

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FMOS

Année universitaire 2025-2026

THEME

Thèse N° : /

Innocuité et tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F
chez des adultes et des enfants âgés de 10 à 15 ans à
Ouélessébougou au Mali.

Présenté et soutenu publiquement le 17/ 09/2026 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie Par :

Mr. ALY ABACHAD MAIGA

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

JURY

Président :	Mr Amagana	DOLO	Professeur
Membre :	Mr Yacouba	CISSOKO	Maitre de conférences
Membre :	Mr Abdoulaye K	KONE	Maitre de conférences
Membre :	Mr Almahamoudou	MAHAMAR	Pharmacien
Directeur :	Mr Alassane	DICKO	Professeur

Dédicaces :

✓ À mon père : Abachad Aly MAIGA

Source inépuisable de sagesse et de bienveillance, courageux et travailleur dont les sacrifices, les soutiens et les conseils m'ont guidé tout au long de mon parcours. Votre amour pour la famille, vos enseignements, votre bonté, votre courage et votre amour pour l'excellence m'inspirent et me forment à être l'homme que je veux devenir. Vous m'avez donné la chance d'aller à l'école, vous avez sacrifié votre temps et votre énergie pour me suivre durant tout mon cursus scolaire, Que le tout puissance vous donne la longévité et la santé afin de voir et vivre le monde que vos enfants bâtiront, ce travail est le fruit de votre espoir et de tout ce que vous avez investi en moi. Merci !!!

✓ À ma mère, Mariam Abdoulaye MAIGA

L'incarnation pure de la solidarité et de la sagesse, humanitaire et philanthrope dont l'amour inconditionnel, le soutien, les conseils et les prières ont été le socle de ma réussite. Sans discrimination vous nous avez tous appris la religion, l'humilité, le pardon et l'amour du prochain, vous avez pris soins des enfants d'autrui comme si c'était le sien, Cher Mère que le tout puissant veille sur vous, qu'il vous donne longévité et santé et accomplisse tous vos desirs et souhaits. Ce travail est le vôtre, Merci !!!

✓ À mes frères et sœurs :

Ousmane, Abokar, Maïmouna, Fatoumata, Makiyou, Fatoumata Kaiyer, Issa, Mohamed, Sagaïdou et Fatoumata Mamie MAIGA, Compagnons de vie dont la présence, le soutien et l'affection ont été pour moi un refuge et une source constante de motivation. Votre confiance inestimable envers la famille et envers ma modeste personne me touche profondément. Vous avez toujours répondu présent quand le besoin s'est fait sentir. **Ce travail est le vôtre !**

✓ A mon épouse, Assitan Guindo

Trouve ici toute ma gratitude et reconnaissance pour tout le service et soutien que tu m'as offerts pendant ces années. J'espère bientôt que par la grâce de Dieu nous serons et resterons unis pour le meilleur et le pire, ce travail est le fruit de ta patience, de ton soutien et de l'amour que tu portes pour moi.

Remerciements :

✓ **A Allah, le tout puissant !**

Omniscient et omnipotent, gloire et puissance à Allah il n'y a de divinité digne d'adoration qu'Allah. Merci de m'avoir donné la longévité, le courage et la sagesse d'avoir pu diriger et terminer ce travail.

✓ **Au Prophète Mohamed !** *‘‘Paix et salut sur vous’’*

Louange à Allah et que la paix et la bénédiction soient sur Son Prophète et Messenger, Mohammed lumière et modèle intemporel de droiture, dont l'enseignement inspire ma quête de savoir et de vérité.

✓ **A ma chère patrie, le MALI**

Tu m'as vu naître, grandir et tu m'as permis de partir à l'école pour arriver là où je suis maintenant. Ô Mali, tu es mon destin et je ferais ta gloire si Dieu le veut bien. Je prie pour que la paix, la stabilité et la quiétude qui étaient les tiennes te reviennent à jamais.

✓ **À ma famille paternelle et maternelle**

De Gourma Rharouss, Awilokoïra et Abakoïra, Molodo, Niono, Mopti, Ségou, Nara et Bamako, particulièrement à ma défunte Tante **Aiché MAIGA** et ses enfants. Gardienne de mes racines, dont le soutien et l'amour ont nourri mon ambition et mon engagement.

✓ **A mes cousin(e)s de ma famille paternelle et maternelle**

Particulièrement : A mon frère, ami et beau-frère **Abdoul Baki, Adam, Aminata et Sokhona MAIGA**, que Dieu vous récompense de votre accompagnement et soutient afin que ce travail soit possible.

✓ **Au professeur Alassane Dicko,**

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à vous cher maître pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe de recherche et pour avoir dirigé ce travail avec bienveillance. Votre humilité, votre courage, votre rigueur et votre sens du travail bien fait font de vous un modèle d'inspiration. Le temps passé à vos côtés a été pour moi un véritable enseignement non

seulement la pratique de la médecine, mais aussi les valeurs de sagesse, d'honnêteté et d'humilité. Qu'Allah le Tout-Puissant vous protège et me donne la force et la chance de suivre vos pas.

✓ **Aux Dr Yahiya Dicko, Dr Almahamoudou Mahamar, Dr Djibilila Issiaka et Dr Halimatou DIAWARA**

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre accompagnement constant, vos conseils pertinents et votre disponibilité tout au long de ce travail. Votre rigueur scientifique, votre sens du détail et votre bienveillance ont été pour moi une source d'inspiration et de motivation. Vous avez su, par votre complémentarité et votre engagement, contribuer pleinement à la réussite de ce travail. Qu'Allah le Tout-Puissant vous récompense pour vos efforts, vous accorde santé, réussite et épanouissement dans toutes vos entreprises.

✓ **À mon tonton et tuteur de Niono, Idrissa MAIGA, ainsi qu'à toute sa famille,**

Merci pour votre hospitalité, votre éducation et le soutien que vous m'avez apportés durant mes quatre années de scolarité secondaire. **Que Dieu vous assiste et accompagne vos enfants dans tous les aspects de leur vie.**

✓ **À mes amis de Molodo et camarades de classe,**

Boubacar Coulibaly, Gaoussou Sissoko, Sibiri Coulibaly et Lassana Touré avec qui j'ai partagé des moments de joie, d'effort et de persévérance. Votre soutien et vos encouragements ont été précieux dans ce cheminement.

✓ **A ma famille du Point-G LES BATISSEURS (la famille bleue)**

Les aînés, les cadets ESPOIRS et LEADERSHIPS, les LUMIEURS, l'ensemble des militants et spécialement les Membres du Bureau exécutif 2021-2022 merci pour l'accueil, la formation, le soutien, l'accompagnement et surtout la confiance qui m'a été accordé pour piloter le mandat 21-22 en tant que président de l'exécutif.

✓ **A mes camarades, amis et frères de luttes au sein de BATISSEURS** Lamine DENA, Adama CISSE, Banly DOUKOURE, Amadou M BALLO, Abass DOUMBIA, Ahamadou Zakariaou, Oumoulhaire Touré, Gédéon Diarra, Sekou Dao,

✓ **A mes frères Adama DIALLO et Naby I.M DIAKITE,** merci pour tout.

- ✓ **A tous mes enseignants du primaire et du secondaire de MOLODO Centre ainsi que du lycée Michel Allaire de NIONO, Au corps professoral de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie,**
- ✓ **Aux associations estudiantines en science de la santé (AEENSA et AMERS) de Niono et de Ségou,**
- ✓ **A l'équipe du MRTC,**

L'ensemble des investigateurs des équipes de la clinique, du laboratoire et de la pharmacie de **Ouelessebougou, Bougouni et Koumantou,**

Particulièrement :

L'équipe du laboratoire Ouelessebougou : Dr Almahamoudou Mahamar, Dr Sidi Mohamed Niambélé, M. Sékouba Keita, M. Adama Dembélé, M. Adama Sissoko, M. Idrissa Samaké, M. Houdou Diarra, M. Bouba Diah, Dr Tiékoro Taméga et Dr Hawa Diarra ;

L'équipe clinique Ouelessebougou : Dr Yahia Dicko, Dr Seydina Oumar Maguiraga, Dr Yaya Sankaré, Dr Oulématou N'Diaye, Dr Moussa Traoré, Dr Gaoussou Santara, Dr Koualy Sanogo, Dr Seydou Traoré, Dr Oumar Dicko, Dr Makonon Diallo, Korotimi Dembélé et Aminata Fané et **mes camarades internes Abdou Doumbia, Nouhoun Siaman, et Tiekoro Dembélé ;**

Nos data managers : Ibrahim Diarra, Alhousseyni Dicko et Christian Patrick Okedy ;

Nos chauffeurs : Gabriel Samaké, Oumar Traoré et Abdramane Bamba ;

Nos guides : Dama Doumbia, Bakary Samaké, Madou Doumbia, Cheick Oumar Ballo et Lassina Samaké

L'équipe de la cuisine,

Merci à tous et à toutes pour le soutien inestimable que vous avez apporté pour la réalisation de ce travail ; ce fut un véritable travail d'équipe et un réel plaisir de partager ces moments.

Ainsi qu'à toute l'équipe du CSCOM central de Ouélessébougou pour le bon voisinage et la bonne collaboration et à la population de Ouélessébougou d'avoir accepté de partager ces moments avec nous en prenant part à cette étude.

Que cette thèse soit le reflet de ma reconnaissance envers vous tous. Que cette œuvre soit un humble témoignage de ma gratitude envers vous.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY :

A notre Maitre et président de jury

Professeur Amagana DOLO

- Professeur Honoraire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH
- Ancien Directeur de l'École Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)

Cher maitre, Permettez-nous de vous remercier de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de présider ce jury. Nous avons beaucoup admiré vos immenses qualités humaines, sociales et scientifiques tout au long de ce travail. Votre simplicité, votre disponibilité, votre rigueur, votre dynamisme font de vous un maître apprécié de tous. Trouvez ici, cher maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre indéfectible disponibilité.

A notre Maître et membre du jury

Professeur Yacouba CISSOKO

- Médecin spécialiste en infectiologie
- Maître de conférences agrégée de maladie infectieuses et tropicales
- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Titulaire d'un master en immunologie
- Titulaire d'un DES en Gestion des Programmes de Santé
- Membre du College Ouest Africain des Médecins
- Secrétaire général de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales

Cher Maître,

Votre contribution nous a été d'un grand atout pour la réalisation de ce travail. Nous ne saurions être assez reconnaissant pour toute la considération que vous avez portée à ce travail.

Recevez ici, cher maître nos sincères remerciements.

A notre Maître et membre du jury

Professeur Abdoulaye Kassoum KONE

- Professeur agrégé de parasitologie-mycologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie ;
- Médecin-chercheur au Parasites and Microbes Research and Training Center (PMRTC);
- Responsable du laboratoire de diagnostic des leishmanioses au Parasites and Microbes Research and Training Center (PMRTC) ;

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant de juger ce modeste travail. Nous avons trouvé en vous un maitre disponible, rigoureux dans le travail et humble, des qualités pour lesquelles nous vous admirons. Recevez ici cher maitre l'expression de toute notre considération.

A notre Maitre et membre du jury

Docteur Almahamoudou MAHAMAR

- Pharmacien chercheur au Parasites and Microbes Research and Training Center (PMRTC) ; Département D'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP)
- Master en entomologie-parasitologie
- PhD en Science de la Santé, option entomologie-parasitologie

Cher maitre, Ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Votre humanité, votre simplicité, la clarté de vos enseignements, votre amour pour le travail bien fait imposent respect et admiration. Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués. Permettez-moi cher maitre de vous adresser l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre maitre et directeur de thèse

Professeur Alassane DICKO

- Professeur titulaire en épidémiologie et santé publique,
- Responsable du centre de recherche de Ouélessébougou, Bougouni et Koumantou
- Chef de l'Unité d'épidémiologie, Bio-statistique et gestion des données au Malaria Research and training Center, Faculté de pharmacie, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,
- Directeur de programme de recherche à la Faculté de pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.
- Lauréat du prix "The Royal society Africa prize 2017"
- 1^{er} prix de la 2^e édition des journées de la recherche et de l'innovation

Cher maitre, Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail. Vous nous avez cultivé l'esprit d'équipe, l'endurance, la persévérance, le travail bien fait et surtout la patience. Que ce travail soit pour nous le moyen de vous exprimer une fois de plus notre disponibilité et notre haute considération.

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS :

AcM	Anticorps monoclonaux
AES	Accident d'exposition au sang
ALT	Alanine amino-transférase
An	<i>Anopheles</i>
AQ	Amodiaquine
BI	Brochure de l'investigateur
CE	Comité d'éthique
CPS	Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier
CRF	Case Form Report (Formulaire de rapport de cas, en français)
EI	Evénements indésirables
EIG	Événement indésirable grave
FM	Frottis mince
GB	Globule blanc
GE	Goutte épaisse
GSK	GlaxoSmithKline
LSHTM	London School of Hygiene and Tropical Medicine
MILD	Moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée
MRTC	Malaria Research Training Center
NFS	Numération formule sanguine
NIAID	Institut National des Allergies et des Maladies Infectieuses
NIH	Instituts nationaux de la santé des Etats-Unis d'Amérique
OMS	Organisation mondiale de la Santé

PE	Produit expérimental ou produit d'investigation
PID	Pulvérisation intra domiciliaire
PNLP	Programme National de Lutte contre le Paludisme
RGPH	Recensement Général de la Population et de l'Habitat
RIG	Réaction indésirable grave
RIGSI	Réaction indésirable grave suspectée et inattendue
SAE/EIG	Serious Adverse event/Événement indésirable grave
SC	Sous cutanée
SP	Sulfadoxine Pyriméthamine
TB31F	Transmission blocking 31 final
TDR	Test de diagnostic rapide
TPI	Traitement Préventif Intermittent
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Liste des Tableaux :

Tableau 1 : Traitement du paludisme.	13
Tableau 2: Schéma de l'étude pour la cohorte des adultes.	21
Tableau 3: Schéma de l'étude pour la cohorte des enfants.	21
Tableau 4 : Graduation de la gravité des EI	30
Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des participants pour la cohorte Adultes.	36
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des participants pour la cohorte Enfants	37
Tableau 7 : : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes. ...	38
Tableau 8 : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants. ...	39
Tableau 9 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes	40
Tableau 10 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants	41
Tableau 11 : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes	42
Tableau 12 : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants.	42
Tableau 13 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes.	43
Tableau 14 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants.	44
Tableau 15 : Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable clinique dans les 28 jours chez les Adultes.	45
Tableau 16 : Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable clinique dans les 28 jours chez les Enfants.	45
Tableau 17 : Description des EIs observés dans les 28 jours après l'administration du PE dans les deux cohortes	46
Tableau 18: Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité Chez les Adultes.....	47
Tableau 19: Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité Chez les Enfants.....	47

Tableau 20 : Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les Adultes.	48
Tableau 21 : Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les Enfants.....	49
Tableau 22 :Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les Adultes..	50
Tableau 23 : Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les Enfants .	50

Liste des Figures :

Figure 1 :- Cycle de vie de <i>Plasmodium falciparum</i> chez l'homme et l'anophèle (17).....	10
Figure 2 : Carte sanitaire du district d'Ouélessébougou(29).....	18
Figure 3: Diagramme de flux des participants à l'étude	34
Figure 4 : Répartition globale des participants de l'étude selon le sexe	35

LISTE DES ANNEXES:

Annexe 1 : Grade de la sévérité des réactions locales et systémiques attendues.....	61
Annexe 2 : Graduation de la sévérité des EIs non sollicités.....	63
Annexe 3: Grade de la sévérité des valeurs anormales de laboratoire.....	63

Table des matières

1. INTRODUCTION ET JUSTIFICATION	1
2. Objectifs	5
2.1 Objectif général :	6
2.2 Objectifs Spécifiques :	6
3. GENERALITES	7
3.1 Définition :	8
3.2 Agents pathogènes :	8
3.2.1 Taxonomie :	8
3.3 Cycle biologique du <i>Plasmodium</i> :	8
3.4 Le vecteur :	11
3.5 Physiopathologie du paludisme :	11
3.6 Diagnostic biologique du paludisme :	12
3.7 Traitement du paludisme :	13
3.8 Informations de base sur les produits de l'étude :	14
3.8.1 L'anticorps Monoclonal TB31F :	14
3.8.2 Produit témoin :	14
3.9 Les phases de développement clinique d'un vaccin ou d'un médicament :	14
4. METHODOLOGIE	16
4.1 Site d'étude :	17
4.2 Population d'étude :	18
4.3 Type d'étude :	19
4.4 Période de l'étude :	19
4.5 Taille de l'échantillon :	19
4.6 Les critères d'inclusion :	19
4.7 Les critères de non-inclusion :	19
4.8 Schéma de recrutement des groupes d'étude :	20
4.9 Procédure de l'étude :	21
4.9.1 Recrutement :	21
4.9.2 Consentement éclairé :	22
4.9.3 la visite de dépistage ou de sélection :	23
4.9.4 Enrôlement :	23
4.9.5 L'administration des produits d'investigation :	23
4.9.6 Les critères de report de l'administration du PE :	25
4.9.7 Les contre-indications à l'administration du PE :	26

4.10 Rapports de sécurité :	26
4.10.1 Définitions :	26
4.10.2 Suivi de la tolérance :	28
4.10.3 Gravité (intensité) d'un EI :	29
4.11 Les visites programmées de l'étude :	31
4.12 Collecte, Traitement et analyse des données :	31
4.13 Considération éthique :	32
5. RESULTATS :	33
5.1 Profil de l'étude :	34
5.2 Caractéristiques sociodémographiques des participants :	35
2.1 Répartition globale des participants selon le sexe :	35
5.2.2 Caractéristiques démographiques des participants :	36
5.3 La Tolérance :	38
5.3.1 Fréquence des évènements indésirables dans les 30 mn après l'administration du PE :	38
5.3.2 Fréquence des évènements indésirables de J1 à J7 après l'administration du PE :	42
5.3.3 Fréquence des évènements indésirables non sollicités dans les 28 jours de suivi :	46
7. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :	51
REFERENCES	57

1. INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à la présence, à la multiplication et au développement dans l'organisme d'un parasite du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques femelles du genre *Anophèles* infectés, appelés « vecteurs du paludisme » (1).

En 2024, près de la moitié de la population mondiale était exposée au paludisme. Si l'Afrique subsaharienne porte une part disproportionnée de la charge mondiale du paludisme, les régions OMS de l'Asie du Sud-Est et de la Méditerranée orientale, du Pacifique occidental et des Amériques signalent également un nombre important de cas (2).

Selon le Rapport 2025 sur le paludisme dans le monde publié par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) on estimait à 282 millions le nombre de cas de paludisme et à 610 000 le nombre de décès dus au paludisme dans le monde en 2024 (2). Cela représente environ 09 millions de cas supplémentaires par rapport à 2023, et 20 millions par rapport à 2022 tandis que le nombre de décès est resté pratiquement le même (2).

C'est dans la Région africaine où se concentre environ 94 % des cas mondiaux de paludisme et 95 % des décès liés à cette maladie. Selon le même rapport, on estime qu'environ 435 000 enfants africains de moins de cinq (5) ans sont morts du paludisme(2).

Les enfants de moins de 5 ans sont les plus exposés aux complications graves du paludisme; en 2024, ils représentaient près de 75 % de tous les décès dus au paludisme dans la région africaine de l'OMS (2).

Au Mali, le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité (3). Au niveau mondial, le Mali fait partie des onze pays où le nombre de cas et de décès du paludisme est le plus élevé avec respectivement 3,1 % et 2,4 % dans le monde en 2024 (4).

Le paludisme demeure un problème majeur de santé publique au Mali. Selon les données du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) pour l'année 2024, le paludisme représente 37,7 % des motifs de consultation et 24,4 % des causes de décès enregistrés dans les structures de santé du pays (3). les données du Système Local d'Information Sanitaire (DHIS2) ont enregistré 3,33 millions de cas confirmés de paludisme, dont 2,33 millions de cas simples et plus d'un million de cas graves, avec malheureusement 1 191 décès rapportés dans les formations sanitaires en 2023 (5).

Six espèces de parasites sont responsables du paludisme chez l'homme, et deux d'entre elles – *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* – représentent la plus grande menace(1)

Au Mali, *Plasmodium falciparum* représente 85% à 90% des infections palustres, tandis que le reste est une combinaison de *Plasmodium malariae* 10% à 14 % et *Plasmodium ovale* (1 %). Seuls quelques cas d'infection à *Plasmodium vivax* ont été observés (6).

La lutte contre le paludisme au Mali repose sur une combinaison de stratégies intégrées qui tient compte des spécificités épidémiologiques du pays, notamment sa situation dans une zone de transmission endémique.

Ces stratégies incluent la prévention par l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, la pulvérisation intra-domiciliaire, la chimio-prévention saisonnière, la prise en charge rapide et efficace des cas, ainsi que la surveillance épidémiologique coordonnée par le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP).

Malgré les efforts significatifs, les défis demeurent. Par ailleurs, les résistances aux insecticides et aux antipaludiques, ainsi que les contraintes logistiques dans les zones rurales, compliquent les efforts de lutte (2, 5). Ces limitations soulignent l'urgence de diversifier et de renforcer les outils de prévention.

En octobre 2021, l'OMS a recommandé une large utilisation du vaccin antipaludique RTS, S/AS01 chez l'enfant dans les zones où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée à forte (7). Deux ans plus tard, en octobre 2023, l'OMS a recommandé un deuxième vaccin antipaludique sûr et efficace, le R21/Matrix-M (8). Ces vaccins sont actuellement déployés dans le cadre des programmes de vaccination systématique des enfants en Afrique pour prévenir le paludisme chez les enfants.

De nos jours les anticorps monoclonaux (AcM) sont devenus une composante établie de l'arsenal des maladies infectieuses, un essai clinique réalisé au Mali à Kalifabougou sur l'anticorps monoclonal antipaludique humain CIS43LS entre 2021 et 2023 était sûr et bien toléré, et conférait une protection contre *P. falciparum* à de faibles doses et par voie sous-cutanée, fournissant des preuves que cette approche pourrait être utile pour prévenir le paludisme dans plusieurs cas d'utilisation clinique (9).

Afin de renforcer les stratégies de lutte existantes, London School of Hygiène & Tropical Medicine et University of Nijmegen en collaboration avec l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) à travers le Malaria Research Training Center (MRTC) ont initié un essai clinique avec l'anticorps monoclonal TB31F en 2024 (10).

Le TB31F est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à la protéine de surface des gamètes Pfs48/45 et inhibe la fécondation, empêchant ainsi le développement de nouveaux parasites dans l'intestin moyen du moustique et la transmission ultérieure(11). Un essai de phase 1 chez des adultes sains naïfs de paludisme entre le 17 février et le 10 décembre 2020 chez 25 participants a conclu que le TB31F est un anticorps monoclonal bien toléré, sure et capable de bloquer complètement la transmission des parasites *P falciparum* de l'homme aux moustiques, au cours de l'étude aucun effet indésirable grave n'est survenu (11).

Face à l'urgence de renforcer les stratégies existantes, cette étude vise à évaluer la sécurité et la tolérabilité de doses croissantes du TB31F chez des adultes et des enfants maliens exposés au paludisme. Les résultats obtenus pourraient non seulement consolider la base scientifique pour l'utilisation clinique de cet anticorps, mais également fournir une nouvelle option de prévention adaptée aux besoins spécifiques des populations exposées.

2. Objectifs

2.1 Objectif général :

Évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez les adultes et les enfants à Ouélessébougou, Mali.

2.2 Objectifs Spécifiques :

1. Comparer la fréquence des événements indésirables locaux et systémiques survenus dans les 30 minutes et dans les 7 jours chez les adultes de 18 à 50 ans à Ouélessébougou qui ont reçu différentes doses l'anticorps monoclonal TB31F et ceux qui ne l'ont pas reçu
2. Comparer la fréquence des événements indésirables non sollicités liés ou non à l'administration du produit dans les 28 jours chez les adultes de 18 à 50 ans à Ouélessébougou qui ont reçu différentes doses l'anticorps monoclonal TB31F et ceux qui ne l'ont pas reçu.
3. Comparer la fréquence des événements indésirables locaux et systémiques survenus dans les 30 minutes et dans les 7 jours chez les enfants âgés de 10 à 15 ans à Ouélessébougou qui ont reçu différentes doses l'anticorps monoclonal TB31F et ceux qui ne l'ont pas reçu
4. Comparer la fréquence des événements indésirables non sollicités liés ou non à l'administration du produit dans les 28 jours chez les enfants âgés de 10 à 15 ans à Ouélessébougou qui ont reçu différentes doses l'anticorps monoclonal TB31F et ceux qui ne l'ont pas reçu.

3. GENERALITES

3.1 Définition :

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infectante du moustique *anophèle* femelle (12).

La transmission peut rarement se faire par voie sanguine, par transfusion, suite à un accident d'exposition au sang (AES) ou par piqûre lors du partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues IV. Il y a un risque de transmission sanguine uniquement à partir de sang frais avec des globules rouges intacts. La transmission materno-fœtale est rare (13).

3.2 Agents pathogènes :

3.2.1 Taxonomie :

Les parasites causant le paludisme chez l'Homme appartiennent :

- Règne : animalia
- Sous règne : Protozoaires
- Phylum : Apicomlexa
- Classe : Sporozaea
- Sous classe : Coccidia
- Ordre : Eucoccidiida
- Sous ordre : Haemosporina
- Genre : *Plasmodium*
- Espèce : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale wallikeri* et *Plasmodium ovale curtisi*, *Plasmodium knowlesi* et *Plasmodium cynomolgi* (14, 15).

Il existe plus de **100 espèces** de *Plasmodium*, mais seulement **6 sont pathogènes** pour l'homme. *Plasmodium falciparum* est le plus redoutable, causant les formes les plus graves de paludisme dans le monde, il est responsable de 99 % des cas de paludisme estimés en Afrique (16).

3.3 Cycle biologique du *Plasmodium* :

Le cycle de *Plasmodium* se déroule successivement chez l'Homme (hôte intermédiaire) et chez le moustique *anophèle* (hôte définitif). Ces parasites ont deux types de reproduction : La reproduction asexuée ou schizogonique (chez l'homme) et la reproduction sexuée ou sporogonique ou gamagonique (chez le moustique *anophèle* femelle) (17).

Phase chez l'Homme (Phase asexuée) :

Le cycle asexué chez l'Homme est divisé en deux phases : la phase hépatique (exo-érythrocytaire) et la phase sanguine (érythrocytaire).

Phase exo-érythrocytaire intra-hépatique :

- Lors d'un repas sanguin, les sporozoïtes sont injectés avec la salive du moustique dans le sang de l'Homme par la piqûre de la femelle *anophèle*,
- Par voie sanguine, les sporozoïtes atteignent les hépatocytes en moins de 30 minutes,
- À l'intérieur des hépatocytes, les sporozoïtes deviennent des cryptozoïtes (ou hypnozoïtes selon les souches), c'est la schizogonie hépatique,
- Les cryptozoïtes se multiplient et forment des corps bleus (hépatocytes remplis de mérozoïtes),
- Ces corps éclatent, libérant des milliers de mérozoïtes dans le sang entre 7 à 12 jours (17, 18).

Phase érythrocytaire :

- Les mérozoïtes pénètrent rapidement dans les globules rouges ;
- À l'intérieur des globules rouges, les mérozoïtes se multiplient à nouveau se transforment en trophozoïtes.
- Les trophozoïtes se multiplient, formant des schizontes, puis des rosaces (globules rouges remplis de mérozoïtes).
- Les globules rouges éclatent, libérant de nouveaux mérozoïtes qui infectent d'autres globules rouges.
- Après plusieurs cycles de schizogonie, certains mérozoïtes se différencient en gamétocytes mâles et femelles(17, 18).

Phase chez le moustique (Phase sexuée ou sporogonique)

Phase sporogonique

- Lors d'un repas sanguin sur un hôte infecté, le moustique ingère des mérozoïtes, trophozoïtes, schizontes et des gamétocytes mâles et femelles.
- Dans le tube digestif du moustique, tous les stades sont détruits sauf les gamétocytes c'est le début de la reproduction sexuée sporogonique.

- Les gamètes mâles et femelles issus des gamétocytes mâles et femelles se fusionnent pour former un zygote mobile appelé ookinète.
- L'ookinète migre et se fixe à la paroi externe de l'estomac du moustique, se transformant en oocyste.
- À l'intérieur de l'oocyste, les cellules se multiplient, produisant des centaines de sporozoïtes.
- Les sporozoïtes migrent vers les glandes salivaires du moustique, prêts à être inoculés dans un nouvel hôte humain lors d'un prochain repas sanguin chez un hôte humain, concluant ainsi le cycle évolutif du parasite (17, 18).

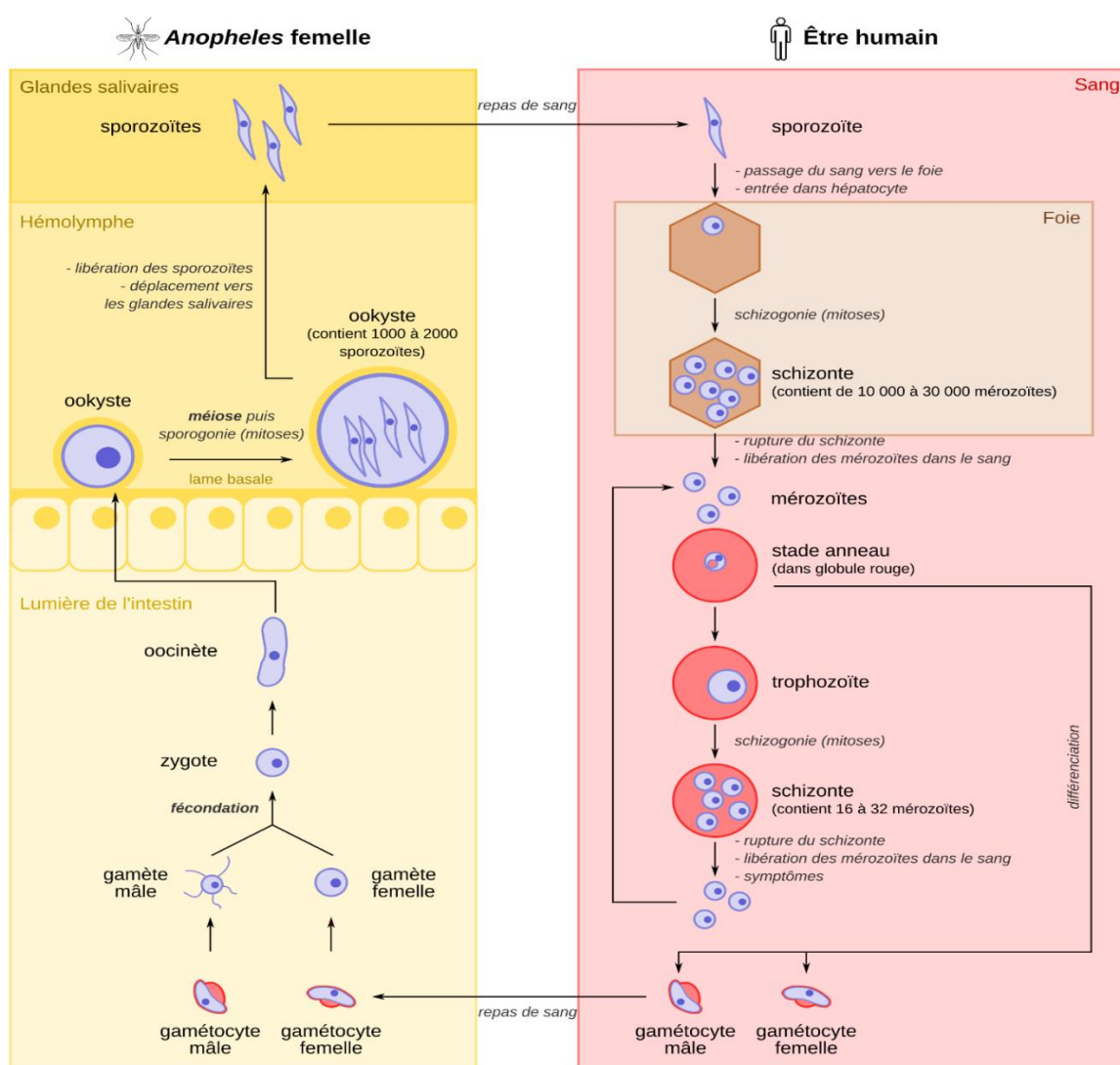


Figure 1 : Cycle de vie de *Plasmodium falciparum* chez l'homme et le moustique *anophèle* (17)

Source : <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>

3.4 Le vecteur :

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre *Anopheles*. Seule le moustique *anophèle femelle*, qui est hématophage, transmet le parasite lors d'un repas sanguin. C'est un moustique crépusculaire et nocturne, au vol silencieux, à la piqûre peu douloureuse. Sa durée de vie est d'environ 30 jours. Il existe de nombreuses espèces d'*Anopheles*, mais peu sont vectrices du paludisme. Les deux espèces le plus souvent incriminées sont *An. gambiae* et *An. funestus* (6, 18). Les moustiques *anophèles* mâles se nourrissent de jus de plantes et de nectar et ne peuvent donc pas transmettre le paludisme (18).

3.5 Aspect clinique du paludisme :

✓ **Phase d'incubation :**

Après une piqûre par un moustique *anophèle* infecté, *Plasmodium* est injecté sous forme de sporozoïtes qui migrent vers le foie, où débute la phase hépatique. La durée d'incubation varie selon les espèces : 7 à 15 jours pour *P. falciparum*, 12 à 21 jours pour *P. vivax*, 18 à 45 jours pour *P. malariae*, et de 15 jours à plusieurs mois pour *P. ovale* (19).

✓ **Formes cliniques :**

Paludisme non compliqué ou simple :

Chez les sujets non immunisés, le tableau de primo-invasion se manifeste par une fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, associée à des céphalées, des myalgies, un malaise général, et parfois des signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée). Une splénomégalie et une hépatomégalie discrètes peuvent être retrouvées à l'examen. Bien que cette forme puisse guérir spontanément, elle peut aussi évoluer vers des formes graves. Dans les zones de transmission intense, le portage asymptomatique est fréquent chez les sujets semi-immuns (19, 20).

Paludisme compliqué ou grave :

Le paludisme grave, en particulier dû à *P. falciparum*, résulte de plusieurs mécanismes pathogéniques : la **séquestration** des érythrocytes parasités dans les micro vaisseaux via l'interaction entre des protéines du parasite du paludisme PfEMP1 (présent sur les hématies infectées) et les récepteurs ICAM-1 des cellules endothéliales ; la **libération de cytokines pro-inflammatoires** (TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6) et la **production de métabolites toxiques** comme le NO ou l'acide lactique (21).

Ces processus induisent un **œdème cérébral**, des troubles circulatoires et une défaillance multiviscérale. Le tableau clinique peut inclure une altération de la conscience, des convulsions,

une détresse respiratoire, une hypotonie, des troubles du tonus, et parfois une rigidité de décérébration. Le **neuropaludisme** est la forme la plus redoutée, surtout chez l'enfant de moins de 5 ans. Sa létalité, même sous traitement, reste élevée (10 à 30 %) (21).

L'OMS définit le paludisme grave par la présence d'au moins un critère clinique ou biologique associé à la présence de *P. falciparum* dans le sang. Ces critères comprennent : coma, convulsions répétées, hypoglycémie, acidose, œdème pulmonaire, anémie sévère, défaillance rénale, etc (21, 22).

Les formes chroniques peuvent engendrer des complications comme la **splénomégalie palustre hyperréactive**, le **paludisme viscéral évolutif** ou la **fièvre bilieuse hémoglobinurique**.

3.6 Diagnostic biologique du paludisme :

Le diagnostic biologique est indispensable pour confirmer une infection palustre, différencier les espèces de *Plasmodium* en cause, évaluer la parasitémie et guider le traitement. Il repose principalement sur des méthodes directes de détection du parasite, mais aussi sur des approches indirectes (biomarqueurs, PCR, etc.) (23, 24).

✓ **Examen microscopique (goutte épaisse et frottis mince) :**

C'est la **méthode de référence (gold standard)** pour le diagnostic biologique du paludisme.

- **Goutte épaisse (GE)** : permet la détection et la quantification des parasites. Très sensible, elle peut détecter 50 parasites/ μ L de sang (23, 24).
- **Frottis mince (FM)** : permet l'identification des espèces (ex : *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*) et l'évaluation de la parasitémie (23).

✓ **Tests de diagnostic rapide (TDR)**

Ils détectent les **antigènes parasitaires** (comme la HRP2, LDH ou aldolase) dans le sang. Résultat en 15–20 minutes. Utilisés surtout en zone périphérique où la microscopie n'est pas disponible (25).

✓ **Biologie moléculaire (PCR)**

La PCR permet la détection de l'ADN du parasite avec une **très haute sensibilité (<5 parasites/ μ L)**. Utile pour les infections à faible densité parasitaire, la différenciation d'espèces

et les diagnostics complexes. La PCR n'est pas utilisée en routine dans les pays endémiques faute de moyens (24).

3.7 Traitement du paludisme :

Depuis les recommandations actualisées de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les pays endémiques, dont le Mali à travers le PNLP a intégré dans la politique de santé l'utilisation systématique des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) pour traiter les cas non compliqués, ainsi que l'administration parentérale d'artésunate, d'artéméther ou de quinine pour les formes graves.

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des principaux traitements utilisés en fonction des formes cliniques du paludisme, en mettant en évidence les molécules, les schémas posologiques ainsi que les voies d'administration recommandées.

Tableau 1 : Traitement du paludisme (22).

Forme clinique	Médicaments (molécules)	Voie d'administration	Durée	Remarques
Paludisme simple	- Artéméther + Luméfantrine (AL) - Artésunate + Amodiaquine (AS+AQ) - Dihydroartémisinine + pipéraquine (DP)	Orale	3 jours	-AL : 2 prises/jour selon le poids -AS+AQ : 1 prise/jour selon le poids -DP : 1 prise/jour selon le poids
Paludisme grave	- Artésunate injectable - Artéméther injectable - Quinine injectable	IV ou IM IM IV	24-48 h (minimum)	-Artésunate : 2,4 mg/kg (ou 3 mg/kg si <20 kg) -Artéméther : 3,2mg/kg puis 1,6mg/kg -Quinine : dose de charge 20 mg/kg, puis 10 mg/kg/8h
Paludisme de la femme enceinte	- Quinine (1er trimestre) - AL ou AS+AQ (2e/3e trimestres)	Orale ou IV	7 jours / 3 jours	Alternative sûre si CTA CI au 1er trimestre

3.8 Informations de base sur les produits de l'étude :

3.8.1 L'anticorps Monoclonal TB31F :

L'anticorps Monoclonal de rat 85RF45.1 développé a été humanisé et nommé TB31F, le TB31F est un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine de surface Pfs48/45 des gamètes du *Plasmodium falciparum* et inhibe ainsi la fécondation. Il empêche ainsi le développement du parasite dans le moustique *anophèle* (le vecteur). Il vise à bloquer la transmission du parasite *Plasmodium falciparum* de l'homme au moustique (11).

En agissant sur les gamétocytes, il diffère des médicaments actuellement disponibles, qui agissent sur la phase hépatique ou érythrocytaire du parasite. Selon les exigences des bonnes pratiques de fabrication, la substance médicamenteuse TB31F a été produite à Catalent Pharma Solutions à Madison, aux États-Unis d'Amérique (USA) et le produit pharmaceutique TB31F a été produit par MassBiologics, à Boston, USA. Le produit doit être conservé congeler à une température de $\leq -60^{\circ}\text{C}$. Une fois le processus de préparation terminé, la seringue doit être réfrigérée (2°C - 8°C) jusqu'à l'administration. Le produit doit être administré dans les 4 heures suivant la préparation.

3.8.2 Produit témoin :

Le produit témoin est une solution saline isotonique stérile commerciale conservée à température ambiante dans une pièce régulée conformément aux exigences du fabricant. Chaque flacon de solution saline est destiné à un usage unique.

3.9 Les phases de développement clinique d'un vaccin ou d'un médicament :

Les étapes du développement clinique d'un vaccin ou d'un médicament sont généralement divisés en quatre phases :

Phase I : cette phase correspond à la première administration du vaccin candidat ou du médicament chez l'homme. Elle permet d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin ou du médicament. Le nombre de participants est limité, généralement entre 10 et 120 personnes, d'abord chez les adultes, puis chez les enfants.

Phase II : Lors de la phase II, les essais sont réalisés sur un groupe plus large, généralement de 100 à 300 personnes. L'objectif principal est d'étudier l'efficacité clinique du vaccin ou du médicament ainsi que son profil de tolérance à court terme chez la population ciblée. Cette phase permet de déterminer la dose minimale efficace chez l'homme, de choisir le traitement

optimal parmi plusieurs options disponibles, d'évaluer la fréquence des effets secondaires et d'analyser la pharmacocinétique du produit chez l'homme.

Phase III : La phase III consiste à tester l'efficacité et la sécurité du produit à une échelle plus large, avec plusieurs centaines à plusieurs milliers de volontaires. Elle permet de comparer le nouveau vaccin ou du médicament avec les traitements existants, un placebo ou l'absence de traitement.

Phase IV (Pharmacovigilance) : Les études de phase IV se déroulent après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. Elles ont pour but de détecter d'éventuelles réactions indésirables rares ou à long terme, ainsi que les interactions avec d'autres médicaments au sein de la population générale ou dans des groupes spécifiques. Les essais de phase IV peuvent également inclure des études pharmaco-économiques (26, 27, 28).

4. METHODOLOGIE :

4.1 Site d'étude :

L'étude a été menée à Ouélessébougou et dans les villages environnants, un cercle situé dans la région de Bougouni, au Mali, à 80 km au sud de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7).

Sur le plan sanitaire, Ouelessebougou représente un district de santé. Le district sanitaire de Ouélessébougou comprend 20 aires de santé représentée chacune par un centre de santé communautaire (CSCoM) dont le CSCoM central et un centre de santé de référence qui assure la coordination et le soutien des différents CSCoM. Le district couvre une population estimée à 53.963 habitants (enquête RGPH, 2023)

L'Unité de Recherche Clinique de Ouélessébougou (URCO) du MRTC a été créée en 2008 par le Prof. Alassane Dicko dans le cadre de la mise en œuvre de deux essais cliniques financés respectivement par GlaxoSmithKline (GSK) et la Fondation Bill & Melinda Gates, en partenariat avec la London School of Hygiène and Tropical Medicine (LSHTM). Ce centre de recherche conduit des études sur divers aspects du paludisme, notamment l'épidémiologie, l'immunologie et les essais cliniques de médicaments, de vaccins et de stratégies de lutte contre cette maladie. Ces recherches sont réalisés en collaboration avec plusieurs institutions internationales, telles que GSK, LSHTM, NIAID/NIH, les universités d'Oxford, Radboud, de Kansas et de Californie à San Francisco, ainsi que Médecins Sans Frontières.

Pour garantir la qualité des essais vaccinaux, des infrastructures appropriées ont été mises en place. Le site d'étude dispose d'une clinique de recherche équipée de boxes de consultation, d'un laboratoire, d'une salle de vaccination, d'une salle d'observation dotée d'un kit de réanimation complet, ainsi que de diverses installations telles qu'un bloc sanitaire comprenant quatre toilettes et une salle d'eau, une buanderie, un incinérateur et un groupe électrogène. L'équipe est constituée de médecins, de pharmaciens, de biologistes, de sage-femmes, d'infirmiers, de gestionnaires de données, d'étudiants et de stagiaires, ainsi que du personnel de soutien tel que les conducteurs, les guides.

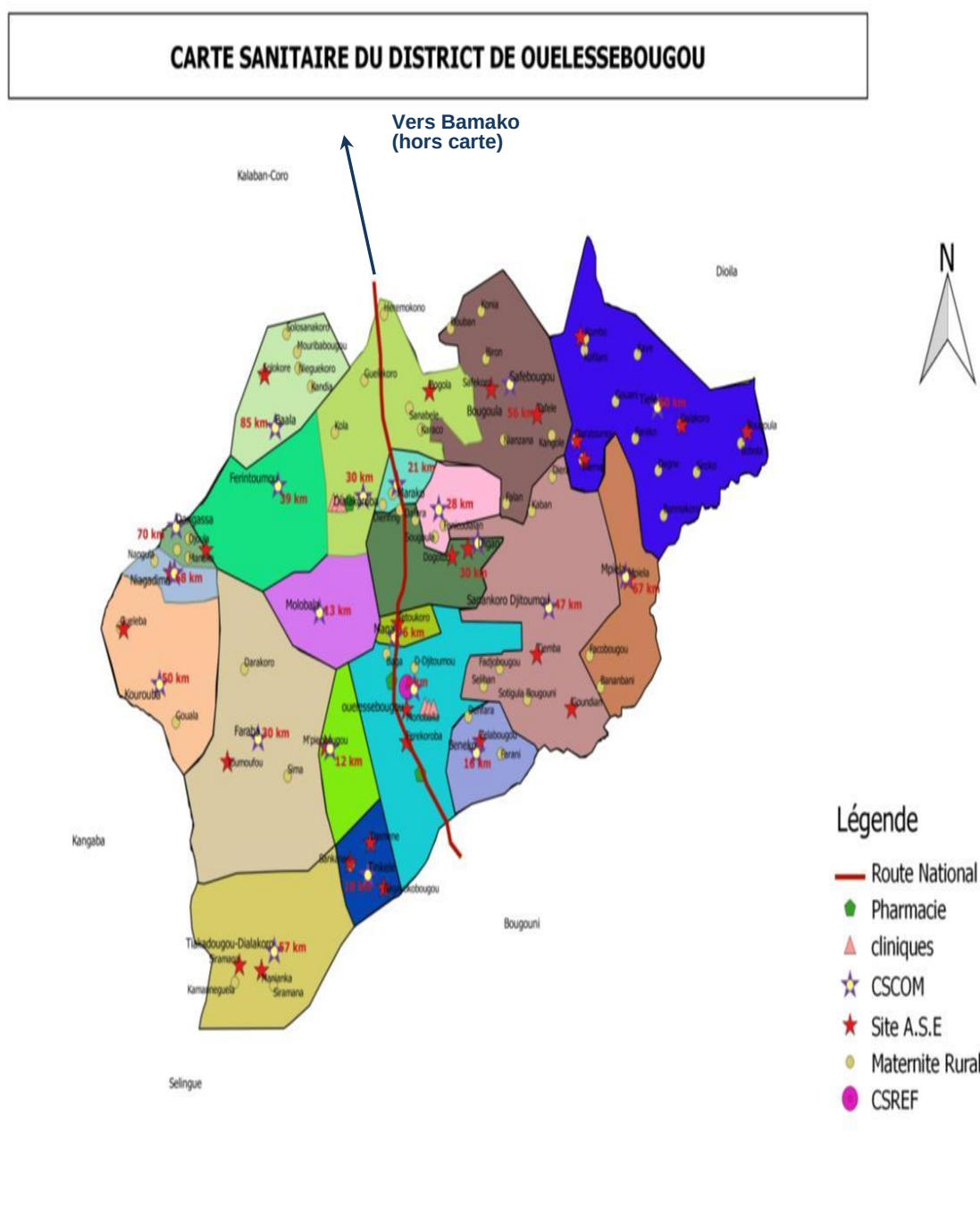


Figure 2 : Carte sanitaire du district d'Ouélessébougou(29)

Source : Souleymane M., 2023, fig. 1, p. 28 (29). Repère « vers Bamako » .

4.2 Population d'étude :

L'étude a été réalisée chez des volontaires adultes âgés de 18 à 50 ans et enfants âgés de 10 à 15 ans, de sexes masculin et féminin, en bonne santé et résidant à Ouélessébougou ou villages environnants.

4.3 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude de phase 1/2a, monocentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, avec escalade de dose et désescalade d'âge, visant à évaluer la sécurité et la tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez des adultes et des enfants maliens.

4.4 Période de l'étude :

L'étude s'est étalée sur une durée de 10 mois, de mars à décembre 2024.

4.5 Taille de l'échantillon :

Au total 75 participants dont 45 adultes âgés de 18 à 50 ans et 30 enfants âgés de 10 à 15 ans des deux sexes étaient enrôlés et repartis dans en 5 groupes de 15. Dans chaque groupe, les participants ont été randomisés selon un rapport de 1:2 (5 participants ont reçu la solution saline et 10 ont reçu le TB31F) (10).

4.6 Les critères d'inclusion :

- Donner son consentement éclairé écrit/signé
- Age compris entre 18-50 ans pour la cohorte d'adulte et 10-15 ans pour la cohorte d'enfant
- Taux d'hémoglobine ≥ 10 g/dL
- Contraception de 28 jours après avoir reçu le PE pour femmes en âge de procréer non allaitantes
- Pas de don de sang pendant l'étude et dans les 5 mois suivant la réception du PE.
- Être disponible pour participer à toutes les visites de l'étude
- Se conformer aux exigences du protocole

4.7 Les critères de non-inclusion :

- Femmes enceintes (testées à la sélection à l'aide d'un test de grossesse urinaire et/ou sérique (β - hCG)) ou allaitantes.
- Enfants de moins de 10 ans, 16-17 ans et adultes de plus de 50 ans
- Maladie aiguë ou chronique actuelle, y compris une anomalie fonctionnelle pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale cliniquement significative, telle que déterminée par l'interrogatoire ou l'examen physique.
- Anomalies cliniquement significatives des paramètres biochimiques et hématologiques
- Antécédents de tumeur maligne de tout système/organe (autre qu'un carcinome basocellulaire localisé de la peau), traitée ou non, au cours des 5 dernières années.
- Antécédents de réactions indésirables aux anticorps monoclonaux

- Administration d'immunoglobulines et/ou de produits sanguins dans les trois mois précédant la première dose du produit de recherche ou administration prévue pendant la période d'étude.
- Toute autre condition ou situation qui, de l'avis de l'investigateur, exposerait le sujet à un risque inacceptable de préjudice ou le rendrait incapable de satisfaire aux exigences du protocole.

4.8 Schéma de recrutement des groupes d'étude :

L'échantillon était composé de trois groupes chez les adultes (groupes 1, 2 et 3) et de deux groupes chez les enfants (groupes 4 et 5), chaque groupe était composé de 15 participants. Les participants étaient randomisés dans chacun des cinq groupes de traitement selon une stratégie d'escalade de dose et désescalade d'âge pour recevoir une dose unique sous-cutanée de TB31F ou de placebo (tableau 1 et 2). Les participants et les investigateurs restaient aveugles à la répartition au sein du groupe. La progression d'un groupe à l'autre se faisaient de manière échelonnée (figure 3), chaque groupe suivant ne commençant qu'après que le dernier participant du groupe précédent aura effectué sa visite de suivi de 7 jours. Le recrutement des enfants d'âge scolaire, âgés de 10 à 15 ans (groupe 4) à commencer après que les participants du groupe 2 des adultes avaient terminé la visite de suivi du jour 7.

- Groupe 1 (n =15) : 10 participants Adultes ont reçu 10mg de l'AcM TB31F et 5 ont reçu 0,2ml de la solution saline ;
- Groupe 2 (n =15) : 10 participants Adultes ont reçu 100mg de l'AcM TB31F et 5 ont reçu 2ml de la solution saline ;
- Groupe 3 (n =15) : 10 participants Adultes ont reçu 200mg de l'AcM TB31F et 5 ont reçu 4ml de la solution saline ;
- Groupe 4 (n =15) : 10 participants Enfants ont reçu 10mg de l'AcM TB31F et 5 ont reçu 0,2ml de la solution saline ;
- Groupe 5 (n =15) : 10 participants Enfants ont reçu 100mg de l'AcM TB31F et 5 ont reçu 2ml de la solution saline

Les participants du groupe 1 ont été suivi pendant 28 jours et les participants des groupe 2, 3, 4 et 5 pendant 84 jours pour la sécurité et le suivi des événements médicaux susceptibles d'être liés au PE ou non, graves ou non jusqu'à leur résolution ou stabilisation complète. Tous les événements médicaux étaient pris en charge conformément aux directives cliniques nationales (10).

Tableau 2: Schéma de l'étude pour la cohorte des adultes.

Groupe	Dose (Sous-Cutané)	Nombre (n)	Volume TB31F/Saline (ml)
1	1A : Témoin (solution saline)	5	0,2
	1B : 10mg AcM TB31F	10	
2	2A : Témoin (solution saline)	5	2,0
	2B : 100mg AcM TB31F	10	
3	3A : Témoin (solution saline)	5	4,0
	3B : 200mg AcM TB31F	10	

Tableau 3: Schéma de l'étude pour la cohorte des enfants.

Groupe	Dose (Sous -Cutané)	Nombre (n)	Volume TB31F/Saline (ml)
4	4A : Témoin (solution saline)	5	0,2
	4B : 10mg AcM TB31F	10	
5	5A : Témoin (solution saline)	5	2,0
	5B : 100mg AcM TB31F	10	

4.9 Procédure de l'étude :

4.9.1 Recrutement :

Les participants potentiels étaient recrutés par le site de l'étude par le biais de la sensibilisation des communautés. L'approbation de la communauté fut recherchée au cours de réunions avec

les leaders des communautés et de réunions ouvertes organisées dans les communautés. Les leaders communautaires étaient consultés avant le début de l'intervention sur les meilleurs moyens d'obtenir un taux élevé de respect des procédures de l'essai et du suivi

4.9.2 Consentement éclairé :

Il s'agissait d'un processus par lequel un participant potentiel acceptait de participer à l'étude clinique, après avoir reçu des informations complètes, compréhensibles et transparentes concernant l'étude.

Le consentement éclairé comprenait :

- *La description de l'étude* : L'objectif de l'étude, l'ensemble des procédures impliquées, la durée et les étapes spécifiques que le participant devait suivre.
- *Les risques et bénéfices* : Une explication claire des risques potentiels (effets secondaires, complications, etc.) et des bénéfices attendus, bien que ces derniers n'étaient pas garantis.
- *Le volontariat et la liberté de choix* : Il était précisé que la participation était totalement volontaire et que le participant pouvait se retirer à tout moment sans que cela n'affecte ses soins futurs.
- *La confidentialité* : Les informations personnelles étaient protégées et utilisées uniquement pour les besoins de l'étude, conformément aux lois sur la confidentialité et la protection des données.
- *La compensation* : Le participant était informé de toute compensation financière ou remboursement de frais liés à sa participation à l'essai clinique.
- *Les contacts pour des questions* : Les participants savaient à qui s'adresser pour poser des questions ou signaler des préoccupations concernant l'étude.

Les procédures de consentement variaient en fonction de l'âge du participant potentiel. Les participants âgés de 18 ans et plus fournissaient un consentement éclairé. Pour les participants âgés de moins de 18 ans, nous avons demandé le consentement des parents ou des tuteurs. En plus du consentement des parents ou des tuteurs, nous avons demandé l'assentiment des enfants âgés de 12 à 15ans. La procédure écrite de consentement éclairé se déroulait en français ou dans une langue locale comprise par le participant en présence d'un témoin impartial. Le consentement éclairé devait être donné librement et en pleine connaissance de cause, ce qui impliquait que le participant comprenait toutes les informations fournies avant de donner son

accord. Cela incluait également la possibilité de poser des questions et de discuter de l'étude avant de prendre une décision.

4.9.3 la visite de dépistage ou de sélection :

Une fois le consentement éclairé documenté, le participant était considéré comme inscrit à l'essai et faisait l'objet d'une sélection pour déterminer son éligibilité à l'étude. Les procédures de sélection se faisaient en deux étapes : Un examen clinique et un examen de laboratoire.

Ces tâches étaient assurées par des médecins, des biologistes et des étudiants en année de thèse de médecine et pharmacie qui évaluaient l'ensemble des critères d'inclusion et non inclusion tant sur le plan clinique que biologique ; lors de la visite clinique, l'équipe clinique enregistrait sur le formulaire de rapport de cas (CRF) approprié les données démographiques, les antécédents médicaux, le poids, la taille, le périmètre brachial chez les enfants d'âge scolaire, les signes vitaux (température, pression artérielle, pouls, fréquence respiratoire) et les éventuels médicaments concomitants. Au laboratoire d'analyse, le Test de grossesse, la numération sanguine complète, la goutte épaisse et les tests biochimiques (ALT, bilirubine et Créatinine) étaient réalisés et enregistrés sur le formulaire de rapport de cas (CRF) approprié. Une fois que l'ensemble des données et résultats étaient disponible, les cliniciens de l'étude pouvaient confirmer ou non l'éligibilité d'un participant.

4.9.4 Enrôlement :

Les participants éligibles ont été randomisé au sein de chaque groupe avec numéro d'identification et les codes de randomisation ont été fournis au pharmacien de l'étude qui prépare et donne le produit d'investigation à l'équipe qui l'administre au participant pour finaliser l'enrôlement. Un participant était considéré comme enrôlée si :

- Il répond aux critères de l'éligibilité
- Il effectue le prélèvement sanguin au jour 0 de l'étude
- Il reçoit la première dose des produits de l'étude.

4.9.5 L'administration des produits d'investigation :

➤ **Poste d'identification :**

L'identification des participants était assurée par un investigateur et un guide. Leur tâche consistait à vérifier l'identité de chaque volontaire, d'abord avec l'aide du guide, puis à l'aide du numéro de dépistage et de la carte d'identification portant une photo de la participante. Ils

s'assuraient également de l'obtention du consentement éclairé. Une fois l'identité vérifiée, le volontaire était dirigé vers les postes cliniques pour le reste de l'étude.

➤ **Poste clinique :**

Le participant identifié était reçu par l'équipe clinique composée de médecins et internes, qui réalisaient un examen clinique complet ainsi qu'un examen physique complet ciblé à travers l'interrogatoire. Par la suite, les participantes étaient dirigées vers la salle de prélèvement du laboratoire pour la suite de l'examen clinique.

➤ **Poste de prélèvement :**

Les prélèvements suivants étaient effectués avant l'administration des produits de l'étude :

- Les Échantillons de sang pour les examens de biochimie et hématologie
- Un prélèvement pour la goutte épaisse,
- Une tache de sang séché sur confettis pour RT-PCR *P. falciparum*.

➤ **Stockage, transport et préparation du PE :**

Le TB31F était conservé congeler à une température de $\leq -60^{\circ}\text{C}$, La température des envois de TB31F était contrôlée tout au long du transport à l'aide d'un système de surveillance continue de la température. Le TB31F n'était pas utilisé tant qu'il n'aura pas été confirmé que la température du TB31F tout au long du transport se situe dans des limites acceptables.

Dès sa réception sur le site, le TB31F était stocké congeler à une température de $\leq -60^{\circ}\text{C}$ dans des congélateurs dédiés qui n'étaient pas accessibles au personnel non autorisé. Les congélateurs faisaient l'objet d'une surveillance continue de la température, avec la tenue de registres quotidiens des températures, et étaient connectés à une source d'énergie dotée d'un système de secours fiable.

Le personnel de l'étude non aveugle, formé de manière appropriée, était chargé de préparer les doses de TB31F et de sérum physiologique conformément à l'affectation déterminée au hasard, d'administrer les produits de l'étude et de s'occuper de toutes les procédures d'imputabilité des produits d'investigation. Le personnel non aveugle qui a préparé les produits expérimentaux à administrer en fonction de la randomisation des participants ne participait pas aux autres aspects de l'essai clinique afin de garantir l'intégrité de l'insu (l'aveugle) sur le site.

➤ **Administration du PE**

L'injection sous-cutanée de 0,2 à 4 ml de l'AcM TB31F non dilué ou de solution saline normale était fait lentement à l'aide d'une seringue et était répartie sur 1 à 4 sites à raison de 1 ml maximum chacun, à la discrétion de l'investigateur. Les sites acceptables pour l'injection sous-cutanée sont la partie supérieure du bras, l'abdomen et la cuisse.

Tout le personnel clinique de l'étude était formé à la prise en charge immédiate des effets indésirables consécutifs à l'administration du PE, y compris l'anaphylaxie. Les injections ont lieu dans un environnement clinique dans lequel il y a un accès immédiat au personnel médical, à l'équipement et aux médicaments nécessaires pour une réanimation d'urgence. Un compte rendu détaillé des procédures relatives à la préparation, à l'administration et à l'élimination du produit de l'étude était inclus dans le CRF. L'étiquette de la boîte et l'étiquette du flacon y étaient disponibles.

➤ **Salle d'observation et de réanimation clinique post réception du PE :**

Le participant était observé pendant 30 minutes dans une pièce isolée par un anesthésiste réanimateur et un médecin ou un interne en médecine après l'administration du PE. Cette période d'observation avait pour but d'évaluer les réactions locales et générales, notamment la température, le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire

La salle était équipée d'un lit d'observation, d'une bonbonne d'oxygène, ainsi que d'un ensemble de matériels et produits de réanimation. De plus, une ambulance était présente 24 heures avant et 24 heures après l'administration du PE, spécialement dédiée au transport immédiat en cas de réaction allergique grave vers un centre spécialisé.

4.9.6 Les critères de report de l'administration du PE :

Si l'un des ÉI suivants survenaient au moment de l'injection programmée, le participant recevait soit le PE à une date ultérieure, soit retiré de l'étude à la discrétion de l'investigateur :

- Une température axillaire $> 37,5$ °C au moment de l'injection justifiera le report de l'injection jusqu'à ce que la fièvre disparaisse (dans les limites de la fenêtre définie par le protocole).
- Toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, constitue un danger pour la personne si celle-ci recevait le PE, ou pourrait compliquer l'interprétation de l'innocuité du PE après l'administration.

Ces personnes étaient suivies à la clinique jusqu'à la disparition des symptômes. Aucune administration de PE n'était effectuée si le participant ne récupère pas (température $\leq 37,5$ °C

et/ou absence de symptômes) ou développe une affection chronique jugée risquée par l'investigateur.

4.9.7 Les contre-indications à l'administration du PE :

Les critères suivants devraient être vérifiés avant l'administration et constituaient des contre-indications à la l'administration du PE de l'étude :

- Réaction d'hypersensibilité après administration du produit de l'étude.
- Test de la β -hCG urinaire ou sérique positif avant l'injection.
- Toute autre affection qui constituerait un danger pour la personne.

4.10 Rapports de sécurité :

4.10.1 Définitions :

Evènements Indésirables (EI) :

Tout événement médical fâcheux survenant chez un participant auquel un médicament a été administré, y compris les événements qui ne sont pas nécessairement causés par ce produit ou liés à celui-ci. Un EI peut donc être un signe défavorable et non intentionnel (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie temporairement associée à l'utilisation d'un médicament expérimental, qu'il soit ou non considéré comme lié à ce médicament.

Effet indésirable (EI) :

Toute réaction fâcheuse et non intentionnelle d'un participant à un médicament expérimental qui est liée à une dose administrée à ce participant. L'expression "réponse à un médicament expérimental" signifie qu'une relation de cause à effet entre un médicament expérimental et un EI est au moins une possibilité raisonnable, c'est-à-dire que la relation ne peut pas être exclue. Tous les cas jugés par le professionnel médicalement qualifié qui fait la déclaration ou par le promoteur comme ayant une relation de cause à effet raisonnablement présumée avec le médicament de l'essai sont considérés comme des effets indésirables.

Événement indésirable grave (EIG) :

Un événement indésirable grave est un événement médical malencontreux qui :

- Entraîne la mort
- Met la vie en danger

- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante
- Entraîne un handicap ou une incapacité persistante ou importante
- Consiste en une anomalie congénitale ou une malformation de naissance D'autres "événements médicaux importants" peuvent également être considérés comme graves s'ils mettent en danger le participant ou s'ils nécessitent une intervention pour prévenir l'une des conséquences susmentionnées.

Réaction indésirable grave (RIG) :

Un événement indésirable qui est à la fois grave et qui, de l'avis de l'investigateur chargé du rapport, est considéré avec une probabilité raisonnable comme étant dû à l'un des traitements de l'étude, sur la base des informations fournies.

Réaction indésirable grave suspectée et inattendue (RIGSI) :

Effet indésirable grave, dont la nature et la gravité ne correspondent pas aux informations sur le produit expérimental en question figurant dans la brochure de l'investigateur (BI) et dont on pense qu'il est possiblement, probablement ou certainement lié au produit.

Événement indésirable non sollicité :

Un événement indésirable non sollicité est tout événement indésirable signalé spontanément par le participant au cours de la période de l'étude. Ces EI non sollicités peuvent être saisis par le personnel de l'étude lors des visites

4.10.2 Suivi de la tolérance :

La collecte des événements indésirables était faite lors des visites programmées par l'étude (30 mn post administration du PE, 24H, 5jours, 7 jours, 14 jours, 21jours, 28jours, 42jours, 56jours ou 84jours) et des visites imprévues quand le volontaire présentait des symptômes pendant toute la durée de l'étude.

➤ Evaluation de la tolérance dans les 30min :

Elle comprenait les étapes suivantes :

- Surveillance de la participante pendant au moins 30 minutes après l'administration du PE afin d'évaluer d'éventuelles réactions indésirables immédiates (EI systémiques et locaux)
- Mesure des signes vitaux, notamment la température, la tension artérielle et la fréquence cardiaque.
- Réalisation d'un examen clinique ciblé.
- Report des événements indésirables et médicaments concomitants si applicable.

➤ Evaluation de la tolérance dans les jours (1, 5 et 7) après l'administration du PE :

Elle comprenait les étapes suivantes :

- Analyse des symptômes du participant.
- Interrogatoire et examen physique, incluant l'inspection du site d'injection et l'évaluation de toute plainte aiguë.
- Mesure des signes vitaux (tension artérielle, température et fréquence cardiaque et respiratoire).
- Documentation des événements indésirables (EIs) et des traitements concomitants, si applicable.
- Prélèvement sanguin effectué au laboratoire.

➤ Evaluation de la tolérance lors des visites des jours (14, 21, 28, 42, 56 et 84) du suivi :

Elle comprenait les étapes suivantes :

- Réalisation d'un examen clinique et évaluation de toute plainte physique.
- Mesure des signes vitaux (tension artérielle, température et fréquence cardiaque et respiratoire).

Innocuité et tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez des adultes et des enfants âgés de 10 à 15 ans à Ouélessébougou au Mali.

- Documentation des événements indésirables non sollicités, des événements indésirables graves et des nouvelles observations cliniquement importantes, ainsi que des traitements médicamenteux associés, si applicable.
- Prélèvement sanguin effectué au laboratoire.

Un investigateur clinique était disponible en permanence sur le site de l'étude pour toute visite imprévue.

Les données relatives aux événements indésirables étaient collectées dans des formulaires de rapport de cas (CRF) avant d'être intégrées dans la base de données électronique Microsoft Accès.

4.10.3 Gravité (intensité) d'un EI :

La gravité de tous les EI sollicités était classée de légère (grade 1) à potentiellement mortelle (grade 4). Tous les EI entraînant le décès sont des événements de grade 5. Les EI sont classés sur la base de l'échelle de gravité des EI présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4 : Graduation de la gravité des EI

Grade	Description
1	Ne cause pas ou peu d'interférence avec les activités quotidiennes normales ; l'intervention n'est pas indiquée.
2	Gêne mais n'empêche pas les activités quotidiennes normales ; pas de ou intervention médicale/thérapie minimale requise.
3	Empêche les activités quotidiennes normales ; intervention indiquée.
4	Provoque l'incapacité d'effectuer des activités d'auto soins de base (adultes uniquement) ; l'intervention est indiquée pour prévenir une déficience permanente, un handicap persistant ou la mort.

La relation de causalité des événements indésirables avec les produits en investigation était déterminée selon les critères ci-après :

- Non lié : Il n'existe aucune preuve d'une quelconque relation de cause à effet
- Peu probable : Peu d'éléments permettent de penser qu'il existe une relation de cause à effet (par exemple, l'événement ne s'est pas produit dans un délai raisonnable après l'administration du médicament à l'essai). Il existe une autre explication raisonnable à l'événement (par exemple, l'état de santé du participant, autre traitement concomitant).
- Possible : Certaines données suggèrent une relation de cause à effet (par exemple, parce que l'événement se produit dans un délai raisonnable après l'administration du médicament à l'essai). Cependant, l'influence d'autres facteurs peut avoir contribué à l'événement (par exemple, le fait que le médicament à l'essai ait été administré dans un délai raisonnable, l'état clinique du participant, les autres traitements concomitants).
- Probable : Il existe des preuves suggérant une relation de cause à effet et l'influence d'autres facteurs de risque est peu probable.
- Sans aucun doute : Il existe des preuves claires suggérant une relation de cause à effet et d'autres facteurs contributifs possibles peuvent être exclus.

4.11 Les visites programmées de l'étude :

Les participants étaient invités à se rendre au site de l'étude pour les évaluations cliniques et biologiques lors de la sélection, pour l'administration du PE et après pour le suivi de la tolérance et de sécurité comme décrit dans le tableau ci-dessus :

Tableau 5 : Résumé des évaluations cliniques et laboratoires

Evaluation Clinique et laboratoire	Pré-administration (J0)	J1	J5	J7	J14	J21	J28	J42	J56	J84
Examen physique ciblé (site d'injection)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Analyse des symptômes du participant	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prise des signes vitaux	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Report des EI et les médicaments concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS		X	X		X		X		X	X
Goutte épaisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ALT, bilirubine et Créatinine		X	X		X		X		X	X

4.12 Collecte, Traitement et analyse des données :

Les données ont été collectées à l'aide de formulaires de rapport de cas (CRF), puis transférées dans la base de données électronique Microsoft Accès avant d'être exportées vers un document Excel. Les informations ont été recueillies directement auprès des participants lors des visites de l'étude.

Une analyse descriptive a été réalisée afin de déterminer les fréquences des événements survenu dans les groupes de traitement, en utilisant le logiciel Stata 15.1. Les variables qualitatives ont été présentées en pourcentage, et la comparaison des proportions a été effectuée à l'aide du test de Fisher et de Kruskal Wallis, avec un seuil de signification fixé à 0,05.

4.13 Considération éthique :

L'étude a été réalisée conformément aux lignes directrices de l'ICH pour les BPC E6 R2 (2018), à la directive 2001/20/CE, qui sont conformes aux lignes directrices éthiques décrites dans la Déclaration d'Helsinki (2013), garantissant ainsi la protection des participants. L'étude a débuté après réception d'un avis favorable des comités d'éthiques de la FMPOS et de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) et de l'Autorité Nationale de Régulation du Mali. Une copie du protocole, des formulaires de consentement éclairé et d'assentiment, et de tout autre document remis aux participants à l'étude ont été soumises aux comités d'éthique (CE) de la London School of Hygiene and Tropical Medicine et de l'Université des sciences, techniques et technologies de Bamako. Aucune activité n'a débuté avant que les deux comités n'aient donné leur accord.

Une approbation écrite a été obtenue auprès de toutes ces institutions pour le protocole initial ainsi que pour tous les amendements ultérieurs, y compris le document de consentement éclairé et tout autre document de l'étude mentionné précédemment. Les investigateurs ont veillé à garantir l'anonymat des participants, qui ne sont identifiés dans aucun rapport public de cette étude.

Tous les dossiers sont conservés de manière confidentielle, conformément aux lois et règlements en vigueur. Les moniteurs de l'étude et d'autres représentants des autorités réglementaires ont eu accès aux documents et registres détenus par l'investigateur pour inspection. Afin de préserver la confidentialité des participants, tous les échantillons de laboratoire, formulaires d'évaluation, rapports et autres documents sortant du site ont été codifiés. Le Comité d'éthique du Mali recommande d'indemniser les volontaires de l'étude pour le temps consacré aux procédures de recherche. Ainsi, les participants ont reçu une compensation en nature (telle que du riz et/ou du mil) ou son équivalent en espèces, versée en plusieurs fois, afin de couvrir le temps consacré aux visites liées au protocole dans la clinique de l'étude.

5. RESULTATS :

5.1 Profil de l'étude :

La visite de sélection a débuté le 14 juillet 2024 et a porté sur 108 participants. L'enrôlement, démarré le 15 juillet 2024, a permis d'inclure les 75 participants en bonne santé répondant aux critères d'inclusion. La répartition des participants selon les 5 groupes de traitement est détaillée dans la figure ci-dessous.

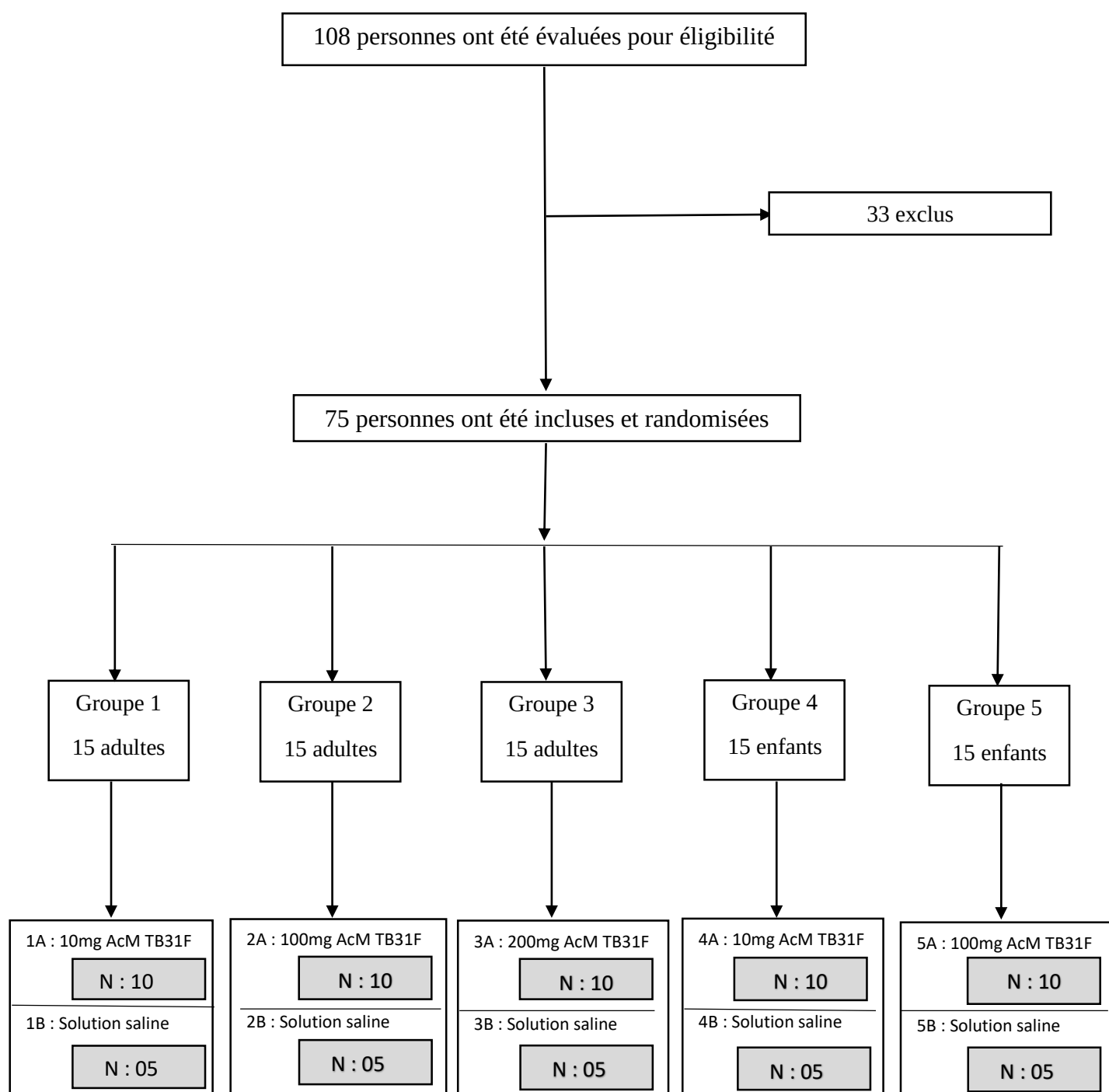


Figure 3: Diagramme de flux des participants à l'étude

5.2 Caractéristiques sociodémographiques des participants :

2.1 Répartition globale des participants selon le sexe :

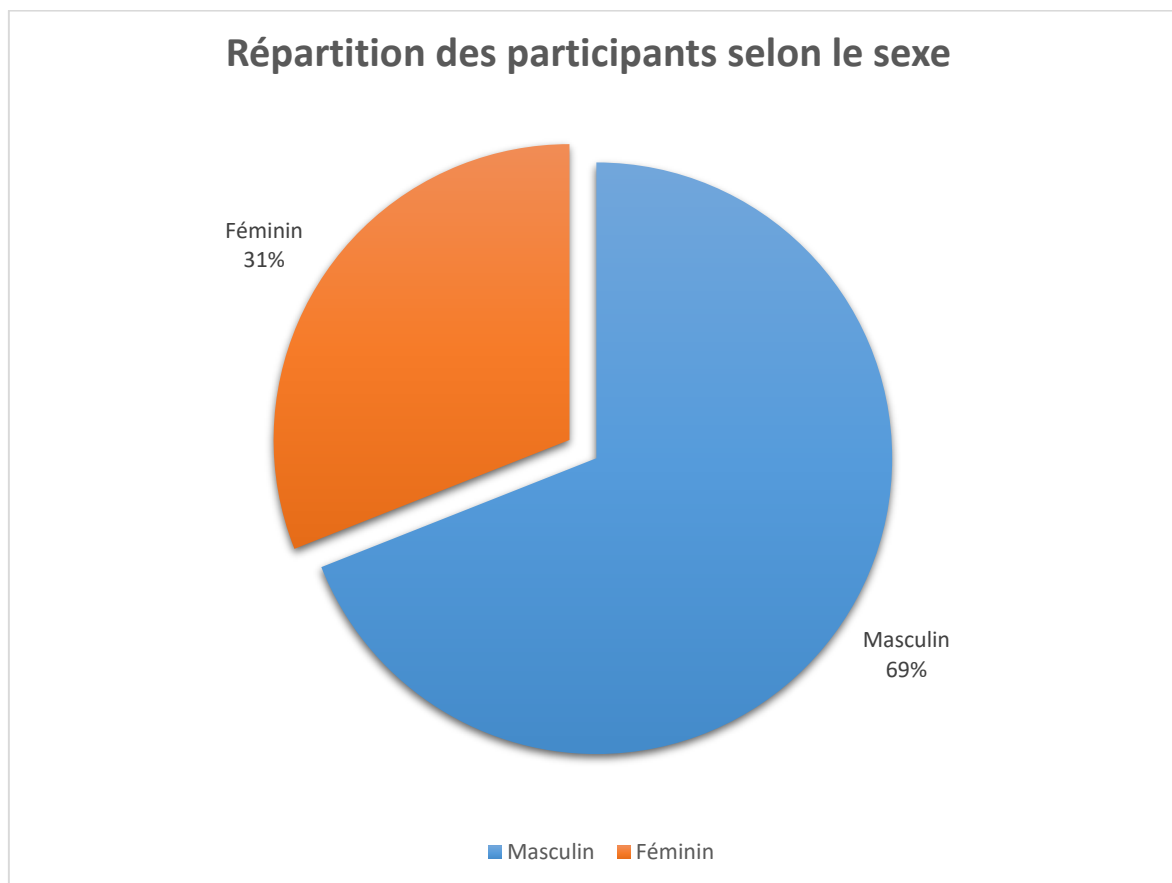


Figure 4 : Répartition globale des participants de l'étude selon le sexe

La proportion de participants de sexe masculin était de 69% pour l'ensemble de l'étude.

5.2.2 Caractéristiques démographiques des participants :

Tableau 6 : _Caractéristiques démographiques des participants pour la cohorte Adultes.

Caractéristiques démographiques de base pour la cohorte Adulte	Overall N = 45 ¹	Groupe de Traitement				p- value ²
		Serum Sale N = 15 ¹	10 mg AcM TB31F N = 10 ¹	100 mg AcM TB31F N = 10 ¹	200 mg AcM TB31F N = 10 ¹	
Age en années, median [IQR]	24 (22, 29)	24 (23,29)	27 (20, 30)	21 (18, 25)	26 (22, 31)	0.3
Sexe (n/N %)						0.6
<i>Femme</i>	44%	33%	40%	50%	60%	
<i>Homme</i>	56%	67%	60%	50%	40%	
Taux Hémoglobine (g/dL), median [IQR]	12.90 (12.30, 13.90)	13.10 (12.00, 14.20)	13.35 (12.80, 13.90)	12.45 (11.40, 13.00)	13.35 (12.30, 14.10)	0.4
Ethnie (n/N %)						0.8
<i>Bambara</i>	90%	93%	89%	100%	80%	
<i>Malinke</i>	4.8%	7.1%	0%	0%	10%	
<i>Sarakole</i>	4.8%	0%	11%	0%	10%	
<i>Autres</i>	0%	0%	0%	0%	0%	
<i>(Missing)</i>	3	1	1	1	0	

¹Median (Q1, Q3); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Au total, les 45 participants de cette cohorte avaient un âge moyen de 24 ans et un taux moyen d'hémoglobine de 12,90 g/dL. L'ethnie Bambara était la plus représentée, avec une proportion de 90 %. Les six bras de traitement étaient comparables à l'inclusion, sans différence statistiquement significative entre les groupes ($p > 0,05$).

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques des participants pour la cohorte Enfants

Caractéristiques démographiques de base pour la cohorte Enfant	Overall N = 30 ¹	Groupe de Traitement			p-value ²
		Serum Sale N = 10 ¹	10 mg d'AcM TB31F N = 10 ¹	100 mg d'AcM TB31F N = 10 ¹	
Age en années, median [IQR]	12.00 (11.00, 14.00)	12.00 (11.00, 14.00)	11.50 (11.00, 14.00)	11.00 (11.00,12.00)	0.3
Sexe (n/N %)					>0.9
<i>Femme</i>	10%	10%	10%	10%	
<i>Homme</i>	90%	90%	90%	90%	
Taux Hemoglobine (g/dL), median [IQR]	11.80 (11.30, 12.10)	11.70 (11.30, 11.90)	12.10 (11.50,12.30)	11.70 (11.20, 12.50)	0.5
Ethnie (n/N %)					>0.9
<i>Bambara</i>	97%	90%	100%	100%	
<i>Malinke</i>	0%	0%	0%	0%	
<i>Sarakole</i>	3.4%	10%	0%	0%	
<i>Autres</i>	0%	0%	0%	0%	
<i>(Missing)</i>	1	0	1	0	

¹Median (Q1, Q3); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Au total, les 30 enfants de cette cohorte avaient un âge moyen de 12 ans et un taux moyen d'hémoglobine de 11,80 g/dL. L'ethnie Bambara était la plus représentée, avec une proportion de 97 %. Les quatre bras de traitement étaient comparables à l'inclusion, sans différence statistiquement significative entre les groupes ($p > 0,05$).

5.3 La Tolérance :

5.3.1 Fréquence des évènements indésirables dans les 30 mn après l'administration du PE :

Tableau 8 : : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes.

EI locaux survenus dans les 30mn après l'administration du PE pour la cohorte Adulte	Total N = 45¹	Groupe de Traitement				p-value²
		Serum Sale N = 15¹	10 mg AcM TB31F N = 10¹	100 mg AcM TB31F N = 10¹	200 mg AcM TB31F N = 10¹	
Douleur au site d'injection (n/N %)						0.7
<i>Absent</i>	93%	87%	100%	100%	90%	
<i>Grade 1</i>	6.7%	13%	0%	0%	10%	
Gonflement du site d'injection (n/N %)						<0.001
<i>Absent</i>	71%	80%	100%	0%	100%	
<i>Grade 1</i>	29%	20%	0%	100%	0%	
Rougeur du site d'injection (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)						
² Fisher's exact test; NA						

Dans la cohorte des adultes, le gonflement au site d'injection était l'événement indésirable local le plus fréquemment rapporté, avec un total de 29% de cas tous de grade1, dont 100% des participants du bras Adulte 100 mg AcM TB31F et 29% des participantes du bras témoin. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). Par ailleurs, 6.7% de cas de douleur au site d'injection ont été rapportés tous de grade1, dont 13% des participants du bras témoin et 10% des participants du bras Adulte 200 mg AcM TB31F.

Tableau 9 : Fréquence des événements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants.

EI locaux survenus dans les 30mn après l'administration du PE pour la cohorte Enfant	Total N = 30¹	Groupe de Traitement			p-value²
		Serum Sale N = 10¹	10 mg d'AcM TB31F N = 10¹	100 mg d'AcM TB31F N = 10¹	
Douleur au site d'injection (n/N %)					>0.9
<i>Absent</i>	93%	90%	100%	90%	
<i>Grade 1</i>	6.7%	10%	0%	10%	
Gonflement du site d'injection (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Rougeur du site d'injection (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)					
² Fisher's exact test; NA					

Dans la cohorte des enfants, la douleur au site d'injection était le seul événement indésirable local observé. Au total, 6,7 % ont été rapportés tous de grade1, répartis équitablement entre le bras témoin et le bras Enfant 100 mg d'AcM TB31F.

Tableau 10 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes

EI systémiques survenus dans les 30mn après l'administration du PE pour la cohorte Adulte	Total N = 45¹	Groupe de Traitement				p-value²
		Serum Sale N = 15¹	10 mg AcM TB31F N = 10¹	100 mg AcM TB31F N = 10¹	200 mg AcM TB31F N = 10¹	
Fièvre (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Maux de tête (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Sensation de fatigue générale (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Douleurs Musculaires (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Eruption cutanée						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)						
² NA						

Aucun évènement indésirable systémique n'a été observé pendant les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation dans la cohorte des Adultes.

Tableau 11 : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants

EI systémiques survenus dans les 30mn après l'administration pour la cohorte Enfants	Total N = 30¹	Groupe de Traitement			p-value²
		Serum Sale N = 10¹	10 mg d'AcM TB31F N = 10¹	100 mg d'AcM TB31F N = 10¹	
Fièvre (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Maux de tête (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Sensation de fatigue générale (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Douleurs Musculaires (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Eruption cutanée					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)					
² NA					

Aucun évènement indésirable systémique n'a été observé pendant les 30mn d'observation après l'administration des produits d'investigation dans la cohorte des Enfants.

5.3.2 Fréquence des événements indésirables de J1 à J7 après l'administration du PE :

Tableau 12 : Fréquence des événements indésirables locaux survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes

EI locaux survenus dans les 7 jours après l'administration du PE pour la cohorte Adulte	Total N = 135 ¹	Jour de Suivi			p-value ²
		1 N = 45 ¹	5 N = 45 ¹	7 N = 45 ¹	
Douleur au site d'injection (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Gonflement du site d'injection (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Rougeur du site d'injection (n/N %)					>0.9
Absent	99.3%	97.8%	100%	100%	
Grade 1	0.7%	2.2%	0%	0%	

¹n (%)
²NA; Fisher's exact test

Dans la cohorte des Adultes pendant les 7 premiers jours de suivi de la réactogénicité, 0.7% de cas de rougeur du site d'injection de grade1 a été rapporté au jour 1 du suivi.

Tableau 13 : Fréquence des événements indésirables locaux survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants.

EI locaux survenus dans les 7 jours après l'administration du PE pour la cohorte Enfant	Total N = 87 ¹	Jour de Suivi			p-value ²
		1 N = 29 ¹	5 N = 29 ¹	7 N = 29 ¹	
Douleur au site d'injection (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Gonflement du site d'injection (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Rougeur du site d'injection (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	

¹n (%)
²NA

Aucun événement indésirable local n'a été observé pendant les 7 jours d'observation après l'administration des produits d'investigation dans la cohorte des Enfants.

NB : Au jour 1 de l'étude, un participant du groupe 5 a été retiré de l'étude en raison du non-respect d'un critère d'exclusion

Tableau 14 : Fréquence des événements indésirables systémiques survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Adultes.

EI systémiques survenus dans les 7 jours après l'administration du PE pour la cohorte Adulte	Total N = 135 ¹	Jour de Suivi			p-value ²
		1 N = 45 ¹	5 N = 45 ¹	7 N = 45 ¹	
Fièvre (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Maux de tête (n/N %)					0.4
Absent	97%	97.8%	93.4%	100%	
Grade 1	1.5%	2.2%	2.2%	0%	
Grade 2	1.5%	0%	4.4%	0%	
Sensation de fatigue (n/N %)					>0.9
Absent	98.5%	97.8%	100%	97.8%	
Grade 1	1.5%	2.2%	0%	2.2%	
Douleurs Musculaires (n/N %)					
Absent	100%	100%	100%	100%	
Eruption cutanée					
Absent	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)					
² NA; Fisher's exact test					

Parmi les événements indésirables systémiques observés dans la cohorte des adultes, les maux de tête étaient les plus fréquemment rapportés reparti équitablement en grade 1 et grade 2, suivis de la fatigue avec 1.5% de grade1. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes. Aucun cas de fièvre, de douleur musculaire ou d'éruption cutanée n'a été rapporté au cours des sept jours de suivi.

Tableau 15 : Fréquence des événements indésirables systémiques survenus de J1 à J7 après l'administration des produits d'investigation pour la cohorte Enfants.

EI systémiques survenus dans les 7 jours après administration Pour la cohorte Enfants	Total N = 87¹	Jour de Suivi			p-value²
		1 N = 29¹	5 N = 29¹	7 N = 29¹	
Fièvre (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Maux de tête (n/N %)					0.8
<i>Absent</i>	96.7%	96.6%	100%	93.2%	
<i>Grade 1</i>	1.1%	0%	0%	3.4%	
<i>Grade 2</i>	2.3%	3.4%	0%	3.4%	
Sensation de fatigue (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Douleurs Musculaires (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Eruption cutanée					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)					
² NA; Fisher's exact test					

Dans la cohorte des enfants, les maux de tête étaient les seuls événements indésirables systémiques rapportés, avec un total de 1.1% de grade1 et 2.3% de grade2, sans différence statistiquement significative entre les groupes. Aucun cas de fièvre, de fatigue, de douleur musculaire ou d'éruption cutanée n'a été observé au cours des sept jours de suivi.

Tableau 16 : Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable clinique dans les 28 jours chez les Adultes.

Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable Chez les adultes	Total N = 45 ¹	Groupe de Traitement				p-value ²
		Serum Sale N = 15 ¹	10 mg AcM N = 10 ¹	100 mg AcM N = 10 ¹	200 mg AcM N = 10 ¹	
Participants avec EI (n/N %)						0.6
<i>Participants avec au moins 1 EI</i>	40%	33%	60%	30%	40%	
<i>Participants sans EI</i>	60%	67%	40%	70%	60%	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Au total, 40 % des participants adultes ont présenté au moins un événement indésirable. Le bras 10mg AcM TB31F comptait le plus grand nombre de participants ayant présenté au moins un événement indésirable, cependant qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différents bras de traitement concernant la survenue des événements indésirables.

Tableau 17 : Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable clinique dans les 28 jours chez les Enfants.

Proportion des participants qui ont eu au moins un événement indésirable Chez les enfants	Total N = 30 ¹	Groupe de Traitement			p-value ²
		Serum Sale N = 10 ¹	10 mg d'AcM N = 10 ¹	100 mg d'AcM N = 10 ¹	
Participants avec EI (n/N %)					0.5
<i>Participants avec au moins 1 EI</i>	37%	20%	40%	50%	
<i>Participants sans EI</i>	63%	80%	60%	50%	

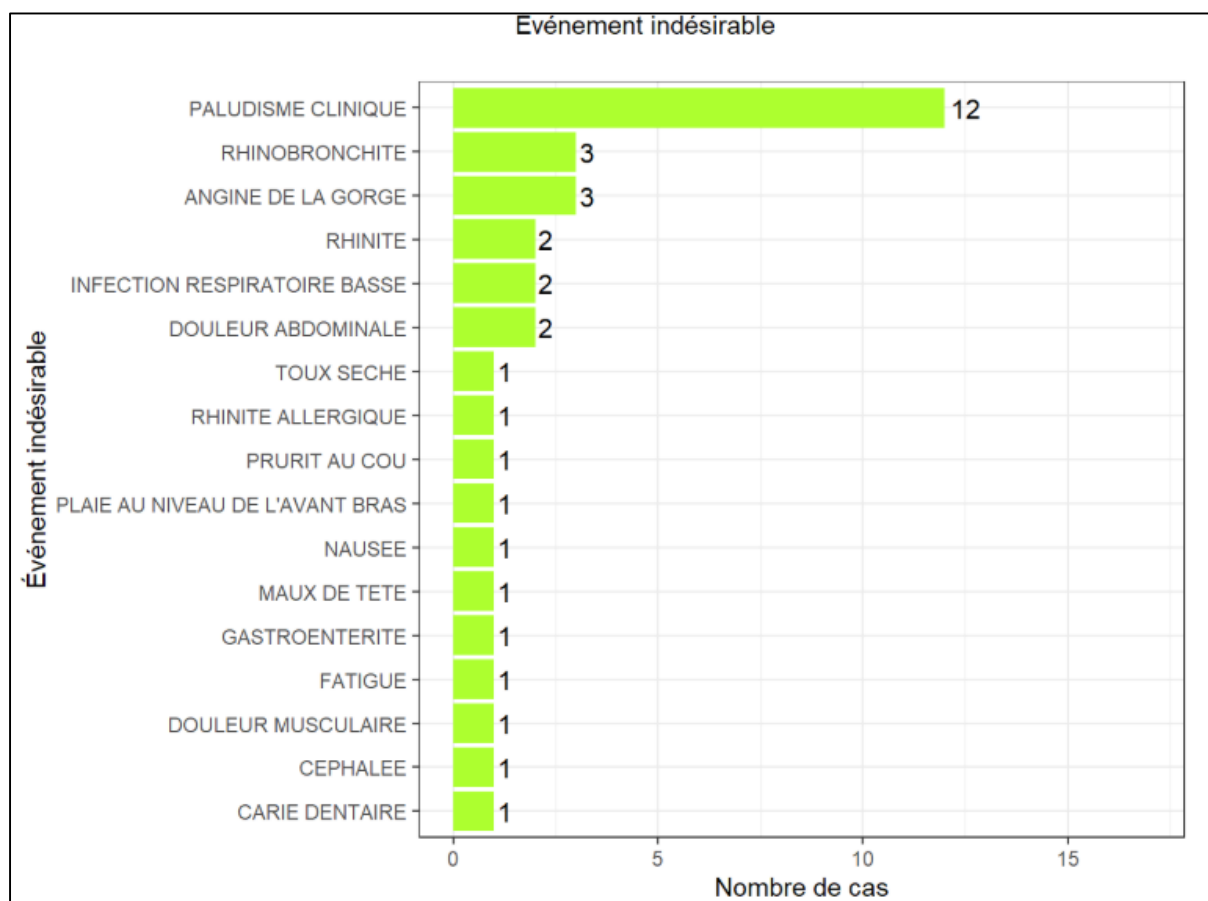
¹n (%)

²Fisher's exact test

Chez les Enfants, 37 % des participants ont présenté au moins un événement indésirable. Le bras Enfant 100mg AcM TB31F comptait le plus grand nombre de participants ayant présenté au moins un événement indésirable, tandis qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les différents bras de traitement concernant la survenue des événements indésirables.

5.3.3 Fréquence des événements indésirables non sollicités dans les 28 jours de suivi :

Tableau 18 : Description des EIs observés dans les 28 jours après l'administration du PE dans les deux cohortes



Parmi les événements indésirables observés, le paludisme était le plus fréquent, avec un total de (12cas), suivi des affections respiratoires. Les autres événements indésirables cliniques étaient moins fréquents et ont été observés de manière isolée. Parmi les 35 événements indésirables cliniques recensés au cours du suivi aucun n'a été jugé être lié au produit de l'étude.

Tableau 19: Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité Chez les Adultes.

EI par groupe de traitement en fonction de la sévérité chez les Adultes N = 22 ¹		Groupe de Traitement				p-value ²
		Serum Sale N = 6 ¹	10 mg AcM N = 8 ¹	100 mg AcM N = 3 ¹	200 mg AcM N = 5 ¹	
Degré de Sévérité						>0.9
Légère	14%	17%	12%	0%	20%	
Modéré	86%	83%	88%	100%	80%	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Au total, 22 événements indésirables cliniques ont été rapportés chez les Adultes. Les événements de grade 2 (modérés) étaient les plus fréquents, représentant 86 % des cas, aucun événement indésirable de grade 3 n'a été observé. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement.

Tableau 20: Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité Chez les Enfants.

EI par groupe de traitement en fonction de la sévérité chez les Enfants	Total N = 13 ¹	Groupe de Traitement			p-value ²
		Serum Sale N = 2 ¹	10 mg d'AcM N = 5 ¹	100 mg d'AcM N = 6 ¹	
Degré de Sévérité					0.2
Légère	7.7%	50%	0%	0%	
Modéré	92.3%	50%	100%	100%	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Parmi les 13 événements indésirables cliniques rapportés chez les Enfants, les EI de grade 2 (modérés) étaient les plus fréquents, représentant 92 % des cas. Aucun événement indésirable de grade 3 n'a été observé. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement.

Tableau 21 : Fréquence des événements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les Adultes.

Fréquence des événements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les Adultes.	Total N = 224 ¹	Groupe de Traitement				p-value ²
		Serum Sale N = 75 ¹	10 mg AcM TB31F N = 50 ¹	100 mg AcM TB31F N = 49 ¹	200 mg AcM TB31F N = 50 ¹	
Sévérité Créatinine (n/N %)						0.026
<i>Absent</i>	86%	77%	82%	92%	96%	
<i>Grade 1</i>	13.1%	20.3%	18%	8.0%	4.0%	
<i>Grade 2</i>	0.9%	2.7%	00%	0%	0%	
Sévérité ALAT (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Sévérité leucocytes (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Sévérité Anémie (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
Sévérité plaquette (n/N %)						
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	100%	
¹ n (%)						
² Fisher's exact test; NA						

Ce tableau montre que les paramètres (ALAT, Leucocytes, Anémie et Plaquettes) ne présentent aucune anomalie gradée chez l'ensemble des participants. Concernant la Créatinine, des variations de grade 1 et 2 sont observées mais aucun n'était cliniquement significative. Les seuls cas de grade 2 ont été enregistrés dans le groupe sérum salé.

Tableau 22 : Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les Enfants.

Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par groupe en fonction des grades de sévérité chez les enfants.	Total N=146 ¹	Groupe de Traitement			p-value ²
		Serum Sale N = 46 ¹	10 mg d'AcM TB31F N = 50 ¹	100 mg d'AcM TB31F N = 50 ¹	
Sévérité Creatinine (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Sévérité ALAT (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Sévérité leucocytes (n/N %)					0.8
<i>Absent</i>	98%	100%	98%	96%	
<i>Grade 1</i>	2.0%	0%	2.0%	4.0%	
Sévérité Anémie (n/N %)					
<i>Absent</i>	100%	100%	100%	100%	
Sévérité plaquette (n/N %)					>0.9
<i>Absent</i>	99.3%	100%	98%	100%	
<i>Grade 1</i>	0.7%	0%	2.0%	0%	
¹ n (%)					
² NA; Fisher's exact test					

Ce tableau montre que la Créatinine, l'ALAT et de l'Anémie ne présentent aucune anomalie chez l'ensemble des enfants. Concernant les leucocytes et les plaquettes, de rares variations de grade 1 sont observées de manière statistiquement non significative entre les groupes.

Tableau 23 :Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les Adultes

Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les Adultes	Total N=224 ¹	Groupe de Traitement				p- value ²
		Serum Sale N = 75 ¹	10 mg AcM TB31F N = 50 ¹	100 mg AcM TB31F N = 49 ¹	200 mg AcM TB31F N = 50 ¹	
Statuts anémique (n/N %)						0.6
Anémie	0.9%	2.7%	0%	0%	0%	
Hémoglobine normale	99.1%	97.3%	100%	100%	100%	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Parmi les 224 dosages d'hémoglobine réalisés chez les adultes au cours du suivi, seulement 0.9% de cas d'anémie ont été rapportés, tous dans le bras témoin. La comparaison entre les différents groupes de traitement n'a mis en évidence aucune différence statistiquement

Tableau 24 : Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les Enfants

Prévalence de l'anémie sur 28 jours (hémoglobine < 10g/dL) pour les enfants	Total N=146 ¹	Groupe de Traitement			p- value ²
		Serum Sale N = 46 ¹	10 mg d'AcM TB31F N = 50 ¹	100 mg d'AcM TB31F N = 50 ¹	
Statuts anémique (n/N %)					0.084
Anémie	3.4%	2.2%	8,0%	0%	
Hémoglobine normale	96.6%	97.8%	92%	100%	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Parmi les 146 dosages d'hémoglobine réalisés chez les enfants, 3.4% cas d'anémie ont été rapportés, dont la plupart dans le bras 10 mg d'AcM TB31F. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes de traitement.

7. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Notre étude de phase 1/2a, monocentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle, avec escalade de dose et désescalade d'âge, consistait à évaluer la sécurité et la tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez des adultes et des enfants maliens exposés au paludisme. Le TB31F et le placebo ont été administrés par injection sous cutanée (SC) aux volontaires âgés de 10 à 15 et de 18 à 50 ans à Ouélessébougou au Mali, une zone de transmission endémique du paludisme d'intensité saisonnière.

Au total 75 volontaires enfants et adultes repartis entre 5 groupes de traitement ont participé à l'étude, 50 participants ont reçu différentes dose (10mg, 100mg et 200mg) du TB31F et 25 ont reçu la solution saline. L'étude a duré 6 mois, 74 participants ont effectués l'ensemble des visites de l'étude, 1 participant a été retiré pour une critère d'exclusion ce schéma est semblable à l'étude réalisée par de Van der Boor et al. (11) en 2022 dont la taille était 25 et la dose maximale du TB31F était 100mg. Cette augmentation de la taille de l'échantillon et du dosage du PE se justifie par la tolérance attestée par la première étude.

En ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques, une prédominance masculine (69%) a été observée dans la population étudiée. Ce résultat était comparable à ceux de S SANKARE en 2019 à Bancoumana (30), S MAGUIRAGA en 2021 à Ouelessebougou (31) et A DJIGUIBA à Bancoumana en 2022 (32) avaient respectivement trouvé une prédominance masculine de 67,5%, 64,8% et 67,08%. Cette prédominance s'explique en partie par l'application de certains critères de non-inclusion spécifiques aux femmes. En particulier, l'exigence d'une contraception fiable pendant les 21 jours précédant et les 28 jours suivant l'administration du PE a constitué un obstacle important au recrutement des jeunes filles et des femmes en âge de procréer et le choix aléatoire des volontaires.

Au cours du suivi, aucun événement de grade 3 ni grave n'a été observé. Les événements indésirables rapportés dans les sept jours suivant l'administration étaient principalement des réactions attendues, de faible intensité, majoritairement de grade 1, confirmant le bon profil de réactogénicité immédiate du TB31F. Ce résultat était similaire à celui obtenu par Van der Boor et al. (11) en 2022 qui avaient également rapporté une prédominance d'événements bénins et transitoires, sans événement indésirable grave.

Concernant les événements indésirables locaux, le gonflement au site d'injection constituait la manifestation la plus fréquemment observée chez les adultes, principalement dans le bras recevant 100 mg de TB31F, tandis que la douleur au site d'injection était peu fréquente et observée aussi bien dans les bras témoins que dans les bras ayant reçu le TB31F.

Chez les enfants, la douleur au site d'injection était le seul événement local rapporté, avec seulement deux cas répartis entre un bras témoin et un bras traité. Ces observations suggèrent une bonne tolérance locale de l'administration sous-cutanée du TB31F.

Les événements indésirables systémiques étaient également peu fréquents. Les céphalées représentaient l'événement systémique le plus souvent rapporté chez les adultes comme chez les enfants, tandis qu'aucun cas de fièvre, de myalgie ou d'éruption cutanée n'a été observé au cours des sept premiers jours de suivi. Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes de traitement, ce qui renforce l'absence d'un effet lié à la dose administrée.

Au total, 35 événements indésirables (EI) cliniques non attendus ont été rapportés au cours du suivi, la répartition des EIs était similaire dans les cinq groupes de traitement. La majorité de ces EI cliniques étaient de grade 2 (89%) traduisant des manifestations modérées mais ne nécessitant pas d'intervention médicale majeure. Quelques EI étaient de grade 1 (11%), et aucun événement de grade 3 ni aucun événement indésirable grave (EIG) n'a été observé. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Van der Boor et al.(11), qui avait rapporté 33 EI cliniques chez 25 volontaires, également majoritairement de grade 2, avec aucune manifestation grave.

Les pathologies les plus fréquemment rapportées étaient le paludisme, suivi des infections des voies respiratoires supérieures et des angines. Aucun de ces événements n'a été jugé imputable au produit de l'étude, leur survenue étant compatible avec le contexte épidémiologique local caractérisé par une transmission saisonnière du paludisme et une fréquence élevée des infections courantes.

Les anomalies biologiques observées au cours du suivi étaient principalement constituées d'augmentations transitoires de la créatininémie, suivies de diminutions du nombre de globules blancs et de quelques cas d'anémie. L'analyse des paramètres biologiques, notamment de l'hémoglobine, de l'ALAT, de la bilirubine et de la créatinine, a montré des fluctuations modérées entre les différents bras de traitement, sans tendance évocatrice d'une toxicité dose-dépendante. Les rares cas d'anémie observés n'étaient pas statistiquement différents entre les groupes de traitement. Ce résultat est similaire à celui trouvé par Kayentao K et al.(33) avec l'anticorps monoclonal CIS43LS au Mali en 2022 qui n'a trouvé aucune anomalie de laboratoire qui est cliniquement significatif et ont observé seulement quelque élévation modérée de la créatinémie.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus indiquent que le TB31F est bien toléré chez les adultes et les enfants vivant en zone d'endémie palustre. L'absence d'événements indésirables graves, l'absence de relation entre les événements observés et le produit de l'étude ainsi que l'absence de différence significative entre les groupes de traitement soutiennent la poursuite du développement clinique de cet anticorps monoclonal comme stratégie innovante de lutte contre le paludisme.

CONCLUSION :

Les résultats de cette étude de phase 1/2a montrent que l'anticorps monoclonal TB31F est bien toléré chez les adultes et les enfants exposés au *Plasmodium falciparum* dans une zone de forte transmission saisonnière. Aucun événement indésirable de grade 3 ni grave n'a été observé, qu'il s'agisse de manifestations cliniques ou biologiques, et les événements rapportés étaient principalement bénins à modérés, compatibles avec le profil de sécurité attendu pour ce type de produit. Ces résultats sont en cohérence avec les données disponibles issues d'études antérieures, notamment celles de Van der Boor sur le TB31F.

RECOMMANDATIONS :

À la lumière des résultats obtenus dans cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux chercheurs :

- Poursuivre les investigations en menant des études à plus grande échelle, particulièrement dans les zones de forte transmission du paludisme.
- Étendre les essais cliniques à d'autres groupes spécifiques de la population, notamment les enfants de moins de 10 ans et les femmes enceintes, afin d'évaluer plus largement la tolérance et l'innocuité de l'anticorps monoclonal TB31F.

Aux autorités sanitaires et administratives :

- Faciliter l'accès aux ressources financières et logistiques, en collaborant avec les partenaires techniques et financiers engagés dans la lutte contre le paludisme.
- Renforcer leur engagement dans les recherches cliniques et expérimentales liées à la prévention et au contrôle du paludisme.

Aux autorités traditionnelles et religieuses :

- Favoriser l'adhésion communautaire aux essais cliniques en sensibilisant la population et en relayant des messages de confiance.
- Veiller au respect des principes éthiques dans la conduite des essais, en particulier ceux portant sur les vaccins et médicaments, afin de garantir l'acceptabilité sociale et la protection des participants.

REFERENCES

1. Organisation mondiale de la Santé. Malaria. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/malaria>
2. Organisation mondiale de la Santé. World malaria report 2025: addressing the threat of antimalarial drug resistance. [Internet]. Genève: OMS; 2025. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240117822>
3. Programme national de lutte contre le paludisme du Mali. PNLP Mali. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://pnlp.ml>
4. Organisation mondiale de la Santé. World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. [Internet]. Genève: OMS; 2024. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024>
5. Organisation mondiale de la Santé. Malaria 2024 Mali country profile. [Internet]. Genève: OMS; 2024. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/malaria-2024-mli-country-profile>
6. U.S. President's Malaria Initiative. Mali malaria profile FY 2024. [Internet]. 2023. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://mesamalaria.org/wp-content/uploads/2025/04/MALI-Malaria-Profile-PMI-FY-2024>
7. Organisation mondiale de la Santé. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie. [Internet]. 2021. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>
8. Organisation mondiale de la Santé. Conseils actualisés en matière de vaccination : l'OMS recommande le vaccin R21/Matrix-M pour prévenir le paludisme. [Internet]. 2023. [cité le 21 septembre 2026]. 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. Lyke KE, Berry AA, Mason K, Idris AH, O'Callahan M, Happe M, et al. Low-dose intravenous and subcutaneous CIS43LS monoclonal antibody for protection against malaria (VRC 612 Part C): a phase 1, adaptive trial. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(5):578-588. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00793-9.
10. Stone W, Bousema T, Jore M, Smit M. Statistical manual – TB31F-Mali. [Internet]. Radboudumc; 2024. Version 1.0 du 30 septembre 2024. NCT06413108. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/08/NCT06413108/SAP_000

11. van der Boor SC, Smit MJ, van Beek SW, Ramjith J, Teelen K, van de Vegte-Bolmer M, et al. Safety, tolerability, and Plasmodium falciparum transmission-reducing activity of monoclonal antibody TB31F: a single-centre, open-label, first-in-human, dose-escalation, phase 1 trial in healthy malaria-naïve adults. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(11):1596-1605. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00428-5.
12. Coumaré M. La prévalence du neuropaludisme dans le service de la pédiatrie au CS Réf de la commune III du district de Bamako. [thèse de médecine]. Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie; 2020. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/3910>
13. Fiche informative Paludisme (Malaria). [Internet]. 2016. Version juillet 2016. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://matra.sciensano.be/Fiches/Paludisme>
14. Centers for Disease Control and Prevention. DPDx Malaria. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
15. Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM. First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. *Malar J.* 2014;13:68. doi: 10.1186/1475-2875-13-68.
16. Dao F, Dembele L, Diarra B, Sogore F, Marin-Menendez A, Goita S, et al. The Prevalence of Human Plasmodium Species during Peak Transmission Seasons from 2016 to 2021 in the Rural Commune of Ntjiba, Mali. *Trop Med Infect Dis.* 2023;8(9):438. doi: 10.3390/tropicalmed8090438.
17. Combemorel P. Le cycle de vie de Plasmodium falciparum. [Internet]. Planet-Vie, École normale supérieure; 2019. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/eucaryotes-unicellulaires/le-cycle-de-vie-de-plasmodium-falciparum>
18. Organisation mondiale de la Santé. Entomologie du paludisme et contrôle des vecteurs. Guide du stagiaire. Partie I. [Internet]. Genève: OMS; 2003. Édition provisoire. WHO/CDS/CPE/SMT/2002.18 Rev.1. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/68376/WHO_CDS_CPE_SMT_2002.18_Rev.1_PartieI
19. Marie C, Petri WA Jr. Paludisme. [Internet]. Manuel MSD, version pour professionnels de la santé; 2026. Mise à jour février 2026. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-extra-intestinaux/paludisme>
20. Bouchaud O, Consigny PH, Cot M, Le Loup G, Odermatt-Biays S. Fiches maladies. Dans: Médecine des voyages et tropicale. Elsevier Masson; 2019. p. 107-292. doi: 10.1016/B978-2-294-76382-3.00012-7.
21. Organisation mondiale de la Santé. Severe malaria. *Trop Med Int Health.* 2014;19(Suppl 1):7-131. doi: 10.1111/tmi.12313.

22. Organisation mondiale de la Santé. WHO guidelines for malaria, 13 August 2025. [Internet]. Genève: OMS; 2025. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/382254/B09514-eng>
23. Organisation mondiale de la Santé. Malaria microscopy quality assurance manual. Version 2. [Internet]. Genève: OMS; 2016. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549394>
24. Organisation mondiale de la Santé. Policy brief on malaria diagnostics in low-transmission settings. [Internet]. Genève: OMS; 2014. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HTM-GMP-2014.7>
25. Organisation mondiale de la Santé. Rapid diagnostic tests. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis/rapid-diagnostic-tests>
26. Blin A. La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. Actual Pharm. 2021;60(606):45-48. doi: 10.1016/j.actpha.2021.03.019.
27. U.S. Food and Drug Administration. Step 3 Clinical Research. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/drug-development-process/step-3-clinical-research>
28. Organisation mondiale de la Santé. Comment les vaccins sont-ils développés et fabriqués ?. [Internet]. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/manufacturing-safety-and-quality-control>
29. Souleymane M. Facteurs associés aux mortinaissances dans le Centre de Santé de Référence de Ouélessébougou, de janvier 2021 à décembre 2022. [thèse de médecine]. Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie; 2023. Figure 1, p. 28. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/12645>
30. Sankare S. Etude de la morbidité et des désordres biologiques chez les adultes âgés de 18 à 50 ans dans un site d'essai clinique de vaccin contre le paludisme en 2013, 2015, et 2017 à Bancoumana, Mali. [thèse de médecine]. Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie; 2019. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/2082>
31. Maguiraga SO. Tolérance de la primo-vaccination avec le candidat vaccin de sporozoïtes de Plasmodium falciparum NF54 atténués par irradiation (vaccin PfSPZ) contre le paludisme chez les adultes africains en bonne santé de 18 à 35 ans à Ouelessebougou, Mali. [thèse de médecine]. Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie; 2021. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4786>

32. Djiguiba A. Etude de la tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali. [thèse de médecine]. Bamako: Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, Faculté de médecine et d'odontostomatologie; 2022. [cité le 21 septembre 2026]. Disponible sur: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/5926>
33. Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, Healy SA, Doumbo S, Doumtabe D, et al. Safety and Efficacy of a Monoclonal Antibody against Malaria in Mali. *N Engl J Med*. 2022;387(20):1833-1842. doi: 10.1056/NEJMoa2206966.

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : Grade de la sévérité des réactions locales et systémiques attendues

Evènements indésirables	Grade	Description
Douleur du site d'injection ou sensibilité	0 1 2 3 4	-Absent -N'interfère pas avec les activités quotidiennes -Gène mais n'empêche pas les activités quotidiennes -Empêche les activités quotidiennes -Incapacité d'effectuer des activités de base ; intervention est indiquée pour empêcher un handicap persistant ou la mort.
Rougeur (relever le point au diamètre le plus large en cm)	0 1 2 3 4	Absent 2,5-5 5,1-10 >10 Nécrose
Gonflement (relever le point au diamètre le plus large en cm)	0 1 2 3 4	Absent 2,5-5 5,1-10 >10 Nécrose
Fièvre (degré Celsius)	0 1 2 3	<37.5 37.5-38.4 38.5-38.9 ≥39.0
Céphalées	0 1 2 3 4	-Absent -N'interfère pas avec les activités quotidiennes et pas d'intervention indiquée -Gène mais n'empêche pas les activités quotidiennes, pas de ou intervention médicale minimale requise -Empêche les activités quotidiennes normales et intervention indiquée -Incapacité d'effectuer des activités de base ; intervention est indiquée pour empêcher un handicap persistant ou la mort.

Fatigue	0 1 2 3 4	-Absent -N'interfère pas avec les activités quotidiennes et pas d'intervention indiquée -Gène mais n'empêche pas les activités quotidiennes, pas de ou intervention médicale minimale requise -Empêche les activités quotidiennes normales et intervention indiquée -Incapacité d'effectuer des activités de base ; intervention est indiquée pour empêcher un handicap persistant ou la mort.
Douleurs musculaires	0 1 2 3 4	-Absent -N'interfère pas avec les activités quotidiennes et pas d'intervention indiquée -Gène mais n'empêche pas les activités quotidiennes, pas de ou intervention médicale minimale requise -Empêche les activités quotidiennes normales et intervention indiquée -Incapacité d'effectuer des activités de base ; intervention est indiquée pour empêcher un handicap persistant ou la mort.
Eruption	0 1 2 3 4	-Absent -N'interfère pas avec les activités quotidiennes et pas d'intervention indiquée -Gène les activités quotidiennes et exige un traitement topique ou un médicament par voie orale -Empêche les activités quotidiennes et exige un traitement topique et aussi par voie parentérale -Incapacité d'effectuer des activités de base ; intervention est indiquée pour empêcher un handicap persistant ou la mort.

Annexe 2 : Graduation de la sévérité des EIs non sollicités

Grade	Description
1	Ne cause pas ou peu d'interférence avec les activités quotidiennes normales ; l'intervention n'est pas indiquée.
2	Gêne mais n'empêche pas les activités quotidiennes normales ; pas de ou intervention médicale/thérapie minimale requise
3	Empêche les activités quotidiennes normales ; intervention indiquée
4	Provoque l'incapacité d'effectuer des activités d'autosoins de base (adultes uniquement) ; l'intervention est indiquée pour prévenir une déficience permanente, un handicap persistant ou la mort

Annexe 3: Grade de la sévérité des valeurs anormales de laboratoire

Hematology/C hemistry Hematology and Biochemistry values^{1, 2}	Mild (Grade 1)	Moderate (Grade 2)	Severe (Grade 3)	Potentially Life Threatening (Grade 4)
Hemoglobin (Female) -- gm/dL	8.00 – 9.00	7.00 – 7.99	6.00 – 6.99	< 6.00 and /or requiring transfusion
WBC Increase – 103/μL	11.50 – 15.09	15.10 – 20.09	20.10 – 25.00	> 25.00
WBC Decrease - 103/μL	2.50 – 3.30	1.50 – 2.49	1.00 – 1.49	< 1.00 with fever
Granulocyte or Neutrophil Decrease - 103/μL	0.80 – 1.00	0.50 – 0.79	< 0.50	< 0.50 with fever
Platelets Decreased – 103/μL	100.0 – 110.0	70.0 – 99.9	25.0 – 69.9	< 25.0
Creatinine μmol/L	107.00 – 132.99	133.00 – 159.99	160.00 – 215.99	> 216.00 and requires dialysis
Liver Function Tests –ALT U/L	75.0 – 150.9	151.0 – 300.9	301.0 – 600.0	> 600.0
Liver Function Tests –AST U/L	75.0 – 150.9	151.0 – 300.9	301.0 – 600.0	> 600.0

Fiche signalétique :

Nom : MAIGA

Prénom : ALY ABACHAD

Email : alyabachadmaiga3749@gmail.com;

Tel : 00223 70703749

Ville de soutenance : Bamako

Année universitaire : 2025-2026

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS/FAPH

Secteur d'intérêt : Parasitologie, immunologie, santé publique

Titre de la thèse : Innocuité et tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez des adultes et des enfants âgés de 10 à 15 ans a Ouélessébougou au Mali.

Résumé :

Nous avons mené une étude de phase 1/2a, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, pour évaluer la sécurité et la tolérabilité de l'anticorps monoclonal TB31F chez 75 volontaires maliens âgés de 10 à 15 ans et de 18 à 50 ans, exposés au *Plasmodium falciparum*, à Ouélessébougou, en 2024. Les participants adultes et enfants ont été répartis en cinq groupes de traitement recevant différentes doses du TB31F (10 mg, 100 mg ou 200 mg) ou une solution saline (placebo), administrées par injection sous-cutanée.

Les volontaires inclus devaient être en bonne santé, avoir des paramètres biologiques dans les normes (ALAT, créatinine, hémogramme), et pour les femmes en âge de procréer, avoir un test β -HCG négatif et s'engager à suivre une méthode contraceptive fiable. Les participants ont été suivis cliniquement et biologiquement pendant 28 jours.

L'administration des produits d'investigation ont été globalement bien tolérées, aucun événement indésirable grave n'a été enregistré au cours de l'étude.

La réactogénicité locale se traduisait par des douleurs et le gonflement du site d'injection modérés. Les manifestations systémiques les plus fréquentes étaient les céphalées.

Aucun des événements indésirables cliniques et biologiques n'a été jugé lié aux produits de notre étude.

Le TB31F a été bien toléré dans cette population exposée au paludisme, sans manifestation de toxicité grave ou inattendue. Ces résultats soutiennent la poursuite du développement clinique de cet anticorps monoclonal en tant qu'outil potentiel de lutte contre la transmission du *Plasmodium falciparum*.

Mots clés : TB31F, anticorps monoclonal, tolérance, réactogénicité, paludisme, *Plasmodium falciparum*, Mali.

Abstract :

We conducted a phase 1/2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and tolerability of the monoclonal antibody TB31F in 75 Malian volunteers aged 10 to 15 years and 18 to 50 years, exposed to *Plasmodium falciparum*, in Ouélessébougou in 2024. Adult and child participants were divided into five treatment groups receiving different doses of TB31F (10 mg, 100 mg, or 200 mg) or a saline solution (placebo), administered via subcutaneous injection.

Eligible volunteers had to be in good health, with normal biological parameters (ALT, creatinine, complete blood count), and for women of childbearing age, a negative β -HCG test and commitment to using a reliable contraceptive method. Participants were monitored clinically and biologically for 28 days.

The injections were generally well tolerated, and no serious adverse events threatening life were reported during the study.

Local reactogenicity was mainly characterized by moderate pain and swelling at the injection site. The most frequent systemic symptoms were headaches.

None of the clinical or laboratory adverse events were considered related to the investigational product.

TB31F was well tolerated in this malaria-exposed population, with no evidence of serious or unexpected toxicity. These results support the continued clinical development of this monoclonal antibody as a potential tool for blocking the transmission of *Plasmodium falciparum*.

Keywords: TB31F, monoclonal antibody, tolerability, reactogenicity, malaria, *Plasmodium falciparum*, Mali.

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'Etre 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 n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis 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.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE !