R-21 ou RTS,S.

7.3. Recommandations

Au terme de notre étude et vu nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes :

- ✓ Aux chercheurs de MRTC et NIH/NIAID : de poursuivre l'évaluation clinique de Pfs230D1/Matrix-M dans des essais plus importants afin d'étudier à la fois la tolérance, l'innocuité et l'immunogénicité en désescalade d'âge chez les enfants.
- ✓ Aux populations : se rendre disponible pour le suivi du calendrier vaccinal
- ✓ Aux autorités coutumières : de renforcer la sensibilisation de la population pour une meilleure adhésion aux essais cliniques.

8. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World malaria report 2023 [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
2. world-malaria-report-2022-regional-briefing-kit-eng.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/world-malaria-report-2022-regional-briefing-kit-eng.pdf?sfvrsn=7cb400ed_6&download=true
3. Santé : Le paludisme demeure la première cause de mortalité au Mali - Revue de presse de Santé tropicale [Internet]. [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santetropicale.com/actus.asp?id=32424&action=lire>
4. Santé tropicale - Revue de presse [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: http://www.santetropicale.com/sites_pays/actus.asp?id=29756&action=lire&rep=mali
5. rap-eipm21_eq.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: https://www.instat-mali.org/laravel-filemanager/files/shares/eq/rap-eipm21_eq.pdf
6. wmr2022-global-briefing-kit-fre.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/malaria/world-malaria-reports/wmr2022-global-briefing-kit-fre.pdf?sfvrsn=5ec7ec5c_5&download=true
7. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie [Internet]. [cité 2 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
8. Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme [Internet]. [cité 20 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/02-10-2023-who-recommends-r21-matrix-m-vaccine-for-malaria-prevention-in-updated-advice-on-immunization>
9. Diarra SDK. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel et Pfs25M-EPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à Plasmodium Falciparum chez les adultes à Bacoumana et environnants, MALI. 2019 [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://library.adhl.africa/handle/123456789/9930>
10. Koné M. Innocuité et Tolérance du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01, un vaccin bloquant la transmission de Plasmodium falciparum, dans le cadre d'un essai par désescalade d'âge chez les enfants et chez les membres de la famille à Doneguebouougou, au Mali du 01 Mars 2019 au 30 Aout 2020. 2020 [cité 3 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/6230>
11. Paludisme : Définition, Symptômes, Diagnostic, Traitement, Prévention [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/maladies-parasitaires/paludisme/>

12. Danis M, Mouchet J, Ambroise-Thomas P, éditeurs. Paludisme [Internet]. Paris: Ellipses; 1991 [cité 30 janv 2023]. 240 p. (Universités francophones). Disponible sur: https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/2021-05/40497.pdf
13. Paludisme. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Paludisme&oldid=183824978>
14. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi | Malaria Journal | Full Text [Internet]. [cité 15 mai 2023]. Disponible sur: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-68>
15. Paludisme Actualités 2021 [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/paludisme.pdf>
16. Plan stratégique de lutte contre le paludisme, 2013-2017, PNLN [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-07-25/Mali%20malaria%20PStrag%202013-17PNLN_0.pdf
17. Cissoko M, Magassa M, Sanogo V, Ouologuem A, Sangaré L, Diarra M, et al. Stratification at the health district level for targeting malaria control interventions in Mali. Sci Rep. 18 mai 2022;12(1):8271.
18. Quels sont les différents types de vaccins ? [Internet]. 2020 [cité 9 avr 2023]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins>
19. Firdaus FZ, Skwarczynski M, Toth I. Developments in Vaccine Adjuvants. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2022;2412:145-78.
20. Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. Npj Vaccines. 9 juin 2020;5(1):1-9.
21. Questions-réponses sur le vaccin antipaludique RTS,S [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>
22. Vaccination contre le paludisme saisonnier avec ou sans chimioprévention du paludisme saisonnier | NEJM [Internet]. [cité 10 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2026330>
23. Coulibaly D, Kone AK, Traore K, Niangaly A, Kouriba B, Arama C, et al. PfSPZ-CVac malaria vaccine demonstrates safety among malaria-experienced adults: A randomized, controlled phase 1 trial. EClinicalMedicine. oct 2022;52:101579.
24. PATH's Malaria Vaccine Initiative [Internet]. 2018 [cité 13 avr 2023]. Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) MSP-1(FMP1)/AS02A. Disponible sur: <https://www.malariavaccine.org/projects/vaccine-projects/walter-reed-army-institute-research-wrair-msp-1fmp1as02a-1>
25. Théra MA. Développement clinique d'un vaccin antipaludique de stade sanguin et diversité antigénique de Plasmodium Falciparum à Bandiagara, Mali.

26. Audran R, Lurati-Ruiz F, Genton B, Blythman HE, Ofori-Anyinam O, Reymond C, et al. The synthetic Plasmodium falciparum circumsporozoite peptide PfCS102 as a malaria vaccine candidate: a randomized controlled phase I trial. *PloS One*. 2 oct 2009;4(10):e7304.
27. Doumbo OK, Niaré K, Healy SA, Duffy IS and PE, Doumbo OK, Niaré K, et al. Malaria Transmission-Blocking Vaccines: Present Status and Future Perspectives [Internet]. Towards Malaria Elimination - A Leap Forward. IntechOpen; 2018 [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/61993>
28. Duffy P. Malaria Vaccines: Pfs25-rEPA and Pfs230-rEPA. [cité 20 avr 2023]; Disponible sur: <https://grantome.com/grant/NIH/ZIA-AI001009-12>
29. Sagara I. Investigateurs MRTC/FMOS-FAPH/USTTB. 2021;
30. eds6-18-ind-cle_pub.pdf [Internet]. [cité 16 mai 2024]. Disponible sur: https://www.instat-mali.org/laravel-filemanager/files/shares/pub/eds6-18-ind-cle_pub.pdf
31. Sagara I, Healy SA, Assadou MH, Kone M, Swihart BJ, Kwan JL, et al. Malaria transmission-blocking vaccines Pfs230D1-EPA and Pfs25-EPA in Alhydrogel in healthy Malian adults; a phase 1, randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 1 nov 2023;23(11):1266-79.
32. Dattoo MS, Natama HM, Somé A, Bellamy D, Traoré O, Rouamba T, et al. Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 1 déc 2022;22(12):1728-36.

9. FICHE SIGNALÉTIQUE EN FRANÇAIS ET ANGLAIS

FRANCAIS

Nom : HAWA SANAGA

Prénom : BAYOGO

Nationalité : Malienne

Année de soutenance : 2024

Ville de soutenance : Bamako

Titre de thèse : Évaluation de l'innocuité, la tolérance et immunogénicité du vaccin pfs230D1EPA/Matrix -MTM, un vaccin bloquant la transmission de Plasmodium falciparum chez des adultes à Sotuba, MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).

Secteur d'intérêt : Essai clinique, Vaccin, Paludisme, Santé publique, Épidémiologie, Parasitologie, immunologie

Origine de la thèse : Mali

Mots clés : Innocuité, immunogénicité, Pfs230D1, paludisme, vaccin, Innocuité, Immunogénicité.

RESUMÉ

Le paludisme est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. L'OMS estime que les données concernant les dernières années ne révèlent aucun progrès significatif vers une diminution du nombre de cas de paludisme dans le monde. D'où la nécessité de nouvelles approches pour le contrôle et l'éradication de cette maladie. Les vaccins constitueraient à cet effet les outils privilégiés de lutte contre ce fléau. Ce travail avait pour but d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin antipaludique Pfs230D1M-EPA formulé à l'adjuvant Matrix-M en essai clinique de phase I visant à bloquer la transmission du paludisme.

Nous avons conduit un essai clinique randomisé ouvert avec groupe témoin chez 80 participants âgés de 18 à 50 ans tout sexe confondu de novembre 2021 à mars 2023.

Le vaccin comparateur était le vaccin antirabique Vero-rab

Le schéma de vaccination a été de trois doses administrées dans le muscle deltoïde avec un intervalle de 28 jours entre les différentes doses. Les évènements indésirables (EI) survenus au cours de l'étude ont servi de critère de jugement de la tolérance. L'immunogénicité a été déterminée le dosage des anticorps par les techniques d'ELISA.

Un total de 297 EI dont 198 (67%) sollicités et 99 (33%) non sollicités a été enregistré au cours de l'étude. Les évènements indésirables systémiques et locaux étaient les plus fréquents. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à l'incidence des EI. Aucun cas EI grave n'a été enregistré.

Le candidat Pfs230D1M/ Matrix-M a suscité une production d'anticorps. Cependant il n'y avait pas de différence entre les bras de traitement.

Il ressort dans cette étude que le candidat vaccin antipaludique Pfs230D1M-EPA/ Matrix-M reste bien toléré et possède une bonne immunogénicité. Compte tenu de nos résultats, la poursuite du développement clinique de ce candidat vaccin réserve un grand espoir dans la recherche de vaccin antipaludique.

ANGLAIS

First Name: *HAWA SANAGA*

Last Name: *BAYOGO*

Nationality: *Malian*

Year of Defense: *2024*

Defense City: *Bamako*

Thesis Title:

Deposit Location: *Library of the Faculty of Medicine, Pharmacy and Odontology (FMPOS).*

Area of Interest: *Clinical Trial, Vaccine, Malaria, Public Health, Epidemiology, Parasitology, Immunology*

Thesis Origin: *Mali*

KEYWORDS: *Safety, Immunogenicity, Pfs230D1, EPA, Matrix-M.*

ABSTRACT

Malaria is currently a major public health problem. WHO estimates that data from recent years show no significant progress towards reducing the number of malaria cases worldwide. Hence,

the need for new approaches to control and eradicate this disease. Vaccines would be the preferred tools for combating this scourge. This work aimed to evaluate the safety, tolerance, and immunogenicity of the Pfs230D1M-EPA malaria vaccine candidate formulated with the Matrix-M adjuvant in a phase I clinical trial. Our study took place from November 20, 2021 to March 31, 2023.

To achieve this goal, we conducted an open label randomized clinical trial with a control group and a longitudinal follow-up of 12 months or more in 80 participants aged 18 to 50, of all genders. As a comparator vaccine, we used the Verorab rabies vaccine.

Overall, we recorded a total of 297 AEs among our 80 enrolled participants. 198 (67%) were unsolicited, and 99 (33%) solicited. Systemic and local adverse events were the most common in general. As for the severity of AEs, 253 (85.2%) were grade 1, 41 (13.8%) were grade 2, and 3 (1%) were grade 3. The most frequent solicited adverse events were pain at the injection sites and headaches, with a mild to moderate grade. The majority occurred after the second dose of the vaccine. Only one solicited (biological) grade 3 AE was considered possibly due to our vaccine.

Comparatively between different arms, we did not observe a statistically significant difference in the incidence of clinically solicited symptoms, except for the comparator arm where we recorded a single solicited AE. Most participants in all arms receiving Pfs230D1M/Matrix-M responded to the vaccine. There was no difference in antibody responses directed against Pfs230D1M between arms.

This study suggests that the Pfs230D1M-EPA/Matrix-M malaria vaccine candidate was well-tolerated and has good immunogenicity. Given our results, the continued clinical development of this vaccine candidate holds great hope in malaria vaccine research.

10. ANNEXES

10.1. Les perdus dans le suivi

Deux sujets de la phase principale (MV-21-033-S et MV-21-067-A) ont été recrutés mais ont été retirés de l'essai avant les premières vaccinations et remplacés selon le protocole. Trois sujets ont été retirés ou perdus de vue lors de la phase principale comme suit :

MV-21-120-S a retiré son consentement après avoir reçu une vaccination. MV-21-118-U s'est éloigné du site d'étude après avoir reçu deux vaccinations et MV-21-82-B s'est éloigné du site d'étude après avoir reçu trois vaccinations.

10.2. Tableau I : Tableau de graduation de la réactogénicité locale

Réaction locale au produit de l'étude	Légère (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace potentielle de la vie (Grade 4)
Douleur sur le site	N'interfère pas l'activité	Utilisation répétée d'un analgésique non-narcotique > 24 heures ou qui interfère avec l'activité.	Toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêchant l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Érythème/rougeur sur le site ²	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
Induration/gonflement sur le site ³	2.5 – 5 cm et n'interfère pas avec l'activité	5.1 – 10 cm ou interfère avec l'activité	> 10 cm ou empêche l'activité quotidienne	Nécrose

Ecchymoses sur le site ²	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
Prurit au niveau du site	N'interfère pas l'activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou qui interfèrent avec l'activité.	Empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Limitation des mouvements du bras	N'interfère pas l'activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou qui interfèrent avec l'activité.	Empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation

10.3. Tableau II : Tableau de graduation des signes vitaux

Signes ² Vitaux	Légère (Grade 1)	Modérée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace potentielle de la vie (Grade 4)
Fièvre ³ (°C) (°F)	38.0 – 38.4 100.4 – 101.1	38.5 – 38.9 101.2 – 102.0	39.0 – 40 102.1 – 104	> 40 > 104
Tachycardie - battements par minute ; au repos + calme	101 – 115	116 – 130	> 130	Visite aux urgences ou hospitalisation pour arythmie
Bradycardie - battements par minute ; au repos + calme	50 – 54	45 – 49	< 45	Visite aux urgences ou hospitalisation pour arythmie
Hypertension (systolique) -mm Hg ; au repos + calme	141 – 150	151 – 155	> 155	Visite aux urgences ou hospitalisation pour hypertension maligne

Hypertension (diastolique) - mm Hg ; au repos + calme	91 – 95	96 – 100	> 100	Visite aux urgences ou hospitalisation pour hypertension maligne
Hypotension (systolique) - mm Hg ; au repos + calme	85 – 89	80 – 84	< 80	Visite aux urgences ou hospitalisation pour choc hypotensif

10.4. Tableau III : Tableau de graduation des EI systémiques

EI Systémique	Légère (Grade 1)	Modérée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace potentielle de la vie (Grade 4)
Fièvre (°C) (°F)	38.0 – 38.4 100.4 – 101.1	38.5 – 38.9 101.2 – 102.0	39.0 – 40 102.1 – 104	> 40 > 104
Céphalée	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée d'un analgésique non narcotique pendant plus de 24 heures ou interférence avec l'activité.	Significatif ; toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Nausées/ Vomissements	Aucune interférence avec l'activité ou 1 – 2 épisodes/24 heures	Une certaine interférence avec l'activité ou > 2 épisodes/24 heures	Empêche l'activité quotidienne, nécessite une hydratation intraveineuse en ambulatoire.	Visite aux urgences ou hospitalisation pour choc hypotensif
Diarrhée	2 – 3 loose stools or < 400 g/24 heures	4 – 5 selles ou 400 – 800 g/24 Heures	6 selles liquides ou plus ou > 800 g/24 heures ou nécessite une hydratation IV en ambulatoire	Visite aux urgences ou hospitalisation
Douleur Abdominale	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité	Importante ; empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation

Fatigue	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité	Importante ; empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Malaise	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité	Importante ; empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Myalgie	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité	Importante ; empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Arthralgie	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité	Importante ; empêche l'activité quotidienne	Visite aux urgences ou hospitalisation
Urticaire	Aucune interférence avec l'activité	Nécessitant un traitement PO ou topique > 24 heures ou des médicaments IV ou des stéroïdes pendant ≤24 heures.	Besoin de médicaments par voie intraveineuse ou de stéroïdes pendant >24 heures	Visite aux urgences ou hospitalisation

10.5. Tableau IV : Tableau de graduation ei de laboratoire : Adultes

Valeurs d'hématologie et de biochimie ^{1,2}	Légère (Grade 1)	Modérée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace potentielle de la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Mâle) - gm/dL	9.5 – 10.3	8.0 – 9.4	6.5 – 7.9	< 6.5 et/ou nécessitant une transfusion
Hémoglobine (Femelle) - gm/dL	8.0 – 9.3	7.0 – 7.9	6.0 – 6.9	< 6 et/ou nécessitant une transfusion
Augmentation du nombre de globules blancs - 10 ³ /μL	11.5 – 15.0	15.1 – 20.0	20.1 – 25.0	> 25.0

Diminution du nombre de globules blancs - $10^3/\mu\text{L}$	2.5 – 3.3	1.5 – 2.4	1.0 – 1.4	< 1.0 avec fièvre
Diminution Neutrophile/Granulocyte ³ - $10^3/\mu\text{L}$	0.80 – 0.90	0.50 – 0.79	< 0.50	< 0.50 avec fièvre
Diminution des plaquettes - $10^3/\mu\text{L}$	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (mâle) - $\mu\text{mol/L}$	130.00 – 150.99	151.00 – 176.99	177.00 – 221.00	> 221.00 et nécessite une dialyse
Créatinine (Femelle) - $\mu\text{mol/L}$	110.00 – 132.99	133.00 – 159.99	160.00 – 215.99	> 216.00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique/ALT - U/L	75.0 – 150.9	151.0 – 300.9	301.0 – 600.0	> 600.0

10.6. Mode opératoire d'ELISA

Pour les tests ELISA Pfs230D1M, les plaques de micro puits sont d'abord recouvertes d'une solution d'antigène. Les plaques sont lavées avec du TRIS-buffered saline (TBS) contenant du Tween-20 (T TBS) et bloquées avec du TBS contenant du lait écrémé en poudre. Après lavage avec du T-TBS, des échantillons de sérum dilués sont ajoutés en trois exemplaires et incubés à température ambiante pendant 2 heures. Après l'incubation, les anticorps non liés sont éliminés en lavant les plaques avec du T-TBS, et une solution de chèvre anti-IgG humaine conjuguée à la phosphatase alcaline est ajoutée à chaque puits et incubée pendant 2 heures à température ambiante. Les plaques sont ensuite lavées avec du T-TBS, puis une solution de substrat de phosphatase est ajoutée à chaque puits ; les plaques sont ensuite couvertes et incubées pendant 20 minutes à température ambiante pour le développement de la couleur. Les plaques sont lues immédiatement à 405 nm avec un lecteur de microplaques. Les valeurs de densité optique sont utilisées pour déterminer les niveaux d'anticorps en les comparant à une courbe standard générée à partir d'un plasma témoin positif connu inclus sur chaque plaque ELISA. De plus, l'ampleur et la cinétique des réponses IgG peuvent être explorées dans le temps après la vaccination. La qualité des réponses en anticorps peut être explorée par l'avidité des anticorps ainsi que par l'évaluation des sous-classes d'anticorps afin de fournir des informations utiles sur la réponse immunitaire humorale.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !