

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
UN peuple - Un But - Une Foi

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES
DE BAMAKO**



**FACULTE DE MEDECINE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**



ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

N°.....

Thèse

**EVALUATION DE LA SECURITE ET DE LA
REACTOGENICITE DU VACCIN PFS230D1M-EPA/AS01,
CHEZ LES 5 ANS ET PLUS A DONEGUEBOUGOU ET
SIRABABOUGOU, MALI**

Présentée et soutenue publiquement le 10/12/2021 devant la
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie.

Par M. Bakary TRAORE

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury

Président du jury : Pr Mahamadou Ali THERA

Membre du jury : Dr Yacouba CISSOKO

Dr Mamady KONE

Directeur de thèse : Pr Issaka SAGARA

**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021**

ADMINISTRATION

DOYEN : **Mr Seydou DOUMBIA** - PROFESSEUR
VICE-DOYEN : **Mme Mariam SYLLA** - PROFESSEUR
SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Monzon TRAORE** - MAITRE DE CONFERENCES
AGENT COMPTABLE : **Mr Yaya CISSE** - INSPECTEUR DU TRESOR



LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| 2. Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie Générale |
| 3. Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacologie |
| 4. Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine interne |
| 5. Mr Aly GUINDO | Gastro-Entérologie |
| 6. Mr Mamadou M. KEITA | Pédiatrie |
| 7. Mr Siné BAYO | Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie |
| 8. Mr Sidi Yaya SIMAGA | Santé Publique |
| 9. Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| 10. Mr Boulkassoum HAIDARA | Législation |
| 11. Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
| 12. Mr Massa SANOGO | Chimie Analytique |
| 13. Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| 14. Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie - Traumatologie |
| 15. Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale & Minérale |
| 16. Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| 17. Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| 18. Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| 19. Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| 20. Mr Abdourahamane S. MAIGA | Parasitologie |
| 21. Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| 22. Mr Amadou DIALLO | Zoologie - Biologie |
| 23. Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| 24. Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| 25. Mr Amadou DOLO | Gynéco- Obstétrique |
| 26. Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie |
| 27. Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| 28. Mr Bréhima KOUMARE | Bactériologie – Virologie |
| 29. Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| 30. Mr Souleymane DIALLO | Pneumologie |
| 31. Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| 32. Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| 33. Mr Amadou TOURE | Histo-embryologie |
| 34. Mr Mahamane Kalilou MAIGA | Néphrologie |
| 35. Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| 36. Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| 37. Mr Somita KEITA | Dermato-Léprologie |
| 38. Mr Bougouzié SANOGO | Gastro-entérologie |
| 39. Mr Alhousseini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| 40. Mme TRAORE J. THOMAS | Ophthalmologie |
| 41. Mr Issa DIARRA | Gynéco-Obstétrique |
| 42. Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| 43. Mr Yeya Tiémoko TOURE | Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique |
| 44. Mr Sékou SIDIBE | Orthopédie Traumatologie |
| 45. Mr Adama SANGARE | Orthopédie Traumatologie |
| 46. Mr Sanoussi BAMANI | Ophthalmologie |
| 47. Mme SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie-Diabetologie |
| 48. Mr Adama DIAWARA | Santé Publique |
| 49. Mme Fatimata Sambou DIABATE | Gynéco- Obstétrique |

50. Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
51. Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
52. Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
53. Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
54. Mr Mamady KANE	Radiologie et Imagerie Médicale
55. Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
56. Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
57. Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
58. Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
59. Moussa Issa DIARRA	Biophysique
60. Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
61. Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
62. Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
63. Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
64. Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation
65. Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
66. Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
67. Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
68. Mr Siaka SIDIBE	Radiologie et Imagerie Médicale
69. Mr Aly TEMBELY	Urologie
70. Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
71. Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
72. Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
73. Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtisiologie



LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Yéniomégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Mamadou Dombélé	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi Konaté	Santé Publique
Mr Abdoulaye Diallo	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie/Obstétrique
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Louis TRAORE	Traumatologie
Mr Hamady TRAORE	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum ONGOIBA Anatomie & Chirurgie Générale

2. Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
3. Mr Mohamed Amadou KEITA	ORL
4. Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
5. Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
6. Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-Réanimation
7. Mr Adegné TOGO	Chirurgie Générale
8. Mr Samba Karim TIMBO	ORL et Chirurgie cervico-faciale, Chef de D.E.R
9. Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
10. Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
11. Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
12. Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
13. Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
14. Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
15. Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
16. Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
17. Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation



2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
2. Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
3. Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
4. Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
5. Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
6. Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
7. Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
8. Mr Boubacar BA	Médecine et chirurgie buccale
9. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
10. Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
11. Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
12. Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
13. Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
14. Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
15. Mme Kadidiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
16. Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
17. Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
18. Mr Aladjî Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
19. Mme Fatoumata SYLLA	Ophthalmologie
20. Mr Tioukany THERA	Gynécologie
21. Mr Siaka SOUMAORO	ORL

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
2. Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
3. Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
4. Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
5. Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Générale
6. Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
7. Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Générale
8. Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Générale
9. Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
10. Mr Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Générale
11. Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
12. Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie Thoracique
13. Mr Ahmed BA	Chirurgie Dentaire
14. Mr Seydou GUEYE	Chirurgie Buccale
15. Mr Issa AMADOU	Chirurgie Pédiatrique
16. Mr Mohamed Kassoum DJIRE	Chirurgie Pédiatrique
17. Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
18. Mr Youssouf SIDIBE	ORL
19. Mr Fatogoma Issa KONE	ORL



20. Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
21. Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
22. Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
23. Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
24. Mr Thierno Madane DIOP	Anesthésie Réanimation
25. Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
26. Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation
27. Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
28. Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
29. Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
30. Mr Mahamadoun COULIBALY	Anesthésie Réanimation
31. Mr Abdoulaye KASSAMBARA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
32. Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
33. Mme Assiatou SIMAGA	Ophtalmologie
34. Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
35. Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
36. Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
37. Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
38. Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
39. Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
40. Mr Bougadari Coulibaly	Prothèse Scellée
41. Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
42. Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
43. Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
44. Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
45. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
46. Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
47. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
48. Mr Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie
49. Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie Traumatologie
50. Mr Louis TRAORE	Orthopédie Traumatologie
51. Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
52. Mr Alhousseïny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
53. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
54. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
55. Mr Dramane Nafou CISSE	Urologie
56. Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
57. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
58. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
59. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
60. Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie/Obstétrique
61. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
62. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
63. Mr Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
64. Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie/Obstétrique
65. Mr Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
66. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme Lydia B. SITA Stomatologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Cheick Bougadari TRAORE Anatomie-Pathologie **Chef de DER**
2. Mr Bakarou KAMATE Anatomie Pathologie
3. Mr Mahamadou A. THERA Parasitologie –Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------|---|
| 1. Mr Djibril SANGARE | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 2. Mr Guimogo DOLO | Entomologie Moléculaire Médicale |
| 3. Mr Bakary MAIGA | Immunologie |
| 4. Mme Safiatou NIARE | Parasitologie – Mycologie |
| 5. Mr Karim TRAORE | Parasitologie – Mycologie |
| 6. Mr Moussa FANE | Biologie, Santé publique, Santé-Environnement |
| 7. Mr Mamoudou MAIGA | Bactériologie-Virologie (Disponibilité) |
| 8. Mr Aboubacar Alassane OUMAR | Pharmacologie |

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 1. Mr Abdoulaye KONE | Parasitologie– Mycologie |
| 2. Mr Sanou Kho COULIBALY | Toxicologie |
| 3. Mme Aminata MAIGA | Bactériologie Virologie |
| 4. Mme Djeneba Bocar FOFANA | Bactériologie-Virologie |
| 5. Mr Sidi Boula SISSOKO | Histologie embryologie et cytogénétique |
| 6. Mr Bréhima DIAKITE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 7. Mr Yaya KASSOGUE | Génétique et Pathologie Moléculaire |
| 8. Mr Bourama COULIBALY | Anatomie Pathologie |
| 9. Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME | Biologie Médicale/Biochimie Clinique |
| 10. Mr Mamadou BA | Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale |
| 11. Mr Bamodi SIMAGA | Physiologie |
| 12. Mr Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 13. Mr Nouhoum SAKO | Hématologie/Oncologie Cancérologie |
| 14. Mme Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 15. Mr Saïdou BALAM | Immunologie |
| 16. Mme Arhamatoulaye MAIGA | Biochimie |
| 17. Mr Modibo SANGARE | Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche |
| | Biomédicale |
| 18. Mr Hama Abdoulaye DIALLO | Immunologie |
| 19. Mr Bassirou DIARRA | Bactériologie-Virologie |
| 20. Mr Adama DAO | Entomologie médicale |
| 21. Mr Ousmane MAIGA | Biologie, Entomologie, Parasitologie |
| 22. Mr Cheick Amadou COULIBALY | Entomologie |
| 23. Mr Drissa COULIBALY | Entomologie médicale |
| 24. Mr Abdallah Amadou DIALLO | Entomologie, Parasitologie |
| 25. Mr Sidy BANE | Immunologie |



4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. Mr Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 2. Mr Moussa KEITA | Entomologie Parasitologie |
| 3. Mme Assitan DIAKITE | Biologie |
| 4. Mr Ibrahim KEITA | Biologie moléculaire |

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Mr Adama Diaman KEITA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 3. Mr Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 4. Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 5. Mr Moussa T. DIARRA | Hépto Gastro-Entérologie |
| 6. Mr Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
| 7. Mr Ousmane FAYE | Dermatologie |
| 8. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA | Neurologie |
| 9. Mr Yacouba TOLOBA | Pneumo-Phtisiologie Chef de DER |
| 10. Mme Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 11. Mme Fatoumata DICKO | Pédiatrie |

- | | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 12. Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |
| 13. Mr Mahamadou DIALLO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 14. Mr Ichaka MENTA | Cardiologie |

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1. Mme KAYA Assétou SOUKHO | Médecine Interne |
| 2. Mr Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 3. Mr Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 4. Mr Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| 5. Mr Ilo Bella DIALLO | Cardiologie |
| 6. Mr Souleymane COULIBALY | Cardiologie |
| 7. Mr Anselme KONATE | Hépto Gastro-Entérologie |
| 8. Mr Japhet Pobanou THERA | Médecine Légale/Ophthalmologie |
| 9. Mr Adama Aguisa DICKO | Dermatologie |



3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Mr Mahamadoun GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Salia COULIBALY | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 3. Mr Koniba DIABATE | Radiothérapie |
| 4. Mr Adama DIAKITE | Radiothérapie |
| 5. Mr Aphou Sallé KONE | Radiothérapie |
| 6. Mr Mody Abdoulaye CAMARA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 7. Mr Mamadou N'DIAYE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 8. Mme Hawa DIARRA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 9. Mr Issa CISSE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 10. Mr Mamadou DEMBELE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 11. Mr Ouncoumba DIARRA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 12. Mr Ilias GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 13. Mr Abdoulaye KONE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 14. Mr Alassane KOUMA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 15. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 16. Mr Souleymane SANOGO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 17. Mr Ousmane TRAORE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 18. Mr Boubacar DIALLO | Médecine Interne |
| 19. Mme Djénébou TRAORE | Médecine Interne |
| 20. Mr Djibril SY | Médecine Interne |
| 21. Mme Djénéba DIALLO | Néphrologie |
| 22. Mr Hamadou YATTARA | Néphrologie |
| 23. Mr Seydou SY | Néphrologie |
| 24. Mr Hamidou Oumar BA | Cardiologie |
| 25. Mr Massama KONATE | Cardiologie |
| 26. Mr Ibrahim SANGARE | Cardiologie |
| 27. Mr Youssouf CAMARA | Cardiologie |
| 28. Mr Samba SIDIBE | Cardiologie |
| 29. Mme Asmaou KEITA | Cardiologie |
| 30. Mr Mamadou TOURE | Cardiologie |
| 31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM | Cardiologie |
| 32. Mr Mamadou DIAKITE | Cardiologie |
| 33. Mr Boubacar SONFO | Cardiologie |
| 34. Mme Mariam SAKO | Cardiologie |
| 35. Mme Hourouma SOW | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 36. Mme Kadiatou DOUMBIA | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 37. Mme Sanra Déborah SANOGO | Hépto-Gastro-Entérologie |
| 38. Mr Issa KONATE | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 39. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 40. Mr Yacouba CISSOKO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 41. Mr Garan DABO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 42. Mr Jean Paul DEMBELE | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 43. Mr Mamadou A.C. CISSE | Médecine d'Urgence |
| 44. Mr Seybou HASSANE | Neurologie |
| 45. Mr Guida LANDOURE | Neurologie |

46. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
47. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
48. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
49. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
50. Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
51. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
52. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
53. Mme N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
54. Mr Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
55. Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
56. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
57. Mme Djénéba KONATE	Pédiatrie
58. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
59. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
60. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
61. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
62. Mme SOW Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
63. Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
64. Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
65. Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
66. Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire



4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

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

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
2. Mr Hamadou SANGHO	Santé Publique, Chef de D.E.R.
3. Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale et Ethique en santé

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale
2. Mr Sory Ibrahim DIAWARA	Epidémiologie

3. MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
2. Mr Ousmane LY	Santé Publique
3. Mr Ogobara KODIO	Santé Publique
4. Mr Oumar THIERO	Biostatistique/Bioinformatique
5. Mr Cheick Abou COULIBALY	Epidémiologie
6. Mr Abdourahmane COULIBALY	Anthropologie Médicale
7. Mr Moctar TOUNKARA	Epidémiologie
8. Mr Nouhoum TELLY	Epidémiologie
9. Mme Lalla Fatouma TRAORE	Santé Publique
10. Mr Nafomon SOGOBA	Epidémiologie
11. Mr Cheick Papa Oumar SANGARE	Nutrition
12. Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
13. Mr Samba DIARRA	Anthropologie médicale
14. Mr Housseini DOLO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
2. Mr Abdrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
3. Mr Mohamed Mounine TRAORE	Santé Communautaire
4. Mr Souleymane Sékou DIARRA	Epidémiologie
5. Mr Yéya dit Sadio SARRO	Epidémiologie
6. Mme Fatoumata KONATE	Nutrition et Diététique

7. Mr Bakary DIARRA Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
2. Mr Amsalah NIANG	Odonto Préventive et Sociale
3. Mr Boubacar ZIBEIROU	Physique
4. Mr Boubakary Sidiki MAIGA	Chimie Organique
5. Mme Daoulata MARIKO	Stomatologie
6. Mr Issa COULIBALY	Gestion
7. Mr Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie
8. Mr Souleymane SAWADOGO	Informatique
9. Mr Brahima DICKO	Médecine Légale
10. Mme Tenin KANOUTE	Pneumo- Phtisiologie
11. Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
12. Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie
13. Mme Aminata Hamar TRAORE	Endocrinologie
14. Mr Ibrahim NIENTAO	Endocrinologie
15. Mr Aboubacar Sidiki Tissé KANE	OCE
16. Mme Rokia SANOGO	Médecine Traditionnelle
17. Mr Benoît Y KOUMARE	Chimie Générale
18. Mr Oumar KOITA	Chirurgie Buccale
19. Mr Mamadou BA	Chirurgie Buccale
20. Mr Baba DIALLO	Epidémiologie
21. Mr Mamadou WELE	Biochimie
22. Mr Djibril Mamadou COULIBALY	Biochimie
23. Mr Tietie BISSAN	Biochimie
24. Mr Kassoum KAYENTA	Méthodologie de la recherche
25. Mr Babou BAH	Anatomie
26. Mr Zana Lamissa SANOGO	Ethique-Déontologie
27. Mr Lamine DIAKITE	Médecine de travail
28. Mme Mariame KOUMARE	Médecine de travail
29. Mr Yaya TOGO	Economie de la santé
30. Mr Madani LY	Oncologie
31. Mr Abdoulaye KANTE	Anatomie
32. Mr Nicolas GUINDO	Anglais
33. Mr Toumaniba TRAORE	Anglais
34. Mr Kassoum BARRY	Médecine communautaire

ENSEIGNANTS EN MISSION

Bamako, le 09/12/2021

Le Secrétaire Principal



Dr Monzon TRAORE

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

DEDICACES

Louange à ALLAH, DIEU tout Puissant, le Miséricordieux pour m’avoir donné la santé et la force de réaliser ce travail.

Au Prophète Muhammad (Paix et Bénédiction de Dieu sur Lui).

Je dédie ce travail :

A mon père : Mr Ladjji TRAORE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne pourraient effacer toutes les souffrances endurées pour la réussite de tes enfants. Avec ta rigueur pour le travail bien fait, ta détermination, tu as su nous éduquer le sens du respect et de la responsabilité.

Je te dois ce que je suis aujourd’hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

A ma mère : Kadidia COULIBALY

Maman, ton soutien physique et moral ne nous a jamais fait défaut, les mots me manquent pour te remercier. Tu as toujours voulu que tes enfants ne manquent de rien et tu nous as inculqué le sens de l’honneur, de l’humilité et de la générosité. Ta sympathie, ta courtoisie et ton humour n’ont jamais fait défaut. Ce travail est la consécration de tous les efforts que tu as déployés pour mes frères, mes sœurs et moi. Puisse le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma grand-mère maternelle : Dasso TRAORE

Toi qui as été comme une deuxième maman pour moi, que ce modeste travail, soit l’expression des vœux que tu n’as cessé de formuler dans tes prières.

A mes oncles et tantes : Abdoulaye TRAORE, Soungalo COULIBALY, Tingou COULIBALY Daouda COULIBALY, Sanoussi COULIBALY, Nouhoum COULIBALY, Fatoumata COULIBALY, Wariba COULIBALY.

Vous m’avez accueilli et veillé sur moi pendant tout ce temps. Merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens, que DIEU le tout puissant renforce l’amour qui nous lie.

A mes très chers frères et sœurs : Djakaria COULIBALY, Chiaka, Minata, Achatou, Abdoulaye, Fousseyni, Korotoumou, Adama, Bintou, en particulier Madou TRAORE sans ton soutien physique moral ce travail ne serait pas possible. Vous avez fait de moi votre frère très respectueux, votre admiration pour moi m’a toujours exhorté à plus de persévérance.

A ma regrettée sœur : Mariam TRAORE

Tu es partie tôt nous laissez, sache que je garderai toujours l’image de cette fille joviale Que le bon Dieu t’accueille dans son paradis

A mes amis : Oumar TESSOUGUE, Soron Dit Lassina COULIBALY, Fousseyni Issa COULIBALY, Salia TRAORE, les potes gardez le cap, on est presque au bout du tunnel

A mon épouse : Djelika COULIBALY.

Ton amour, ta patience, ton dévouement m'ont été d'une bouffée d'oxygène sans lesquels la réalisation de ce travail ne serait aisée. Je te promets de tout faire pour te donner le sourire pour le meilleur et pour le pire.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour et de ma fidélité.

REMERCIEMENTS

A notre très cher Professeur Feu OGOBARA DOUMBO : Homme de science de renommé international, vous êtes un modèle à suivre pour les jeunes chercheurs d’Afrique et du monde entier.

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

Aux Dr KATILE, Dr KONE, Dr KAMATE : merci pour vos encouragements, vos soutiens physique et moral. Les mots me manquent pour vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A mes aînés : Dr HAIDARA, Dr PEROU, Dr Boubacar DEMBELE, Abdoulaye DJIGUIBA, Boukary TOGO, Dr Mahamane TANGARA, Dr Ousmane Abel POUDIOUGO. Merci pour vos soutiens physiques et morales, vos conseils précieux, vos encouragement qui n’ont jamais fait défauts tout au long de ce travail.

Mes remerciements au personnel du site de Donéguébougou : Mr TOGOLA, Aboubacar SISSOKO, Baba DJIGUIBA, Youssoupha DICKO, Bakary DAOU, Lassina TRAORE, Lassana TRAORE, les guides Youssouf DIARRA, Bakossa, Yacouba, Boua, Tiècoura, Yacouba Kolon, Diaraba, Pascal, Sétou NIARE. Merci pour vos conseils et vos soutiens.

Mes profonds remerciements à ma belle-sœur Fatoumata COULIBALY, aux familles MAIGA et YALCOUYE, merci pour votre soutien, vos conseils et vos encouragements

Au chef de village et à toute la population de Donéguébougou je vous remercie infiniment de m’avoir accueilli à bras ouvert durant toutes ces années.

A tous les internes du MRTC /DEAP en particulier Jacob DARA, Eric SAWADOGO, merci pour votre franche collaboration, votre disponibilité, vos accompagnements tout au long de ce travail

A toute la 9eme promotion du numerus clausus en particulier à Dr Yacouba BARRE, Dr yaya SANOGO, Dr Bakary DIAKITE, Dr Moussa DIAKITE, Dr Yacouba THIAM, merci pour votre fraternité, vos conseils, vos encouragements dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail

A toute l’équipe d’Entomologie du MRTC

A tous les chauffeurs du MRTC : merci d’avoir supporté toutes mes caprices durant tout ce temps

Aux cuisinières : Coumba SIDIBE, Fatoumata DIALLO

A tous les enseignants de la FMOS/FAPH :

A tous les étudiants de la FMOS/FAPH

A tout le Peuple Malien

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Mahamadou Ali THERA

- ❖ **Professeur Titulaire de Parasitologie et Mycologie à la FMOS/USTTB,**
- ❖ **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project),**
- ❖ **Membre de l'Académie des Sciences du Mali,**
- ❖ **Membre de l'Académie Africaine des Sciences,**
- ❖ **Chevalier de l'Ordre National du Mali.**

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre rigueur scientifique et la clarté de vos cours de Parasitologie-Mycologie à la FMOS nous ont toujours fasciné et font de vous un maître respecté et admiré par vos étudiants que nous sommes. Votre disponibilité, votre modestie, ainsi que vos multiples qualités humaines et sociales font de vous un maître respecté et admiré de tous.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Yacouba CISSOKO

- ❖ **Médecin spécialiste des Maladies infectieuses et Tropicales**
- ❖ **Titulaire d'un Master en Immunologie**
- ❖ **Praticien hospitalier au CHU du Point G**
- ❖ **Maître-assistant des Maladies infectieuses et Tropicales à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS)**
- ❖ **Membre du collège Ouest Africain des Médecins (COAM)**
- ❖ **Secrétaire Général de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)**

Cher Maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Votre approche facile, votre spontanéité, votre disponibilité, votre générosité et votre rigueur scientifique font de vous un maître admiré de tous.

Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Mamady KONE

- ❖ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH,**
- ❖ **Coordinateur clinique d'essai vaccinal du site de Sotuba**

Cher Maître,

C'est le lieu de vous remercier pour votre modestie, votre disponibilité constante, vos qualités scientifiques et pédagogiques, votre esprit d'équipe et votre rigueur pour le travail bien fait qui font de vous un maître apprécié.

Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

Que le Seigneur vous rende vos bienfaits et nous permette de vous rendre hommage en ayant la force, le courage et la chance de suivre vos pas.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE.

Professeur Issaka SAGARA

- ❖ **Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH,**
- ❖ **Chef de l'unité biostatistique et data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako.**
- ❖ **Investigateur principal (PI) des essais vaccinaux à Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.**

Nous avons été émerveillés par la confiance que vous nous avez faite en acceptant de nous proposer ce travail.

En acceptant de nous accueillir dans votre unité vous avez fait apparaître votre détermination à transmettre votre savoir à la nouvelle génération.

Votre disponibilité, votre générosité, votre rigueur scientifique et votre qualité d'encadreur font de vous un maître admiré de tous.

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

Liste des acronymes et des abréviations

Sigle	Description
AGC	<i>Absolute Granulocyte Count</i> / Nombre absolu de granulocytes
AIEA	Agence Internationale de l'Energie Atomique
AL	Artéméther / Luméfantrine
ALT	Alanine Transaminase
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i> / Nombre absolu de neutrophiles
ARN	Acide Ribonucléique
AS01	Système d'adjuvant 01
AS02	Système d'adjuvant 02
BSV	Vaccin Sanguin Bloquant la transmission
CBCw/diff	<i>Complete Blood Count with differential</i> / Numération Formule Sanguine complète avec différentiel
CRF	<i>Ecase Report Form</i> / Formulaire de rapport de cas électronique
CTA	Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine
CPS	Chimio-prévention du paludisme Saisonnier
DEAP	<i>Epidemiology Department of Parasitic Diseases</i> / Service d'épidémiologie des maladies parasitaires
ECG	Electrocardiogramme
EIs	Evénements indésirables
EII	Evénement Indésirable Inattendu
EMA	Agence Européenne des Médicaments
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> / Dosage immuno-enzymatique
EPA	Exoprotéine A
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i> / Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> /Administration des aliments et des médicaments
FMOS	Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
GE	Goutte Epaisse
GSK	GlaxoSmithKline
IRB /CISR	<i>Institutional Review Board</i> / Comité institutionnel de la revue
LMIV	<i>Laboratory of Malaria Immunology Et Vaccinology</i> / Laboratoire d'Immunologie et de Vaccinologie du paludisme (du NIAID)

LSM	<i>Management of Larval Sources</i> / Gestion des Sources Larvaires
MRTC	<i>Malaria Research and Training Center</i> / Centre de recherche et de formation sur le paludisme
NAMC	Nouvelle Apparition de Maladie Chronique
N	Nombre (se réfère généralement aux participants)
PBS	Solution saline tamponnée au phosphate
PCR	Réaction en Chaîne de la Polymérase
PEV	Programme Elargi de Vaccination
Pfs230	Antigènes de surface des zygotes et des ookinètes au stade moustique de <i>Plasmodium falciparum</i>
EDCTP	<i>European and Developing Countries Clinical Partnership</i> / Partenariat pour les essais cliniques dans les pays européens et en développement
PGA	Problème Grave non anticipé
PI	Principal Investigateur
PNLP	Programme Nationale de Lutte contre le Paludisme
PNA	Problème Non Anticipé
RISGI	Réaction Indésirable Suspectée Grave et Inattendue
RTS, S	Vaccin à base de protéines recombinantes actives contre <i>Plasmodium falciparum</i>
QTc	laps de temps qui sépare les ondes Q et T
qPCR	Réaction en chaîne de la polymérase quantitative
SAE	<i>Serious Adverse Event</i> / Événement indésirable grave
TBA	<i>Transmission-Blocking Activity</i> / Activité de blocage de transmission
TBV	<i>Transmission-Blocking Vaccine</i> / Vaccin bloquant la transmission
TDR	<i>Tropical Disease Research</i> / Recherche sur les maladies tropicales
USTTB	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
Vax	Vaccination
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIMT	<i>Vaccine to Interrupt Malaria Transmission</i> / Vaccin pour interrompre la transmission du paludisme
WBC	<i>White Blood Cell</i> / Globule Blanc
WHO/OMS	<i>World Health Organization</i> / Organisation Mondiale de la Santé
β -hCG	<i>Beta Human Chorionotropin</i> / Bêta choriogonadotropine humaine
μ g	Microgrammes

Table des matières

I.INTRODUCTION :	1
II. OBJECTIFS :	4
2.1 Objectif général :	4
2.2 Objectifs Spécifiques :	4
III. GENERALITES :	5
3.1 Généralités sur les moyens de lutte contre le paludisme :	5
3.2 Généralité sur les vaccins comme moyens de lutte contre le paludisme	16
3.3 Généralité sur les vaccins bloquants la transmission du paludisme	20
3.4 Justifications de la conception de l'étude : vaccination des enfants d'âge scolaire	21
3.5 Justifications de la conception de l'étude : famille et exigence d'une large couverture vaccinale.	21
3.6 Expériences précliniques antérieures avec Pfs230D1M-EPA / AS01	23
IV. METHODOLOGIE :	27
4.1 Lieu d'étude	27
4.2 Période d'étude :	28
4.3 Conception de l'étude	28
4.4 Randomisation :	30
4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :	30
4.6 Procédures d'étude	33
4.7 Electrocardiogramme	35
4.8 Diagnostic du paludisme	35
4.9. Evaluation de la tolérance	37
4.9 Collection et gestion de données :	44
4.10Comité d'examen institutionnel (IRB) et Comité d'éthique (CE)	44
4.11Plan d'analyse	45
V. RESULTATS :	46
VI. Discussions	80
Conclusion	84
Recommandations :	84
Référence :	85
Annexes	88

Liste des Tableaux

Tableau I : Evénements indésirables sollicités	40
Tableau II : Valeur de laboratoire normale chez les adultes.....	41
Tableau III: Hématologie	41
Tableau IV : Analyse d'urine	41
Tableau V: Valeur de référence en hématologie * chez les Enfants de 5-15 ans	42
Tableau VI: Valeurs de référence en biochimie *	42
Tableau VII: Définitions relative à la gravité de la notation EI.....	42
Tableau VIII: Répartition de la population d'étude en fonction du sexe et de l'âge	46
Tableau IX: Répartition de l'incidence des événements indésirables sollicités après chaque vaccination au cours du suivi prolongé.	48
Tableau X : Incidence des événements indésirables biologiques par bras de vaccination au cours du suivi prolongé.....	49
Tableau XI : Répartition de la fréquence des Effets indésirables Biologiques sollicités par cohorte et dans les 7 jours après chaque vaccination chez les 5 à 8 ans	50
Tableau XII : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans après chaque vaccination	51
Tableau XIII : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 19 ans et plus après chaque vaccination.	52
Tableau XIV : Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus	55
Tableau XV : Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans.....	56
Tableau XVI : Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.....	57
Tableau XVII : Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 19 ans et plus.....	58
Tableau XVIII : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans	59
Tableau XIX: Fréquences des effets indésirables non sollicités de la cohorte chez les 9 à 18 ans.....	60
Tableau XX : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus.....	61
Tableau XXI : Répartition des événements indésirables graves par vaccination.	62

Tableau XXII : Fréquence des effets indésirables sérieux par Groupe et Causalité et par Bras et le lien avec la vaccination.....	62
Tableau XXIII : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 5-8 ans.....	63
Tableau XXIV : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans.....	64
Tableau XXV : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 ans.....	65
Tableau XXVI : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants ≥ 19 ans.	66
Tableau XXVII: Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants de 5-8 ans.	67
Tableau XXVIII : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte après chaque vaccination chez les Bras 9-18 ans.	68
Tableau XXIX : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination dans le Bras 3e/3f (≥ 19 ans).....	69
Tableau XXX: Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 5-8 ans.	69
Tableau XXXI : Fréquences des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 9-18 ans	70
Tableau XXXII : Incidence des évènements indésirables sollicités par vaccination par bras de vaccination au cours du suivi.....	70
Tableau XXXIII : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection par tranches d'âge.....	71
Tableau XXXIV : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection en fonction de la sévérité au cours du suivi.....	72
Tableau XXXV : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et par la tranche d'âge au cours du suivi	73
Tableau XXXVI : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et en fonction de la sévérité de l'évènement indésirable au cours du suivi ..	74
Tableau XXXVII : Répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques par vaccination et en fonction de la tranche d'âge au cours du suivi.	75
Tableau XXXVIII : Résumé sur le paludisme et la parasitémie en fonction de la vaccination	76

Liste des figures

Figure 1: carte montrant l'emplacement de Donéguébougou et de Sirababougou dans la commune de SAFO au Mali.	28
Figure 3: Répartition de la population d'étude en fonction de l'ethnie	47
Figure 4 : Répartition de la population d'étude en fonction de résidence	47
Figure 5 : Fréquence des effets indésirables locaux par cohorte chez les 5 à 8 ans après chaque vaccination	53
Figure 6: Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.....	54
Figure 7 : Comparaison de l'incidence des anomalies systémiques par rapport à la vaccination 1	77
Figure 8 : Comparaison de l'incidence des anomalies biologiques en fonctions des vaccinations	78
Figure 9 : Comparaison de l'incidence des anomalies du site d'injection en fonctions des vaccinations	79

I. INTRODUCTION :

Le paludisme est une maladie potentiellement mortelle causée par des parasites transmis aux personnes par des piqûres de moustiques femelles de l'espèce Anophèles du genre plasmodium infectés. Le paludisme est évitable et on peut en guérir.

Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme est estimé à 241 millions en 2020 dans 85 pays d'endémie palustre, soit une hausse par rapport aux 227 millions de 2000.

La région Afrique de l'OMS représente à elle seule environ 95 % (soit 228 millions) des cas estimés en 2020.

Au niveau mondial, le nombre de décès dus au paludisme a baissé de façon régulière sur la période 2000-2019, passant de 896 000 en 2000 à 562 000 en 2015, puis 558 000 en 2019. En 2020, les décès ont augmenté de 12 % par rapport à 2019 pour atteindre 627 000 ; 68 % (47 000) des 69 000 décès supplémentaires sont liés à la perturbation des services durant la pandémie de COVID-19. (1)

Le nombre de personnes atteintes du paludisme au Mali ne faiblit pas. En 2020, ce sont plus de 2,6 millions de personnes qui ont été victimes de la maladie. Un chiffre qui interpelle chacun de nous à prendre des mesures.

Le Système local d'information sanitaire (SLIS) 2020 a enregistré 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1 708 décès. Les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes sont les couches les plus affectées.

Sur les 2, 666 266 cas de paludisme confirmés en 2020 au niveau des formations sanitaires, 98 % de cas simples ont été traités avec Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA) par voie orale. Les cas graves qui représentaient 99,10 % ont été traités par voie injectable a indique le directeur du PNLP. (2)

Des progrès significatifs de lutte contre le paludisme ont été réalisés grâce à des interventions telles que l'utilisation des moustiquaires imprégnées, les pulvérisations intra-domiciliaires, les médicaments antipaludéens et les outils de diagnostic.

Mais ces dernières années on constate une stagnation de la prévalence du paludisme dans le monde. Cette stagnation s'explique par une apparition de nouvelles difficultés dans la lutte contre le paludisme dont les principales sont :

La principale tient au manque de financement solide, prévisible et durable aux niveaux international et national, que viennent encore aggraver les difficultés rencontrées pour maintenir un engagement politique et assurer une collaboration régionale aux plus hauts niveaux. Le deuxième grand défi est d'ordre biologique : il s'agit de l'émergence de la résistance des parasites aux médicaments antipaludiques et de la résistance des moustiques

aux insecticides. Cette double menace pourrait fortement réduire l'efficacité des interventions de lutte antipaludique et saper les progrès récemment accomplis.

Pour faire face à ces menaces l'Organisation Mondiale de la Santé a élaboré une stratégie technique de lutte contre le paludisme en 2015.

La stratégie s'articule autour de trois piliers :

Pilier 1. Garantir l'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme.

Pilier 2. Accélérer les efforts vers l'élimination et vers l'obtention du statut exempt de paludisme.

Pilier 3. Faire de la surveillance du paludisme une intervention de base.

Cette stratégie a pour but à terme l'éradication du paludisme. La clé de l'éradication sera la capacité de briser le cycle de transmission du parasite du paludisme entre ses hôtes humains et les réservoirs moustiques.

Un vaccin avec la capacité d'empêcher la transmission du parasite qui cause le paludisme serait un outil essentiel pour atteindre l'objectif à long terme de l'éradication du paludisme (3). Les efforts de développement de vaccin antipaludique se sont concentrés essentiellement sur trois étapes du cycle biologique de *P. falciparum* notamment la phase hépatique (l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes), la phase érythrocytaire (l'invasion des hématies par les mérozoïtes) et les vaccins bloquant la transmission.

Le vaccin RTS, S/AS01 est à ce jour le candidat vaccin contre le paludisme le plus avancé et le premier à être évalué dans une étude de phase 3 à large échelle en Afrique. Le vaccin anti-paludisme RTS, S/AS01, qui cible le stade pré-érythrocytaire de *P. falciparum*, induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre la protéine circumsporozoïte présente à la surface des sporozoïtes et des schizontes au stade hépatique (4).

Une stratégie pour concevoir un vaccin interrompant la transmission du paludisme utilise des composants qui bloquent la transmission du paludisme aux moustiques, dont l'un des principaux candidats est le Pfs230. Pfs230, un antigène de surface des gamétocytes intracellulaires, ainsi que des gamètes et des zygotes extracellulaires au stade moustique de *Plasmodium falciparum*, est actuellement le principal candidat aux essais cliniques du vaccin bloquant la transmission du paludisme.

Les chercheurs du LMIV ont conjugué chimiquement Pfs230D1M à l'EPA, une protéine recombinante mutante et détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa*. L'EPA n'est un composant d'aucun vaccin autorisé, mais a été largement étudié en tant que composant des vaccins conjugués typhoïde et shigellose (5-7) et des études antérieures de phase 1 TBV de LMIV /

MRTC impliquant PFS25H, Pfs25M et Pfs230D1M, formulées avec du TBA fort induit par Alhydrogel ou AS01 chez les souris, les lapins et les singes Aotus.

Lorsqu'ils ont été formulés en AS01, les résultats d'un premier essai récent chez l'homme ont démontré que Pfs230-EPA induit une activité réduisant le risque de transmission et, chez une proportion significative des vaccinés, une activité sérique bloquant la transmission pouvant être mesurée pendant des mois. Toléré et sécuritaire chez les adultes, et nos récentes données sur l'histoire naturelle indiquent clairement que les enfants jouent un rôle disproportionné dans la transmission du paludisme.

Pour cette étude nous avons déterminé la sécurité et la tolérabilité de Pfs230D1M-EPA / AS01 surtout chez les sujets âgés de 5 ans et plus

II. OBJECTIFS :

2.1 Objectif général :

- Evaluer la sécurité et la Réactogénicité de l'administration de Pfs230D1M-EPA / AS01.

2.2 Objectifs Spécifiques :

- 1- Déterminer l'incidence et la gravité des EI sollicités, locaux, de laboratoires et systémiques survenant dans un délai de 7 jours ou 28 jours pour Eis non sollicités après chaque vaccination
- 2- Déterminer l'incidence des effets indésirables graves (SAEs) après chaque vaccination.
- 3- Comparer les effets indésirables par rapport à la vaccination1, 2 et 3
- 4- Déterminer l'incidence des évènements indésirables au cours du suivi prolongé
- 5- Déterminer la fréquence des relations de causalité des événements indésirables avec les produits de l'étude.

III. GENERALITES :

3.1 Généralités sur les moyens de lutte contre le paludisme :

Même si la mise en œuvre des interventions de base recommandées par l'OMS a été fortement intensifiée ces dernières décennies, les gains obtenus sont fragiles et inégalement distribués. Le bilan humain du paludisme, tout comme le risque qu'il continue de faire peser sur le monde, reste inacceptablement élevé. Dans de nombreux pays touchés, les troubles sociaux, les conflits et les catastrophes humanitaires sont des obstacles majeurs au progrès. La récente flambée de la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest, qui a frappé des pays où le paludisme est fortement endémique, a eu des effets dévastateurs sur la prestation des services de santé de base, y compris les capacités de lutte antipaludique. Les flambées de paludisme qui ont récemment éclaté dans des pays jusqu'alors exempts et la résurgence de la maladie dans d'autres qui étaient parvenus à fortement réduire les taux de morbidité et de mortalité ces 10 dernières années rappellent que la reprise et la résurgence sont des menaces constantes et qu'il faut être vigilant pour garantir que ces zones de transmission soient rapidement identifiées et maîtrisées. Compte tenu du lien entre la transmission du paludisme et le climat, les efforts de lutte antipaludique à long terme dépendront étroitement des changements climatiques au niveau mondial (8). Si rien n'est fait, on s'attend à ce que le changement climatique entraîne une augmentation de la charge du paludisme dans plusieurs régions où la maladie est endémique, en particulier les hauts plateaux tropicaux densément peuplés. Le développement économique croissant, l'urbanisation et la déforestation devraient également modifier la dynamique de la transmission tandis que, dans les zones à fort risque palustre, la croissance démographique prévue rendra plus nécessaire encore d'optimiser la couverture des interventions. Les interventions de lutte antipaludique ont un très bon rapport coût/efficacité et offrent un des meilleurs retours sur investissement en santé publique. Dans les pays d'endémie, les efforts visant à réduire et éliminer le paludisme sont de plus en plus considérés comme des investissements stratégiques à fort impact qui améliorent sensiblement la santé publique, aident à réduire la pauvreté, augmentent l'équité et contribuent au développement global. Le monde est arrivé à un moment décisif dans son combat contre le paludisme. Il est aujourd'hui possible, et urgent, d'accélérer les progrès en réduisant la morbidité et la mortalité dans tous les pays, en augmentant le nombre de pays, territoires et zones exempts de paludisme, et en recensant les approches de réduction de la transmission. Il est possible d'accélérer les progrès en étendant fortement les interventions existantes, en faisant de l'action contre le paludisme une priorité technique, financière et politique, et en maximisant l'élaboration et l'utilisation des nouveaux outils et solutions. Les efforts de

prévention et de lutte contre le paludisme contribuent au développement durable, dont ils tirent eux-mêmes profit. Les objectifs visant à réduire la charge de morbidité et à éliminer le paludisme sont étroitement liés à plusieurs des objectifs de développement durable envisagés pour l'après-2015. Les liens et facteurs suivants sont à cet égard bien connus : le paludisme contribue au cycle de la pauvreté, il se concentre dans les populations vulnérables et celles qui ont peu accès aux services de santé, et il a une incidence négative sur l'éducation en raison des journées d'absence scolaire et des conséquences cognitives de l'anémie chronique (8).

Plusieurs problèmes interdépendants contribuent à prolonger la lutte antipaludique et, dans certaines zones, à ralentir les efforts déployés. Le principal tient au manque de financement solide, prévisible et durable aux niveaux international et national, que viennent encore aggraver les difficultés rencontrées pour maintenir un engagement politique et assurer une collaboration régionale aux plus hauts niveaux. Le deuxième grand défi est d'ordre biologique : il s'agit de l'émergence de la résistance des parasites aux médicaments antipaludiques et de la résistance des moustiques aux insecticides. Cette double menace pourrait fortement réduire l'efficacité des interventions de lutte antipaludique et saper les progrès récemment accomplis. Les autres difficultés à surmonter pour accélérer les progrès sont de nature systémique et technique : mauvais fonctionnement des systèmes de santé (par exemple mauvaise gestion des chaînes d'approvisionnement et absence de réglementation du secteur de la santé privé dans de nombreux pays, permettant l'usage de médicaments antipaludiques ou d'outils de lutte anti vectorielle inefficaces) ; faiblesse des systèmes de surveillance, de suivi et d'évaluation, qui empêche de suivre correctement les lacunes de la couverture programmatique et l'évolution de la charge de morbidité ; manque de moyens techniques et de ressources humaines pour maintenir et intensifier les efforts ; risque disproportionné que fait peser le paludisme sur les populations difficiles à atteindre, y compris les groupes professionnels à haut risque, les migrants, les victimes de crises humanitaires, et les communautés rurales qui ont un accès limité aux services de santé ; et le manque d'outils adaptés pour diagnostiquer et traiter efficacement les infections dues à *P. vivax* et aux parasites à l'origine du paludisme autres que *P. falciparum*. Un autre problème important tient au fait que nombre de sujets infectés par des parasites du paludisme restent asymptomatiques ou ne sont pas diagnostiqués et sont donc invisibles pour le système de santé. De plus, dans certains contextes, une proportion importante des sujets présente une parasitémie dont la densité est si faible qu'elle ne peut être détectée avec les outils actuels de diagnostic de routine. Ces sujets contribuent involontairement au cycle de transmission du paludisme. Pour que les futures stratégies de lutte et d'élimination soient fructueuses, elles

devront tenir compte de ce vaste « réservoir de parasites infectieux ». On s'attend à ce que de nouveaux outils et approches soient élaborés et mis à disposition au cours des 10 prochaines années, ce qui devrait permettre de mieux détecter et cibler ces parasites et d'éliminer les plasmodies chez les porteurs asymptomatiques (8). A l'émergence de la résistance aux médicaments et aux insecticides vient s'ajouter d'autres problèmes biologiques auxquels doivent s'atteler les programmes nationaux de lutte antipaludique. Dans certaines régions, les outils de lutte anti vectorielle existants n'offrent pas de protection efficace contre la maladie en raison de la diversité des vecteurs du paludisme et des différences dans le comportement de ces derniers. Dans les pays où *P. falciparum* et *P. vivax* sont présents, la charge de morbidité imputable à *P. vivax* est plus difficile à réduire car le parasite passe par un stade hypnozoïte quiescent, intrahépatique, actuellement indétectable, qui est responsable de rechutes et contribue ainsi à la transmission de la maladie. De plus, l'infection humaine par des plasmodies zoonotiques telles que *P. knowlesi* pose de nouveaux problèmes pour la lutte contre le paludisme et son élimination. Cette Stratégie technique donne un cadre pour élaborer des programmes adaptés en vue d'accélérer les progrès vers l'élimination du paludisme. Ce cadre devrait être le socle des stratégies des programmes nationaux et locaux de lutte antipaludique. Il fixe pour les 15 prochaines années une trajectoire claire et ambitieuse que les pays d'endémie palustre et leurs partenaires mondiaux pourront suivre afin de combattre et d'éliminer le paludisme. Il met en exergue la nécessité d'instaurer une couverture universelle d'interventions antipaludiques de base pour toutes les populations à risque, et souligne combien il est important, si l'on veut engager des actions adaptées aux objectifs nationaux et locaux, de prendre les décisions sur la base de données de surveillance de grande qualité. La Stratégie recense les domaines où des solutions novatrices seront essentielles pour atteindre les buts qu'elle s'est fixés. Il donne une estimation des coûts de sa mise en œuvre et des coûts de recherche-développement associés à l'élaboration de nouveaux outils novateurs (8).

L'ensemble d'interventions de base recommandées par l'OMS pour prévenir l'infection et réduire la morbidité comprend la lutte anti vectorielle, la chimio prévention, les tests de diagnostic et le traitement. Ces éléments sont présentés de façon détaillée dans les paragraphes suivants.

3.1.1. Lutte antivectorielle :

Des politiques d'éradication des moustiques vecteurs de la pathologie sont également en place dans les régions les plus touchées. Outre la mise au point d'insecticides plus efficaces, les chercheurs souhaitent utiliser une approche originale pour lutter contre les moustiques

Anophèles. Il s'agirait de rendre les femelles moustiques infertiles par des manipulations génétiques. Une technique de prévention qui pourrait porter ses fruits dans les décennies à venir, non seulement contre le paludisme, mais également pour d'autres maladies transmises par le moustique.

En utilisant une technique moléculaire (l'interférence ARN) qui consiste à insérer un brin d'ARN dans les embryons de moustiques, les chercheurs ont provoqué la désactivation d'un gène essentiel pour le développement des testicules, annihilant ainsi la production de spermatozoïdes.

Non seulement cette manipulation génétique n'a pas altéré les autres fonctions physiologiques des moustiques mâles, mais les tests en laboratoires, décrits dans la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences*, ont en plus montré que les femelles réagissaient normalement à cette modification lors de la reproduction. Ce qui veut dire qu'une fois qu'elles se sont accouplées avec un mâle stérile, elles ne se rendent pas compte de la supercherie et ne se dirigent pas vers d'autres mâles.

Une technique de stérilisation des moustiques mâles par irradiation sera bientôt mise à l'essai dans le cadre des efforts mondiaux de lutte contre des maladies telles que le chikungunya, la dengue et la maladie à virus Zika.

La technique de l'insecte stérile (TIS) est une forme de contrôle des naissances d'insectes. Le processus consiste à élever de grandes quantités de moustiques mâles stérilisés dans des installations spécialisées, puis à les relâcher pour qu'ils s'accouplent avec des femelles dans la nature. Comme celles-ci ne donnent naissance à aucune progéniture, la population d'insectes diminue avec le temps (9).

Le Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) et l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), en partenariat avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), ont élaboré un document d'orientation pour les pays ayant exprimé le souhait de tester la technique de l'insecte stérile pour les moustiques du genre *Aedes* (9).

La lutte anti vectorielle est un volet essentiel pour la lutte contre le paludisme et son élimination. La capacité des vecteurs à transmettre les parasites ainsi que leur vulnérabilité à l'égard des mesures de lutte anti vectorielle varient selon l'espèce de moustique et sont influencées par les facteurs environnementaux locaux. La lutte anti vectorielle doit être menée sur la base des données épidémiologiques et entomologiques locales. Aujourd'hui, les deux interventions de base applicables à grande échelle sont les moustiquaires à imprégnation durable et les pulvérisations intra domiciliaires à effet rémanent (10). Les programmes

nationaux de lutte contre le paludisme doivent veiller à ce que toutes les personnes vivant dans des zones à haut risque palustre soient protégées moyennant la distribution de moustiquaires à imprégnation durable, leur utilisation, leur remplacement en temps opportun et, le cas échéant, moyennant des pulvérisations intra domiciliaires à effet rémanent. La deuxième intervention de base ne devrait pas être introduite pour compenser d'éventuelles insuffisances dans la mise en œuvre de la première. (11) Néanmoins, la pulvérisation peut être ajoutée dans certains cas afin d'empêcher l'apparition d'une résistance dans les zones où les moustiquaires sont d'usage courant, ou d'atténuer cette résistance, la décision étant prise à la lumière des données locales. Lorsque ces deux interventions sont réalisées ensemble, il faut utiliser pour l'une et l'autre des insecticides aux modes d'action différents. Des méthodes supplémentaires peuvent convenir dans certains cas, par exemple la gestion des gîtes larvaires lorsque les habitats aquatiques des moustiques sont peu nombreux, fixes et repérables (12). La planification, la mise en œuvre et le suivi de cette intervention nécessitent des compétences spécialisées qui font actuellement défaut dans la plupart des programmes de lutte contre le paludisme. Ces compétences doivent être acquises. Dans bien des cas, la transmission des parasites à l'origine du paludisme continue alors même que l'on a instauré une couverture universelle des moustiquaires ou de la pulvérisation (13). Pour que l'impact de ces interventions soit optimal, les programmes devraient s'assurer que les vecteurs sont exposés aux insecticides utilisés et y sont sensibles. Les moustiquaires à imprégnation durable et les pulvérisations intra domiciliaires à effet rémanent ciblent respectivement les moustiques endophages qui sévissent en fin de nuit et les moustiques endophiles. Il s'ensuit que les moustiques qui piquent en début de soirée ou qui sont exophages ou exophiles risquent d'échapper aux interventions les plus courantes, entraînant une transmission résiduelle du paludisme. La transmission peut continuer lorsque les sujets sont absents de leur domicile, ou ne s'abritent pas sous une moustiquaire, aux moments et dans les lieux où les vecteurs du paludisme préfèrent piquer. Pour maximiser l'impact des outils de lutte anti vectorielle actuels lorsqu'ils sont adaptés, les pays devraient en avoir un usage efficace et ne faire aucun compromis sur la qualité (c'est-à-dire s'en servir correctement et ne pas employer de produits ne satisfaisant pas aux normes).

Pour que la lutte anti vectorielle soit efficace, les systèmes de surveillance nationaux doivent englober la surveillance entomologique et le suivi de la couverture et de l'impact des interventions dans ce domaine. La lutte anti vectorielle doit reposer sur les données épidémiologiques et entomologiques locales, y compris concernant la résistance aux insecticides et le comportement des vecteurs. Les pays devraient collecter des données dans

tous les contextes, y compris dans les zones exemptes mais exposées à un risque de réapparition. La surveillance entomologique doit notamment consister à évaluer périodiquement les espèces de vecteurs présentes, leur abondance et leur saisonnalité, les moments et les lieux de piqure, les préférences en matière de repos et d'hôtes (comportement), la sensibilité aux insecticides et les mécanismes sous-jacents de résistance, afin de prévoir la vulnérabilité des vecteurs aux interventions. Il est également essentiel de suivre systématiquement la couverture et l'impact des interventions, l'état des moustiquaires à imprégnation durable, l'usage effectif des moustiquaires et leur utilité telle que perçue par les utilisateurs finaux, et l'effet résiduel des insecticides. Les données produites doivent éclairer les décisions concernant le calendrier des activités de pulvérisation, contribuer à l'élaboration des stratégies de remplacement des moustiquaires et orienter le développement et le déploiement des outils, y compris les activités de communication pour le changement de comportement.

Même si les principales interventions de base de lutte anti vectorielle restent efficaces dans la plupart des zones, la résistance physiologique croissante des moustiques aux insecticides et l'association de comportements vectoriels et humains qui alimente la poursuite de la transmission sont des problèmes majeurs qui appellent d'urgence une action coordonnée. Si rien n'est fait, la résistance aux insecticides pourrait entraîner de fortes hausses de l'incidence du paludisme et de la mortalité qui lui est imputable, avec des conséquences dévastatrices sur la santé publique. Tous les pays d'endémie palustre, y compris ceux où la résistance n'a pas encore été détectée, sont fermement invités à élaborer et à mettre en œuvre des plans pour le suivi et la gestion de la résistance aux insecticides (11). L'utilisation stratégique des outils actuels préserve leur efficacité. Les méthodes de lutte contre la résistance incluent l'utilisation d'insecticides aux modes d'action différents, ce qui suppose soit de changer périodiquement de produits entre les tournées de pulvérisation (rotations), soit de combiner plusieurs interventions. De nouveaux outils doivent être utilisés lorsque le comportement des vecteurs compromet l'efficacité des interventions de base. Le coût des produits de lutte anti vectorielle est un obstacle majeur à l'application des stratégies destinées à prévenir et à atténuer la résistance aux insecticides et à réduire la transmission résiduelle. Les pays devraient établir des prévisions plus fiables sur les besoins pour ces produits et favoriser les achats groupés. Ces mesures devraient renforcer la confiance des fabricants, contribué à stabiliser le marché, réduire les prix et encourager l'innovation.

3.1.2. Chimio-prévention :

La prévention est un élément très important dans la lutte contre la maladie.

Mieux vaut prévenir que guérir » : la prévention est en effet un élément très important dans la lutte contre la maladie un traitement préventif. Il varie selon les résistances développées par les parasites locaux. Cette thérapie médicamenteuse doit s'accompagner de mesures pour éviter les piqûres (moustiquaires...).

Parmi les précautions à prendre, il faut éviter de s'exposer aux insectes piqueurs et utiliser des barrières physiques et chimiques pour les éloigner. Les moustiques sont plus actifs entre le crépuscule et l'aube, ils se réfugient dans des endroits ombragés pendant le jour et se reproduisent dans les eaux stagnantes. La gestion des sources larvaires (LSM) est la gestion des plans d'eau - habitats larvaires potentiels pour les moustiques, dans un effort pour empêcher l'achèvement du développement des stades immatures. La modification de l'habitat ou de l'environnement est censée être permanente et comprend le drainage, le remplissage, le nivellement des terres et la modification des réservoirs d'eau. Essentiellement, les piscines naturelles, les poches et les étangs d'infiltration - des habitats appropriés pour les moustiques immatures - sont modifiés par le renforcement des berges, l'approfondissement des canaux ou le détournement de flux. Le remplissage des trous, des fosses et des étangs dans et autour des habitations humaines est une méthode plus simple de modification de l'habitat, mais nécessite une gestion plus fréquente. La manipulation de l'habitat, en revanche, est une activité récurrente plus associée à l'agriculture, comme dans la riziculture. La manipulation réduit ou supprime temporairement l'habitat des moustiques ou tue les stades immatures. Cela comprend la modification de la salinité des sites de reproduction (dessalement ou salinisation), le rinçage des cours d'eau et des plans d'eau, la régulation du niveau d'eau dans les réservoirs, ainsi que l'élimination de la végétation pour une exposition accrue au soleil (14).

Les barrières physiques consistent à :

Installer des moustiquaires sur les fenêtres et les portes de la maison et en camping, et les conserver en bon état.

Revêtir l'enfant de vêtements longs et amples qui lui couvrent les bras et les jambes, ainsi que d'un chapeau et de chaussures fermées (éviter les sandales).

LES RÉPULSIFS ET LES INSECTICIDES

Les répulsifs contribuent à empêcher les insectes hématophages de se poser et de piquer. Ils sont inactifs contre des insectes piqueurs comme les abeilles, les frelons, les guêpes et les fourmis. Les insecticides tuent la totalité des insectes et des tiques au contact ou peu après.

Les stratégies de traitement préventif sont des éléments clés de l'approche à plusieurs volets qui a été retenue pour réduire la charge de morbidité et la transmission. Il faut en étendre

largement la portée pour aider les pays à réduire la charge du paludisme. Cette intervention permet de supprimer les infections existantes et d'empêcher les conséquences de la parasitémie, dont la maladie et la mort. Les stratégies de traitement préventif varient selon l'intensité de la transmission et le niveau de résistance des parasites face aux médicaments antipaludiques dans une région donnée. Le traitement préventif que l'OMS recommande contre le paludisme comprend actuellement le traitement préventif intermittent chez la femme enceinte et chez le nourrisson, et la chimio prévention saisonnière chez les enfants de moins de 5 ans (15). Ces interventions sont recommandées dans les zones d'Afrique subsaharienne où la transmission est modérée à élever, tandis que la chimio prévention du paludisme saisonnier est préconisée uniquement dans les zones où la transmission saisonnière est élevée de la sous-région du Sahel. Les stratégies de traitement préventif ciblent actuellement le paludisme à *P. falciparum* et il faut en élaborer de nouvelles pour les autres types de paludisme humain.

3.1.3. Résistance aux molécules antipaludiques, Tests de diagnostic et traitement :

Le diagnostic et le traitement curatif.

Devant l'importance de cette pathologie dans certaines régions du globe et les différentes résistances développées par le Plasmodium aux traitements, de nombreuses études sont menées pour développer de nouvelles stratégies de prise en charge de la maladie.

Cent cas de paludisme à *Plasmodium falciparum* confirmé par lame admis à l'hôpital San Lazaro, Manille, Philippines ont été testés pour la résistance in vitro à la chloroquine, la quinine, l'amodiaquine et la méfloquine en utilisant la microtechnique. 59 des 100 isolats de parasites primaires ont produit des schizontes, contrairement aux 41 isolats restants. 51 des 59 isolats testés étaient résistants in vitro à la chloroquine et huit étaient sensibles. En revanche, trois des isolats primaires étaient résistants à la quinine, trois présentaient une résistance à l'amodiaquine et quatre étaient résistants à la méfloquine. 43 des souches jugées résistantes à la chloroquine in vitro étaient entièrement in vitro sensible à l'amodiaquine, à la quinine et à la méfloquine. Un isolat résistant à la chloroquine était également résistant à la quinine seule. Trois isolats résistants à la chloroquine étaient également résistants à l'amodiaquine. Trois autres présentaient une résistance croisée à la chloroquine et à la méfloquine. Un isolat unique s'est révélé résistant à la chloroquine, à la quinine et à la méfloquine et un autre était résistant à la chloroquine, à la quinine et à l'amodiaquine. Toutes les souches démontrant une résistance in vitro à l'amodiaquine, à la quinine ou à la méfloquine ont également montré une résistance in vitro à la chloroquine. Les parasites de 22

patients ont montré une résistance *in vivo* à la chloroquine. 86% étaient de type R1, 9% étaient R2 et 5% R3. Tous les 22 patients démontrant *in vivo* la résistance à la chloroquine ont montré une résistance *in vitro* (16).

Les résultats des tests de sensibilité de 60 isolats du parasite du paludisme humain *Plasmodium falciparum* de Thaïlande, et d'isolats isolés de cinq autres pays, à cinq médicaments : la chloroquine, la pyriméthamine, la quinine, la méfloquine et l'amodiaquine. Les isolats thaïlandais ont été obtenus auprès de patients dans trois régions différentes du pays (Chantaburi, Songkhla et Mae Sod), et ont d'abord été cultivés en culture par la technique de la bougie Trager-Jensen. Les échantillons ont ensuite été exposés à une gamme de concentrations des cinq médicaments, dans des puits de culture de microtest Falcon, pendant 72 heures, avec des changements quotidiens de milieu (avec ou sans ajout de solutions médicamenteuses). La présence ou l'absence de parasites a ensuite été déterminée par des observations au microscope sur des préparations à couche mince colorées au Giemsa. La plupart des isolats thaïlandais ont montré une concentration minimale inhibitrice (CMI) pour la chloroquine de 10^{-6} M ou plus, et ont été classés comme très résistants, même si un isolat cloné était aussi sensible à ce médicament qu'un isolat sensible à la chloroquine d'Afrique de l'Ouest. De même, la plupart des isolats thaïlandais ont montré une très haute résistance à la pyriméthamine (MIC 10^{-4} M à 10^{-6} M), mais quelques clones y étaient sensibles (MIC 10^{-9}). La sensibilité à la quinine a montré une certaine variation (la CMI variait entre 10^{-6} M et 10^{-8} M), et certains isolats ont été jugés incapables de répondre à une dose thérapeutiquement admissible de ce médicament. Peu de variation a été trouvée dans la réaction de l'un des isolats à la méfloquine ou à l'amodiaquine, et par la technique *in vitro* utilisée dans cette étude, il a été constaté que les isolats résistants à la chloroquine et sensibles à la chloroquine étaient également sensibles à l'amodiaquine. En général, l'enquête a montré l'existence d'une corrélation marquée entre le développement de la résistance aux médicaments de *Plasmodium falciparum* et la mesure dans laquelle un médicament donné avait été utilisé en Thaïlande (17).

Tous les cas suspects de paludisme doivent être confirmés au moyen de méthodes de détection des parasites telles que la microscopie de qualité garantie ou les tests de diagnostic rapide. Les services de santé du secteur public et du secteur privé devraient confirmer le diagnostic avant administration du traitement antipaludique. Chaque cas confirmé devrait faire l'objet d'un suivi et être enregistré dans le système de surveillance, le but étant d'orienter la planification des programmes. L'universalité des tests de diagnostic permettra de réduire la consommation excessive des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine

(le traitement de première intention contre le paludisme simple) et la pression médicamenteuse sur les parasites (18). La généralisation des tests de diagnostic mettra à disposition des données de surveillance précises, communiquées en temps opportun, fondées sur les cas confirmés plutôt que sur les cas suspects. En outre, elle améliorera l'identification et la prise en charge des nombreuses maladies fébriles non liées au paludisme qui y sont à tort assimilées simplement en raison de la présence de fièvre. Les efforts visant à étendre l'accès aux tests de diagnostic rapide ont pris du retard par rapport à ceux de prévention et de lutte anti vectorielle, mais, quoi qu'il en soit, le renforcement du diagnostic et du traitement contribuera à réduire la morbidité et la mortalité imputables au paludisme, dans tous les contextes. L'OMS reconnaît que, pour dépister et traiter radicalement le paludisme à *P. vivax* de manière sûre et efficace, deux diagnostics sont actuellement nécessaires : le premier pour détecter la présence des parasites de *P. vivax* et le second pour déterminer un éventuel déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Un accès universel aux médicaments antipaludiques recommandés par l'OMS est indispensable dans tous les contextes pour empêcher que le paludisme simple d'évoluer vers une forme grave voire mortelle. Après confirmation du diagnostic, chaque patient présentant un paludisme simple à *P. falciparum* devrait être traité par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine de qualité garantie. Là où *P. vivax* est sensible à la chloroquine, les cas prouvés de paludisme simple non *P. falciparum* doivent être traités soit par une combinaison à base d'artémisinine dont l'efficacité est établie dans la région, soit par la chloroquine. En plus de la combinaison à base d'artémisinine ou de chloroquine, une cure de primaquine de 14 jours devrait être administrée à tous les adultes (sauf les femmes enceintes) et les enfants qui présentent un paludisme à *P. vivax* ou à *P. ovale* et n'ont pas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, en prévention de la rechute. Tous les cas graves de paludisme à *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. knowlesi* devraient recevoir un traitement parentéral à l'artésunate ou à l'artéméther, suivi d'un traitement oral complet par une combinaison à base d'artémisinine. Le paludisme grave appelle une prise en charge médicale d'urgence et l'OMS a diffusé aux pays des recommandations détaillées à ce sujet (19). Les programmes de lutte contre le paludisme devraient élaborer des directives thérapeutiques détaillées qui tiennent compte des caractéristiques locales de la résistance aux médicaments antipaludiques et des moyens à disposition des services de santé. Les pays devraient choisir des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine recommandées par l'OMS et présentant une efficacité supérieure à 95 % prouvée par le suivi de l'efficacité thérapeutique sur les sites locaux. Les associations en dose fixe (combinant deux principes actifs différents en un seul comprimé)

sont fortement recommandées, car elles facilitent l'observance et réduisent le risque de mauvais usage qui existe lorsque plusieurs comprimés sont présentés ensemble sous plaquette thermoformée. La monothérapie à base d'artémisinine par voie orale ne devrait jamais servir au traitement du paludisme simple, car elle peut favoriser le développement d'une résistance à l'artémisinine.

Le renforcement de la pharmacovigilance et de la surveillance de l'efficacité des médicaments antipaludiques sont des éléments indispensables pour détecter les manifestations indésirables inattendues et les pertes d'efficacité et pouvoir ainsi choisir les combinaisons les plus adaptées dans les politiques thérapeutiques nationales. Les pays devraient contrôler tous les deux ans l'efficacité des traitements de première intention contre le paludisme à *falciparum* et à *vivax* au moyen du protocole standard de l'OMS pour les études d'efficacité thérapeutique (20). La politique de traitement antipaludique nationale devrait être revue rapidement si le taux d'échec thérapeutique dépasse 10 %.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine sont pour l'instant toujours très efficaces, pour autant que les médicaments partenaires qu'elles contiennent le soient aussi. La prudence s'impose néanmoins, car l'émergence de la résistance à l'artémisinine augmente le risque de résistance aux autres médicaments de la combinaison.

Le maintien de l'efficacité des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine et la mise au point de nouvelles combinaisons doivent être au premier rang des priorités des pays d'endémie palustre comme la communauté mondiale engagée dans la lutte contre le paludisme (21). Dans les pays et zones où l'artémisinine et les combinaisons thérapeutiques qui en conservent leur pleine efficacité, il faut favoriser le bon usage des médicaments en veillant tout particulièrement à généraliser le recours aux tests de diagnostic et aux traitements de qualité garantie, et à étendre la portée de toutes les interventions antipaludiques de base, y compris la lutte anti vectorielle, afin de réduire le risque d'émergence de la résistance. Les pays où il y a une résistance à l'artémisinine sont fermement invités à intensifier la lutte antipaludique afin de réduire la charge de la maladie et de retarder ou d'empêcher la propagation de la résistance. Dans les zones où la transmission est faible, mais où une résistance à l'artémisinine est observée, les pays devraient viser l'élimination rapide du paludisme à *P. falciparum*.

Tous les pays d'endémie palustre doivent veiller au retrait de tous les médicaments antipaludiques inappropriés du marché privé. Les autorités de réglementation nationales sont instamment invitées à prendre des dispositions contre la production, l'autorisation de mise sur le marché, l'exportation, l'importation et l'usage des monothérapies à base d'artémisinine par

voie orale. Les pays doivent également prendre des mesures résolues, y compris en faveur de la surveillance, de la réglementation et d'un suivi rigoureux, en vue de retirer les médicaments antipaludiques inefficaces des établissements de santé et des pharmacies et d'empêcher notamment leur diffusion par les dispensateurs du secteur non structuré. Ces efforts joueront un rôle déterminant pour préserver l'efficacité des combinaisons à base d'artémisinine et contribueront largement à accélérer les progrès vers l'élimination.

3.2 Généralité sur les vaccins comme moyens de lutte contre le paludisme

L'une des voies les plus suivies est la mise au point d'un vaccin contre le parasite. Certains sont déjà à l'essai dans la population, mais leur efficacité semble pour le moment limitée et leur élaboration nécessitera encore des ajustements. Le développement du vaccin antipaludique est entré dans une nouvelle ère en 2015 lorsque le candidat RTS, S a été évalué favorablement par l'Agence européenne des médicaments, puis introduit dans des programmes pilotes nationaux de mise en œuvre, marquant ainsi le premier vaccin antiparasitaire humain à passer l'examen réglementaire. Depuis les premiers essais publiés en 1997, RTS, S a été évalué dans une série d'essais cliniques aboutissant à des tests de phase 3, tout en testant d'autres candidats pré-érythrocytaires (qui ciblent les parasites au stade des sporozoïtes ou du foie), en particulier des vaccins anti-sporozoïtes entiers, a également augmenté. L'intérêt pour les candidats au stade sanguin (qui limitent la croissance des parasites au stade sanguin) a diminué après des résultats d'efficacité humaine décevants, bien que de nouveaux objectifs et concepts au stade sanguin puissent relancer l'activité dans ce domaine. Durant la dernière décennie, les tests de vaccins bloquant la transmission (qui tuent les parasites au stade sexuel chez les moustiques) ont avancé aux essais sur le terrain et la première génération de vaccins contre le paludisme placentaire (qui éliminent les parasites séquestrant le placenta) est entrée dans la clinique. La découverte de nouveaux antigènes, les anticorps monoclonaux humains, la vaccinologie structurale et les plates-formes améliorées promettent d'étendre le RTS, S et d'améliorer les vaccins candidats existants.

Le vaccin antipaludique RTS, S / AS01E (nom de marque MosquirixTM) a reçu un avis favorable de l'Agence européenne des médicaments (EMA) en 2015 après examen de son innocuité et de son efficacité pour réduire les épisodes cliniques de paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les jeunes enfants africains. Il s'agissait d'une étape importante dans le développement de vaccins, car le premier vaccin antiparasitaire humain a passé le plus haut niveau d'examen réglementaire (appelé niveau de maturité 4 des autorités répertoriées par l'OMS (WLA ML4)) (22). Les programmes pilotes de mise en œuvre RTS, S / AS01E demandés par l'OMS ont été lancés en 2019 pour évaluer la sécurité et les avantages pendant

l'accouchement par le biais de mécanismes de santé publique standard. Parallèlement, le développement clinique d'un nouveau candidat vaccin contre le paludisme s'est poursuivi à un rythme soutenu.

Les progrès avec RTS, S représentent une étape historique, mais son efficacité partielle laisse place à l'amélioration. Le RTS, S est administré aux enfants en fonction de leur âge, afin de coïncider avec d'autres vaccinations PEV de routine. La période de pic des niveaux d'anticorps induits par le vaccin (et de protection maximale présumée) ne coïncide souvent pas avec la saison de transmission du parasite du paludisme. Un essai en cours en Afrique de l'Ouest utilise le RTS, S pour la vaccination saisonnière avec des doses de rappel annuelles programmées pour maximiser les réponses en anticorps pendant la saison de transmission maximale du parasite du paludisme. D'autres essais sur le terrain examinent des schémas posologiques fractionnés qui délivrent 1 / 5ème de la dose complète pour la dernière administration de vaccin, une stratégie qui a augmenté l'efficacité contre les CHMI homologues ainsi que l'hypermutation et l'avidité somatiques des anticorps chez les sujets adultes naïfs de paludisme (23).

Certains nouveaux candidats vaccins cherchent à améliorer l'efficacité du RTS, S / AS01E pour prévenir le paludisme clinique chez les enfants africains, tandis que d'autres candidats à la clinique poursuivront différentes indications telles que la protection des femmes enceintes contre le paludisme ou l'interruption du cycle de transmission et contribuent ainsi à l'élimination régionale du paludisme en bloquant l'infection à *P. falciparum* ou la transmission aux moustiques.

Au cours des 20 dernières années, le taux de nouveaux essais de vaccins antipaludiques enregistrés sur ClinicalTrials.gov, un lieu majeur d'enregistrement des essais cliniques lancés en 2000 (24), est resté stable à ~ 10 essais chaque année . Cependant, les enregistrements d'essais reflètent des priorités changeantes au fil du temps: les études RTS, S ont maintenu un rythme constant tout au long, bien qu'avec des échantillons de plus grande taille, tandis que les essais évaluant les vaccins antipaludiques entiers (WSV) pour leur innocuité et leur efficacité pour réduire *P.falciparum* les épisodes d'infection ont augmenté en fréquence au cours de la dernière décennie, tout comme les vaccins bloquant la transmission (TBV) qui ciblent les stades sexuels des parasites pour prévenir la transmission du parasite aux moustiques. En outre, les premiers candidats vaccins pour protéger les femmes du paludisme placentaire sont entrés dans la clinique au cours des 5 dernières années, et des essais de vaccins sanguins (BSV) (qui ciblent les mérozoïtes sanguins, avec le potentiel de contrôler la multiplication du stade sanguin, ou avortement pendant la phase sanguine) a diminué en

fréquence de 2001–2010 à 2011–2020. L'intérêt s'est accru pour l'utilisation de vaccins pour l'élimination du paludisme, ou d'un soi-disant vaccin pour interrompre la transmission du paludisme (VIMT), qui pourrait inclure des antigènes exprimés au cours du développement pré-érythrocytaire, au stade sanguin et / ou au stade sexuel du moustique afin de réduire ou arrêter la propagation des parasites dans la communauté (25). Les essais de vaccins contre *P. vivax* ont été enregistrés sporadiquement, reflétant le manque de ressources consacrées à cette maladie négligée qui touche des millions de personnes chaque année. Notamment, certains candidats prometteurs de *P. vivax* ont induit une activité fonctionnelle dans les essais de phase 1.

Autant de pistes intéressantes suivies par les chercheurs dans la lutte contre cette pathologie. L'injection d'un vaccin va déclencher une réponse immunitaire dite « primaire », car l'antigène à la surface de la cellule pathogène va être reconnu par les récepteurs des cellules du système immunitaire : les lymphocytes. Grâce à cette reconnaissance, des lymphocytes mémoires vont être produits par l'organisme, ce qui permettra en cas d'une réelle infection, une réaction immunitaire secondaire beaucoup plus rapide et de plus forte amplitude.

Le vaccin peut être préventif, c'est-à-dire qu'un individu se fait vacciner sans être infecté ou thérapeutique, quand l'individu est déjà contaminé.

D'un point de vue historique, c'est au V^e siècle av. J.-C. que l'on décrit pour la première fois un phénomène d'immunité, lors d'une épidémie de peste à Athènes. Les personnes y échappant acquièrent une immunité les protégeant des épidémies ultérieures. Au XV^e siècle apr. J.-C., la technique de variolisation est utilisée en Chine pour se protéger de la variole. Elle consistait à tremper une plume dans le pus d'une pustule d'une personne infectée et de l'introduire dans une scarification d'une personne saine pour l'immuniser. Au XIX^e siècle, Louis Pasteur a créé un vaccin thérapeutique contre la rage.

Les progrès réalisés à travers le monde dans la lutte contre le paludisme sont significatifs. Le maintien de ces efforts, conduisant à l'élargissement de la mise à disposition des moyens préventifs, devrait encore réduire significativement les chiffres liés à la maladie.

Malgré tout cela, seule la mise à disposition d'un vaccin protecteur à plus de 80% permettra d'envisager la complète éradication du paludisme. En pratique, un tel développement est rendu difficile par la complexité du cycle de vie du parasite et les multiples visages qu'il adopte au cours de celui-ci. Par ailleurs, les essais conduits jusqu'à présent montrent l'extrême adaptabilité du parasite et sa capacité à développer des mécanismes d'échappement aux défenses immunitaires induites par les vaccins expérimentaux. Enfin, l'existence de formes dormantes pour certaines espèces de *Plasmodium* complique encore la mise au point

d'un vaccin : difficile de dire s'il sera possible de l'atteindre au cœur des cellules du foie. Malgré toutes ces difficultés, les recherches ne faiblissent pas. Une centaine de pistes sont aujourd'hui suivies, qui diffèrent selon la phase du cycle parasitaire ciblée : certaines cherchent à empêcher le parasite de pénétrer dans les cellules du foie, d'autres dans les globules rouges, d'autres encore cherchent à limiter la transmission du parasite au moustique. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 (RTS,S) chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte. La recommandation est fondée sur les résultats d'un programme pilote en cours au Ghana, au Kenya et au Malawi qui a permis d'atteindre plus de 800 000 enfants depuis 2019 (26). Les vaccins seraient le complément idéal à l'arsenal existant d'outils antipaludiques. Cependant, le paludisme est causé par des parasites, et les parasites sont beaucoup plus complexes en termes de biologie que les virus et bactéries pour lesquels nous avons des vaccins, passant par de multiples stades de développement chez l'hôte humain, chaque stade exprimant des centaines d'antigènes uniques. Cette complexité rend plus difficile le développement d'un vaccin contre les parasites que pour les virus et les bactéries, car une réponse immunitaire ciblant un stade peut ne pas offrir de protection contre un stade ultérieur, car différents antigènes sont les cibles de l'immunité protectrice à différents stades. En outre, selon le stade du cycle de vie et selon que le parasite est extracellulaire ou intracellulaire, des réponses immunitaires anticorps et / ou cellulaires assurent une protection. Il n'est donc pas surprenant qu'il n'y ait pas de vaccin sur le marché pour la prévention du paludisme ou de toute infection parasitaire humaine. En fait, il n'existe aucun vaccin contre une maladie ayant cette gamme de cibles et de réponses immunitaires (27).

Un enjeu actuel est le développement d'un vaccin antipaludique puisque le paludisme est actuellement l'une des maladies causant le plus de décès au monde. Ce modèle est actuellement étudié puisque les expériences précédentes ont montré que les ébauches de vaccins entraînaient une augmentation de la virulence (28). L'évolution de la virulence dans le cas du paludisme est plutôt semblable à celle de la maladie de Marek, étant donné que les pathogènes encore plus virulents sont favorisés et ainsi très adaptés à l'hôte. La conséquence de cette évolution est observable en termes de plus de transmission du parasite au sein de l'hôte vacciné ou non vacciné, menant ainsi à des individus encore plus contaminés, voire un degré de guérison réduit. (29)

Le développement du vaccin contre le paludisme se focalise sur trois étapes de la vie du pathogène : stades sporozoïtes qui pénètrent dans les cellules du foie , stades mérozoïtes

infectant les globules rouges et stades gamétocytes, gamètes ainsi qu'oocystes (30). L'utilisation de vaccins anti-infection et anti-transmission réduit la virulence et par conséquent la prévalence du paludisme c'est-à-dire le nombre de personnes malades dans la population. En revanche, les vaccins anti-croissance et anti-toxine n'ont pratiquement aucun effet sur la prévalence et empêche l'évolution vers de fortes virulences. Quant au vaccin combiné (vaccin anti-infectieux et anti-transmission), il reste le plus efficace. Cependant, le pathogène responsable de la maladie est très polymorphe rendant la création d'un vaccin efficace à long terme compliquée (30).

3.3 Généralité sur les vaccins bloquant la transmission du paludisme

Le but de ce type de vaccin est de diminuer la transmission du pathogène dans la population (30); Ce vaccin n'empêche pas l'individu vacciné d'être infecté mais diminue le risque de transmission à autrui. De cette manière, les vaccins anti-transmission diminuent la virulence du pathogène lorsqu'il infecte des hôtes vaccinés : moins de pathogènes seront transmis à d'autres organismes et si le vaccin anti-transmission est très efficace, cela peut conduire à la disparition du pathogène au sein de la population si celui-ci ne peut plus infecter d'hôte. Cependant, agir sur une étape du cycle d'un pathogène se répercute sur les autres étapes (30). Dans ce cas-là, pour pallier la diminution du taux de transmission, le pathogène va évoluer vers un taux de croissance plus rapide (31). Du point de vue du pathogène, un défaut de transmission peut être dû au fait que le pathogène soit éliminé trop tôt par le système immunitaire, ce qui impacte sa transmission. Il a donc tout intérêt à croître plus vite pour être transmis en plus grande quantité avant d'être éliminé. Par conséquent, plus le vaccin bloque la transmission du pathogène, plus le pathogène évoluera dans le sens d'une croissance rapide. De plus, ce type de vaccin conduit également à une augmentation de la virulence par rapport aux hôtes qui n'ont pas été vaccinés (32). En effet, nous avons vu précédemment que les vaccins anti-transmission ne protègent pas de l'infection en elle-même. Une fois que l'hôte vacciné est infecté, le pathogène peut évoluer dans l'organisme, en augmentant son taux de croissance comme expliqué ci-dessus. Ces changements peuvent conduire à une augmentation des effets du pathogène sur son hôte et par conséquent cela augmente sa virulence.

Dans la population actuelle, il existe des individus vaccinés et d'autres non vaccinés. Si le pathogène évolue au sein d'un individu vacciné, celui-ci peut devenir plus virulent. Le vaccin ne bloquant pas à 100 % la transmission, il est possible que le pathogène arrive à infecter un hôte non vacciné. Par conséquent, les effets du pathogène pourraient être plus forts chez cet hôte non vacciné et le risque de mortalité plus élevé. Cependant, si l'hôte meurt, le pathogène

ne peut plus être transmis. En résumé, plus le nombre de personnes vaccinées dans la population est élevé, plus le taux de transmission diminue mais le pathogène risque d'augmenter son taux de croissance et sa virulence (32).

3.4 Justifications de la conception de l'étude : vaccination des enfants d'âge scolaire

L'infectivité et l'exposition aux moustiques sont les principaux déterminants de la contribution d'un individu à la transmission du paludisme. Les écoliers constituent en général le groupe d'âge le plus contagieux, représentent environ 35% de la population et sont plus souvent piqués par des moustiques que les tout-petits. Une étude récente réalisée au Burkina Faso et au Kenya confirme qu'après avoir pris en compte l'infectiosité de base (mesurée par des tests de gorgement de moustiques), l'exposition réelle des moustiques (en utilisant le typage moléculaire des repas de sang) et la démographie, la contribution des écoliers à la transmission est comparable à celle des adultes (33). En particulier, dans cette étude, les auteurs ont estimé qu'entre 40 et 75% des infections par les moustiques provenaient d'écoliers.

Dans nos études sur des enfants maliens recevant des CPS mensuelles, nous avons observé que 58% des enfants développaient une parasitémie patente basée sur des frottis sanguins effectués au moment des traitements par CPS mensuelles.

3.5 Justifications de la conception de l'étude : famille et exigence d'une large couverture vaccinale.

Nous avons pensé que les essais cliniques avec les TBV devraient vacciner les individus en groupes (ou « grappes ») afin d'interrompre la transmission du paludisme et de démontrer leur efficacité (c'est-à-dire leur efficacité pour réduire l'incidence du paludisme dans le groupe vacciné). Vacciner au niveau familial pouvait être suffisant pour obtenir l'effet souhaité, car l'infection par le paludisme peut se développer au niveau de la famille. Le mécanisme hypothétique du regroupement des infections familiales concerne l'activité des moustiques Anophèles femelles qui, après s'être gorgés de sang et avoir ensuite pondu dans le site de reproduction le plus proche (source d'eau), retournent dans la même maison ou dans les maisons voisines, en particulier lorsque des sites de reproduction se trouvent à proximité. Le regroupement d'infections est également à la base de la stratégie largement utilisée de détection des cas, qui consiste à tester et à traiter les personnes vivant dans le même ménage ou dans des ménages voisins de cas cliniques à détection passive. L'efficacité de cette stratégie d'identification des infections corrobore l'idée selon laquelle l'infection dans un ménage dépend principalement du statut infectieux de ses membres (34).

Les éléments suivants démontrent qu'une unité de transmission du paludisme correspond à un ménage ou à la plupart des ménages voisins :

- Il y a un regroupement des infections paludéennes dans les ménages individuels (35).
- Les moustiques anophèles se dispersent généralement à moins de 2 km (36).
- Une variation au niveau des ménages dans les taux d'infection par les sporozoïtes a été observée, indépendamment du nombre de moustiques (37).
- Il y a des rapports du paludisme à non-*P. falciparum* se concentre dans les zones de transmission de *P. falciparum* (38).
- Les modèles mathématiques prenant en compte la ponte des moustiques suggèrent que la distribution des sites de reproduction est un facteur déterminant de la localité de transmission (39).

Premièrement, les personnes vivant dans des ménages avec des cas détectés passivement sont plus susceptibles d'être infectées, par rapport aux ménages témoins n'ayant pas de cas (35). Il est à noter que le rapport de probabilité d'infection est augmenté dans les ménages où vivent les cas par rapport aux ménages voisins, mais également dans une moindre mesure dans les ménages voisins par rapport aux ménages choisis au hasard. Cette tendance suggère que la concentration des infections au niveau des ménages est due à une gamme limitée de transmission pour chaque moustique, et non à d'autres facteurs qui n'expliqueraient pas l'association plus faible dans les ménages voisins, tels que de multiples épisodes gorgements interrompus provenant du même moustique ou de la même maladie génétique de l'hôte.

Des analyses micro-épidémiologiques effectuées sur la côte Kényane confirmaient cette tendance et des grappes à un seul ménage ont été identifiées dans cette région (40).

Les analyses publiées sur les données longitudinales du Mali, qui étaient pertinentes pour notre essai proposé, montraient la présence de grappes de transmission d'un seul ménage qui avaient duré plusieurs mois, soulignant en outre une étroite étendue de la transmission pour les moustiques individuels (38). Lors de l'analyse en fonction de la saison, des grappes avaient été observées au sein de chaque famille ou de quelques familles adjacentes (ménages) à la saison des pluies, tandis que le regroupement s'étendait sur un plus grand nombre de familles après les pluies ou pendant la saison sèche. Ceci était cohérent avec le fait que les moustiques restent dans des sites individuels pendant les pluies lorsque les sites de ponte / reproduction étaient relativement omniprésents, puis avec la dispersion des moustiques après la fin des pluies lorsque les sites de reproduction deviennent plus clairsemés

Le rôle important que jouent les enfants dans la transmission du paludisme, tel que décrit précédemment, associé à la preuve que la transmission est locale, suggère que pour chaque

unité de transmission du paludisme, qui correspond aux différentes familles, l'inclusion des enfants âgés de 5 ans et plus dans les essais d'intervention bloquant la transmission, l'incidence des infections à paludisme affectera l'ensemble des personnes résidant dans l'enceinte familiale, y compris les jeunes enfants non vaccinés ainsi que les enfants et les adultes vaccinés

3.6 Expériences précliniques et cliniques antérieures avec Pfs230D1M-EPA / AS01

Dans des études précliniques évaluant Pfs230D1M-EPA formulé avec un adjuvant AS01 chez le lapin à des intervalles de deux semaines sur une période d'étude de 43 jours, il a été déterminé que le vaccin était sans danger, avec une réactogénicité attendue bénigne et transitoire au site d'injection et de légères modifications transitoires des paramètres de laboratoire clinique compatibles avec la stimulation immunitaire après la vaccination.

Une étude de phase 1 à doses croissantes évaluant l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et l'activité fonctionnelle de Pfs230D1M-EPA avec adjuvant avec Alhydrogel a été menée en 2014-2017 aux États-Unis et à Bancoumana au Mali. Un autre candidat au TBV, Pfs25M-EPA / Alhydrogel, a également été évalué en tant que vaccin autonome et co-administré avec Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel.

Aux États-Unis et au Mali, avec l'augmentation de la dose de sécurité du Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel, les vaccinations à doses croissantes ont été bien tolérées, avec une réactogénicité locale et systémique minimale. La majorité des EI signalés étaient légers (grade 1) ou modérés (grade 2). Globalement, la réactogénicité locale rapportée par la vaccination et la dose semble augmenter en fréquence et en durée des symptômes avec l'augmentation de la dose d'antigène de Pfs230, mais pas avec les vaccinations ultérieures. Des symptômes systémiques sollicités ont été signalés dans tous les groupes de traitement et leur fréquence, leur gravité et leur durée n'ont pas augmenté avec l'augmentation de la dose d'antigène. Différentes anomalies de laboratoire, la majorité étant de grade 1, ont été notées dans les bras de dosage. Comparé à un vaccin de contrôle au Mali, Pfs230 semblait présenter une augmentation des valeurs de laboratoire anormales, bien qu'un seul ait été considéré lié à la vaccination par Pfs230. Au Mali, un seul participant vacciné par Pfs230 a signalé une gastro-entérite de grade 3, associée à des anomalies de laboratoire de grade 4 (leucocytose, augmentation de la créatinine dans le sang), toutes considérées comme étant improbables liées à la vaccination et toutes résolues peu après la résolution des symptômes de la gastro-entérite. Hormis celui mentionné ci-dessus, il n'y a pas eu d'EI de grade 3 ou grade. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les bras vaccinés avec Pfs230.

Une analyse de l'innocuité de la dose élevée (40 µg) de Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel a montré que de nombreux effets indésirables signalés étaient bénins (Grade 1; 708/1431; 49%), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au point d'injection, les céphalées, le paludisme, neutropénie, rhinopharyngite et rhinite. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la réactogénicité au site d'injection (douleur, induration, prurit et œdème), la leucopénie, la neutropénie et les céphalées, tous de grade 1 ou 2. La plupart des effets indésirables rapportés étaient des douleurs au point d'injection, dont la fréquence n'a pas augmenté avec la vaccination ultérieure. Globalement, en comparaison avec les groupes comparateur, les vaccinés Pfs230D1M, seuls ou en combinaison, ont signalé davantage d'EI apparentés, la majorité d'entre eux était une réactogénicité locale de grade 1 ou 2. Au cours de la période d'étude, trois événements indésirables graves ont été rapportés dans les bras recevant la dose élevée; Pfs230D1M: une morsure de serpent; Pfs230D1M: abcès péri amygdalien; Pfs25M + Pfs230D1M: accident vasculaire cérébral ayant entraîné la mort - tous ont été déterminés comme étant sans rapport avec la vaccination. Tous ces participants ont terminé les quatre vaccinations. Aucun participant n'a été retiré de la participation à l'étude en raison d'un événement indésirable lié, quelle que soit sa gravité. L'accident vasculaire cérébral qui a entraîné le décès était une femme en bonne santé de 51 ans inscrite à un essai mené entre 2014 et 2016 qui avait développé les symptômes d'un accident vasculaire cérébral environ une semaine après avoir reçu son quatrième et dernier vaccin de l'étude. Elle est décédée le lendemain de l'accident vasculaire cérébral. Cet événement grave a été examiné par le sponsor, l'IRB, le FMPOS EC, le DSMB et la FDA et a été déterminé sans rapport avec le vaccin qu'elle a reçu.

Comme mentionné ci-dessus, le protocole n° 15-I-0044 a également évalué l'utilisation de Pfs230D1M-EPA en association (co-administration sur des sites distincts) avec Pfs25M-EPA à deux schémas posologiques différents : Pfs25M 16 µg + Pfs230D1M 15 µg et Pfs25M 47 µg + Pfs230D1M 40 µg. En général, davantage d'EI ont été signalés dans l'ensemble, compte tenu de l'augmentation du nombre de réactions de réactogénicité locale pour chaque vaccination reçue (2 contre 1). Dans l'ensemble, la réactogénicité locale rapportée par la vaccination et la dose semble augmenter dans la fréquence de notification au fur et à mesure que le nombre de doses augmente et est plus susceptible d'être attribuée à Pfs230 qu'à Pfs25, mais pas de manière significative. Cependant, avec l'augmentation de la dose d'antigène, la durée et la gravité des symptômes sont demeurées inchangées. Des symptômes systémiques sollicités ont été signalés dans tous les groupes de traitement et leur fréquence, leur gravité et leur durée n'ont pas augmenté avec l'augmentation de la dose d'antigène.

Globalement, il n'y a pas eu de différence significative dans la réactogénicité locale ou systémique sollicitée ni dans les anomalies de laboratoire entre Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel seul, Pfs25M EPA / Alhydrogel seul et la co-administration de Pfs25M-EPA / Alhydrogel et de Pfs230D1M EPA / Alhydrogel. En conclusion, chez les adultes naïfs et exposés au paludisme, Pfs25M-EPA / Alhydrogel administré seul, Pfs230D1M EPA / Alhydrogel administré seul ou la co-administration de Pfs25M-EPA / Alhydrogel et de Pfs230D1M EPA / Alhydrogel est sans danger et tolérable.

RTS, S / AS01E est le vaccin expérimental le plus étudié chez les nourrissons et les enfants utilisant le système adjuvant AS01. Après une évaluation initiale du développement, de l'innocuité, de l'immunogénicité et de l'efficacité protectrice chez les adultes aux États-Unis, en Europe et en Afrique, RTS, S a été soumis à huit essais cliniques de phase 1/2 et trois de phase 3, chez des participants âgés d'au moins cinq mois et de quatre phases 1/2 et deux de phase 3 des études cliniques chez des nourrissons de moins de 5 mois d'âge ont été complétées.

Dans ces études, l'adjuvant AS01 s'est révélé plus immunogène que l'adjuvant AS02 utilisé dans les études initiales et RTS, S a continué d'être bien toléré et efficace dans les groupes plus jeunes (41)-(42). Comme indiqué précédemment, ces études ont abouti à une étude de phase 3 à grande échelle avec le produit final Mosquirix™ (RTS, 25 µg / AS01E) évalué chez plus de 15 000 enfants répartis sur 11 sites dans sept pays. (43) Dans l'ensemble, le profil d'innocuité du vaccin était acceptable, même lorsqu'il était administré à de jeunes enfants et à des nourrissons et en co-administration avec les vaccins de routine du Programme élargi de vaccination (PEV). A la suite des grandes études de phase 3, des déséquilibres ont été observés chez les vaccinés par rapport aux témoins, qui font maintenant l'objet d'une étude plus approfondie, en particulier en ce qui concerne les cas de méningite, de convulsions fébriles et de mortalité toutes causes confondues chez les fillettes (44).

Les effets indésirables les plus couramment observés chez les participants vaccinés avec Mosquirix™ sont une faible fièvre (27%), une irritabilité (14%), une douleur au site d'injection (16%) et un gonflement au site d'injection (7%); et ceux-ci se produisent à des taux similaires à ceux observés lorsque les enfants reçoivent les vaccins standard. Chez les enfants (âgés de 5 à 17 mois), l'incidence de la fièvre était nettement plus élevée au cours de la première série de vaccins et lors d'une 4ème dose de rappel dans les 7 jours suivant l'administration du vaccin par rapport aux groupes comparateur. Certains de ces cas de fièvre étaient associés à des crises convulsives généralisées (2,5 sur 1000 chez ceux recevant la 4ème dose de rappel à 20 mois, contre 1,2 sur 1000 chez ceux ayant reçu le vaccin

comparateur à 20 mois, contre 0,4 sur 1000 chez ceux qui ont reçu seulement des doses de vaccin comparateur aux 4 moments). Chez les nourrissons (âgés de 6 à 12 semaines), le taux de convulsions fébriles était également de 2,2 par 1000 doses suivant la quatrième dose. Tous les épisodes de crises ont été résolus sans séquelles à long terme.

La fréquence globale des effets indésirables graves n'était pas significativement différente entre les participants vaccinés et les participants témoins. Cependant, il y avait une différence significative dans le nombre d'EIG de méningite, 21 étant survenus chez des enfants vaccinés par rapport à un chez les enfants témoins (45). Aucune relation claire entre Mosquirix™ et la méningite n'a été identifiée, des analyses et des investigations supplémentaires sont en cours. Reste à savoir si c'est l'antigène ou l'adjuvant qui peut être lié à ces événements indésirables (convulsions fébriles et méningite).

L'Agence européenne des médicaments a examiné le profil d'innocuité de Mosquirix™ et a déclaré : « Le profil d'innocuité de ce vaccin est acceptable et très similaire à d'autres, à l'exception d'un risque plus élevé de convulsions fébriles chez les personnes plus âgées dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose (principalement la troisième dose) de Mosquirix™ ». Les crises fébriles chez les enfants sont courantes chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, avec des épisodes de pointe entre 12 et 18 mois. Bien que des investigations soient en cours pour déterminer la relation entre Mosquirix™ et les convulsions fébriles, l'étude réalisée utilisant le même adjuvant AS01 n'a pas inscrit d'enfants de moins de 5 ans.

Une étude de phase I à double aveugle, randomisée, contrôlée, échelonnée sur des doses croissantes, utilisant RTS, S / AS02A, a été menée chez des enfants plus âgés de 6 à 11 ans en Gambie. Dans cette étude, les enfants plus âgés ont été divisés en trois groupes (n = 20 dans chaque groupe) pour recevoir une dose de 10 µg de RTS, S (10 µg de RTS, S dans 0,1 mL d'AS02A), une dose de 25 µg (25 µg de RTS et de S dans 0,25 mL d'AS02A). ou une dose de 50 µg (50 µg RTS, S dans 0,5 mL d'AS02A) à 0, 1 et 3 mois. Un groupe de comparaison (n = 30) a reçu le vaccin antirabique. Le vaccin s'est révélé sûr et bien toléré ; aucun effet indésirable grave rapporté dans le cadre de l'étude n'a été signalé. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (> 80% des doses), les maux de tête (18-24% contre 12% avec le vaccin antirabique) et la fièvre (10% contre 6% avec le vaccin antirabique) dans tous les groupes de traitement. Quelques EI de grade 3 ont été résolus dans les 24 heures. Le taux d'EI non sollicités était similaire entre les groupes de vaccins et le groupe témoin. Dans le groupe témoin, un seul événement indésirable grave, la bronchopneumonie, a été résolu sans séquelles.

IV. METHODOLOGIE :

4.1 Lieu d'étude

L'étude a été réalisée en collaboration entre le LMIV / Instituts Nationaux de la Santé (NIH) et le MRTC, dont le siège est à Bamako, au Mali et sponsorisé par PftBV du consortium EDCTP. L'étude était menée par le MRTC sur un site au Mali, en Afrique de l'Ouest (voir Figure1).

Donéguébougou est un village situé à 30 km au nord de Bamako et compte environ 2 000 habitants, avec 2 000 autres habitants dans les villages environnants. Pour des essais de vaccins et des études épidémiologiques, des installations adéquates ont été mises en place à Donéguébougou, à distance de marche du domicile des résidents. A Donéguébougou, la transmission du paludisme est très saisonnière, la saison de transmission se déroulant de juin à décembre. Donéguébougou est situé dans une zone de forte transmission, avec des taux d'inoculation entomologique (déterminés par captures sur humain) pouvant aller de 137 à 167 piqûres infectantes par personne pendant une saison de transmission. Le taux de participation à l'étude par famille à Donéguébougou est élevé ; ce site correspond donc parfaitement à l'objectif d'une stratégie de vaccination à l'échelle de la communauté, telle que celle proposée pour ces vaccins TBV.

Le village supplémentaire situé à proximité de Donéguébougou, nommé Sirababougou, a été également contacté pour l'enrôlement. Sirababougou est situé à environ 5 km au nord-est du village de Donéguébougou, site principal. La population de Sirababougou est d'environ 700 habitants, selon le recensement effectué au début de cette année par l'équipe d'étude. La population est principalement paysanne et le comportement socioculturel du village de Sirababougou est semblable à celui de Donéguébougou. L'intensité de la transmission du paludisme devrait être similaire à celle du village de Donéguébougou.

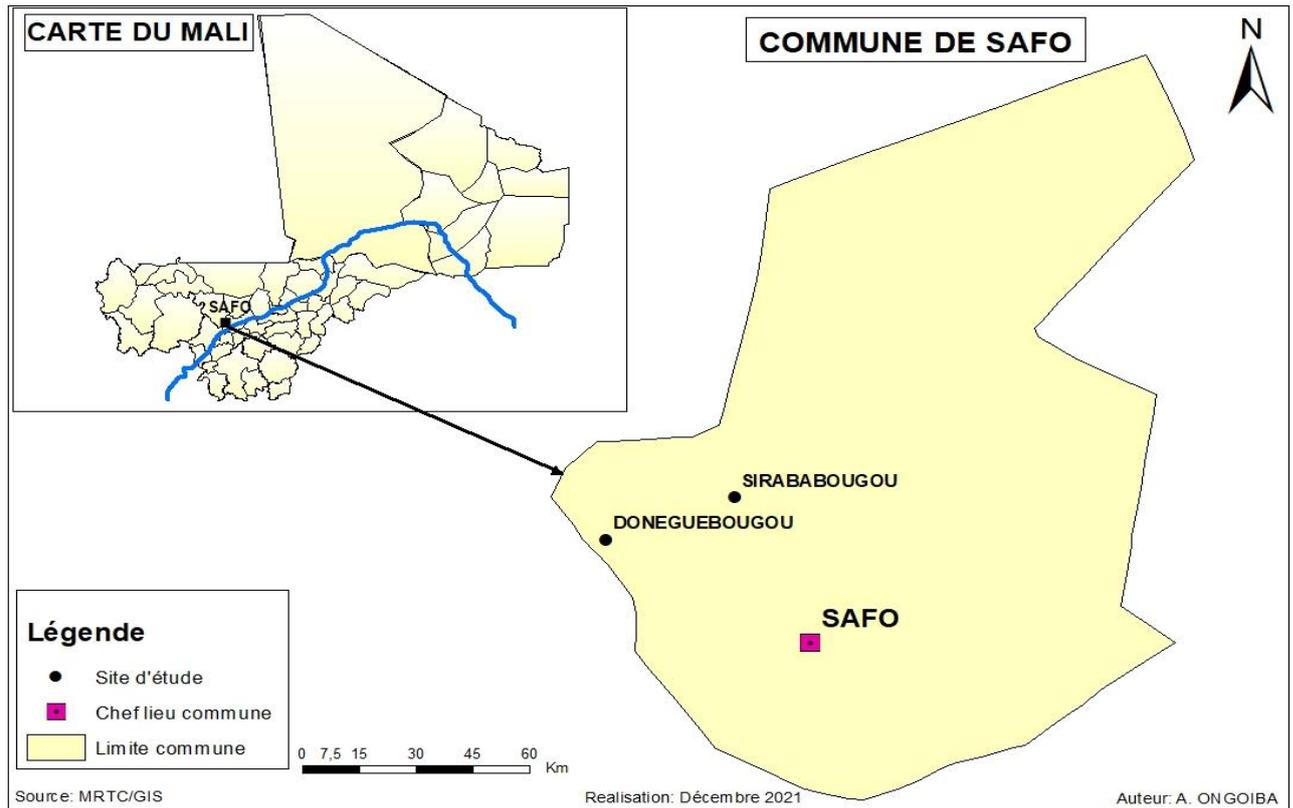


Figure 1: carte montrant l'emplacement de Donéguebougou et de Sirababougou dans la commune de SAFO au Mali.

Une famille au Mali est une composition de différentes maisons, et les membres sont généralement liés par une relation paternelle. La famille peut contenir des membres de plusieurs générations et peut aller jusqu'à plus de 100 ou aussi petit que 5-10. Le complexe familial a un chef de famille (généralement l'homme le plus âgé), tandis que les maisons au sein de la famille sont dirigées par le chef de ménage (généralement le mari du ménage). Les décisions importantes sont généralement prises par le chef de famille. Comme indiqué précédemment, une concession familiale unique peut composer une seule unité de vaccin ou plusieurs concessions familiales peuvent composer une seule unité de vaccin.

4.2 Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 01 Mars 2019 au 30 Aout 2020

4.3 Conception de l'étude

C'était une étude de phase 2, en double aveugle, bloc (famille/ unité vaccinale) -randomisé, étude contrôlée par un comparateur conçu pour évaluer la sécurité, réactogénicité, du Pfs230D1M conjugué formulé sur AS01. Les participants étaient issus d'approximativement 137 familles/unité vaccinale (familles élargies/familles voisines) de Donéguebougou et des villages environnants qui ont accepté de participer à l'étude en tant que famille. Les individus

dans la famille n'ont pas été randomisés pour des affectations de bras individuelles ; mais toute une famille/unité vaccinale était randomisée dans son ensemble pour recevoir soit le vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01, soit le vaccin comparateur chez les résidents éligibles et consentants de cette famille.

Tous les participants de la phase pilote et de la phase principale éligibles et inclus âgés de 5 ans ou plus ont reçu un traitement AL avant la première vaccination, ainsi que le vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 ou le vaccin comparateur à 0, 28 et 56 jours (phase principale) et 0, 28, 126 jours (phase pilote). Tous les participants vaccinés ont été suivis pour la sécurité et la tolérabilité.

Les participants âgés de 5 à 8 ans avaient reçu également un traitement AL environ 14 jours avant la vaccination 3 de leur famille, quels que soient les autres traitements antipaludiques administrés auparavant, à la discrétion du clinicien. Tous les participants inclus ont fait l'objet d'une surveillance de la parasitémie patente toutes les deux semaines et au moins six mois après la vaccination, lors de visites imprévues si cela est indiqué cliniquement, avec le temps nécessaire pour que la parasitémie patente soit évaluée en tant que point d'efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 8 ans et chez les 9 à 18 ans au sein des familles (évaluation secondaire distincte compte tenu de la mobilité nocturne attendue et de l'absence de traitement AL avant la saison de transmission). Les participants à cette étude étaient repartis en trois groupes :

Groupe 1: 9 à 18 ans (n = 30)

- Bras 1a (n = 15), ayant reçu 40 µg de Pfs230D1M-EPA/ AS01 aux jours 0, 28, 126 ; et recevant d'artéméther / luméfantine (AL) le jour -7
- Bras 1b (n = 15) ayant reçu HAVRIX (jour 0), TYPHIM Vi (jour 28), Menactra (jour 126) ; et recevant de AL le jour -7

Groupe 2 : 5 à 8 ans (n = 30)

- Bras 2a (n = 15), ayant reçu 40 µg de Pfs230D1M-EPA / AS01 aux jours 0, 28, 126 ; et recevant de AL les jours -7 et 112
- Bras 2b (n = 15), ayant reçu HAVRIX (jour 0), TYPHIM Vi (jour 28), Menactra (jour 126) ; et recevant de AL les jours -7 et 112

Groupe 3 : (n ~ 1500) : Pfs230D1M-EPA/AS01 ou vaccin comparateur

- **Bras 3a** : âgés de 5 à 8 ans ayant reçu 40 µg de Pfs230D1M-EPA / AS01 aux jours 0, 28, 56 ; et recevant de AL les jours -7 et 42
- **Bras 3b** : âgés de 5 à 8 ans ayant reçu HAVRIX (jour 0), TYPHIM Vi (jour 28), Menactra (jour 56) ; et recevant de AL les jours -7 et 42

- **Bras 3c** : âgés de 9 à 18 ans ayant reçu 40 µg de Pfs230D1M-EPA / AS01 aux jours 0, 28, 56 ; et recevant de AL le jour -7
- **Bras 3d** : âgés de 9 à 18 ans ayant reçu HAVRIX (jour 0), TYPHIM Vi (jour 28), Menactra (jour 56) ; et recevant de AL le jour -7
- **Bras 3e** : âgé de 19 ans ou plus ayant reçu 40 µg de Pfs230D1M-EPA / AS01 les jours 0, 28, 56 ; et recevant de AL le jour -7
- **Bras 3f** : âgé de 19 ans ou plus ayant reçu HAVRIX (jour 0), TYPHIM Vi (jour 28), Menactra (jour 56) ; et recevant de AL le jour -7

4.4 Randomisation :

Les participants étaient considérés comme randomisés lorsque leur famille/unité de vaccination était randomisée collectivement au moment de la première vaccination de son premier membre de la famille. Une famille pouvait être randomisée une fois que les critères suivants étaient satisfaits :

- Approximativement 80% de la famille/unité vaccinale préliminairement avait signé le consentement et avait accepté de participer à l'étude et avait été trouvé préliminairement éligible pour l'enrôlement
- Toute la famille était randomisée en un tout collectif au moment de la première vaccination chez tout membre de la famille/unité de vaccination

4.5 Critères d'inclusion et de non inclusion :

4.5.1. Critères d'inclusion

Tous les critères suivants devaient être remplis pour qu'un volontaire puisse participer à cet essai

1. Etre âgé de 5 ans et plus.
 2. Disponible pour la durée de l'essai.
 3. Résident connu de la famille ou résident de longue durée (plus d'un an) de Donéguébougou, ou de ses villages environnants.
 4. Capable de fournir une preuve d'identité à la satisfaction du clinicien participant au processus de recrutement.
 5. En bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs de l'avis de l'investigateur.
 6. Les femmes en âge de procréer étaient mis sur une contraception fiable (telle que définie ci-dessous) 21 jours avant le jour 0 de l'étude et jusqu'à un mois après la dernière vaccination.
- Une méthode de contraception fiable comprend l'un des éléments suivants :

1. contraception pharmacologique confirmée (parentérale) ;
2. Dispositif intra-utérin ou implantable.

EXCEPTIONS à la prévention de la grossesse requise comprend les éléments suivants :

1. État post ménopausique : défini comme l'absence de règles pendant 12 mois sans autre cause médicale.
2. Stérilisation chirurgicale
3. Célibataire ET non sexuellement active ET en menstruation OU femmes non menstrees âgées de 12 à 17 ans.
4. REMARQUE : si le statut de la femme en âge de procréer changeait au cours de la vaccination jusqu'à un mois après la vaccination (par exemple, si elle devient âgée de 18 ans ou plus, mariée ou sexuellement active), elle devrait commencer une contraception fiable.
7. Accepter la conservation de ses échantillons de sang pour des recherches futures.

4.5.2. Critères de non inclusion

Une personne n'était pas incluse dans cet essai si l'un des critères suivants était rempli :

1. Enceinte, déterminée par un test positif de choriogonadotropine humaine (β -hCG) dans les urines ou le sérum (si elle est une femme).

NOTE : La grossesse était également un critère pour l'arrêt de toute autre dose de vaccin.

2. Femmes en menstruation âgées de 11 ans et moins (Afin d'éviter de conflits culturels d'une évaluation plus poussée du potentiel de grossesse, c'est-à-dire de l'activité sexuelle dans ce groupe d'âge).
3. Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'enquêteur, affectait la capacité du participant à comprendre le protocole de l'étude et à s'y conformer à un niveau approprié pour son âge.
4. L'hémoglobine, les globules blancs, les neutrophiles absolus ou les taux de plaquettes qui étaient en dehors des limites de la normale définies par le laboratoire. (Les participants pouvaient être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs « non cliniquement significatives » en dehors de la plage normale et \leq grade 2.)
5. Alanine transaminase (ALT) ou créatinine (Cr) supérieure à la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire. (Les participants pouvaient être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs « non cliniquement significatives » en dehors de la plage normale et \leq grade 2.)
6. Infecté par le VIH

7. Preuve d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par des antécédents, un examen physique et / ou des études de laboratoire comprenant une analyse d'urine.

8. QTc prolongé cliniquement significatif (>450 millisecondes) lors du dépistage ECG

9. Historique de réception de tout produit expérimental au cours des 30 derniers jours.

10. Participation actuelle ou prévue à une étude expérimentale sur un vaccin jusqu'à la dernière visite de protocole requise.

11. Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux liés à la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.

12. Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.

13. Connu pour :

- asthme sévère, défini comme un asthme instable ou nécessitant des soins d'urgence, des soins d'urgence, une hospitalisation ou une intubation au cours des 2 dernières années, ou ayant nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux à un moment quelconque au cours des 2 dernières années.

- Maladie auto-immune ou à médiation anticorps, incluant sans toutefois s'y limiter : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, syndrome de Sjögren ou thrombocytopenie auto-immune.

- syndrome d'immunodéficience.

- Trouble convulsif (exception : antécédents de convulsions fébriles simples)

- Asplénie ou asplénie fonctionnelle.

- Utilisation de corticostéroïdes chroniques (≥ 14 jours) par voie orale ou intraveineuse (IV) (à l'exclusion topique ou nasale) à des doses immunosuppressives (c.-à-d. prednisone > 10 mg / jour) ou immunosuppresseurs dans les 30 jours suivant le jour d'étude 0.

- allergie au latex ou à la néomycine

- Réactions indésirables à un vaccin contre l'hépatite A et / ou la typhoïde et/ou la méningite dans le passé

- Effet indésirable lié à l'artéméther / luméfantrine dans le passé

14. Avoir reçu :

- Un vaccin vivant au cours des 4 dernières semaines ou vaccin tué au cours des 2 dernières semaines précédant le recrutement.

- Des immunoglobulines et / ou produits sanguins au cours des 6 derniers mois.

- Un vaccin antipaludique expérimental au cours des 2 dernières années.

15. Toute autre condition qui, de l'avis de l'enquêteur, mettait en péril la sécurité ou les droits d'un participant à l'essai, entravait l'évaluation des objectifs de l'étude ou rendait le participant incapable de respecter le protocole.

Directives de co-enrôlement : Le co-enrôlement à d'autres essais était- restreint, à l'exception de l'enrôlement à des études d'observation. La prise en considération du co- enrôlement à des essais évaluant l'utilisation d'un médicament sous licence nécessitait l'approbation de l'PI. Le personnel de l'étude devait être informé du co-enrôlement à tout autre protocole, car cela devait nécessiter l'approbation du principal l'investigateur.

4.6 Procédures d'étude

4.6.1. Agents de l'étude

Les vaccins PpPfs230D1M et EcEPA, tous deux fabriqués dans l'installation de bioproduction de Walter Reed (Silver Spring, Maryland) dans le respect des normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF), ont été utilisés pour la fabrication du conjugué (Pfs230D1M-EPA). Le Pfs230D1M-EPA a été formulé sous forme de Pfs230D1M conjugué dans du PBS 4 mM à une dilution 2X de la dose élevée (160 µg/mL dans un volume de 0,5 mL).

L'adjuvant AS01B a été fabriqué pour être utilisé dans le vaccin SHINGRIX par GSK sous forme de MPL à 100 µg/mL et de QS21 à 100 µg / mL dans une formulation liposomale, dans un volume de 0,625 mL.

Les participants de la phase pilotes ont reçu une dose finale de 0,5 mL de 40 µg de PFS230D1M conjugué, 31 µg ou 36 µg d'EPA conjugué dans AS01 (25 µg de MPL + 25 µg de formulation liposomale QS21). Aux jours 0, 28 et 112 ; pour la cohorte principale les participants ont reçu des injections de 0,5 mL de 40 µg de PFS230D1M conjugué, 31 µg ou 36 µg d'EPA conjugué dans AS01 (25 µg de MPL + 25 µg de formulation liposomale QS21) aux jours 0, 28 et 56.

Les vaccins comparateurs (HAVRIX® et TYPHIM Vi® et Menactra®)

Le vaccin HAVRIX (vaccin contre l'hépatite A; VHA) est produit par GlaxoSmithKline et consiste en une suspension stérile de virus inactivé pour administration intramusculaire.

Chez les enfants et les adolescents (âgés de 5 à 18 ans), une dose unique de 0,5 mL a été administrée au jour 0. Chez l'adulte (19 ans et plus), une dose unique de 1 mL a été administrée au jour 0.

Le vaccin TYPHIM Vi (vaccin polysaccharidique typhoïde Vi), produit par Sanofi Pasteur SA, à usage intramusculaire, est une solution stérile contenant le polysaccharide Vi à la surface des cellules extrait de Salmonella enterica sérovar Typhi, souche Typhi Ty2 (vaccin

inactivé sous-unité). La dose immunisante pour les adultes et les enfants a été une injection unique de 0,5 mL le Jour 28.

Le vaccin Menactra® (Sanofi Pasteur) est un vaccin stérile administré par voie intramusculaire qui contient les antigènes polysaccharidiques capsulaires de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A, C, Y et W-135 conjugués individuellement à la protéine anatoxine diphtérique.

Une dose unique (0,5 mL) a été administrée au jour 112 pour la cohorte Pilote et le Jour 56 pour la cohorte principale.

Administration et suivi

Les vaccins d'étude ou le comparateur ont été administrés par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde ou la cuisse antérolatérale par des pédiatres locaux. Les bras pouvaient être alternés avec des vaccinations successives. Lorsqu'ils choisissaient un bras pour l'injection de vaccin, les cliniciens devaient déterminer s'il existait une blessure au bras, des problèmes cutanés locaux tels que des cicatrices ou des éruptions cutanées, ou un tatouage important empêchant l'administration de l'injection ou empêchant l'évaluation du bras après l'injection.

Les participants ont été suivis 30 minutes après la vaccination pour détecter les EI puis évalué pour la sécurité les jours 1, 3, 7, 14 et 28, puis tous les mois jusqu'à la levée de l'aveugle. Le personnel clinique de l'étude étaient toujours disponibles pour des visites imprévues.

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités ont été enregistrés pendant 7 jours après la vaccination. Les EI non sollicités, notamment un paludisme symptomatique, des EI graves (SAE) et de nouvelles maladies chroniques ont été enregistrés tout au long de l'étude. Les EI graves (SAE) ont inclus le décès, l'événement mettant la vie en danger, l'hospitalisation, une incapacité persistante ou importante, une anomalie congénitale ou un événement important sur le plan médical.

4.6.2. La permission communautaire et consentement individuel éclairé

La permission communautaire a été obtenue auprès des notables après une rencontre d'explication du protocole de recherche lors d'une rencontre communautaire. A cette rencontre, le chef de village, ses conseillers, les notables, les représentants des femmes et de la jeunesse de même que les responsables des organisations sociétales locales étaient présents. Ensuite, un consentement éclairé individuel a été obtenu auprès de chaque volontaire avant le Début de toute procédure clinique ou biologique.

Ce consentement donnait toute l'information détaillée par rapport aux procédures de l'étude y compris les risques et les inconvénients éventuelles liées à ces procédures. Un test de compréhension des procédures de l'étude était administré pour s'assurer que le volontaire a bien compris les procédures avant la signature du consentement. Un score de compréhension d'au moins 80% était requis pour valider la compréhension des procédures de l'étude. Tous les volontaires illettrés étaient assistés par un témoin indépendant.

Un examen clinique comprenant un interrogatoire focalisé sur les antécédents médicaux, familiaux, les plaintes actuelles, les méthodes de contraception utilisée pour les femmes et un Examen physique y compris les signes vitaux (prise de poids corporel, de la taille, de la tension artérielle, de la température, des battements de cœur) était conduit. Un counseling par rapport aux tests de dépistage du VIH et des hépatites était fait avant tout prélèvement de produits biologiques.

4.6.3. Les Tests de laboratoire clinique

A l'aide de techniques standard, le laboratoire clinique a effectué les tests suivants :

1. NFS avec différentiel et numération plaquettaire.

L'innocuité des paramètres CBC suivants sera évaluée tout au long de l'essai : nombre de globules blancs, nombre absolu de neutrophiles (ANC) / nombre absolu de granulocytes (AGC), hémoglobine et nombre de plaquettes.

Le nombre absolu de lymphocytes (ALC) est collecté à des fins de recherche.

2. Créatinine sérique

3. ALT.

4. Test d'anticorps anti VIH (peut inclure diagnostic rapide, ELISA, Western blot si indiqué).

5. Bandelettes urinaires / analyse d'urine.

6. Tests de grossesse urinaire et / ou sérique (β -hCG) chez les femmes en âge de procréer.

4.7 Electrocardiogramme

Des électrocardiogrammes (électrocardiogrammes à 12 dérivations) ont été réalisés au cours de dépistage et au besoin tout au long de l'étude par l'équipe du site d'étude au Mali et lus pour les intervalles QTc par l'équipe d'étude du site. Les participants avec un QTc anormalement prolongé (>450 ms) ont été exclus.

4.8 Diagnostic du paludisme

4.8.1. Frottis sanguins

La méthode de référence en matière de diagnostic du paludisme est la détection des parasites du paludisme sur de larges pellicules de sang colorées au Giemsa. Les couches minces et

épaisses colorées par Giemsa ont été examinées dans le laboratoire clinique du MRTC pour détecter les parasites asexués et sexuels. Les frottis sanguins sont préparés en double conformément aux procédures standard et évalués par des microscopistes de l'étude qualifiés. Une lecture de parasite asexuée positive était définie comme deux parasites non ambigus confirmés par deux microscopistes. Pour la détection de la gamétocytemie, des comptes sont rapportés pour 1000 GB. Une lecture de gamétoyte positive était définie comme un seul gamétoyte confirmé, vu par un lecteur et confirmé par l'autre microscopiste pour 1000 GB. Des frottis sanguins minces/épais ont été utilisés pour la détection de la parasitémie à *P. falciparum* en tant que critère principal d'efficacité pour la phase principale de l'essai et pour le diagnostic du paludisme tout au long de l'étude.

4.8.1.1. Paludisme symptomatique

Le paludisme clinique ou symptomatique de cette étude était défini comme la présence de parasites asexués *P. falciparum* dans toute parasitémie présentant au moins l'un des symptômes suivants : température supérieure ou égale à 37,5°C et / ou un ou plusieurs des symptômes suivants : mal de tête, myalgie, arthralgie, malaise, nausée, vertiges ou douleur abdominale. Le paludisme clinique ou symptomatique était signalé comme un événement indésirable.

Les volontaires ont été traités avec de l'artéméther/luméfantrine ou un autre médicament antipaludique approuvé/autorisé conformément aux directives de traitement du gouvernement Malien.

4.8.1.2. Diagnostic rapide

Pour les visites non programmées et les diagnostics cliniques, des tests de diagnostic rapides pouvaient être utilisés pour déterminer un paludisme aigu ; cependant, ils ne pouvaient pas être utilisés à la place de la microscopie pour déterminer le statut parasitaire.

4.8.1.3. Réaction en chaîne de la polymérase du paludisme

Bien que la détection de parasites sur des frottis sanguins épais reste le critère d'évaluation principal le plus utilisé dans les essais humains, des méthodes d'amplification basées sur la PCR et les séquences d'acides nucléiques ont été de plus en plus utilisées pour étayer les données de frottis sanguins dans les essais de vaccins antipaludiques (46),(47). Les tests ont significativement augmenté la sensibilité pour la détection de l'infection au stade sanguin de *P. falciparum* approchant 20 parasites/mL, ce qui a souvent pour résultat un diagnostic 2 à 4 jours plus tôt que des frottis sanguins épais appariés (45)-(48). La quantification de la densité parasitaire par ces méthodes permet d'évaluer les courbes de croissance parasitaire pour

évaluer l'utilité de vaccins candidats partiellement efficaces. Le LMIV a également mis au point une PCR quantitative de recherche (qPCR) qui détecte 18 s de *P. falciparum* avec une limite de détection d'au moins 20 parasites/mL ; cette technique a été utilisée pendant l'étude pour la comparaison avec des frottis sanguins épais traditionnels.

La qPCR de *P. falciparum* pouvait être réalisée à partir de toutes les visites programmées avec un frottis sanguin de paludisme noté afin de capturer les infections qui restaient en dessous du seuil de détection pour la microscopie. Pour la commodité du volontaire, un échantillon prélevé par piqûre au doigt a été utilisé à la fois pour la préparation de la lame de microscopie et pour la préservation de l'ADN, mais des prélèvements de sang veineux ont souvent été également utilisés.

Des frottis de sang épais ont été des fois préparées à partir du sang restant dans la canule veineuse ou (à des moments précis où aucune collecte de sang veineux n'est prévue) à partir d'une piqûre au doigt ou d'un échantillon de sang veineux à la demande du participant.

4.9. Evaluation de la tolérance.

4.9.1. Définitions

- **Événement indésirable (EI) :** Un événement indésirable est un événement médical indésirable ou défavorable chez un participant humain, y compris tout signe anormal (Exp : Examen physique anormal ou résultat de laboratoire), symptôme ou maladie, associé dans le temps à la participation de l'individu à la recherche, que ce soit ou non ; considérés comme liés à la recherche.
- **Réaction indésirable (RI) :** Effet indésirable causé par un agent expérimental (médicament ou produit biologique).
- **Réaction Indésirable Suspectée (RIS) :** Effet indésirable pour lequel il existe une possibilité raisonnable que l'agent expérimental ait provoqué l'effet indésirable. Le terme « possibilité raisonnable » signifie qu'il existe des preuves suggérant un lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable. Un RIS implique un degré de certitude moindre sur la causalité que le RI, ce qui implique un degré de certitude élevé.
- **Événement Indésirable Grave (EIG) :** un EIG est un effet indésirable qui entraîne l'un ou plusieurs des résultats suivants :
 - la mort
 - un événement menaçant le pronostic vital (le participant est immédiatement exposé au risque de décès résultant de l'événement)
 - une hospitalisation ou une prolongation d'une hospitalisation existante

- une incapacité persistante ou significative ou une perturbation substantielle de la capacité à mener une vie normale
- une anomalie congénitale / anomalie congénitale
- un événement médical important *

* Un jugement médical et scientifique était exercé pour décider d'événements qui ne mettaient pas immédiatement la vie en danger, ne provoquaient pas la mort ou une hospitalisation, mais pouvant mettre en danger le participant ou pouvant nécessiter une intervention pour éviter l'un des autres conséquences énumérées ci-dessus.

➤ **Événement Indésirable Inattendu (EII)** : un effet indésirable est imprévu s'il ne figure pas dans la brochure ou la notice de l'investigateur (pour les produits commercialisés) ou si sa spécificité ou sa gravité n'est pas répertoriées. Il appartient au sponsor IND de prendre cette décision.

➤ **Réaction Indésirable Suspectée Grave et Inattendue (RISGI)** : Un RISGI est un RIS à la fois grave et inattendu.

➤ **Problème Non Anticipé (PNA)** : un PNA est un événement, un incident, une expérience ou un résultat qui est

- Inattendu en termes de nature, de gravité ou de fréquence par rapport aux risques de recherche décrits dans le protocole de recherche approuvé par la CISR et le document de consentement éclairé, la brochure de l'investigateur ou d'autres documents d'étude ; et les caractéristiques de la population étudiée ; et

- Éventuellement, probablement ou définitivement lié à la participation à la recherche ; et

- Expose les participants ou d'autres personnes à un risque de préjudice plus important (y compris les dommages physiques, psychologiques, économiques ou sociaux) que celui connu ou reconnu. (Selon le sponsor IND, un événement indésirable avec un résultat grave sera considéré comme un risque accru.)

- **Problème Grave non anticipé (PGA)** : un problème qui correspond à la définition d'un événement indésirable grave ou qui compromet la sécurité, le bien-être ou les droits des participants ou de tiers.

- **Problème imprévu qui n'est pas un événement indésirable (PNA non EI)** : un PNA qui ne correspond pas à la définition d'un événement indésirable, mais qui, de l'avis du chercheur, pouvait impliquer un risque pour le participant, affecter d'autres personnes dans l'étude, ou impacter sur l'intégrité des données de recherche. De tels événements avaient été considérés comme des incidents non graves. Par exemple, nous avons signalé des cas de

violation de la confidentialité, de destruction accidentelle de dossiers d'étude ou de drogue d'étude non comptabilisée.

➤ **Nouvelle Apparition de Maladie Chronique (NAMC) :**

La nouvelle apparition d'une maladie chronique était définie comme le diagnostic d'une nouvelle condition médicale de nature chronique, y compris celles potentiellement contrôlables par un traitement médicamenteux (par exemple, diabète, asthme). Tout NAMC a été enregistré de la même manière que les EI non sollicités.

➤ **Evaluation des événements indésirables par l'investigateur**

Si un diagnostic était cliniquement évident (ou déterminé par la suite), le diagnostic plutôt que les signes et symptômes individuels ou les anomalies de laboratoire a été enregistré en tant qu'effet indésirable.

Tous les EI sollicités et non sollicités ont été enregistrés jusqu'à 7 jours après chaque vaccination, réactions au site d'injection comprises, ou jusqu'à ce qu'ils soient résolus. Après cette période, seuls les EI non sollicités (y compris le paludisme symptomatique), les EIG, les PNA et les NAMC ont été enregistrés. Notez qu'un frottis sanguin positif sans symptômes cliniques associés n'a pas été signalé comme un EI.

Tableau I : Evénements indésirables sollicités

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

Les anomalies de laboratoire supplémentaires autres que celles spécifiées comme laboratoires de sécurité dans le protocole devaient être signalées comme des EI si elles nécessitaient une intervention. Les interventions incluaient, sans s'y limiter, l'arrêt du traitement, la réduction/retard de la dose, des évaluations supplémentaires ou un traitement concomitant. En outre, toute anomalie de laboratoire médicalement importante pouvait être signalée comme un événement indésirable à la discrétion de l'investigateur. Ceci pouvait inclure un résultat de

laboratoire pour lequel il n'y avait pas d'intervention mais la valeur anormale suggérait une maladie ou une toxicité pour un organe. En outre, comme pour les EI sollicités, tous les EI de laboratoire définis à l'Annexe C ont été collectés et classés 7 jours après chaque vaccination ou jusqu'à résolution.

L'investigateur évaluait tous les effets indésirables en fonction de la gravité (critères énumérés ci-dessus), de la gravité (intensité ou grade) et de la causalité (relation avec l'agent d'étude et relation avec la recherche) conformément aux recommandations suivantes.

Tableau II : Valeur de laboratoire normale chez les adultes

Chimie ¹	Référence
Créatinine (Femme) - µmol/L	< 72
Créatinine (Male) -µmol/L	48 – 98
ALAT - U/L	< 41

Abréviations: ALT, alanine transaminase.

Tableau III: Valeurs Hématologies de Référence chez les adultes

Hématologie ¹	Référence
Hémoglobine (Femme) - mg/dL	9,1 – 13,8
Hémoglobine (Homme) - gm/dL	10,8 – 15,8
WBC - 10 ³ /µL	3,6 – 9,0
Nombre absolu des neutrophiles et des granulocytes - 10 ³ /µL	1,3 – 4,4
Nombre absolu de lymphocytes - 10 ³ /µL	1,3 – 4,4
Nombre Plaquette (Femme) - 10 ³ /µL	144 – 413
Nombre Plaquette (Homme) - 10 ³ /µL	114 – 335

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

Tableau IV : Analyse d'urine

Urine ¹	Référence
Proteine	None or Trace
Sang (microscopique) –	Aucun ou trace
RBC/HPF	< 5

Abréviations: HPF, champ de haute puissance; RBC, globule rouge.

Tableau V: Valeur de référence en hématologie * chez les Enfants de 5-15 ans

Hématologie	Référence	Unité
WBC- Leucocytes	4.5 – 10.5	10 ³ /μL
Hémoglobine	9.6 – 13.5	g/dL
Nombre Plaquette	138– 455	10 ³ /μL
Nombre absolu de Lymphocyte	1.8 – 5.4	10 ³ /μL
Nombre absolu de Granulocyte**	1.12 – 6.86	10 ³ /μL

Basé sur des enfants âgés de 6 à 14 ans (basé sur un échantillonnage effectué sur le site de Doneguebougou, Mali)

Tableau VI: Valeurs de référence en biochimie chez les enfants de 5-15 ans *

Chimie	Référence	Unités
ALAT	5,06 – 53,4	U/L
Créatinine	< 48,9	μM/L

4.9.2. Gravité

L'investigateur évaluait la gravité des EI. Les EI non inclus dans les annexes ont été classés en fonction de la gravité à l'aide des définitions suivantes, présentées dans ce Tableau

Tableau VII: Définitions relative à la gravité de la notation EI

Gravité	Définition
Grade 1 (bénin)	Aucune interférence avec l'activité, peut utiliser 1 dose d'un médicament en vente libre
Grade 2 (Modéré)	Utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou interférence avec l'activité
Grade 3 (Sévère)	Activités de la vie quotidienne limitées à <50% du niveau de référence, évaluation / thérapie médicale requise
Grade 4 (Menace potentiellement la vie)	Limitation extrême de l'activité, assistance importante requise ; intervention médicale ou thérapie immédiate requise pour prévenir la mort
Grade 5	La mort

4.9.2. Causalité

La causalité (la probabilité que l'événement soit causé par le ou les agents de l'étude) était évaluée en fonction des facteurs énumérés dans les catégories suivantes :

Définitivement lié

- relation temporelle raisonnable
- suit un modèle de réponse connu
- preuves claires suggérant une relation de cause à effet
- il n'y a pas d'étiologie alternative **Probablement lié**
- relation temporelle raisonnable
- suit un schéma de réponse suspecté (basé sur des agents similaires)
- aucune preuve d'une étiologie alternative plus probable

Peut-être lié

- relation temporelle raisonnable
- peu de preuves d'une étiologie alternative plus probable

Peu probable lié

- n'a pas de relation temporelle raisonnable

OU

- bonne preuve d'une étiologie alternative plus probable

Pas de lien

- n'a pas de relation temporelle

OU

- Certainement dû à une étiologie alternative

Remarque : D'autres facteurs (déchallenge, rechallenge, par exemple) devaient également être pris en compte pour chaque catégorie de causalité, le cas échéant. L'évaluation de la causalité était basée sur les informations disponibles au moment de l'évaluation de l'effet indésirable. L'investigateur pouvait réviser l'évaluation du lien de causalité à mesure que des informations supplémentaires deviennent disponibles.

Le degré de certitude avec lequel un effet indésirable peut être attribué à l'administration du vaccin à l'étude était déterminé par la qualité de la compréhension de l'événement en termes d'un ou de plusieurs des facteurs suivants :

- L'événement étant temporellement lié à la vaccination ou reproduit à la revaccination.
- Une réaction de nature similaire ayant déjà été observée avec ce type de vaccin et / ou de formulation.
- L'événement a été rapporté dans la littérature pour des types de vaccins similaires.

- S'il existe ou non une autre cause identifiable.

Toutes les réactions locales (site d'injection) ont été considérées comme étant liées à la vaccination. Tous les cas de paludisme ont été signalés comme non liés à la vaccination. La parasitémie asymptomatique (frottis sanguins positifs sans symptômes cliniques associés au paludisme) n'a pas été signalée comme un événement indésirable. Le paludisme clinique n'a été signalé comme un événement indésirable.

Les rapports ont ensuite classé les EI comme suit :

- Lié - tous les EI évalués comme étant définitivement, probablement ou pouvait être liés.
- Non lié - tous les effets indésirables ont été jugés improbables ou absolument non liés.

Lorsque des rapports aux autorités de régulation et à l'IRB/CE ont été nécessaires, la relation EI a été déterminée comme indiqué ci-dessus.

4.9 Collecte et gestion de données :

Au Mali, les données de l'étude ont été directement saisies dans une base de données électronique DataFax spécifique à l'étude. Les données des CRF électroniques ont été recueillies directement auprès des participants lors des visites d'étude et des appels téléphoniques, ou ont été extraits des dossiers médicaux des participants. Les CRF électroniques et le laboratoire d'appui, la documentation entomologique ont été utilisés comme source. Tout type de corrections apportées aux CRF électroniques a été documenté et suivi. L'investigateur a dû examiner tous les CRF et les signer, au besoin, avec une signature écrite.

La saisie des données a été effectuée par des personnes autorisées. Les corrections apportées aux systèmes de données électroniques ont été suivies électroniquement (protégées par mot de passe ou via une piste d'audit) avec l'heure, la date, la personne effectuant la correction et les modifications apportées. L'investigateur est responsable de l'assurance que les données collectées sont complètes, exactes et enregistrées à temps.

Les chercheurs du NIH ont eu accès à des données personnelles identifiables.

4.10 Comité d'examen institutionnel (IRB) et Comité d'éthique (CE)

Une copie du protocole, des formulaires de consentement éclairé et d'autres informations relatives à l'étude à compléter par les volontaires, telles que des questionnaires, des fiches de journal, des antécédents médicaux et tout matériel de publicité / recrutement proposé ou des lettres aux participants a été soumise à l'approbation des comités IRB et EC. L'investigateur a dû soumettre et obtenir l'approbation de l'IRB/CE pour toutes les modifications ultérieures du protocole, les documents de consentement éclairé et les autres documents d'étude

mentionnés ci-dessus. L'investigateur était responsable de l'approbation par l'IRB/CE de l'examen annuel continu pendant toute la durée de l'étude. Les investigateurs ont informé l'IRB/CE en examen des violations du protocole et des EIG, comme indiqué dans les sections correspondantes du protocole.

4.11 Plan d'analyse

Des analyses statistiques descriptives ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.6.0.

Analyse Statistiques :

Nous avons décrit :

- Les caractéristiques sociodémographiques des participants de l'étude qui sont le groupe d'âge, le sexe, le village de résidence et l'ethnie
- La fréquence des effets indésirables systémiques, biologiques et locaux.
- Résumer la fréquence de chaque effet indésirable classé sollicité (systémique, de laboratoire et local, dans des tableaux stratifiés par groupe de vaccination).
- Les EI par gravité et par rapport à la vaccination.

Tous les participants ayant reçu au moins une dose de vaccin ont été inclus dans les analyses de sécurité, y compris la cohorte de pilote sécurité. Les signaux de sécurité ont été étudiés par la proportion des sujets et les rapports de comptage en général, et pour un AE donné d'un grade spécifique et le rapport avec la vaccination.

Nous avons utilisé le test de χ^2 de Pearson avec $\alpha=5\%$ pour comparer les proportions pour l'analyse univariée, pour mesurer l'association entre les différents événements indésirables et les facteurs sociodémographiques.

V. RESULTATS :

Description de la population d'étude

Nous avons contacté 137 unités vaccinales volontaires pour le dépistage, dont 90 dépistés soit 1560 volontaires dont 1227 dépistés pour 1108 enrôlés. Parmi ceux-ci, les 30 premiers enfants âgés de 9 à 18 ans qui venaient le jour de la vaccination étaient vaccinés. Les raisons communes d'exclusion après vaccination comprenaient le cas de voyage 41,5% (22/53) et les retraits de consentement 24,5% (13/53) dont la plupart après la troisième dose et il n'y a pas eu de retrait en raison d'effets indésirables du vaccin. Au cours de l'étude deux cas de grossesse ont été enregistrés qui ne sont pas des événements indésirables mais plutôt un critère de retrait de l'étude.

Au total 1078 participants ont reçu les trois doses de leur vaccin soit le Pfs230-EPA /AS01 soit les comparateurs et ont été suivi jusqu'au jour 182. Nous n'avons pas enregistré de cas de décès au cours de cette période de suivis.

Tableau VIII: Répartition de la population d'étude en fonction du sexe et de l'âge

Sexe	Tranche d'âge							
	5-8 ans		9-18 ans		>= 19 ans		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculin	111	52	210	53	221	45	542	49
Féminin	104	48	189	47	273	55	566	51
Total	215	100	399	100	494	100	1108	100

Les femmes étaient plus nombreuses que les hommes et représentaient 51% (566/1108) avec un sex ratio égal à 0,95. Les garçons étaient plus nombreux chez les enfants de 5 à 8 ans (52%) et chez les 9 à 18 ans (53%) tandis que le sexe féminin était majoritaire chez les adultes (55%). L'âge médian des participants était de 15 ans avec des extrêmes variant de 5 à 83 ans, l'âge moyen 23,4 ans (SD ±18-2). Les sujets de 5 à 18 ans représentaient 55% (614/1108) de la population d'étude.

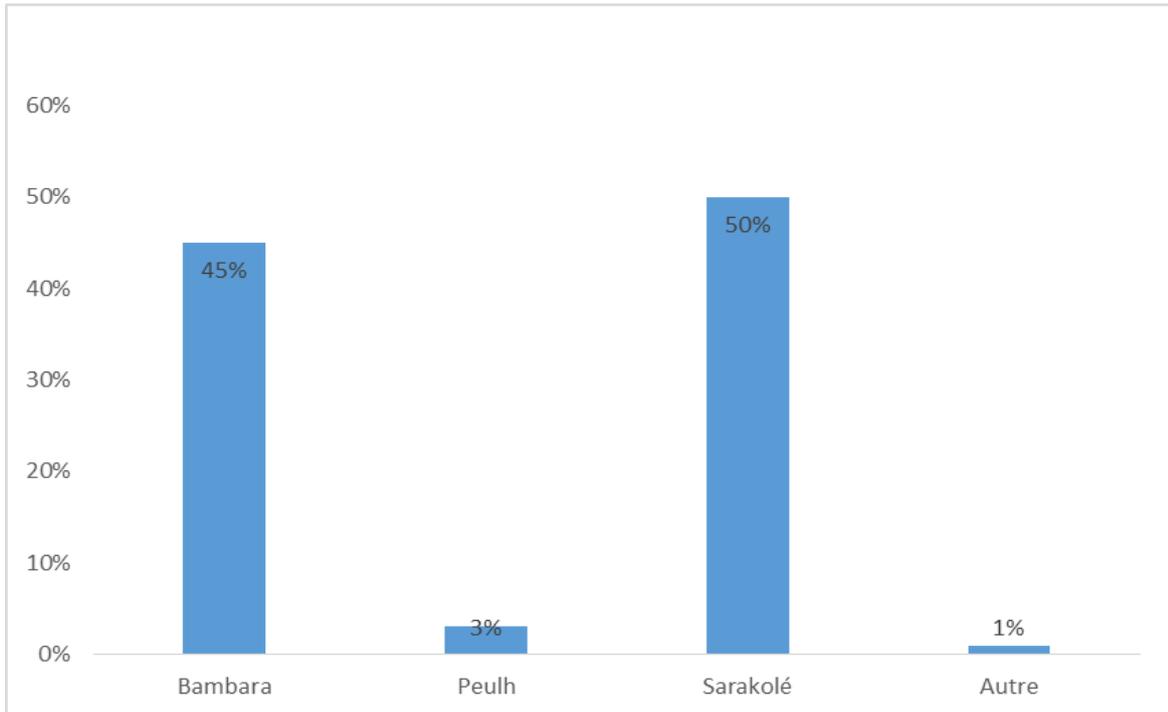


Figure 2: Répartition de la population d'étude en fonction de l'ethnie

Dans cette étude la moitié des participants était des Sarakolés 50% (558/1108)

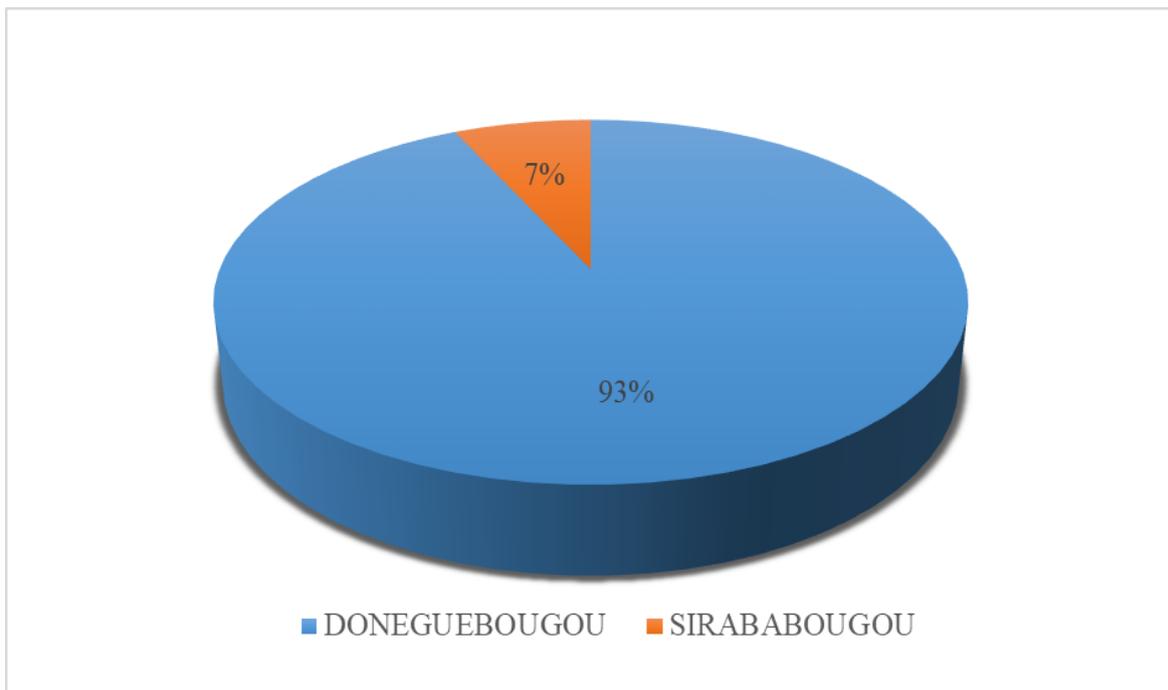


Figure 3 : Répartition de la population d'étude en fonction de résidence

Au cours de notre étude 93% (1031/1108) des participants étaient de Donéguébougou contre 7 % qui étaient de Sirababougou

Tableau IX: Répartition de l'incidence des événements indésirables sollicités après chaque vaccination au cours du suivi prolongé.

Vaccination	1	2	3	Total
EIs	N=1101	N=1080	N=978	N=3159
	n(%)	n(%)	n(%)	N(%)
Biologiques	49(4,5)	128(11,9)	263(26,9)	440(13,9)
Du site d'injection	254(23,1)	387(35,8)	338(34,6)	979(30,9)
Systémiques	114(10,3)	244(22,6)	376(38,4)	734(23,2)
Total	417(37,8)	759(70,2)	977(99,8)	2153(100)

Les évènements indésirables du site d'injection ont été enregistrés chez 30,9% (979/3159 volontaires) contre 13,9% (440/3159 volontaires) d'évènements indésirables biologiques au cours des trois vaccinations.

Nous avons constaté une grande différence si l'on compare le nombre et le taux (nombre/temps à risque) par sujet. Les EIs ont augmenté avec la répétition des doses de vaccins.

Tableau X : Incidence des événements indésirables biologiques par bras de vaccination au cours du suivi prolongé.

EIs	Bras 2a / 2b, 3a / 3b (5-8 ans)	Bras 1a / 1b, 3c / 3d (9-18 ans)	Bras 3e / 3f (19 ans et Plus)	Total
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
ALAT Elevés	9(18,4)	7(5,5)	16(6,1)	32 (7,2)
Créatinémie Elevée	0 (0,0)	3(2,3)	34 (13,0)	37(8,4)
Hémoglobine Bas	8 (16,3)	9 (7,0)	9 (3,4)	26 (5,9)
Leucocytose	2 (4,1)	11 (8,6)	8 (3,1)	21 (4,7)
Leucopénie	5 (10,2)	28 (21,9)	72 (27,5)	105 (23,9)
Neutropénie	16 (32,6)	58 (45,3)	104 (39,7)	178 (40,5)
Thrombocytopénie	9 (18,4)	12 (9,4)	19(7,3)	40 (9,1)
Total	49(100)	128(100)	262(100)	439(100)

n= EIs Total, EIs= évènement indésirables

La neutropénie représentait 40,5% (178/439) de l'ensemble des anomalies biologiques enregistrés. Elle variait de 45, 3%, 32,6% et 39,7% respectivement chez les 9-18 ans (**Bras 1a / 1b, 3c / 3d**), chez les **5-8 ans (Bras 2a / 2b, 3a / 3b)** et les 19 ans et Plus (**Bras 3e / 3f**).

Tableau XI : Répartition de la fréquence des Effets indésirables Biologiques sollicités par cohorte et dans les 7 jours après chaque vaccination chez les 5 à 8 ans

EI Biologiques	Bras 2a/2b/3a/3b					
	Phase Pilote			Phase principale		
	Vax1(N=30)	Vax2(N=30)	Vax3(N=29)	Vax1(N=183)	Vax2(N=180)	Vax3(N=181)
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Leucocytose	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	0(0)	2(1,1)
Leucopénie	0(0)	0(0)	1(3,4)	3(1,6)	1(0,6)	1(0,6)
Neutropénie	1(3,3)	3(10)	1(3,4)	5(2,7)	4(2,2)	5(2,8)
Thrombocytopénie	0(0)	0(0)	0(0)	3(1,6)	5(2,8)	2(1,1)
ALAT élevé	0(0)	0(0)	0(0)	5(2,7)	3(1,7)	1(0,6)
Hémoglobine bas	0(0)	0(0)	0(0)	3(1,6)	3(1,7)	2(1,1)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Nous avons constaté une neutropénie plus fréquente dans les deux cohortes et après chaque vaccination comparativement aux autres effets indésirables de laboratoires dont nous n'avons pas enregistré de cas dans la cohorte pilote.

Tableau XII : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans après chaque vaccination

EI Biologiques	Bras 1a/1b/3c/3d					
	Phase Pilote			Phase principale		
	Vax1(N=30)	Vax2(N=30)	Vax3(N=27)	Vax1(N=368)	Vax2(N=361)	Vax3(N=359)
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Leucocytose	1(3,3)	0(0)	0(0)	6(1,4)	4(1,1)	1(0,3)
Leucopénie	1(3,3)	0(0)	1(3,7)	5(1,1)	12(3,3)	14(3,6)
Neutropénie	1(3,3)	2(6,7)	2(7,4)	18(4,9)	21(5,5)	19(4,5)
Créatinémie élevée	1(3,3)	0(0)	0(0)	1(0,3)	1(0,3)	0(0)
Hémoglobine bas	0(0)	0(0)	0(0)	4(1,1)	4(1,1)	1(0,3)
Thrombocytopénie	1(3,3)	1(3,3)	0(0)	5(1,4)	3(0,8)	3(0,8)
ALAT élevés	0(0)	1(3,3)	0(0)	2(0,5)	4(1,1)	0(0)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Après chaque vaccination la neutropénie était l’Ei de laboratoire le plus fréquent et variait entre 3,3% à 7,4% dans la cohorte pilote et 4,5% à 5,5% dans la cohorte principale. Nous n’avons enregistré aucune baisse de l’hémoglobine dans la cohorte pilote.

Tableau XIII : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 19 ans et plus après chaque vaccination.

Ei Biologiques	Bras 3e/3f		
	Vax1(N=490)	Vax2(N=479)	Vax3(N=482)
	n(%)	n(%)	n(%)
Leucocytose	3(0,6)	4(0,8)	1(0,2)
Leucopénie	27(5,1)	29(5,4)	28(5,6)
Neutropénie	33(6,1)	44(8,5)	42(8,1)
Thrombocytopénie	8(1,4)	8(1,3)	4(0,8)
ALAT Elevé	5(1,0)	8(1,7)	5(1,0)
Créatinémie Elevée	6(1,2)	16(3,3)	13(2,5)
Hémoglobine Bas	5(1,0)	3(0,6)	1(0,2)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

La neutropénie était l'évènement indésirable de laboratoire le plus constaté après chaque vaccination avec une tendance à l'augmentation de la vaccination 1(6,1%) à la vaccination 2 (8,5%) puis baisse de 0,4% à la vaccination 3. La leucopénie venait en deuxième place après la neutropénie variante entre 5,1% à la vaccination 1 à 5,6% à la vaccination 3.

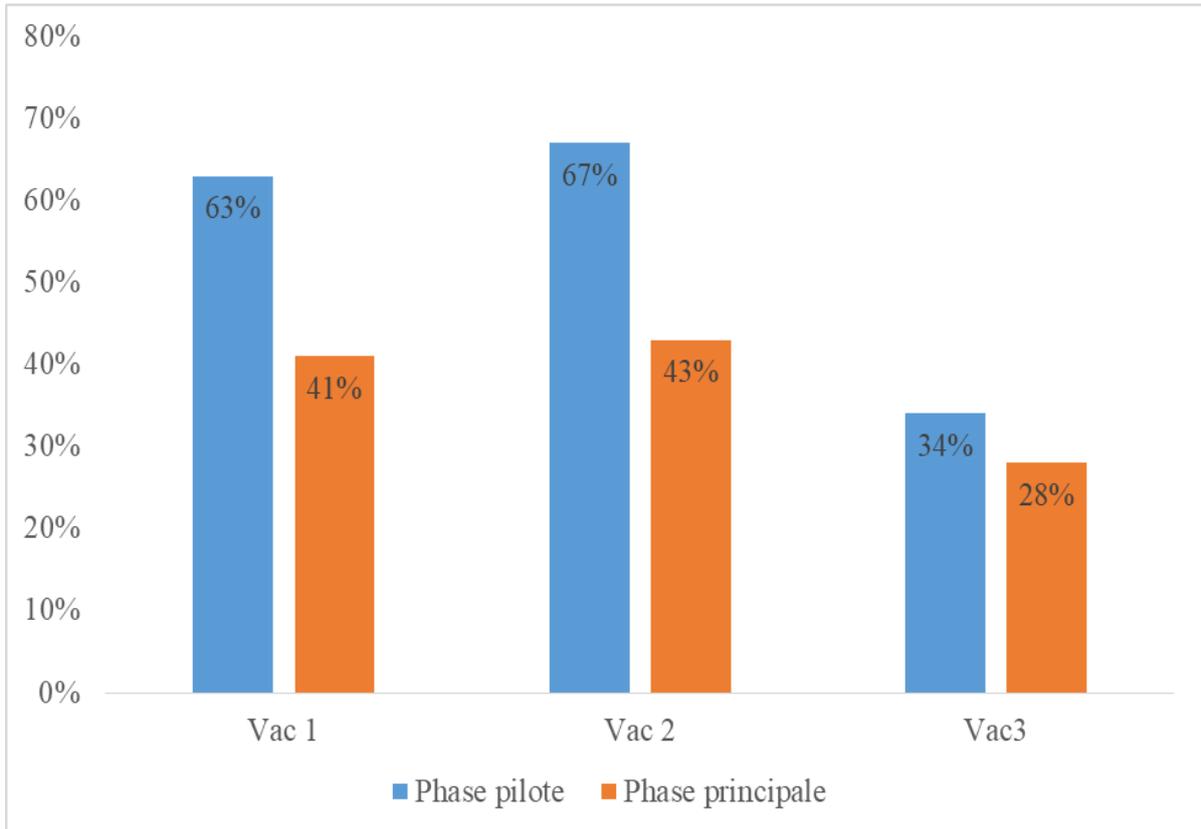


Figure 4 : Fréquence des effets indésirables locaux par cohorte chez les 5 à 8 ans après chaque vaccination

La douleur du site d'injection a été le seul effet indésirable local enregistré dans ce bras avec une tendance à l'augmentation dans la phase pilote passant de 63% à 67% de vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de moitié soit 34% à la vaccination 3. Dans la phase principale la tendance était similaire avec une augmentation de 41% à 43% de la vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de presque la moitié 28% à la vaccination 3.

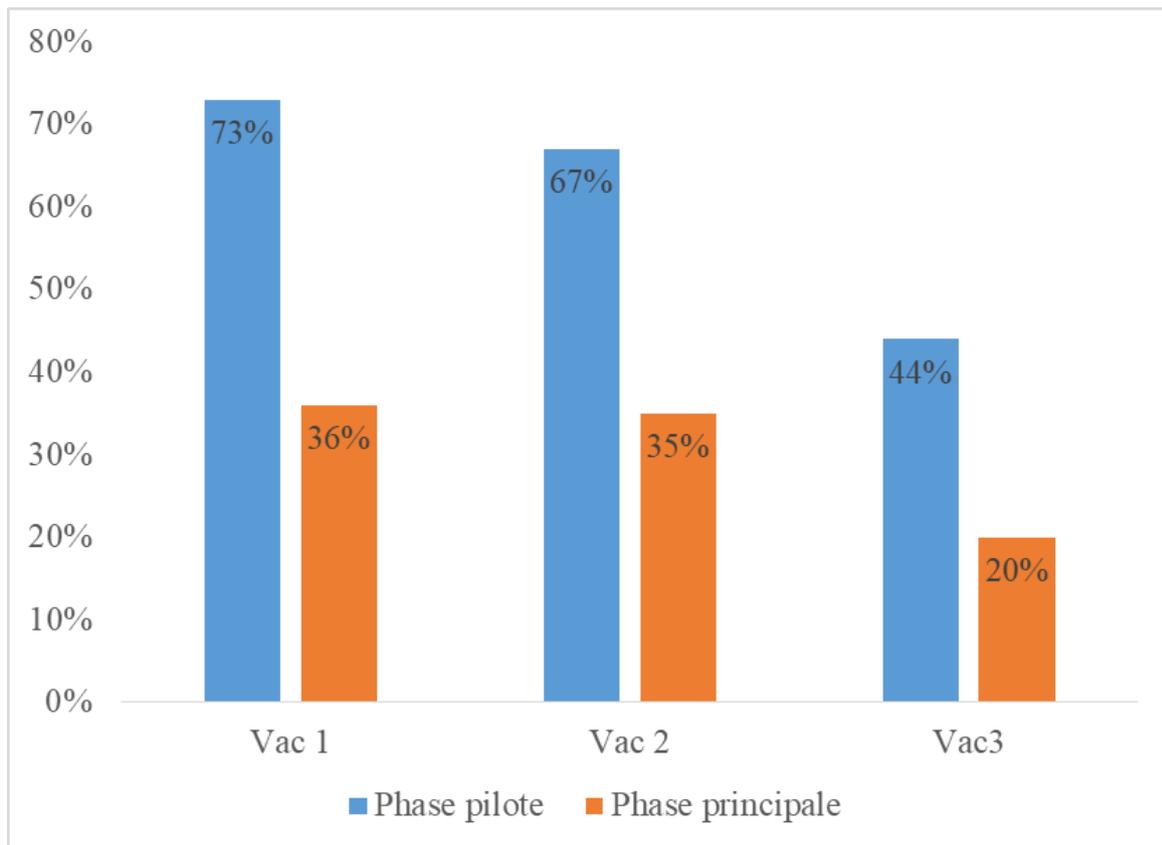


Figure 5: Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.

Dans ce bras la douleur du site d'injection a été le seul effet indésirable local enregistré avec une tendance à la diminution progressive dans la phase pilote passant de 73% à 44% de la vaccination 1 à la vaccination 3.

Cette même tendance a été observée dans la phase principale avec une diminution progressive de 36% à 20% de la vaccination 1 à la vaccination 3.

Tableau XIV : Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus

Eis locaux	Bras 3e/3f		
	Vax1(N=490)	Vax2(N=479)	Vax3(N=482)
	n(%)	n(%)	n(%)
Induration du site injection	0(0)	1(0,2)	1(0,2)
Limitation des mouvements du membre	0(0)	1(0,2)	0(0)
Cedème du site d'injection	0(0)	0(0)	1(0,2)
Douleur du site d'injection	124(25)	127(26)	78(16)
Prurit du site d'injection	2(0.4)	1(0,2)	1(0,2)

n = Eis total, Eis =Effets indésirables Vax= vaccination %= Pourcentage

La douleur du site d'injection était l'effet indésirable local le plus fréquent dans ce bras, elle variait de 25% à 26% de vaccination 1 à la vaccination 2 puis diminue à 16% à la vaccination 3. Au moins un prurit du site d'injection a été signalé après chaque vaccination. Une limitation des mouvements du membre vacciné à la vaccination 2 a également été enregistrée dans ce bras.

Tableau XV : Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans

EI Systémiques	Bras 2a/2b/3a/3b					
	Phase Pilote			Phase Principale		
	Vax1(N=30)	Vax2(N=30)	Vax3(N=9)	Vax1(N=183)	Vax2(N=180)	Vax3(N=181)
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Douleur abdominale	0(0)	0(0)	4(10)	2(1,1)	6(2,2)	15(6,6)
Vomissement	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1,1)	2(1,1)
Fièvre	0(0)	4(13)	6(17)	8(4,4)	19(10)	15(7,7)
Céphalée	0(0)	2(6,7)	2(6,9)	1(0,5)	10(5,6)	13(6,1)
Prurit	0(0)	0(0)	1(3,4)	0(0)	0(0)	0(0)
Urticaire	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	0(0)	1(0,6)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Dans la phase pilote aucun effet indésirable systémique n'a été signalé lors de la vaccination 1. La fièvre élément d'intérêt de notre étude était l'effet indésirable le plus fréquent et cela à partir de la vaccination 2 avec une tendance à l'augmentation dans la phase pilote passant de 13% à 17% et de 4,4% à 10% de la vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de 0,3% à la vaccination3 dans la phase principale. La céphalée occupait la deuxième place ; elle variait de 6,7% à la vaccination 2 à 6,9% à la vaccination 3 à la phase pilote et une augmentation progressive variant de 0,5% de la vaccination 1 à 6,1% à la vaccination 3. Le prurit et l'urticaire étaient moins signalés après chaque vaccination.

Tableau XVI : Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.

EI Systémiques	Bras 1a/1b/3c/3d					
	Phase Pilote			Phase principale		
	Vax1(N=30)	Vax2(N=30)	Vax3(N=27)	Vax1(N=368)	Vax2(N=361)	Vax3(N=359)
n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Nausées	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0,6)
Vomissements	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0,8)
Asthénie	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	1(0,3)
Fatigue	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)
Fièvre	0(0)	3(10)	0(0)	5(1,4)	22(5,8)	26(6,7)
Douleur abdominale	0(0)	0(0)	1(3,7)	2(0,5)	2(0,6)	26(7,2)
Anorexie	0(0)	0(0)	1(3,7)	0(0)	0(0)	5(1,4)
Arthralgie	0(0)	0(0)	1(3,7)	0(0)	0(0)	0(0)
Myalgie	0(0)0	0(0)0	2(3,7)	0(0)	1(0,3)	0(0)
Malaise	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0,8)
Céphalées	4(13)	8(23)	6(19)	16(4,3)	38(9,7)	75(18)
Urticaire	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(0,8)	0(0)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquent, elle a été signalée à partir de la vaccination 1 avec une tendance à l'augmentation dans la phase pilote passant de 13% à 23% de la vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de 4% à la vaccination 3. Une tendance similaire a été observée dans la phase principale avec une variation de 4,3% à 18% de la vaccination 1 à la vaccination 3. Elle est suivie par l'élément d'intérêt qui est la fièvre qui était de 10% à la vaccination 2 à la phase pilote et elle augmente progressivement de 1,4% à la vaccination 1 à 6,7% à la vaccination 3. Le prurit, nausées, vomissement, arthralgie, Myalgie et l'urticaire étaient moins signalés après chaque vaccination.

Tableau XVIII : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans

EI non sollicités	Bras 2a/2b/3a/3b					
	Phase Pilote			Phase Principale		
	Vax1(N=30) n (%)	Vax2(N=30) n(%)	Vax3(N=29) n(%)	Vax1(N=183) n(%)	Vax2(N=180) n(%)	Vax3(N=181) n(%)
Gastroentérite	1(3,3)	1(3,3)	1(3,4)	0(0)	2(1,1)	12(6,1)
Paludisme	0(0)	3(10)	19(38)	6(3,3)	22(12)	126(49)
Rhinites	0(0)	3(6,7)	11(28)	7(3,8)	12(6,7)	59(27)
Rhinobronchite	1(3,3)	0(0)	1(3,4)	1(0,5)	1(0,6)	6(2,8)
Toux	0(0)	2(6,7)	1(3,4)	1(0,5)	1(0,6)	4(2,2)
Otite	1(3,3)	0(0)	2(6,8)	3(1,1)	0(0)	0(0)
Plaie	0(0)	0(0)	1(3,4)	1(0,5)	1(0,6)	6(3,3)
Bronchite	0(0)	0(0)	3(6,9)	2(1,1)	4(2,2)	12(6,6)
Pharyngite	0(0)	2(6,7)	3(10)	0(0)	0(0)	7(3,9)
Autres	1(3,3)	1(3,3)	1(3,4)	5(2,7)	8(4,6)	12(6,6)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Le paludisme occupait la première place, il variait progressivement dans la phase pilote passant de 0% après la vaccination1 à 38% après la vaccination 3 avec une tendance similaire dans la phase principale passant de 3,3% après la vaccination 1 à 49% après la vaccination 3. Il est suivi par les rhinites qui étaient en nette augmentation passant de 6,7% après la vaccination 2 à 28% après la vaccination 3 dans la phase pilote et elles augmentent progressivement de 3,8% après la vaccination 1 à 27% après la vaccination 3 dans la phase principale. Au moins un des autres Ei non sollicités était enregistré après chaque Vaccination.

Tableau XIX: Fréquences des effets indésirables non sollicités de la cohorte chez les 9 à 18 ans

EI non sollicités	Bras 1a/1b/3c/3d					
	Phase Pilote			Phase Principale		
	Vax1(N=30) n(%)	Vax2(N=30) n(%)	Vax3(N=27) n(%)	Vax1(N=368) n(%)	Vax2(N=361) n(%)	Vax3(N=359) n(%)
Paludisme	0(0)	4(13)	22(56)	13(3,5)	41(11)	271(53)
Rhinite	0(0)	4(13)	7(26)	12(3,3)	21(5,5)	86(21)
Rhinobronchite	0(0)	1(3,3)	0(0)	0(0)	3(0,8)	8(2,2)
Bronchite	1(3,3)	0(0)	0(0)	1(0,3)	4(1,1)	14(3,9)
Gastrite	0(0)	0(0)	0(0)	2(0,5)	2(0,6)	12(3,3)
Pharyngite	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)	9(2,2)
Toux	0(0)	1(3,3)	2(7,4)	2(0,5)	5(1,4)	5(1,4)
Autres	1(3,5)	3(10)	3(11,1)	12(3,3)	14(3,8)	23(6,4)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Le Paludisme était l'effet indésirable le plus signalé avec une augmentation progressive dans la phase pilote passant de 0% après la vaccination1 à 56% après la vaccination3. Dans la phase principale c'est également le paludisme qui était le plus enregistré avec une augmentation progressive passant de 3,5% après la vaccination 1 à 53% après la vaccination 3. Il est suivi par les rhinites qui étaient en nettes augmentation de 13% après la vaccination 2 à 26% après la vaccination 3 dans la phase pilote et une augmentation progressive de 3,3% après la vaccination 1 à 21% après la vaccination 3 dans la phase principale. Au moins un des autres Ei non sollicités était enregistré après chaque Vaccination

Tableau XX : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus.

Eis non sollicités	Arms 3e/3f		
	Vax1(N=490)	Vax2(N=479)	Vax3(N=482)
	n(%)	n(%)	n(%)
Paludisme	2(0,4)	22(4,6)	135(25)
Gastroentérite	1(0,2)	7(1,5)	25(5,0)
Bronchite	0(0)	1(0,2)	15(2,9)
Dysenterie	2(0,4)	4(0,8)	3(0,6)
Rhinite	21(4,3)	27(5,2)	95(18)
Arthralgie	2(0,4)	4(0,8)	5(1,0)
Rhinobronchite	1(0,2)	2(0,4)	10(2,1)
Pharyngite	2(0,4)	2(0,4)	4(0,8)
Infection génito-urinaire	1(0,2)	2(0,4)	6(1,2)
Douleur lombaire	0(0)	2(0,4)	5(1,0)
Toux	4(0,8)	4(0,8)	4(0,8)
Carie dentaire	3(0,6)	4(0,8)	3(0,6)
Autres	19(3,8)	16(3,3)	30(6,2)

n = Eis total, Eis =Effets indésirables Vax= vaccination %= Pourcentage

Les rhinites étaient l'effet indésirable le plus enregistré avec une tendance à l'augmentation passant de 4% après la vaccination1 à 18% après la vaccination vaccination3. Le paludisme occupait la deuxième place, à la vaccination 3 les rhinites sont dépassées par le paludisme. Les autres effets indésirables suivent avec respectivement 3,8%, 3,3% et 6,2% après la vaccination 1, 2 et 3.

Tableau XXI : Répartition des événements indésirables graves par vaccination.

Evènements indésirables graves	Vaccination 1 n (%)	Vaccination 2 n(%)	Vaccination 3 n(%)	Total N
OUI	2(16,6)	1(8,3)	9(75,0)	12
NON	4123(33,5)	4089(33,3)	4081(33,2)	12293
Total	4125	4090	4090	12305

n = effectifs

N= effectif Total

Au total 75% (9/12) de l'ensemble des événements indésirables graves ont été constatés après la vaccination 3 et étaient tous non sollicités.

Tableau XXII : Fréquence des effets indésirables sérieux par Groupe et Causalité et par Bras et le lien avec la vaccination.

Bras	SAE	n(%)
2a/2b/3a/3b (5-8 ans)	Fracture du péroné	1(1)
1a/1b/3c/3d (9-18 ans)	Fracture du Pelvis	1(0,3)
	Rétention placentaire	1(0,3)
Arm 3e/3f (≥19 ans) -	Créatinémie élevée	1(0,2)
	Blessure/arme à feu	1(0,2)
	Septicémie	1(0,2)

SAE =Effet indésirable sérieux %= Pourcentage

Dans chaque bras au moins un SAE a été signalé et tous ont été classés comme n'étant pas lié aux vaccinations.

Tableau XXIII : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 5-8 ans.

Eis locaux	Arms 2a/2b/3a/3b (5-8 ans)					
	Phase Pilote			Phase Principale		
	Vax1(N=3 0) n (%)	Vax2(N=3 0) n (%)	Vax3(N=2 9) n (%)	Vax1(N=18 3) n (%)	Vax2(N=18 0) n (%)	Vax3(N=18 1) n (%)
Douleur du site d'injection						
Aucune	10(44)	10(33)	16(62)	112(61)	103(57)	103(72)
Légère	20(66)	19(64)	10(38)	71(39)	75(42)	51(28)
Modérée	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)
Erythème du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)
Induration du site d'injection						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)
Prurit du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)

n = Eis total, Eis =Effets indésirables Vax= vaccination %= Pourcentage

La douleur du site d'injection était le seul effet indésirable local enregistré dans ce bras qui était dans la plupart des cas de sévérité légère respectivement 66%, 64% et 38% des vaccinés après la vaccination 1, 2 et 3 dans la phase pilote et respectivement de 39%, 42% et 28% des vaccinés après la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3 ; Par ailleurs un cas de douleur du site d'injection modéré et 2 cas de douleur du site d'injection modéré après la vaccination 2 respectivement dans la phase pilote et dans la phase principale ont été enregistrés .

Tableau XXIV : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans.

Sévérité des effets indésirables locaux	Arms 1a/1b/3c/3d (9-18 ans)						
	Vax1(N=30)	Phase Pilote			Phase Principale		
		n (%)	Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=27) n (%)	Vax1(N=368) n (%)	Vax2(N=361) n (%)	Vax3(N=359) n (%)
Douleur du site d'injection							
Aucune	9(30)	10(33)	15(55)	244(66)	234(65)	288(80)	
Légère	21(70)	20(67)	12(45)	123(33.8)	125(34)	69(19)	
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.2)	2(1)	2(1)	
Érythème du site d'injection							
Aucun	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)	
Induration du site d'injection							
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)	
Prurit du site d'injection							
Aucun	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)	

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

La douleur du site d'injection était le seul effet indésirable local signalé par les 70%, 64% et 45% des participants de ce bras avec une sévérité légère respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 dans la phase pilote. Dans la phase principale 33,8%, 34% et 19% des vaccinés de ce bras avaient signalé une douleur du site d'injection avec une sévérité légère respectivement après la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3. Dans ce bras nous avons également enregistré un cas de douleur du site d'injection modéré et 2 cas de douleur du site d'injection modéré respectivement après la vaccination 1 et La vaccination 2 et 3 dans la phase principale.

Tableau XXV : Résumé de la sévérité de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 ans.

Sévérité de la réactogénicité locale	Arms 3e/3f (≥ 19 ans)		
	Vax1(N=490) n (%)	Vax2(N=479) n (%)	Vax3(N=482) n (%)
Douleur du site d'injection			
Aucune	378(77)	348(72)	403(84)
Légère	112(23)	128(27)	76(15.7)
Modérée	0(0)	4(1)	3(0.3)
Erythème du site d'injection			
Aucun	490(100)	480(100%)	481(100)
Induration du site d'injection			
Aucun	490(100)	479(99,8)	481(99,7%)
Léger	0(0)	1(0,2)	1(0.3)
Prurit du site d'injection			
Aucun	489(99.7)	479(99,8)	482(100)
Léger	1(0.3)	1(0,2)	0(0)

n = Réactogénicité locale Total, Vax= vaccination %= Pourcentage.

Une douleur du site d'injection avait été signalée chez 23%, 27% et 15,7% des participants de ce bras avec une sévérité légère respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3. Une légère induration du site d'injection et un léger prurit du site d'injection ont été signalés 0,2% des vaccinés de ce bras après la vaccination 2. 0,3% des vaccinés avaient signalé une légère induration du site d'injection après la vaccination 3 ; Par ailleurs nous avons enregistré quatre et trois cas de douleur du site d'injection modéré respectivement après la vaccination 2 et La vaccination 3.

Tableau XXVI : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants ≥ 19 ans.

Sévérité des Ei Systémiques	Bras : 3e/3f ou ≥ 19 ans		
	Vax1(N=490) n (%)	Vax2(N=479) n (%)	Vax3(N=482) n (%)
Fièvre			
Aucune	487(99)	467(97)	480(99,6)
Légère	2(0.5)	10(2)	2(0,4)
Modéré	1(0.5)	3(1)	0(0)
Céphalées			
Aucune	472 (96)	438(91)	456(95)
Légère	14(2)	29(6)	22(4)
Modérée	4(1)	13(3)	4(1)
Nausées			
Aucune	490(100)	478(99,5)	482(100)
Légère	0(0)	2(0,5)	0(0)
Diarrhée			
Aucune	490(100)	479(99,7)	481(99,7)
Légère	0(0)	1(0,3)	1(0,3)
Douleur abdominale			
Aucune	489(99,7)	479(99,7)	482(100)
Légère	1(0,3)	1(0,3)	0(0)
Fatigue			
Aucune	487(99,3)	475(99)	473(98)
Légère	3(0,7)	5(1)	9(2)
Arthralgie			
Aucune	489(99,7)	480(100)	481(99,7)
Légère	1(0,3)	0(0)	1(0,3)
Urticaire			
Aucune	489(99,7)	480(100)	481(100)
Légère	1(0,3)	0(0)	0(0)
Myalgie			
Aucune	489(99,7)	480(100)	479(99,3)
Légère	1(0,3)	0(0)	3(0,7)

n = Ei Total, Ei= effet indésirable, Vax= vaccination %= Pourcentage

Dans ce bras les effets indésirables systémiques signalés par les participants étaient majoritairement de sévérité légère à modéré dont la céphalée venant en tête de liste dont 2%, 6% et 4% légère contre 1%, 3% et 1% modéré respectivement après la vaccination 1, 2 et 3. Nous avons enregistré une fièvre d'intensité légère chez 0,5%, 2% et 0,4% des participants de ce bras respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3 contre 0,5% et 1% à la vaccination 1 et 2. Une légère fatigue avait été enregistrée chez 0,7%, 1 et 2% des vaccinés respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3

Tableau XXVII: Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants de 5-8 ans.

Sévérité Eis systémiques	Bras 2a/2b/3a/3b (5-8 ans)					
	Phase pilote			Phase principale		
	Vax1(N=30) n (%)	Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=29) n (%)	Vax1(N=183) n (%)	Vax2(N=180) n (%)	Vax3(N=181) n (%)
Fièvre						
Aucune	30(100)	28(93)	26(90)	177(97)	161(89)	171(94)
Légère	0(0)	2(7)	0(0)	5(2,7)	6(4)	9(5)
Modéré	0(0)	0(0)	2(7)	1(0,3)	10(6)	1(1)
Sévère	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	3(1)	0(0)
Céphalées						
Aucune	30(100)	29(97)	28(97)	183(100)	171(95)	179(99)
Légère	0(0)	1(3)	1(3)	0(0)	8(4)	2(1)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Nausée						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (99)	181(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Diarrhée						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	190 (99)	180(99)
Légère	0(0)	0(0%)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
Douleur abdominale						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	180(99)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
Fatigue						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	181(100)
Arthralgie						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100%)	180(100)	181(100)
Urticaire						
Aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100%)	180(100)	181(100)
Myalgie						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	181(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)

n = Eis Total, Eis= effets indésirables, Vax= vaccination % = Pourcentage

Dans ce bras les participants ont signalé des effets indésirables systémiques de sévérité légère à modéré dont la fièvre occupait la tête de liste, elle variait de 7%, d'intensité légère signalés après la vaccination 2 de la phase Pilote à 2,7%, 4% et 5% respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 de la phase principale. Nous avons enregistré 7%, 0,3%, 6% et 1% de fièvre d'intensité modérée respectivement après les vaccinations 3 de la phase pilote 1, 2 et 3 de la phase principale contre 3% et 1% d'intensité sévère après la vaccination 3 de la phase pilote et de la vaccination 2 de la phase principal

Tableau XXVIII : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte après chaque vaccination chez les Bras 9-18 ans.

Sévérité des Ei Systémiques	Arms 1a/1b/3c/3d (9-18 ans)					
	Vax1(N=30) n (%)	Phase Pilote Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=27) n (%)	Vax1(N=368) n (%)	Phase principale Vax2(N=361) n (%)	Vax3(N=359) n (%)
Fièvre						
Aucune	30(100)	28(93)	27(100)	366(99)	340(94)	347(96,6)
Légère	0(0)	2(7)	0(0)	2(1)	9(2,5)	9(2)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(3)	2(1)
Sévère	0(0)	0(0)	0(0%)	0(0)	1(0,5)	1(0,3)
Céphalée						
Aucune	26(87)	23(77)	24(88)	357(97)	340 (94)	336(94)
Légère	4(13)	7(23)	2(8)	11(3)	12(3)	21(5)
Modéré	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	9(3)	2(1)
Nausée						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	359(99)	358(99,7)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	1(0,3)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	0(0)
Diarrhée						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Douleur abdominale						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(99,7)	360(99,7)	358(99,7)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	1(0,3)
Fatigue						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	360(99,7)	359(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)
Arthralgie						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100%)	368(100)	361(100)	359(100)
Urticaire						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Myalgie						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100%)	368(100%)	360(99,7)	359(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)

n = Ei total, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Dans ce bras les participants ont signalé des effets indésirables systémiques de sévérité légère à modéré dont la fièvre occupait la tête de liste, elle variait de 7% d'intensité légère signalés après la vaccination 2 de la phase Pilote à 1%, 2,5% et 2% respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 de la phase principale. Nous avons enregistré 3%, et 1% de fièvre d'intensité modérée était signalée respectivement après les vaccinations 2 et 3 de la phase principale contre 0,5% et 0,3% d'intensité sévère après la vaccination 2 et 3 de la phase principale.

Tableau XXIX : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination dans le Bras 3e/3f (≥19 ans).

Bras 3e/3f (≥19 ans)						
Vax1(N=490)		Vax2(N=479)		Vax3(N=482)		
n (%)		n (%)		n (%)		
Ei						
d'intéret	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié
Fièvre	0(0)0	1(1)0,2	1(1)0,2	0(0)0%	1(1)0,2	1(1)02

n = Ei total, Ei =Evènement indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Au Total 4 cas de fièvre au cours des trois vaccinations ont été signalés dont deux liés à la vaccination1 et à la vaccination 3 et deux non liés à la vaccination. Et les deux cas de fièvre liés à la vaccination tous inférieur ou égal à grade 2.

NB : la règle était toute fièvre de grade 3 ou plus ayant un lien avec la vaccination était synonyme d'arrêt de la vaccination.

Tableau XXX: Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 5-8 ans.

Ei	Phase Pilote (Bras 2a/2b)						Phase principale (Bras 3a/3b)					
	Vax1(N=30)		Vax2(N=30)		Vax3(N=29)		Vax1(N=183)		Vax2(N=180)		Vax3(N=181)	
d'intérêt	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	Non lié	Lié	Non Lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié
Fièvre	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	3(12)	0(0)	0(0)	1(1)	8(4)	2(1)	0(0)

n = Ei total, Ei =Evènement indésirable Vax= vaccination %= Pourcentage

Au Total 12 cas de fièvre liés à la vaccination ont été signalés et trois cas non liés à la vaccination. Et les douze cas de fièvre liés à la vaccination tous inférieurs ou égal à grade 2.

Tableau XXXI : Fréquences des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 9-18 ans

Ei d'intérêt	Phase Pilote (Bras 1a/1b)				Phase principale (Bras 3c/3d)							
	Vax1(N=30)		Vax2(N=30)		Vax3(N=27)		Vax1(N=368)		Vax2(N=361)		Vax3(N=359)	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
	Non lié		Non lié		Non lié		Non lié		Non lié		Non lié	
	Lié		Lié		Lié		Lié		Lié		Lié	
Fièvre	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(1)	6(2)	4(1)	0(0)

n = Ei total, Ei = Evènement indésirable Vax= vaccination % = Pourcentage

Au Total 12 cas de fièvre ont été signalés dont la moitié a été jugée liée à la vaccination et l'autre moitié jugée non liée à la vaccination ; aucun cas de fièvre n'a été enregistré à la phase pilote.

Tableau XXXII : Incidence des évènements indésirables sollicités par vaccination par bras de vaccination au cours du suivi

Tranches d'âge	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n(%)
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n(%)	Oui n (%)	Non n (%)	
5 – 8 ans	359 (23,9)	526 (20,0)	363 (24,2)	515 (19,9)	293 (19,5)	572 (22,1)	2628 (21,4)
9 – 18 ans	574 (38,2)	999 (38,1)	547 (36,4)	981 (37,9)	533 (35,5)	912 (35,2)	4546 (36,9)
≥ 19 ans	568 (37,8)	1099(41,9)	592 (39,4)	1092(42,2)	677 (45,0)	110(42,7)	5133 (41,7)
Total	1501(100)	2624(100)	1502(100)	2588(100)	1503(100)	2589(100)	12307(100)
P ; Chi2	0,0051 ; 10,53		0,0054 ; 10,41		0.1181 ; 4,27		0.0454 ; 6,18

n = Eis Total, Eis = Evènements indésirables % = pourcentage

38,2% des évènements indésirables sollicités ont été signalés au cours de la vaccination 1 chez les 9-18 ans Chi2=10,53, P=0,005. Nous avons constaté ceci chez les adultes de 19 ans et plus à la deuxième vaccination et à la troisième vaccination respectivement 39,4% Chi2=10,41, P=0,005 et 45% Chi2=4,27, P=0,11. La différence dans l'incidence des évènements indésirables sollicités par vaccination par bras de vaccination au cours du suivi était très statistiquement significative.

Tableau XXXIII : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection par tranches d'âge.

Tranches d'âge	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n(%)
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
5 – 8 ans	271 (26,6)	611 (19,3)	272 (27,0)	619 (19,7)	270 (26,7)	613 (19,5)	2656 (21,3)
9 – 18 ans	394 (38,7)	1147(36,2)	391 (38,8)	1138(36,2)	390 (38,6)	1138(36,2)	4598 (36,8)
≥ 19 ans	353 (34,7)	1407(44,5)	345 (34,2)	1385(44,0)	350 (34,7)	1396(44,4)	5236 (41,9)
Total	1018(100)	3165(100)	1008(100)	3142(100)	1010(100)	3147(100)	12490(100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 38,32		<0,0001 ; 37,91		0,0001 ; 37,34		<0,0001 ;113,57

n = Eis Total, Eis = Evènements indésirables, %= pourcentage

Dans la tranche d'âge de 9-18 ans au cours des vaccinations (38,7%, 38,8% et 38,6%) des évènements indésirables du site d'injection ont été signalés respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3.

La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$.

Tableau XXXIV : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection en fonction de la sévérité au cours du suivi.

Sévérité de l'évènement indésirable	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Grade 1	1003(98,5)	2520(81,3)	993 (98,5)	2500(81,1)	995 (98,5)	2512(81,3)	10523(85,5)
Grade 2	15(1,5)	500 (16,1)	15 (1,5)	503 (16,3)	15 (1,5)	499 (16,1)	154(12,6)
Grade 3	0(0,0)	75 (2,4)	0(0,0)	75 (2,4)	0 (0,0)	75(2,4)	225(1,8)
Grade 4	0 (0,0)	3(0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	9 (0,1)
Grade 5	0(0,0)	1(0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
Total	1018(100)	3099(100)	1008(100)	3082(100)	1010(100)	3090(100)	12307(100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 184,5		<0,0001 ; 185,05		<0,0001 ; 96,88		<0,0001 ; 552,68

n = Eis Total, Eis = Evènements indésirables %= pourcentage

Au total 98,5% des évènements indésirables du site d'injection étaient de grade1 au cours de chacune des trois vaccinations. La différence dans la répartition des évènements indésirables du site d'injection par grade et par vaccination était très statistiquement significative P<0,0001.

Tableau XXXV : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et par la tranche d'âge au cours du suivi

Tranches d'âge	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
5-8 ans	121(14,9)	761 (22,6)	120(15,1)	771 (23,0)	118(14,7)	765(22,8)	2656 (21,3)
9-18ans	267(32,9)	1274(37,8)	263(33,0)	1269(37,8)	265(32,9)	1263(37,7)	4601 (36,8)
≥ 19 ans	423(52,2)	1337(39,7)	413(51,1)	1317(39,2)	422(52,4)	1324(39,5)	5236 (41,9)
Total	811(100)	3372(100)	796(100)	3357(100)	805(100)	3352(100)	12493(100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 46,63		<0,0001 ; 47,36		0,0001 ; 50,18		<0,0001 ;144,15

n = Eis Total, Eis = Evènements indésirables %= pourcentage

La majorité des évènements indésirables systémiques ont été signalés chez les adultes de 19 ans et plus au cours des trois vaccinations 1, 2 et 3 respectivement 52,2%, 51,1% et 52,4%. Chez les enfants âgés de 5-8ans moins d'évènements indésirables systémiques ont été signalés au cours des trois vaccinations 1, 2 et 3 respectivement 14,9%, 15,1% et 14,7%. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et par tranches d'âge est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$.

Tableau XXXVI : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et en fonction de la sévérité de l'évènement indésirable au cours du suivi

Sévérité de l'évènement indésirable	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n(%)
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
	n (%)	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Grade 1	731(90,1)	2792(84,4)	716(89,9)	2777(84,3)	726(90,2)	2781(84,4)	10523(85,5)
Grade 2	73(9,0)	442(13,4)	73(9,2)	445(13,5)	72(8,9)	442(13,4)	1547(12,6)
Grade 3	7(0,9)	68(2,1)	7(0,9)	68(2,1)	7(0,9)	68(2,1)	225(1,8)
Grade 4	0(0,0)	3(0,1)	0(0,0)	3(0,1)	0(0,0)	3(0,1)	9(0,1)
Grade 5	0(0,0)	1(0,0)	0(0,0)	1(0,0)	0(0,0)	1(0,0)	3(0,0)
Total	3307(100)	811(100)	3295(100)	796(100)	805(100)	3296(100)	12310(100)
P ; Chi2	0,002 ; 18,71		<0,002 ; 18,04		<0,001 ; 19,11		<0,0001 ;55,86

n = Eis Total, Eis = évènements indésirables (%)= pourcentage

Les évènements indésirables systémiques de grade1 au cours des vaccinations 1, 2 et 3 représentaient respectivement 90,1%, 89,9% et 90,2%. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques et non systémiques par vaccination et par grade était significative avec des $P \leq 0,002$.

Tableau XXXVII : Répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques par vaccination et en fonction de la tranche d'âge au cours du suivi.

Tranches d'âge	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total n(%)
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	
	n (%)	n (%)	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	
5 – 8 ans	50 (9,2)	811 (23,0)	54(9,9)	819(23,5)	52(9,6)	811(23,2)	2597(21,4)
9 – 18 ans	164(30,2)	1341(38,1)	164(30,0)	1332(37,8)	164(30,1)	1333(38,1)	4498(37,0)
≥ 19 ans	329(60,6)	1368(38,9)	329(60,1)	1340(39,2)	328(60,3)	1358(38,8)	5052(41,6)
Total	543(100)	3520(100)	547(100)	3491(100)	805(100)	3352(100)	12147(100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 103,55		<0,0001 ; 103,10		0,0001 ; 101,11		<0,0001 ;307,68

n = effectifs, %= pourcentage

La proportion de l'ensemble des évènements indésirables signalés chez les adultes de 19 ans et plus représentait 60% contre moins de 10% chez les 5-8 ans au cours de chaque vaccination. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$.

Par contre entre les différentes vaccinations nous n'avons pas constaté de différence apparente significative dans la fréquence d'apparition des Effets indésirables sollicités et pas de différence apparente significative dans fréquence d'apparition des Effets indésirables non sollicités.

Tableau XXXVIII : Résumé sur le paludisme et la parasitémie en fonction de la vaccination

	Bras 2a/2b/13a/3b 5-8 ans AL Jour -7 + AL day 42 ou 112 n(%)	Bras 1a/1b/3c/3d 9-18 ans AL jour -7 n(%)	Bras 3e/3f ≥19 ans AL jour -7 n(%)
Vaccination #1	n=213	n=398	n=490
Paludisme EI	6 (2,8)	13 (3,3)	3 (0,6)
Positive <i>P. falciparum</i>	17 (8,0)	28 (7,0)	19 (3,9)
Vaccination #2	n=210	n=391	n=479
Paludisme EI	25 (11,9)	45 (11,5)	21(4,4)
Positive <i>P. falciparum</i>	30 (14,3)	83 (21,2)	43 (9,0)
Vaccination #3	n=210	n=386	n=482
Paludisme EI	135 (64,3)	282 (73,1)	129 (26,8)
Positive <i>P. falciparum</i>	109 (51,9)	275 (71,2)	163 (33,8)

n = effectifs, %= pourcentage

Nous avons constaté une augmentation progressive des cas de paludisme de la vaccination 1 à la vaccination 3 et cela est en corrélation avec la positivité des frottis minces et cela est observé dans les trois bras de vaccination. Cette augmentation de cas de paludisme pourrait être en relation avec le fait que les deux dernière vaccinations (2 et 3) ont eu lieu en pleine saison de transmission et aussi la période de suivi entre la vaccination 1 et la vaccination 2 qui était courte comparativement aux deux autres périodes de suivi (Période vaccination 2 et 3 et Période de suivi post vaccination 3).

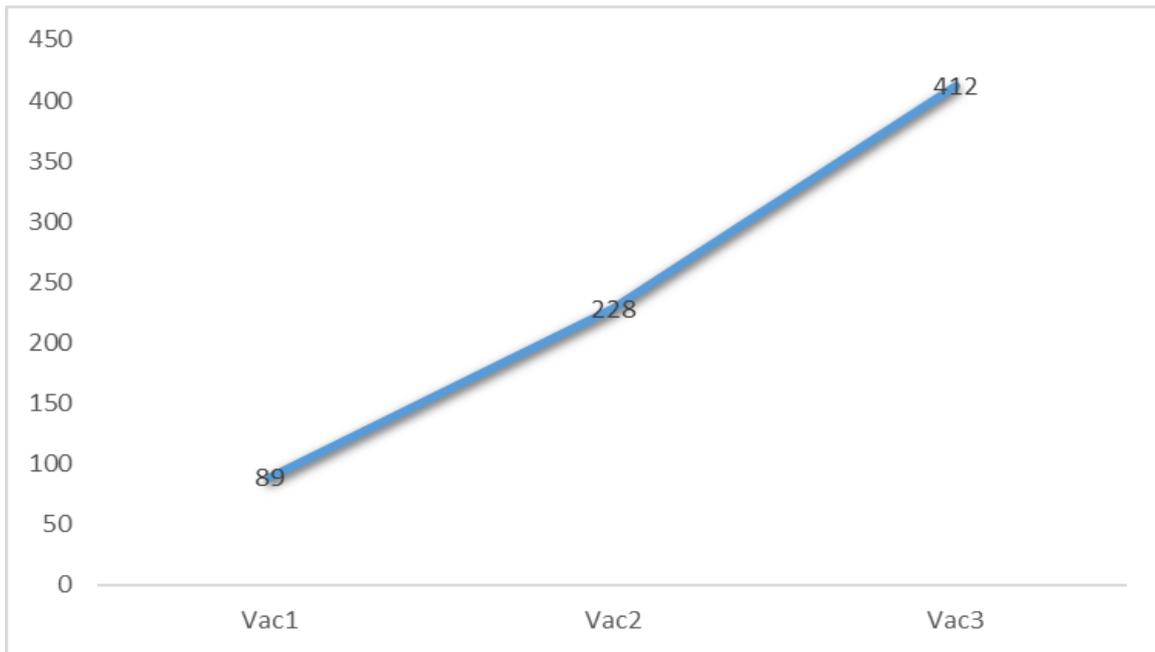


Figure 6 : Comparaison de l'incidence des anomalies systémiques par rapport à la vaccination 1

Nous avons enregistré des anomalies systémiques variant de 12,2% (89/729), 31,3% (228/729) et 56,5% (412/729) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3.

Une différence de l'incidence des anomalies systémiques a été observé entre la vaccination 1 et la vaccination 2 qui était de 19,1% [8,96-27,30] qui est statistiquement significative $P=0,0005$; $\text{Chi}^2=12,118$ à 1 ddl. Entre la vaccination 1 et la vaccination 3 cette même différence a été observée qui était 44,3% [34,61-51,36], très statistiquement significative $P<0,0001$; $\text{Chi}^2=57,382$ à 1 ddl.

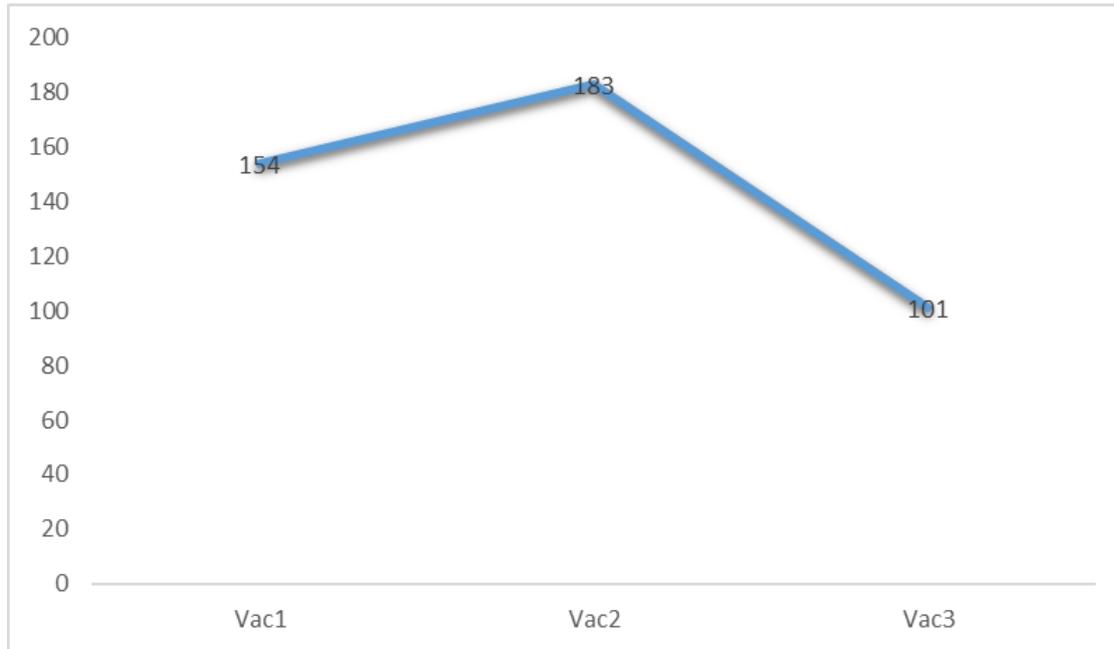


Figure 7 : Comparaison de l'incidence des anomalies biologiques en fonctions des vaccinations

L'incidence des anomalies biologiques était 35,2% (154/438), 41,8% (183/438) et 23,0% (101/438) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3

Aucune différence d'incidence des anomalies biologiques entre la vaccination 1 et la vaccination 2 n'a été observé, l'incidence était de 6,6% [3,83-16,74] avec $P=0,189$; $\text{Chi}^2=1,53$ à 1 ddl.

Par ailleurs une différence de l'incidence des anomalies biologiques entre la vaccination 1 et la vaccination 3 a été observée et était 12,2% [0,65-22,78] et qui était statistiquement significative avec un $P=0,0417$; $\text{Chi}^2=4,277$ à 1 ddl.

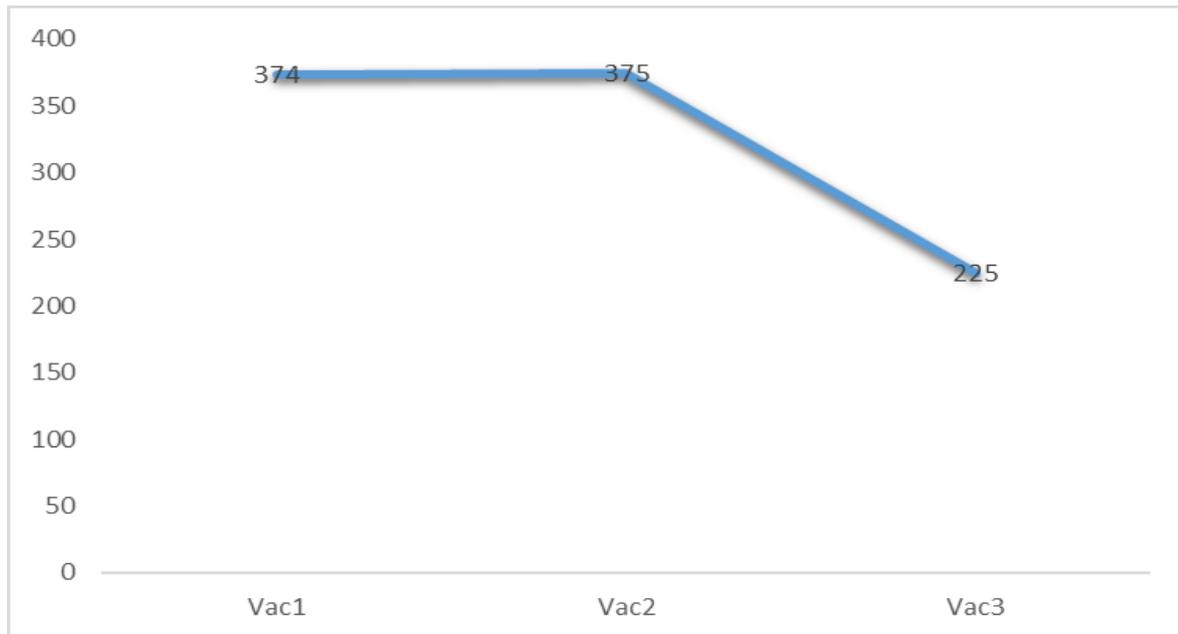


Figure 8 : Comparaison de l'incidence des anomalies du site d'injection en fonctions des vaccinations

La fréquence des anomalies du site d'injection était 38,4% (374/974), 38,5% (375/974) et 23,0% (225/974) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3

Aucune différence de l'incidence des anomalies du site d'injection n'a été observé entre la vaccination 1 et la vaccination 2 qui était de 0,1% [-6,83-7,03] avec un $P=0,7787$; $\text{Chi}^2=0,001$ à 1 ddl. Nous avons observé une différence de l'incidence des anomalies du site d'injection entre la vaccination 1 et la vaccination 3 qui était de 15,3% [7,67-22,41], très statistiquement significative avec un $P=0,0001$; $\text{Chi}^2=4,277$ à 1 ddl.

VI. Discussions

6.1. Approches méthodologiques

La mise au point de tout produit pharmaceutique en occurrence le vaccin fait l'objet de développement d'abord préclinique ensuite clinique. En effet après la fabrication le produit fait l'objet d'un développement préclinique qui mettra en évidence sa tolérance et son efficacité chez les animaux dont les résultats seront indispensables pour faire le développement clinique chez l'être humain.

Cette étude est une étude de phase 2 sur la sécurité, l'immunogénicité, l'activité et l'efficacité du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* dans des unités de vaccination (UV) à Donéguébougou, au Mali, et dans les villages environnants. Elle a débuté par la phase pilote de désescalade des âges en avril 2019 (9-18 ans) et mai 2019 (5-8 ans), suivie de la phase principale d'enrôlement et de vaccinations en juin 2019.

Dans la phase pilote, 30 sujets de chaque groupe d'âge ont reçu les vaccination 1 et 2 selon un calendrier de 0 et 28 jours, puis ont été programmés pour recevoir la vaccination 3 avec la majorité des membres de leur unité vaccinale, ce qui a donné un calendrier de vaccination final de Jour 0, Jour 28 et jour 126.

Pour la phase principale l'enrôlement des participants (bras 3a- 3f) a débuté en juin 2019 et s'est achevé en septembre 2019.

Le calendrier vaccinal de cette phase principale était de jour 0, jour 28 et jour 56.

Tous les participants de l'étude ont reçu leurs dernières doses au plus tard le 30 novembre 2020. Au total 97,9 % (1078/1101) des participants qui avaient reçu la vaccination1 ont reçu la vaccination 3.

Au cours de la vaccination l'évaluation de la tolérance et de la sécurité du vaccin est un aspect crucial car les vaccins sont des médicaments. Ils répondent donc aux mêmes exigences en matière d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et de sécurité d'emploi ainsi qu'aux mêmes conditions de surveillance que les autres médicaments (49). Avant qu'un vaccin puisse être utilisé, sa qualité pharmaceutique, son profil de sécurité d'emploi et son efficacité doivent être démontrés et validés.

Au cours d'une vaccination et jusqu'à 7 jours après chaque vaccination, les effets secondaires sollicités, encore appelés effets indésirables sollicités, sont recherchés et étudiés avec précision pour connaître la relation entre l'effet indésirable et les produits du vaccin. Ainsi, au cours des différentes vaccinations et du suivi clinique, tous les effets ressentis et observés par les participants de l'étude de même que les anomalies biologiques sont transmises aux investigateurs cliniques l'équipe du Laboratoire clinique.

6.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Sexe : La majorité des participants était de sexe féminin chez les adultes avec 55,0%. Ce résultat est inférieur à celui de Susanne H sheehy et al. A Oxford qui avait trouvé 56,3% (50); et de celle de Jessica et al. à the Optimal Research, Accelovance Inc. (Rockville, Maryland) aux USA qui avait trouvé 59,1% de sexe Masculin contre 40,9% de femmes (51). Cette proportion est différente à celle de Sodiomon B Siriman et al. au burkina Faso qui avait trouvé 100% de genre masculin âgés de 18 à 40 ans (52). Cette proportion à Donéguébougou et environ est en corrélation avec celle un peu plus élevée des femmes au Mali (53). La polygamie joue aussi un rôle important d'autant plus que l'enrôlement a été fait sur la base de ménage. Cependant, chez les enfants de 9-18 ans le sexe masculin était prédominant avec 53,0%, et chez les enfants de 5- 8 ans 52,0%.

Tranche d'âge : Les enfants âgés de 5-8 ans et 9-18 ans représentaient 55% de l'ensemble des participants de notre étude contre 45% pour les 19 ans et plus. Ces résultats pourraient s'expliquer par la jeunesse de la population malienne (53).

Cette étude a donné des preuves de la sécurité et de la tolérabilité de la Pfs230D1M-EPA lorsqu'elle est administrée à des enfants et à des adultes ayant déjà été exposés au paludisme au Mali.

Etant donné que c'était la première fois que ce vaccin était administré à des jeunes enfants nous avons choisi une conception à âges décroissantes car dans l'ensemble, par rapport à d'autres essais récents de vaccins antipaludiques dans lesquels des réactions d'hypersensibilité graves ou des réactions systémiques marquées ont été enregistrés, dans notre étude les réactions observées étaient généralement locales et définitivement liées aux vaccins, elles étaient bénignes à modérés et acceptables, contrairement aux EI observés avec le vaccin contenant l'adjuvant Montanide (six réactions locales inacceptables)

Bras 2a/2b, 3a/3b (5-8 ans ; Phase Pilote + phase principal)

Au total 213 participants âgés de 5 à 8 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 210 ont reçu 2 doses et 210 3 doses.

Comme précédemment observé avec des vaccins similaires avec l'adjuvant AS01 chez les jeunes enfants (54) et notre expérience antérieure chez les adultes (55), le nombre d'EI sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination, en particulier les fièvres, leur fréquence et leur gravité ont augmenté par rapport à la vaccination 1 (5/213 participants, 2,3 % ; tous de grade 1) à la vaccination 2 (18/210 sujets, 8,6 % ; de grade 1 à 3), puis ont diminué après la vaccination 3 (7/210 sujets, 3,3 % ; de grade 1 à 3). Ces fièvres ont en général été enregistrées dans les 24 heures suivant la vaccination et ont été résolues dans les soixante-douze heures. La

majorité des fièvres enregistrées étaient de grade 1 à grade 2, par ailleurs des fièvres de grade 3 ont été observées après la vaccination, mais globalement dans une petite proportion des participants de l'étude (4/213, 1,9 %).

Par rapport à la tolérance et la sécurité nous n'avons pas observé une variation significative au cours du suivi après la vaccination 3. Nous n'avons pas constaté dans cette tranche d'âge de SAE ni d'EI de grade 4 ou supérieur. Par contre nous avons enregistré des EI de grade 3 chez 16 participants (16/213, 7,5 %) au cours de l'étude, avec seulement 4 EI de grade 3 liés, qui étaient tous des fièvres de grade 3 (4/213, 1,9 %).

Le paludisme a été l'EI de grade 3 non lié à la vaccination le plus constaté chez les participants (5/213, 2,3 %). Nos résultats obtenus sont similaires à ceux de Simon J. Draper et Al. De l'université d'Oxford et Olotu et al. (54,56)

Bras 1a/1b, 3c/3d (9-18 ans ; Pilote + Principal)

Au total 398 sujets âgés de 9 à 18 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 391 ont reçu 2 doses et 386 les 3 doses, il n'y a pas eu de changement significatif du profil de sécurité au cours du suivi à long terme après la troisième vaccination. Chez 23 sujets (23/398, 5,8 %) des Effets Indésirables de grade 3 ont été enregistrés au cours de l'étude, avec seulement 3 Effets Indésirables de grade 3 liés au vaccin, dont la fièvre de grade 3, n=1 et la neutropénie de grade 3, n=2 (3/398, 0,8 %). Le paludisme était l'EI de grade 3 non lié le plus constaté chez 5 sujets (5/213, 2,3 %) nos résultats obtenus sont similaires à ceux de de Simon J. Draper et Al. De l'université d'Oxford et Olotu et al(54,56).

Une rétention du placenta ou des membranes a été le seul effet Indésirable de grade 4, qui a également été signalé comme un SAE ; sans lien avec la vaccination, chez une participante.

Bras 3e/3f (≥19 ans)

Au total 490 sujets âgés de ≥19 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 479 ont reçu 2 doses et 482 sujets 3 doses. Pas de changement significatif du profil de sécurité observé au cours et à long terme après la troisième vaccination. Par contre 11 participants (11/490, 2,2 %) ont présenté des effets indésirables de grade 3 au cours de l'étude et un effet indésirable de grade 3 (neutropénie) a été signalé. Une augmentation de la créatinine, non liée à la vaccination de grade 4 a également été signalé chez un participant après la vaccination 3.

Nous n'avons constaté aucune différence importante dans le nombre de participants ayant des valeurs hors référence dans les trois périodes de vaccination dans les données sur l'innocuité biologique. Les valeurs hors-normes n'avaient pas de liaison avec la vaccination, et n'étaient pas cliniquement significative. Les anomalies systémiques représentaient 12,2% (89/729), 31,3% (228/729) et 56,5% (412/729) respectivement après la vaccination 1, la vaccination 2

et la vaccination 3 La différence entre la vaccination 1 et la vaccination 2 était de 19,1% [8,96-27,30]. Statistiquement significative $P=0,0005$; $\text{Chi}^2=12,118$ à 1 ddl.

Cette même différence a été observée entre la vaccination 1 et la vaccination 3 et elle était de 44,3% [34,61-51,36] qui était très statistiquement significative avec un $P<0,0001$; $\text{Chi}^2=57,382$ à 1 ddl.

Pour rompre le cycle de transmission du paludisme, la majorité de la population devraient recevoir les vaccins bloquants la transmission, en particulier les nourrissons, les enfants et les femmes en âge de procréer. Cependant, ce type de vaccin doit être tolérable, et avoir une formulation présentant une sécurité et une réactogénicité optimales. La formulation Pfs230-EPA/AS01 est bien tolérée comme l'a démontré les résultats de notre étude dans tous les tranches d'âges et groupes de vaccination, la plupart des effets indésirables locaux, et systémiques et biologiques étant de gravité légère, une augmentation apparente de l'incidence des effets indésirables systémiques, de laboratoires et du site d'injection avec des vaccinations successives a été constaté et aucun participant ne s'étant retiré ou retiré par les investigateurs en raison d'effets indésirables.

Des précédentes études réalisées Aux États-Unis et au Mali, avec l'augmentation de la dose de sécurité du Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel, les vaccinations à doses croissantes ont été bien tolérées, avec une réactogénicité locale et systémique minimale ont donné des résultats similaires. La plupart des EI observé étaient légers (grade 1) ou modérés (grade 2) (55).

Limites et difficultés de l'étude

Cette étude comme toute autre œuvre humaine est limitée au regard des difficultés rencontrées au niveau de la collecte des données, vue la taille de l'échantillon et vue que cette étude a concernée à la fois les enfants les adultes les femmes et les hommes ce qui a amené les investigateurs à travailler très tôt le matin et très tard dans la nuit.

Au cours de notre étude nous avons observé beaucoup cas d'inobservance thérapeutique dans la prise en charge des événements indésirables des participants. En effet beaucoup de participants en particuliers des enfants n'étaient plus accompagnés par leur parents au centre des que les signes cliniques des enfants s'amélioraient, ce qui nous a posé beaucoup de problème vu le nombre des participants puisqu'on était obligé dans ces cas d'aller à leur recherche pour leur suivi.

Conclusion

Au terme de cette étude nous pouvons conclure que :

- L'étude des symptômes cliniques n'a pas évoqué des signes d'intolérance majeure sur le plan clinique.
- Les différents paramètres hématologiques n'ont pas subi une variation pathologique en relation directe avec le candidat vaccin antipaludique et Pfs230D1M-EPA / AS01. Ce produit n'a donc pas entraîné une toxicité hématologique significative dans ces groupes d'étude.
- Nous n'avons pas rencontré de variation des valeurs sériques de la créatinine cliniquement significative dans les différents bras.
- Les valeurs de l'ALAT sérique ont évolué dans l'intervalle de référence durant les 12 mois de suivi dans les groupes qui ont reçu nos candidats vaccins antipaludique. Nous n'avons pas rencontré de signe évoquant une atteinte hépatique aiguë.

Le vaccin Pfs230D1M EPA / AS01 administré chez les enfants et les adultes sains et exposés au paludisme était globalement sûr et bien toléré.

Les effets indésirables enregistrés au cours de l'étude étaient bénins (grade 1) (Vax 1 : 1389/1501, 92,5%), (Vax2 : 1401/1501, 93,3%) et Ces résultats démontrent l'innocuité et la réactogénicité à court et moyen terme du vaccin Pfs230D1M EPA / AS01 chez les enfants et les membres de leur famille vivant en communauté dans une région caractérisée par une transmission saisonnière stable du paludisme au Mali.

Recommandations :

Au MRTC

- ✓ Faire une étude comparé de l'immunogénicité, la réactogénicité et de la tolérance entre les bras vaccins et les bras comparateurs

Référence :

1. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde, Données et tendances régionales. 2021;15.
2. tropicale AS. Paludisme au Mali en 2020 : Plus de 2,6 millions de cas enregistrés.
3. MVI-TBVfactsheetFINAL_20160420.pdf
4. The RTS,S Clinical Trials Partnership (2014). Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: A Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. Krishna S, éditeur. PLoS Med. 29 juill 2014;11(7):e1001685.
5. Sattabongkot J, Tsuboi T, Hisaeda H, Tachibana M, Suwanabun N, Rungruang T, et al. blocking of transmission to mosquitoes by antibody to plasmodium vivax malaria vaccine candidates pvs25 and pvs28 despite antigenic polymorphism in field isolates. :6.
6. Singh SK, Thrane S, Chourasia BK, Teelen K, Graumans W, Stoter R, et al. Pfs230 and Pfs48/45 Fusion Proteins Elicit Strong Transmission-Blocking Antibody Responses Against Plasmodium falciparum. Front Immunol
7. Toure YT, Diallo M, Bagayoko M, Vernick KD, Kaslow DC, Muratova O, et al. Gametocyte infectivity by direct mosquito feeds in an area of seasonal malaria transmission: implications for Bancoumana, Mali as a transmission-blocking vaccine site. Am J Trop Med Hyg. 59(3):481-6.
8. Stratégie Technique Mondiale De Lutte Contre Le Paludisme 2016-2030. World Health Organization; 2015.
9. La stérilisation des moustiques : une nouvelle solution pour lutter contre le chikungunya, la dengue et la maladie à virus Zika
10. WHO recommendations for achieving universal coverage with long-lasting insecticidal nets in malaria control. WHO | Regional Office for Africa.
11. Organization WH. Stratégie Technique Mondiale de Lutte Contre Le Paludisme 2016-2030. World Health Organization; 2015. 39 p.
12. Larval source management: a supplementary measure for malaria vector control: an operational manual. Geneva: World Health Organization; 2013.
13. technical-note-control-of-residual-malaria-parasite-transmission-sep14.pdf
14. Lobo NF, Achee NL, Greico J, Collins FH. Modern Vector Control. Cold Spring Harb Perspect Med
15. iptp_sp_updated_policy_recommendation_en_102012.pdf
16. McGregor I, Smrkovski LL, Buck RL, Alcantara AK, Rodriguez CS, Uylangco CV. Studies of resistance to chloroquine, quinine, amodiaquine and mefloquine among Philippine strains of Plasmodium falciparum *. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1 janv 1985;79(1):37-41.

17. Thaithong S, Beale GH, Chutmongkonkul M. Susceptibility of Plasmodium falciparum to five drugs: an in vitro study of isolates mainly from Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77(2):228-31.
18. 9789242502091_fre.pdf
19. Organizzazione mondiale della sanità. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World health organization; 2015.
20. 9789241597531_eng.pdf.
21. 2011 - Global Plan for Artemisinin Resistance Containment.pdf
22. Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *NPJ Vaccines*
23. Troisième et quatrième doses fractionnées du vaccin candidat RTS,S/AS01 contre le paludisme : une étude de phase 2a contrôlée sur l'infection parasitaire du paludisme humain et l'immunogénicité | *Le Journal des maladies infectieuses* | Académique d'Oxford.
24. Duffy PE, Patrick Gorres J. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *NPJ Vaccines.* 9 juin 2020;5.
25. A Research Agenda for Malaria Eradication: Vaccines. *PLoS Med* [Internet]. 25 janv 2011 [cité 8 févr 2021];8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026701/>
26. L'OMS recommande l'utilisation d'un vaccin antipaludique novateur destiné aux enfants exposés au risque de contracter la maladie.
27. Hoffman SL, Vekemans J, Richie TL, Duffy PE. The march toward malaria vaccines. *Vaccine.* 27 nov 2015;33(Suppl 4):D13-23.
28. Mackinnon MJ, Gandon S, Read AF. Virulence evolution in response to vaccination: the case of malaria. *Vaccine.* 18 juill 2008;26 Suppl 3:C42-52.
29. Gandon S, Day T. Evidences of parasite evolution after vaccination. *Vaccine.* 18 juill 2008;26 Suppl 3:C4-7.
30. Gandon S, Mackinnon MJ, Nee S, Read AF. Imperfect vaccines and the evolution of pathogen virulence. 2001;414:6.
31. Barclay VC, Sim D, Chan BHK, Nell LA, Rabaa MA, Bell AS, et al. The Evolutionary Consequences of Blood-Stage Vaccination on the Rodent Malaria Plasmodium chabaudi. Schneider DS, éditeur. *PLoS Biol.* 31 juill 2012;10(7):e1001368.
32. Ganusov VV, Antia R. Imperfect vaccines and the evolution of pathogens causing acute infections in vertebrates. *Evol Int J Org Evol.* mai 2006;60(5):957-69.
33. Gonçalves BP, Kapulu MC, Sawa P, Guelbéogo WM, Tiono AB, Grignard L, et al. Examining the human infectious reservoir for Plasmodium falciparum malaria in areas of differing transmission intensity. *Nat Commun.* 26 2017;8(1):1133.

34. Stresman GH, Kamanga A, Moono P, Hamapumbu H, Mharakurwa S, Kobayashi T, et al. A method of active case detection to target reservoirs of asymptomatic malaria and gametocyte carriers in a rural area in Southern Province, Zambia. *Malar J.* 4 oct 2010;9:265.
35. Smith JL, Auala J, Tambo M, Haindongo E, Katokele S, Uusiku P, et al. Spatial clustering of patent and sub-patent malaria infections in northern Namibia: Implications for surveillance and response strategies for elimination. *PLoS ONE.* 18 août 2017;12(8).
36. Thomas CJ, Cross DE, Bøgh C. Landscape Movements of *Anopheles gambiae* Malaria Vector Mosquitoes in Rural Gambia. *PLoS ONE.* 18 juill 2013;8(7).
37. Guelbéogo WM, Gonçalves BP, Grignard L, Bradley J, Serme SS, Hellewell J, et al. Variation in natural exposure to anopheles mosquitoes and its effects on malaria transmission. *eLife.* 23 2018;7.
38. Gaudart J, Poudiougou B, Dicko A, Ranque S, Toure O, Sagara I, et al. Space-time clustering of childhood malaria at the household level: a dynamic cohort in a Mali village. *BMC Public Health.* 21 nov 2006;6:286.
39. Le Menach A, McKenzie FE, Flahault A, Smith DL. The unexpected importance of mosquito oviposition behaviour for malaria: non-productive larval habitats can be sources for malaria transmission. *Malar J.* 13 mai 2005;4:23.
40. A micro-epidemiological analysis of febrile malaria in Coastal Kenya showing hotspots within hotspots.
41. Toure YT, Doumbo O, Toure A, Bagayoko M, Diallo M, Dolo A, et al. Gametocyte infectivity by direct mosquito feeds in an area of seasonal malaria transmission: implications for Bancoumana, Mali as a transmission-blocking vaccine site. *Am J Trop Med Hyg.* sept 1998;59(3):481-6.
42. Shimp RL, Rowe C, Reiter K, Chen B, Nguyen V, Aebig J, et al. Development of a Pfs25-EPA malaria transmission blocking vaccine as a chemically conjugated nanoparticle. *Vaccine.* 19 juin 2013;31(28):2954-62.
43. Wu Y, Ellis RD, Shaffer D, Fontes E, Malkin EM, Mahanty S, et al. Phase 1 trial of malaria transmission blocking vaccine candidates Pfs25 and Pvs25 formulated with montanide ISA 51. *PloS One.* 9 juill 2008;3(7):e2636.
44. Wu Y, Ellis RD, Shaffer D, Fontes E, Malkin EM, Mahanty S, et al. Phase 1 trial of malaria transmission blocking vaccine candidates Pfs25 and Pvs25 formulated with montanide ISA 51. *PloS One.* 9 juill 2008;3(7):e2636.
45. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 4 juill 2015;386(9988):31-45.
46. Asante KP, Abdulla S, Agnandji S, Lyimo J, Vekemans J, Soulanoudjingar S, et al. Safety and efficacy of the RTS,S/AS01E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* oct 2011;11(10):741-9.

47. The RTS,S Clinical Trials Partnership. A Phase 3 Trial of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine in African Infants. *N Engl J Med*. 13 déc 2012;367(24):2284-95.
48. mosquirix-product-information_en.pdf
49. Vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
50. Sheehy SH, Duncan CJ, Elias SC, Choudhary P, Biswas S, Halstead FD, et al. ChAd63-MVA–vectored Blood-stage Malaria Vaccines Targeting MSP1 and AMA1: Assessment of Efficacy Against Mosquito Bite Challenge in Humans. *Mol Ther*. déc 2012;20(12):2355-68.
51. Chichester JA, Green BJ, Jones RM, Shoji Y, Miura K, Long CA, et al. Safety and immunogenicity of a plant-produced Pfs25 virus-like particle as a transmission blocking vaccine against malaria: A Phase 1 dose-escalation study in healthy adults. *Vaccine*. 18 sept 2018;36(39):5865-71.
52. Sirima SB, Tiono AB, Ouédraogo A, Diarra A, Ouédraogo AL, Yaro JB, et al. Safety and Immunogenicity of the Malaria Vaccine Candidate MSP3 Long Synthetic Peptide in 12–24 Months-Old Burkinabe Children. *PLoS ONE*
53. eds6-2018_pub.pdf [Internet].
54. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2519-29.
55. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 1 Dose Escalating, Double-Blind, Randomized Comparator Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Pfs25M-EPA/AS01 and Pfs230D1M-EPA/AS01 Vaccines, Transmission Blocking Vaccines Against Plasmodium Falciparum at Full and Fractional Dosing in Adults in Mali
56. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe*. 11 2018;24(1):43-56.

Annexes

Annexe A: Tableaux de toxicité

Réactogénicité locale

Réaction locale à Produit injectable	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Douleur au site d'injection	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou perturbant l'activité	Toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation

Erythème/Rougeur au site d'injection²				
> 15 ans	2,5 – 5 cm	5,1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
≤ 15 ans	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)
Induration/Oedème au site d'injection³				
>15 ans	2,5 – 5 cm et n'interfère pas avec activité	5,1 – 10 cm ou interfère avec l'activité	> 10 cm ou empêche l'activité quotidienne	Nécrose
≤ 15 ans	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)
Ecchymose sur le site d'injection²				
>15 ans	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
≤ 15 ans	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)
Prurit au site d'injection	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou perturbe l'activité	Empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Limitation des mouvements du bras	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou perturbe l'activité hours or interferences with activity	Empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation

Abréviations: ER, salle d'urgence.

¹Les définitions fournies dans le tableau sont des versions modifiées du Guide de la FDA pour les industries: «Échelle de classification de la toxicité pour des adultes et des volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» datée de septembre 2007 et du tableau DAIDS pour évaluer la sévérité des événements indésirables chez l'adulte et chez l'enfant. version 2.1 juillet 2017.

²Outre le classement de la réaction locale mesurée au plus grand diamètre, la mesure doit être enregistrée en tant que variable continue.

³L'induration / gonflement doit être évalué et classé à l'aide de l'échelle fonctionnelle ainsi que de la mesure réelle.

Signes vitaux	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie(Grade 4)
Fièvre³ (°C)	38.0 – 38.4	38.5 – 38.9	39.0 – 40	> 40
(°F)	100.4 – 101.1	101.2 – 102.0	102.1 – 104	> 104
Tachycardie – pouls par minute; au repos + calme				
Adulte (≥13 ans)	101 – 115	116 – 130	> 130	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour arythmie
Pédiatrique (≤ 12 ans)	121 – 135	136 -- 150	>150	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour arythmie
Bradycardie – pulse par minute⁴; au repos + calme				
Adulte (≥13 ans)	50 – 54	45 – 49	< 45	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour arythmie
Pédiatrique (≤ 12 an)	55 -- 59	50 – 54	< 50	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour arythmie
Hypertension (systolique) -mm Hg; au repos + calme				
Adulte (≥13 an)	141 – 150	151 – 155	> 155	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour hypertension maligne
Pédiatrique (≤ 12 an)	131 -- 140	141 -- 150	> 150	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour hypertension maligne

Hypertension (diastolique) -mm Hg; au repos + calme				
Adulte (≥13 an)	91 – 95	96 – 100	> 100	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour hypertension maligne
Pédiatric (≤ 12 an)	81 -- 90	91 – 95	> 95	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour hypertension maligne
Hypotension (systolic) -mm Hg; at rest + calme				
Adulte (≥13 an)	85 – 89	80 – 84	< 80	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour choc hypotensif
Pédiatrique (≤ 12 an)	80 – 84	75 – 79	< 75	Visite à l'urgence ou Hospitalisation pour choc hypotensif

Abréviations: ER, salle d'urgence.

¹ Les définitions fournies dans le tableau sont extraites du Guide de la FDA pour les industries «Échelle de classification de la toxicité pour les adultes et les volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» daté de septembre 2007.

² Le participant doit être au repos pour toutes les mesures de signes vitaux.

² température orale; pas de boissons chaudes ou froides récentes ni de tabac.

³ Lorsque la fréquence cardiaque au repos se situe entre 60 et 100 battements par minute. Faites preuve de jugement clinique lors de la caractérisation bradycardie chez certaines populations de participants en bonne santé, par exemple les athlètes conditionnés.

Graduation EI systémique

EI systémique	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Diarrhée	2 - 3 selles molles ou <400 g / 24 heures	4 - 5 selles ou 400 - 800 gms / 24 heures	6 ou plus selles aqueuses ou > 800 g / 24 heures ou nécessite une hydratation IV ambulatoire	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Maux de tete	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée d'analgésique non narcotique > 24 heures ou quelques interférences avec activité	Important; toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Malaise	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Myalgie	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Arthralgie	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Nausée/ Vomissement	Aucune interférence avec l'activité ou 1 – 2 épisodes/24 heures	Quelques interférences avec l'activité ou > 2 épisodes/24 heures	Empêche l'activité quotidienne, nécessite une hydratation IV ambulatoire	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour choc hypotensif
Convulsions - <18 ans; comprend les crises fébriles nouvelles ou préexistantes	Convulsion d'une durée inférieure à 5 minutes avec < 24 heures d'état post-critique	Convulsion d'une durée de 5 à < 20 minutes avec < 24 heures d'état post-critique	Convulsion d'une durée ≥ 20 minutes <u>OU</u> > 24 heures d'état post-critique	Convulsion Prolongée et répétitive (e.g., statuts épileptique) <u>OU</u> Difficile à contrôler (par exemple, l'épilepsie réfractaire)

Abréviations: ER, salle d'urgence; IV, intraveineux; PO, «per os» ou administration orale.

¹ Les définitions fournies dans le tableau sont des versions modifiées du Guide de la FDA pour les industries: «Échelle de classification de la toxicité pour des adultes et des volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» datée de septembre 2007 et du tableau DAIDS pour évaluer la sévérité des événements indésirables chez l'adulte et chez l'enfant. version 2.1 juillet 2017.

Graduation des Effets Indésirables sollicités de Laboratoire chez les 15 ans et plus au Mali

Valeurs hématologiques et biochimiques ^{1,2}	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme) - mg/dL	9,5 – 10,3	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	<6,5 et / ou nécessitant une transfusion
Hémoglobine (Femme) mg/dL	8,0 – 9,0	7,0 – 7,9	6,0 – 6,9	<6 et / ou nécessitant une transfusion
Augmentation de WBC - 103/μL	11,5 – 15,0	15,1 – 20,0	20,1 – 25,0	> 25,0
Diminution de WBC- 103/μL	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes ³ - 103/μL	0,80 – 1,00	0,50 – 0,79	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - 103/μL	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme) - μmol/L	124,00 – 150,99	151,00 – 176,99	177,00 – 221,00	> 221,00 et nécessite une dialyse
Créatinine (Femme) - μmol/L	107,00 – 132,99	133,00 – 159,99	160,00 – 215,99	> 216,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans les tableaux servent de lignes directrices et dépendent des paramètres normaux de l'établissement. Des plages de référence normales institutionnelles doivent être fournies pour démontrer qu'elles sont appropriées.

² Les signes ou symptômes cliniques associés aux anomalies de laboratoire peuvent conduire à une caractérisation des anomalies de laboratoire comme potentiellement mortelles (Grade 4). Par exemple, une valeur faible en sodium qui relève d'un paramètre de grade 3 doit être enregistrée comme un événement d'hyponatrémie de niveau 4 si le participant a eu une nouvelle crise associée à la valeur de faible en sodium.

³ Remarque, les neutropénies sont classées et suivies, mais sur la base de l'expérience antérieure dans les populations africaines, doivent être interprétées avec prudence, car des valeurs faibles sont plus fréquemment observées chez les personnes d'ascendance africaine.

71,72

Graduation des Effets Indésirables sollicités de Laboratoire chez les moins de 15 ans au Mali

Valeurs hématologiques et biochimiques 1, 2	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme/Femme) - mg/dL	7,5 – 8,4	6,1 – 7,4	5,0 – 6,0	< 5,0 g/dL
Augmentation de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	14,5 – 16,0	16,1 – 20,0	20,1 – 30,0	>30,0
Diminution de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec ou sans fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes ³ - $10^3/\mu\text{L}$	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - $10^3/\mu\text{L}$	100 – 120	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme/Femme) - $\mu\text{mol/L}$	95,00 – 119,99	120,00 – 149,99	150,00 – 200,00	> 200,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans les tableaux servent de lignes directrices et dépendent des paramètres normaux de l'établissement. Des plages de référence normales institutionnelles doivent être fournies pour démontrer qu'elles sont appropriées.

² Les signes ou symptômes cliniques associés aux anomalies de laboratoire peuvent conduire à une caractérisation des anomalies de laboratoire comme potentiellement mortelles (Grade 4). Par exemple, une valeur faible en sodium qui relève d'un paramètre de grade 3 doit être enregistrée comme un événement d'hyponatrémie de niveau 4 si le participant a eu une nouvelle crise associée à la valeur de faible en sodium.

³ Remarque, les neutropénies sont classées et suivies, mais sur la base de l'expérience antérieure dans les populations africaines, doivent être interprétées avec prudence, car des valeurs faibles sont plus fréquemment observées chez les personnes d'ascendance africaine.

71,72

Fiche Signalétique

Nom : *TRAORE*

Prénom : *Bakary*

Nationalité : *Maliennne*

Date de soutenance : *10/12/2021*

Ville de soutenance : *Bamako*

Titre : Evaluation de la sécurité et de la réactogénicité du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01, chez les 5 ans et plus à Donéguébougou et Sirababougou, Mali

Mots clés : Sécurité, Réactogénicité, Vaccin

Résumé : Tout produit pharmaceutique fait l'objet d'étude de plusieurs étapes pour déterminer sa sécurité et sa tolérance avant une autorisation de sa mise sur le marché.

Notre travail avait pour objectif d'évaluer la sécurité et la tolérance du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01, un vaccin bloquant la transmission du *Plasmodium falciparum*. Pour atteindre cet objectif nous avons mené une étude par désescalade d'âge à Donéguébougou et Sirababougou.

L'étude s'est déroulée en deux phases :

Elle a débuté par la phase pilote de désescalade des âges en avril 2019 (9-18 ans) et mai 2019 (5-8 ans), suivie de la phase principale d'enrôlement et de vaccinations en juin 2019.

Dans la phase pilote, 15 sujets de la tranche d'âge 9-18 ans et 15 sujets de la tranche d'âge 5-8 ans ont reçu les vaccinations 1 et 2 au jour 0 et jour 28, puis ont reçu la vaccination 3 avec la majorité des membres de leur unité vaccinale à jour 126

Pour la phase principale l'enrôlement des participants a débuté en juin 2019 et s'est achevé en septembre 2019. Le calendrier vaccinal de cette phase principale était de jour 0, jour 28 et jour 56.

Les symptômes cliniques sollicités qui ont servi de critère de jugement de la tolérance ont été recherchés durant les 7 jours qui ont suivi l'administration des doses. Les prélèvements de sang veineux ont été effectués selon un calendrier bien déterminé pour des analyses biologiques.

Les résultats de cette étude ont montré que la formulation Pfs230-EPA/AS01 est bien tolérée dans tous les tranches d'âges et groupes de vaccination, la plupart des effets indésirables locaux, et systémiques et biologiques étant de gravité légère, on note une augmentation apparente de l'incidence des effets indésirables systémiques, de laboratoires et du site d'injection avec des vaccinations successives et aucun participant ne s'étant retiré ou retiré par les investigateurs en raison d'effets indésirables.

Le sexe masculin était 0,45 fois moins plus susceptible de faire des Effets indésirables sollicités que le sexe féminin. Cette observation prouve que le sexe féminin est plus exposé aux effets indésirables sollicités. La tranche d'âge de moins de 5-8 ans est 0,51 fois moins susceptible de connaître des effets indésirables que les 19 ans et plus. Cela prouve que plus de 50% des enfants de cette tranche d'âge avaient moins de risque de développer un effet indésirable sollicité. La vaccination 2 était 6,70 fois plus susceptible d'entraîner des effets indésirables sollicités que la vaccination 1. Cela pourrait s'expliquer probablement par le comparateur utilisé pour la vaccination 2. La vaccination du bras gauche était 6,87 fois plus susceptible d'entraîner des effets indésirables sollicités que la vaccination du bras droit. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que ce bras a reçu deux vaccinations la vaccination 1 et la vaccination 3. Les effets indésirables sollicités avaient 112,73 fois plus de lien avec la vaccination que les non sollicités.

Name: TRAORE

First name: Bakary

Nationality: Malian

Defense date: 10/12/2021

Defense city: Bamako

Title: Safety and reactogenicity assessment of the Pfs230D1M-EPA / AS01 vaccine, in children 5 years and over in Donéguébougou and Sirababougou, Mali

Keywords: Safety, Reactogenicity, Vaccine

Summary: Any pharmaceutical product undergoes several-step studies to determine its safety and tolerance before it is authorized for marketing.

The objective of our work was to assess the safety and tolerability of the Pfs230D1M-EPA / AS01 vaccine, a vaccine that blocks the transmission of Plasmodium falciparum. To achieve this goal we conducted an age de-escalation study in Donéguébougou and Sirababougou.

The study took place in two phases:

It started with the pilot phase of age de-escalation in April 2019 (9-18 years) and May 2019 (5-8 years), followed by the main phase of enrollment and vaccinations in June 2019.

In the pilot phase, 15 subjects in the 9-18 age group and 15 subjects in the 5-8 year age group received vaccinations 1 and 2 on day 0 and day 28, then received vaccination 3 with the majority of members of their vaccination unit up to date 126

For the main phase, enrollment of participants began in June 2019 and ended in September 2019. The vaccination schedule for this main phase was day 0, day 28 and day 56.

The clinical symptoms sought, which served as a safety endpoint, were sought during the 7 days following the administration of the doses. Venous blood samples were taken according to a well-defined schedule for laboratory analyzes.

The results of this study showed that the Pfs230-EPA / AS01 formulation is well tolerated in all age groups and vaccination groups, most of the local, systemic and biological side effects being of mild severity, there is an increase apparent incidence of systemic, laboratory and injection site adverse reactions with successive vaccinations and no participant withdrawn or withdrawn by investigators due to adverse reactions.

Males were 0.45 times less likely to have Solicited Side Effects than females. This observation proves that the female sex is more exposed to the unwanted side effects. The age group under 5-8 years old is 0.51 times less likely to experience side effects than those aged 19 and over. This shows that more than 50% of children in this age group were less likely to develop a solicited side effect. Vaccination 2 was 6.70 times more likely to cause solicited adverse reactions than vaccination 1. This could probably be explained by the comparator used for vaccination 2. Vaccination of the left arm was 6.87 times more likely to cause undesirable effects requested than the vaccination of the right arm. This finding could be explained by the fact that this arm received two vaccinations, vaccination 1 and vaccination 3. Solicited side effects were 112.73 times more related to vaccination than unsolicited ones.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maitres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits a l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai a 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 maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !