

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire 2021-2022

THEME

Thèse N° :..... /

**Etude de la tolérance du candidat vaccin
antipaludique PfSPZ – en vaccination
Chimioprophylactique avec la Pyriméthamine chez
les adultes à Bancoumana et environnant, Mali.**

Présentée et Soutenue publiquement le 11/ JUN/2022 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Abdoulaye DJIGUIBA

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

JURY

Président : Pr. Mahamadou Soumana Sissoko

Directeur : Pr. Issaka SAGARA

Co-Directeur : Dr. Mahamadoun H. Assadou MAIGA

Membres : Dr. Drissa COULIBALY

DEDICACES

A ALLAH

LE TOUT PUISSANT, L'OMNISCIENT

LE SAUVEUR DE MON ÂME ET LE SEIGNEUR DE MA VIE

Toute ma reconnaissance et mon action de grâce pour ton secours dans la détresse, tes bontés infinies, ta fidélité et ton amour qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours étudiant et qui, je le souhaite, m'accompagneront dans la suite de ce long trajet médical. Honneur, gloire à toi à jamais !

Au prophète Muhammad PSL

Notre prophète bien aimé ! Le sauveur de toute l'humanité.

A mon très cher oncle

Guèné dit Aly NANTOUME

Saches que ce travail est le fruit de tes nombreux efforts et sacrifices.

Tu t'es tant sacrifié pour moi depuis mon premier jour dans ta vie.

Tes gestes et actions me fascinaient, et j'en prenais notes pour pouvoir les pratiquer un jour. Tu es un modèle de droiture de rigueur et un homme de parole. Merci pour m'avoir inculqué les principes de la vie que tu défendais et pour me pousser à donner toujours le meilleur de moi-même dans chaque chose que j'entreprenais.

Je ne saurais jamais exprimer mon amour pour toi. Tu es pour moi plus qu'un oncle, tu es et resteras pour moi un père, une idole, une star à aduler. Qu'ALLAH te garde pour nous et me garde pour te servir (amen).

Merci une fois de plus pour l'éducation et ma préparation pour les épreuves de la vie qui m'ont permis d'être ce que je suis aujourd'hui.

A mon Père

Garibou DJIGUIBA

Tes conseils et ton souci permanent du travail bien fait ont forgé cet homme que je suis devenu. Ton affection ne nous a jamais fait défaut. Ce modeste travail est l'occasion pour moi de te signifier ma gratitude.

A ma très chère Mère

Yabosso dite Djeneba NANTOUME

Tu as été pour nous une mère exemplaire. Merci pour tout ce que tu nous as donné en commençant par la vie. Je ne pourrais te remercier assez pour tes sacrifices, tes souffrances et tes privations pour nous. Malgré tes multiples préoccupations nous ne t'avons jamais senti éloigner de nous. Ton apport à la réalisation de ce travail est inestimable tant sur tous les plans. Aucun geste, ni aucun mot, ne pourra remplacer ce que tu as fait pour nous. A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance. Nous aurons toujours besoin de ton amour, de ta tendresse et de ta générosité et je prie tous les jours que Dieu Le Tout Puissant te donne une bonne santé et une longévité pour pouvoir profiter de nous comme on l'a fait de toi.

A ma cousine, mon amie, ma confidente

Feue Fatoumata NANTOUME

Saches que je ne t'ai jamais oublié et je ne t'oublierai jamais, Plus âgée que moi mais tu m'as choisi comme conseiller merci pour l'estime. Saches que ce travail est le tien j'aurai aimé que nous cheminons ensemble sur le plan scolaire et même dans la vie mais le tout puissant en a décidé autrement. Je n'ai jamais vu un être si complet et si parfait que toi.

Merci pour les conseils que tu prodiguais à chaque instant et étape de ma vie

Puisse Dieu t'accorder le paradis

A ma femme et mes enfants

Mme DJIGUIBA Mariam KANSAYE, Aly dit Guene DJIGUIBA, Ambso dit Salimata DJIGUIBA, Hawa Founé DJIGUIBA

Mon plus que parfait mon soubassement je ne saurai te remercier assez pour tous tes sacrifices, ton dévouement et tes accompagnements sans faille je ne peux demander plus tu as été la pièce maitresse, architecte qui a façonné, modelé ce monsieur aujourd'hui,

Merci une fois de plus pour les merveilleux enfants

REMERCIEMENTS

A Mes très chères tantes : Aminata TAPILY, Mariam GUINDO, Wadman dite Djeneba NANTOUME, Feue Ambso dite Salimata OUOLOGUEME, Yindy NANTOUME

Sources inépuisables d'humanisme, de tendresses, de patiences et de sacrifices. Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer mon affection, ma gratitude et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance. Puisse Dieu tout puissant, vous préserver et vous accorde une longévité et plein de bonheur

AMEN

A MES FRÈRES ET SOEURS

Oumar DJIGUIBA, Hawa DJIGUIBA, Mamou DJIGUIBA, Sékou Salah DJIGUIBA, feu Mamadou DJIGUIBA, Korgho dite Maiba DJIGUIBA, Aicha DJIGUIBA, Yaya DJIGUIBA, et feu Moudioupio dit Anou DJIGUIBA, leurs époux et épouses.

Ce travail est l'aboutissement de tous les efforts que vous avez fourni pour ma formation. Merci infiniment. Nous avons tant partagé ensemble la joie, le bonheur, le malheur ainsi que la souffrance. Durant ce travail comme toujours votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Ce travail est le gage de mon amour inconditionnel, mon affection sans limite pour vous. Soyons solidaire pour le combat de la vie. Que le puissant renforce nos liens et nous donne le bonheur familial tant cherché dans ce bas monde.

A mes Cousins et Cousines

Feue Fatoumata NANTOUME, Oumar OUOLOGUEME, Ichaka NANTOUME, Domon OUOLOGUEME Amadou NANTOUME, Mohamed NANTOUME, Sékou NANTOUME, Awa NANTOUME, Fatim NANTOUME, Yabilé DJIGUIBA, Bokary DJIGUIBA, Abdoulaye NANTOUME, Kadia NANTOUME, Abdoulaye NANTOUME Binta NANTOUME, Aguisa, Moudioupio, Yadoura, Oumou NANTOUME....

Je ne saurais vous traduire mes sentiments les plus fraternels. En témoignage de l'affection qui nous a toujours unis, trouvez dans ce travail, le fruit des efforts que vous avez consenti à mon égard. Que le Tout Puissant vous prête longue vie, préserve et renforce notre affection fraternelle.

A MON TUTEUR ET SA FAMILLE

Domon dit Adama OUOLOGUEME

Salimata TAPILY, Abdoulaye OUOLOGUEME dit Bogo, Aissata GUINDO, Madou OUOLOGUEME, Madina GUINDO, Dramane OUOLOGUEME dit Abba, Lamata KODIO,

Ladji OUOLOGUEME, Djeneba OUOLOGUEME, Aminata GUINDO, Boubacar OUOLOGUEME, Adam OUOLOGUEME.

Merci pour tout votre soutien financier et vos inlassables souhaits de réussite.

A tous mes amis : je cite en particulier mon intime ami **Dr Adama Diabé Coulibaly, Dr Mohamed Keita, Dr Boubacar Sidiki Diamouténé, Dr Mohamed Niamebe, Adama B Diakité (Dami), Fanta N Coulibaly (FNC) Dr Sadio Kouba, Dr Moustapha Dicko, Ibrahima Sylla (Almo), Dr , Abdoul Kader Diarra , Siriki Ballo , , Hamma MAIGA , Bakoroba Diarra, Gninaï dite Batoma Fane, Dr Abdoulaye Keita, Dr Adama, Tangara, Dr Ibrahim Diallo, Dr Lamine Diarra, Dr Abdoul F Diabate, Dr Mamadou Kouba** pour votre entière disponibilité, votre soutien, et votre sympathie. Ce travail est le vôtre. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

Aux enseignants du fondamental, du secondaire et à tous mes maîtres de la faculté de médecine et d'odontostomatologie pour la qualité des formations données.

A tous mes maîtres et enseignants de l'unité Laboratory Malaria Immunology Vaccine de Bancoumana /Donéguébougou/Sotuba/Kolle

Feu Pr Ogobara K DOUMBO, Pr Issaka SAGARA, Dr Mahamadou Soumana SISSOKO, Dr Mahamadou Hamady Assadou Maiga, Dr Mamady Koné, Dr Kourane Sissoko, Dr Sibiri Sissoko, Dr Amadou Niangaly, Dr Mohamed Sidibe, Dr Abdoulaye Katilé, Dr Bourama Kamaté, Dr Sidiki Perou, Dr Bala Diarra, Dr Karim Bengaly, Dr Bouran Sidibe, Dr Mohamed Lamine Maiga, Dr Boubacar Dembele, Dr Ousmane Abel Poudiougou, Dr Sadio Diarra, Dr Seydou Sankaré, Dr Bouran SIDIBE, Dr Mohamed L Maiga, Dr Jacob Dara, Dr Adama Ouattara. Merci pour vos conseils et votre disponibilité. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour vos conseils et encadrements dans le domaine de la recherche. Que Dieu vous donne grand succès dans la réalisation de vos projets.

Aux chefs des Villages, aux guides locaux, aux manœuvres et à la population Bancoumana ;

- A tout le personnel du CSCOM de Bancoumana ;
- Au personnel de la pharmacie Garbara de Bancoumana
- A toutes les unités de MRTC/FMOS ;
- Aux collaborateurs de LMIV /NIAID/NIH

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maitre et président de jury

Professeur Mahamadou Soumana SISSOKO

▶ **Médecin chercheur au MRTC**

▶ **Master biostatistique**

▶ **PhD en recherche clinique – santé publique**

▶ **Maitre de recherche à la Faculté de Médecine et d’Odontostomatologie (FMOS) et à la Faculté de Pharmacie (FAPH)**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Nous avons été émerveillés par vos multiples qualités humaines et scientifiques qui font de vous un maître respecté de tous.

Veillez accepter cher maître l’expression de notre admiration et de notre profonde gratitude

A notre Maitre et membre du jury

Docteur Drissa COULIBALY

- ▶ **Chargé de recherche à la FMOS**
- ▶ **Parasitologue-Entomologue Médical**
- ▶ **Médecin chercheur associé au MRTC**
- ▶ **Senior Fellow du MARCAD.**

Honorable maître,

Vous nous faites un grand honneur en siégeant dans ce jury.

Votre sens élevé du travail bien fait votre dévouement, votre rigueur scientifique ainsi que votre sens élevé de la personnalité humaine font de vous un exemple à suivre

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

Notre maitre et co-directeur de thèse

Docteur Mahamadoun Hamady Assadou MAIGA

- ▶ **Médecin, Santé Publique, Epidémiologiste et chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH ;**
- ▶ **Coordinateur du site d'essai clinique de Bancoumana ;**
- ▶ **Candidat au PhD en Sciences de la Santé, option Epidémiologie ;**

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

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Issaka SAGARA

- ▶ **Maître de recherche à l'USTTB, Faculté de pharmacie,**
- ▶ **Spécialiste en Biostatistique,**
- ▶ **Responsable unité épidémiologique, Biostatistique et Gestion des données au MRTC,**
- ▶ **Responsable des sites de recherche vaccinale contre le paludisme Bancoumana, Sotuba et Donéguébougou en collaboration avec le NIH.**

Cher Maître,

Nous pouvons nous glorifier d'avoir été un de vos nombreux élèves. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique

Par votre grande expérience dans la recherche, vos connaissances immenses en recherche clinique vous forcez l'admiration. Toute notre gratitude à votre illustre personne.

SIGLES ET ABREVIATIONS

ACG : Taux des granulocytes

ADCI : Antibody Dependant Cell-mediated Inhibition

ADN : Acide désoxyribonucléique

AL : Artéméther-Luméfantine

ALT : Alanine amino transférase

AMA1 : Apical Membrane Antigen 1

ANC : Neutrophiles en valeur Absolue

ARN : Acide ribo-nucléique/ ribonucleic acid

AS01: Adjuvant System 01

BCR: B-cell Receptor

CD: cluster of differentiation

CDs: Cellules dendritiques

CE : Comté d’Ethique

cGMP : Actuel manuel de bonnes pratiques de fabrication/current Good Manufacturing Practices

CPG 7909 : Cytosine phosphorothioate et Guanine

CQ : Chloroquine

CSP : Circum Sporozoïte Protein

Cvac : Chimioprophylaxie Vaccination

DEAP : Département d’Epidémiologie des Affections Parasitaires

DMID: Division of microbiology and infectious diseases

EDCTP: European Developing Country Clinical Trial Partnerships

ECG : Electrocardiogramme

EI : Evènement indésirable

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

EMA : Agence Européenne des Médicaments

EPA : ExoProtein A

Fab: Fragment antigen binding

Fc: fragment cristallisable

FDA: Food and Drug Administration

FM : Frottis mince

G6PD : Glucose-6 Phosphate Déshydrogénase

GE : Gouttes épaisses

GLURP : Protéine riche en Glutamine

GM-CSF : Facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

GPI : Glycosyl Phosphatidyl Inositol

GSK : GlaxoSmithKline

Hb F: Hémoglobine Foetale

Hb S: Hémoglobine S

HBHI: High Burden to High Impact

HBsAg : Antigène de surface de l'Hépatite/hepatitis B surface antigen

HIV : Virus de l'immunodéficience humaine

HLA : Human Leucocyte Antigen

HRP- 1: Histidine-Rich Protein-1

HSA: human serum albumin

HTA : Hypertension Arterielle

HVB : Virus de l'hépatite B

HVC : Virus de l'hépatite C

IFN- γ : interféron gamma

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IM : Intramusculaire

IND : Nouveau produit en investigation

IRB : Comité institutionnel de revue/Institutional Review Board

IVD: Injection intra veineuse directe

KDa: Kilo Dalton

LMIV: Laboratory of Malaria Immunology ET Vaccinology

LNVP : L'azote liquide en phase vapeur

LSA1: Liver Stage Specific Antigen 1

MA : Macrophage

MBL : Mannose Binding Lectin

MMV : Malaria Médecine Venture

MPL: Monophosphoryl lipide A

MRTC: Malaria Research and Training Center

MSP-1 : Mérozoïte Surface Protein 1

NFS : Numération Formule Sanguine

NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases

NIH: National Institutes of Health

NK: Natural killer

NKT : Natural killer T cells

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS : Phosphate Buffer Saline

PCR : Polymérase Chain Réaction

Pf : *Plasmodium falciparum*

PfEMP1 : *Plasmodium falciparum* érythrocyte membrane protein-1

Pfs230 : un antigène parasitaire exprimé par le gamétocyte et sur la surface des gamètes émergents chez le moustique hôte.

Pfs25 : un antigène de surface du zygote et de l'ookinète au stade du développement du parasite chez le moustique

PfSPZ : *Plasmodium falciparum* sporozoïte

PNB : Produit National Brut

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

PYR : Pyriméthamine

QS-21 : Quillaja saponaria 21

RAP- 2: Roptry Associated Protein-2

RESA: Roseting Erythrocyte Surface Antigen

RTS, S : Fusion protéique entre l'antigène circumsporozoïte protéine de *Plasmodium falciparum* et HbsAg (Antigène de surface du virus de l'hépatite B)

SAE : Evènement indésirable grave

SALSA : Sporozoïte And Liver Stage Antigen

Sanaria Inc. : Sanaria incorporation ou producteur

SERA : Serine repeat Antigen

SMFA : Standard membrane feeding assay

SST: Serum Separator Tube

STARP: Sporozoïte Threonine and Asparagine Rich Protein

T reg : Cellules T régulatrices

TBV : Vaccin bloquant la transmission/transmission blocking vaccine

TCR : Récepteur du lymphocyte T

Th : T Helper

TLR9: Toll-like receptors

TNF: Tumor Necrosis Factor

TPIp : Traitement préventif intermittent pour le paludisme

TRAP: Thrombospondin Related Adhesion Protein

T $\gamma\delta$: Lymphocyte T gamma delta

USA: United States of America

USTTB : Université des Sciences, des Techniques & des Technologies de Bamako

Table des Matières

1. INTRODUCTION.....	1
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE :.....	3
1. Objectif général :.....	3
2. Objectifs spécifiques.....	3
3. GÉNÉRALITÉS.....	4
3.1. Paludisme.....	4
3.1.1. Définition	4
3.1.2. Vecteur	4
3.1.3. Agents pathogènes.....	4
3.1.4. Cycle biologie du Plasmodium	8
3.1.5. Historique du paludisme	11
3.1.6. Répartition géographique.....	11
3.1.2. Immunité anti-palustre.....	12
3.1.3. Notion de résistance naturelle	13
3.1.4. Immunité innée dans le paludisme	14
3.1.4.2. Rôle du complément.....	16
3.1.5. Immunité adaptative dans le paludisme	17
3.1.6. Rôles des lymphocytes T et B dans le paludisme :.....	18
3.1.7. Immunité humorale dans le paludisme	20
3.1.8. Immunité bloquant la transmission du paludisme.....	21
3.1.9. Evasion immunitaire.....	22
3.2. Vaccination anti-palustre	23
3.2.1. Les différents types de candidats vaccin	23
3.2.2. Développement clinique d'un vaccin antipaludique	25
3.3. Le PfSPZ Challenge de Sanaria.....	27
3.4. Produit contrôle	27
3.5. La Pyriméthamine	28
4. METHODOLOGIE :.....	30
4.1.1. Lieu d'étude :.....	30
4.1.2. Historique de Bancoumana :.....	30
4.1.3. Situation géographique, climat et végétation :	30
4.2. Période d'étude.....	32

4.3	Population d'étude :	33
4.4	Type d'étude	33
4.5	Conception de l'étude :	34
4.5.1	Vaccination	34
4.5.2	Critères d'inclusion et de non-inclusion	35
4.5.2.1	Critères d'inclusion	35
4.5.2.2	Critères de non- inclusion	36
4.5.3	Les variables Mesurées :	38
4.5.4	Déroulement et procédures de l'étude	39
4.5.5	Techniques de laboratoire utilisées	42
4.6	Suivi	42
4.7	Collecte, Traitement et Analyses des données :	43
4.8	Considérations éthiques	43
4.	RESULTATS	45
A-	CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE	46
5.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	60
6.	CONCLUSION	62
7.	RECOMMANDATIONS :	62
8.	REFERENCE BIBLIOGRAPHIE :	63
9.	ANNEXE	70

Liste des Tableaux

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Tableau I : Répartition des volontaires par bras de traitement et selon le sexe	46
Tableau II: Répartition des volontaires par bras de traitement et selon l'âge.....	47
Tableau III: Fréquence des évènements indésirables locaux en fonction des bras.....	47
Tableau IV: Fréquence des évènements indésirables au cours des 14 premiers jours après les 3 doses vaccinales en fonction des bras.....	48
Tableau V: Fréquence des évènements indésirables survenus dans les 14 jours après les vaccinations selon la relation de causalité avec la pyriméthamine en fonction des bras.....	51
Tableau VI: Fréquence des évènements indésirables survenus dans les 14 jours suivant les vaccinations selon les liens de causalités avec le challenge PfSPZ en fonction des bras.....	52
Tableau VII: Fréquence des évènements indésirables selon le caractère Simple (EI) et Sérieux (EIS) enregistrés les 14 jours en fonction des bras	52
Tableau VIII: Fréquence des évènements indésirables enregistrés les 14 jours selon la nature clinique ou biologique en fonction des bras.	53
Tableau IX: Fréquence des évènements indésirables enregistrés dans les 14 jours suivant les vaccinations par bras en fonction des grades de sévérité.....	53
Tableau X: Fréquence des évènements indésirables sollicités et non sollicités survenus dans les 14 jours après les vaccinations selon les bras	54
Tableau XI: Fréquence des anomalies biologiques selon les bras de traitement.....	54
Tableau XII: Fréquence des évènements indésirables biologiques jugés liés repartis selon les bras.	57

Liste des figures

Figure 1: Différents espèces et stades de plasmodium sur frottis mince	8
Figure 2: Cycle du développement du plasmodium avec les différents candidats vaccins	10
Figure 3: Cartographie de la répartition géographique du paludisme dans le monde	12
Figure 4: Réponse immunitaire innée et adaptative.....	19
Figure 5:structure de gamma immunoglobuline G (IgG)	21
Figure 6: Carte montrant le site d'étude, Bancoumana, Mali (Source : Institut Géographique du Mali ; IGM).....	32
Figure 7: Diagramme de flux de participants.	46
Figure 8: Fréquence des EI par grade de sévérité survenus 14 jours après les vaccinations et en fonction des groupes vaccin et placebo	58
Figure 9: Proportion du total des EI considérés comme liés aux interventions de l'étude en fonction des groupes vaccin et placebo	59

1. INTRODUCTION

Le paludisme demeure un problème de santé publique dans le monde surtout en Afrique subsaharienne. Le paludisme touche non seulement la santé de centaines de millions d'individus à travers le monde mais affecte également l'économie des pays endémiques [1]. Globalement, on estime à 3,2 milliards le nombre de personnes à risque d'être infectées par le paludisme à travers le monde [2]. La quasi-totalité de ces décès sont imputables à *Plasmodium falciparum* et les enfants africains de moins de 5 ans en sont les victimes les plus fréquentes [3]. Le paludisme frappe considérablement les enfants de moins de 5 ans qui constituaient 78 % de tous les cas de décès, les femmes enceintes sont aussi lourdement affectées par le paludisme [2]. En Afrique, chaque deux minutes un enfant meurt du paludisme [3]. Dans les zones rurales pendant la saison de transmission du paludisme, chaque enfant est susceptible de faire au moins un épisode de paludisme [4].

Les progrès dans la réduction de la morbidité et de la mortalité dans le monde sont au point mort, l'Organisation mondiale de la santé faisant état d'une tendance à la hausse du nombre de cas cliniques entre 2014 (217 000 000) et 2019 (229 000 000) [7] et aucun progrès significatif n'est noté dans la réduction de la mortalité au cours de l'année écoulée (411 000 décès en 2018, 409 000 décès en 2019 [5].

Au Mali, 2.345.481 millions de cas de paludisme confirmés ont été enregistrés en 2018 et 1 001 décès ont été enregistrés pour paludisme grave [6]. Le Mali est l'un des onze pays où la charge liée au paludisme est la plus élevée au monde, le taux estimé de cas pour 1000 habitants n'étant dépassé en 2018 que par celui du Burkina Faso [7]. Dans ce contexte, Il est évident qu'un vaccin qui pourrait prévenir l'infection et ainsi bloquer le paludisme à *Pf* avec ses symptômes et sa transmission soutiendrait fortement l'objectif d'élimination du paludisme. Afin de booster le rythme des progrès, l'OMS et le Partenariat RBM pour en finir avec le paludisme ont initié la riposte « d'une charge élevée à un fort impact » (« High Burden to High Impact », soit HBHI), une approche lancée en novembre 2018. »

L'approche HBHI repose sur le principe que personne ne devrait mourir d'une maladie qu'il est possible de prévenir et de traiter. Elle est menée par 11 pays qui, ensemble, cumulaient environ 70 % de la charge mondiale du paludisme en 2017[5 ; 7].

Le seul vaccin antipaludique autorisé par l'OMS en Octobre 2021, la RTS, S a une efficacité limitée et ne peut être utilisée que dans des zones de niveau de transmission spécifique. En plus, ce vaccin aide dans la réduction de la morbidité. L'un des vaccins candidats les plus prometteurs, pouvant

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

prévenir l'infection et contribuer à l'élimination est le candidat vaccin Sanaria® PfSPZ, composé de sporozoïtes (SPZ) entiers de *P. falciparum* (Pf) atténués par radiation. Les essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo du candidat vaccin PfSPZ aux Etats-Unis, en Europe et dans six pays africains ont montré qu'il était sûr et bien toléré chez les adultes naïfs au paludisme, les adolescents, les enfants, les nourrissons et les personnes vivant avec le VIH en Afrique, sans aucune différence dans les profils d'effets indésirables entre les personnes vaccinées et les témoins recevant une solution saline normale[79;80]

Ainsi, dans le souci de renforcer les outils de lutte contre le paludisme, le centre de recherche et de formation sur le paludisme (MRTC) de l'USTTB au Mali, en partenariat avec les instituts nationaux de la santé (NIH) des Etats Unis et Sanaria, Inc. ont décidé de tester le candidat vaccin PfSPZ Cvac composé des sporozoïtes non atténués administrés sous chimioprophylaxie à la pyriméthamine à Bancoumana, Mali.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

1. Objectif général :

Evaluer la tolérance du candidat vaccin PfSPZ-Cvac avec la pyriméthamine en chimioprophylaxie chez les adultes de Bancoumana et environnants (Mali).

2. Objectifs spécifiques

- Déterminer la fréquence des évènements indésirables sollicités et non sollicités ;
- Déterminer la fréquence des évènements indésirables systémiques sollicités et non sollicités ;
- Décrire la sévérité des évènements indésirables ;
- Déterminer la relation de causalité des évènements indésirables enregistrés avec les procédures de l'étude.

3. GÉNÉRALITÉS

3.1. Paludisme

3.1.1. Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante dû à la présence et à la multiplication dans les hépatocytes puis dans les érythrocytes d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'hôte par la femelle du moustique du genre anophèle infectée [21].

Il existe aussi d'autres moyens de contaminations que sont les voies sanguines (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission foëto-maternelle [11 ;12].

Cinq espèces sont reconnues pathogènes pour l'Homme à savoir : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*. L'espèce *Plasmodium ovale* est constituée de deux sous-espèces *P. o. wallikeri* et *P. o. curtisi*, toutes deux également pathogènes pour l'Homme. Une étude récente a rapporté l'évidence de cas d'infection humaine par *Plasmodium cynomolgi* [13].

3.1.2. Vecteur

Le vecteur est un diptère nématocère de la famille des Culicidae. Environ quatre cents espèces d'anophèles ont été répertoriées, seule une quarantaine est capable de transmettre le parasite du paludisme. Les complexes anophèles gambiae comprennent les espèces douées d'une capacité de transmettre le parasite. Elles sont au nombre de sept et trois d'entre elles ont une grande capacité vectorielle : *An. Gambiae s.s*, *An.arabiensis*, *An.fenestus* [14].

Seules les femelles sont hématophages et les protéines sanguines sont nécessaires à la maturation de leurs œufs.

3.1.3. Agents pathogènes

Les parasites responsables de paludisme chez l'homme appartiennent :

Règne : animal

Sous règne : Protozoaires

Phylum : Apicomplexa

Classe : Sporozoa

Sous classe : Coccidia

Ordre : Eucoccidiida

Sous ordre : Haemosporina

Genre : *Plasmodium* qui renferme deux sous genres :

- Sous genre *Plasmodium* est caractérisé par des gamétocytes arrondis renferme quatre espèces responsables de paludisme chez l'homme ; *P. (p) vivax*, *P. (p) ovale*, *P. (p) malariae* et *P. (p) knowlesi* qui est un parasite simiesque, découvert récemment chez l'homme en Malaisie.

- Sous genre *Laverania* est caractérisé par des gamétocytes falciformés. Il renferme une seule espèce *P. (l) falciparum* et est l'espèce la plus redoutable pour l'homme [15].

Les différences entre les espèces pathogènes résident au niveau de leur capacité de multiplication durant la phase sanguine, la durée des cycles de schizogonies, la possibilité de séquestration des globules rouges infectés dans la microcirculation vasculaire et de leurs préférences du type de globule rouge pour l'invasion (jeunes, adultes, âgés).

Plasmodium falciparum est endémique essentiellement en zone tropicale : Afrique, Asie du sud-est, Amérique du sud, et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 7-12 jours. Il provoque une fièvre tierce maligne et donne des formes graves et mortelles avec atteintes neurologiques [10]. Il est capable d'envahir les hématies quel que soit leur âge. Le cycle intra-érythrocytaire dure environ 36-48 heures. La taille des hématies parasitées est quasiment identique à celle des hématies non parasitées. A la microscopie, les parasites jeunes ont une forme en bague à chaton avec un anneau cytoplasmique mince appelés "rings ou anneaux" ; les trophozoïtes âgés ont une forme en bague plus élargie voir déformée. On note des tâches jaune orangé en coup d'ongle à la surface de l'hématie parasitée appelées tâches de Maurer (Macules de formes et de dimensions inégales).

La gamétocytogénèse dure 9-12 jours et les gamétocytes ont une forme caractéristique en banane avec un diamètre moyen de 10µm à peu près (d'où le nom d'espèce falciparum), un amas central de granulation nucléaire en rouge et de pigments en noir. Les schizontes ont une forme de corps en rosace contenant 16-32 noyaux [16].

Plasmodium vivax est le plus répandu dans le monde. Il sévit en Asie du Sud-Est, Amérique du sud, Océanie et en Afrique sahélienne et de l'est. Il a une période d'incubation hépatique de 11-13 jours, il provoque une fièvre tierce bénigne et est responsable de recrudescence grâce aux formes dormantes dans le foie : hypnozoïtes. Dans le sang, il préfère envahir les réticulocytes pour engager l'augmentation considérable de la taille de la cellule hôte. A la microscopie, les anneaux ont une forme en bague avec un cytoplasme épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont un cytoplasme digité ou fragmenté avec un gros noyau plus ou moins déformé et un pigment noir. On note des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée.

La gamétocytogénèse dure 7-9 jours et les gamétocytes sont arrondis (10-12 μm) avec un cytoplasme bleu pâle ou mauve et de fins pigments noirs dispersés au Giemsa. Les schizontes sont volumineux (10-14 μm) avec 12-24 noyaux fins et de pigments noirs fins plus ou moins dispersés [16]. Il a longtemps été associé à l'infestation des individus Duffy positif, mais actuellement il a été observé chez des individus Duffy négatif [17].

Plasmodium ovale sévit surtout en zone intertropicale africaine. Des études récentes ont montré l'existence de 2 sous-espèces sympatriques de *P. ovale* (*Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*) [18], présentes en Afrique et en Asie, non distinguables par la microscopie [19]. Il a une période d'incubation hépatique de 15 jours. Il provoque une fièvre tierce bénigne et produit des hypnozoïtes. Il parasite les hématies jeunes pendant 48 heures en leur donnant une forme ovale et les hématies parasitées sont plus grande par rapport aux hématies saines.

A la microscopie, les trophozoïtes jeunes ont une forme en bague avec un anneau cytoplasmique mince ; les trophozoïtes âgés ont une forme régulière avec des granulations et de pigment noir. On note l'apparition précoce des granulations de Schüffner dans l'hématie parasitée (granulations volumineuses). La gamétocytogénèse est inférieure à 7 jours et les gamétocytes sont arrondis (7-8 μm) avec un cytoplasme bleu pâle ou mauve et de fins pigments noirs peu abondants. Les schizontes ont une taille moyenne de 10 μm , 8-12 noyaux volumineux et de gros pigments noirs plus ou moins dispersés [16].

Plasmodium malariae est endémique dans les climats tropicaux : Afrique, Asie du sud, Amérique du sud et Océanie. Il a une période d'incubation hépatique de 15-21 jours. Il provoque une fièvre quarte. Il préfère se développer dans les hématies âgées et la schizogonie intra-érythrocytaire dure environ 72 heures. Il est associé à des faibles parasitémies inframicroscopiques pouvant durer toute la vie [16].

A la microscopie, les trophozoïtes ont une disposition en plaque équatoriale de la cellule hôte ; les trophozoïtes jeunes ont une forme en bague avec un anneau cytoplasmique épais et un gros noyau ; les trophozoïtes âgés ont une forme en bague très épaisse ou forme en drapeau (rectangulaire) avec un gros pigment noir, les schizontes ont un aspect en rosace avec 12 noyaux [16].

Plasmodium knowlesi est génétiquement proche de *P. vivax*. Mais microscopiquement il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec *P. malariae*. Les schizontes comportent 16 noyaux. Il a une période d'incubation hépatique de 5 jours. Il est responsable de fièvre quotidienne avec une schizogonie intra-érythrocytaire de 24 heures [16].

La distribution du paludisme dans les régions endémiques du monde est définie en fonction du degré d'endémicité. Le paludisme est considéré comme endémique dans les zones où il y a une transmission constante au cours d'années successives. Le paludisme est dit hypo- endémique dans les zones où la prévalence de l'infection est inférieure à 10%, et méso-endémique dans les zones où la prévalence de l'infection se situe entre 11% et 50%. Dans les régions où la prévalence de l'infection est supérieure à 50%, les zones sont définies comme hyper-endémiques et holo-endémiques au-delà de 75% [16].

Au Mali, Sagara *et al* ; ont décrit quatre faciès épidémiologiques de la transmission du paludisme publiée en Mai 2022 :

- (i) une zone à transmission élevée ou **pré-guinéenne** (avec plus de 1100mm d'eau/an)
- (ii) une zone à transmission modérée ou **soudanienne** (avec une pluviométrie de 600 - 1100mm d'eau/an)
- (iii) une zone à transmission faible ou **sahélienne** (avec une pluviométrie de 200 - 600mm d'eau/an)
- (iv) une zone à transmission très faible (correspond à la zone **saharienne**, avec une pluviométrie de moins de 200mm d'eau/an).

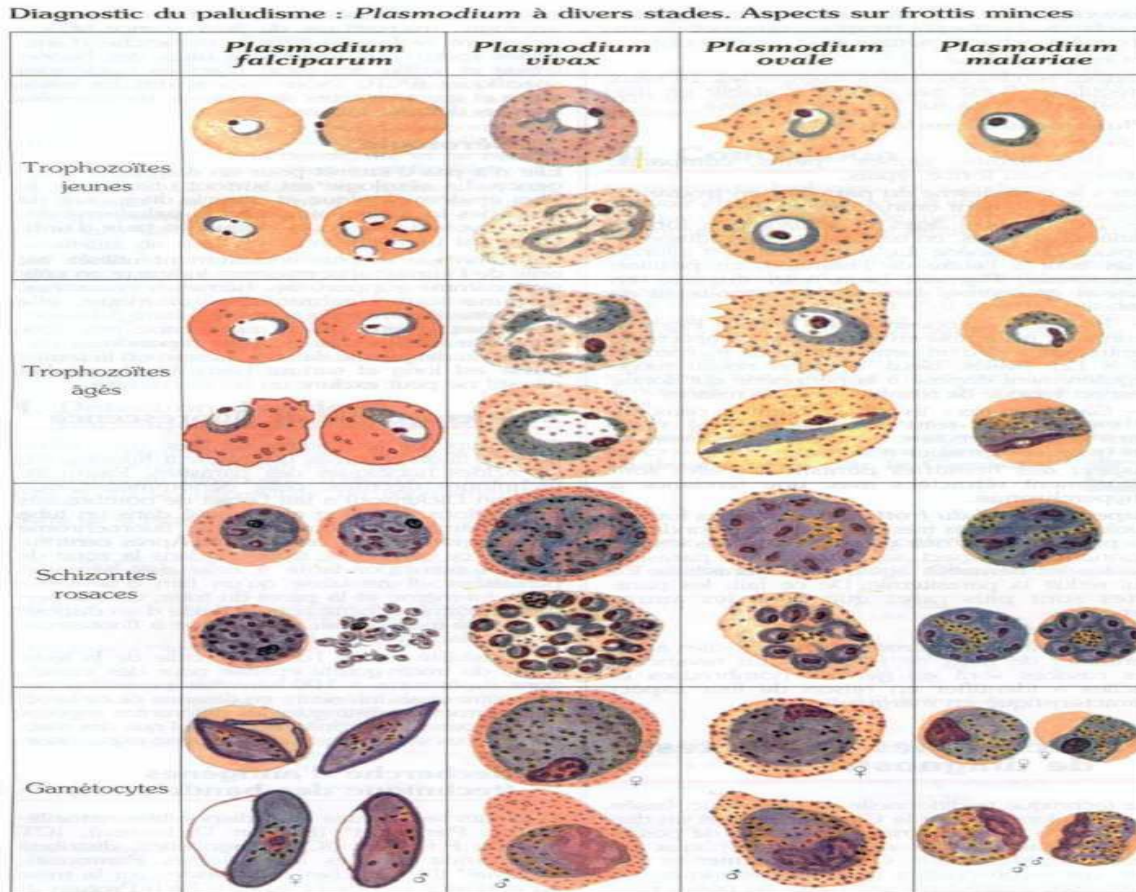


Figure 1: Différents espèces et stades de plasmodium sur frottis mince

Source : http://www.ledamed.org/IMG/html/i811_1.jpg .Date d'accès 17-04-2018

3.1.4. Cycle biologique du Plasmodium

Tous les parasites du paludisme ont besoin de deux hôtes dans leur cycle de vie : l'hôte définitif où a lieu le développement sexuel (anophèle femelle) et l'hôte intermédiaire (l'homme par exemple) où se produit le développement asexuel.

Le parasite sous forme de sporozoïte est injecté dans le sang chez l'homme par la piqûre de la femelle de l'anophèle, diptère culicidé et vecteur, à l'occasion d'un repas sanguin. Les sporozoïtes gagnent le système veineux porte qui les véhicule vers le foie en trente minutes – une heure. C'est la schizogonie hépatique. Des travaux ont montré que certains sporozoïtes restent plus longtemps au niveau des ganglions lymphatiques, constituant un premier point d'interaction avec le système immunitaire de l'hôte [20]. Arrivés au niveau du foie, le sporozoïte traverse plusieurs membranes cellulaires y compris celle des cellules Küpffer et d'autres hépatocytes, pour finalement choisir un

hépatocyte dans lequel le développement du parasite se poursuit [21 ; 22]. Une multiplication intense se produit formant un corps bleu. Dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes restent à l'état latent sous formes dormantes, dénommées hypnozoïtes, responsables des accès de reviviscence à distance. A maturité le corps bleu est lysé et il libère à partir de chaque sporozoïte, 20-30000 mérozoïtes. Ces mérozoïtes sont libérés en paquets sous forme d'amas nommés mérosomes qui circulent dans le sinus hépatique et arrivés au niveau du capillaire extra hépatique, les mérozoïtes individuels sont libérés dans le torrent circulatoire. Chaque mérozoïte va envahir un érythrocyte et entamer le cycle de la schizogonie érythrocytaire. A l'intérieur de l'érythrocyte, chaque mérozoïte va former un anneau, ensuite un trophozoïte mur, puis un schizonte. A maturité l'érythrocyte infecté éclate et libère les mérozoïtes de seconde génération. En fonction de l'espèce, chaque schizonte donnera 8 à 32 mérozoïtes. L'éclatement synchrone des érythrocytes infectés est accompagné de libération de médiateurs chimiques qui déclenchent l'accès fébrile. Dans le cas de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* cet évènement se produit toutes les 48 heures donnant la fièvre tierce. Dans le cas de *P. malariae* l'éclatement synchrone survient toutes les 72 heures engendrant la fièvre quarte. Pour *P. knowlesi*, l'éclatement synchrone des schizontes survient toutes les 24 heures. Au bout d'un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes se différencient en formes sexuées : les gamétocytes mâles et femelles. Ces formes sont infectantes pour le moustique, hôte vecteur, permettent le cycle sporogonique et l'échange génétique entre les populations parasitaires (une des sources de diversité génétique) et la transmission à l'hôte humain. Au moment d'un repas sanguin, en absorbant le sang la femelle anophèle ingère tous les stades parasitaires et les éléments du sang. Seuls les gamétocytes échapperont en partie à la digestion en se transformant en zygote/ookinète. Le gamétocyte femelle suivra un processus biologique de maturation pour se transformer en macrogamète femelle à n chromosomes. Le gamétocyte mâle va subir un processus d'exflagellation, et donner des gamètes mâles à n chromosomes. Chaque gamétocyte mâle donne naissance à 6-8 microgamètes filiformes qui vont entrer en compétition pour féconder la macrogamète femelle ; un seul y parviendra formant le zygote. Le zygote évolue en œuf mobile ou ookinète qui se déplace, traverse la membrane péritrophique et échappe ainsi à la digestion du contenu de l'estomac du moustique.

L'ookinète se fixe sur la paroi externe de l'abdomen du moustique et se transforme en oocyste. L'oocyste se développe et à maturité, éclate pour libérer plusieurs centaines de sporozoïtes. Les sporozoïtes sont fusiformes et mobiles ; ils se déplacent vers la glande salivaire du moustique qu'ils

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

envahissent. Ici ils deviennent infectants, en l'attente d'un prochain repas de sang au cours duquel ils seront injectés avec la salive du moustique chez un hôte humain, bouclant ainsi le cycle évolutif du parasite [12].

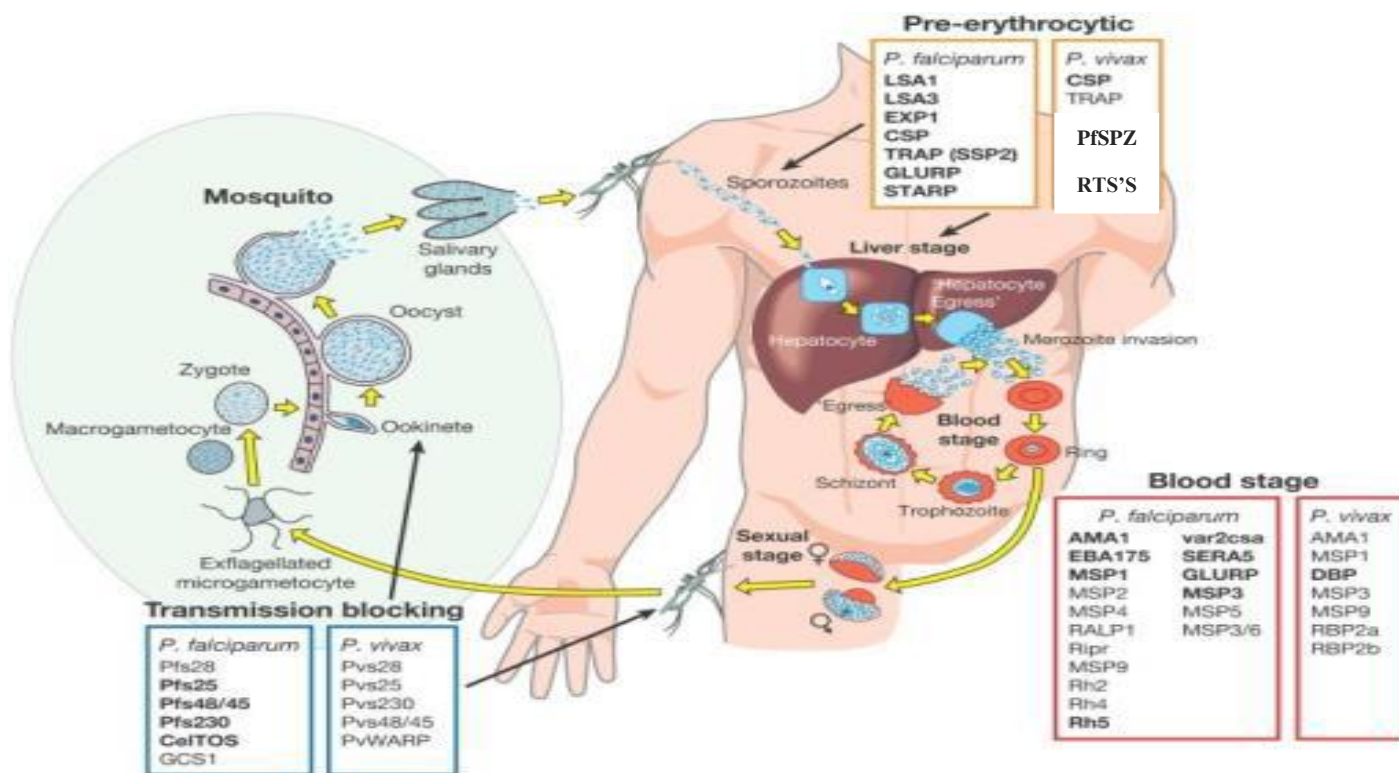


Figure 2: Cycle du développement du plasmodium avec les différents candidats vaccins

Source : <https://openi.nlm.nih.gov/imgs/>

3.1.5. Historique du paludisme

Le paludisme est connu et redouté depuis très longtemps, il est aussi connu sous le nom de malaria, venant de l'italien « mal aria » qui signifie « mauvais air ». Ce nom lui a été attribué car les personnes infectées vivaient dans des régions marécageuses dégageant des odeurs nauséabondes.

La découverte sur le paludisme débute en 1717 avec Giovanni Lacissi, un clinicien italien ayant établi le lien entre la présence des moustiques et de la maladie.

En 1880 Alphonse Laveran, grâce aux autopsies pratiquées sur les corps de paludéens, découvre des éléments pigmentés dans les GR des malades atteints de fièvre appellera alors *Oscillaria Malaria*. On le nommera Hématozoaire et le rangera finalement dans la classe des *Plasmodiums*.

En 1897, Ronald Ross médecin britannique démontre que la transmission du paludisme des oiseaux est assurée par des moustiques. En étudiant d'autres moustiques, il découvre des formes de *Plasmodium falciparum* dans leur tube digestif. Cette découverte montre que c'est bien les moustiques femelles qui piquent et non les mâles.

Grassi, Giuseppe Bastianelli et Amico Bignami décrivent par la suite le cycle de développement du *Plasmodium*. En 1930 on a fait la découverte de la 5e espèce, *Plasmodium knowlesi* chez un macaque. En 1965, premier cas de transmission naturelle à l'homme [23].

3.1.6. Répartition géographique

Le paludisme sévit surtout dans les pays pauvres des zones tropicales et intertropicales.

En Afrique, le paludisme est assez rare au Nord où il sévit sous forme de foyers limités avec essentiellement *P. vivax* et *P. malariae*. Dans la zone intertropicale, l'infection palustre est endémique et largement répandue, avec une coexistence des espèces *P. falciparum*, *P. malariae* et à un moindre degré *P. ovale* et une description récente de *P. vivax*.

En Asie, le paludisme existe au Proche Orient (Turquie), dans le sous-continent indien, au Sri-Lanka, en Birmanie, en chine, en Indonésie et au Sud-Est.

En Amérique, la région du Nord est indemne de paludisme. L'affection est par contre fréquente au Centre et au Sud.

En Océanie, certaines îles sont fortement impaludées comme la Nouvelle-Guinée, les îles Salomon et le Vanuatu, alors que d'autres sont totalement indemnes de paludisme comme la nouvelle Calédonie, le Tahiti et la Nouvelle-Zélande.

En Europe, le paludisme a été éradiqué et a disparu de ses anciens foyers. Mais on observe le paludisme d'importation, comme en France, qui est en pleine augmentation du fait de l'essor des déplacements vers les pays tropicaux et une chimio-prophylaxie mal observée [24]

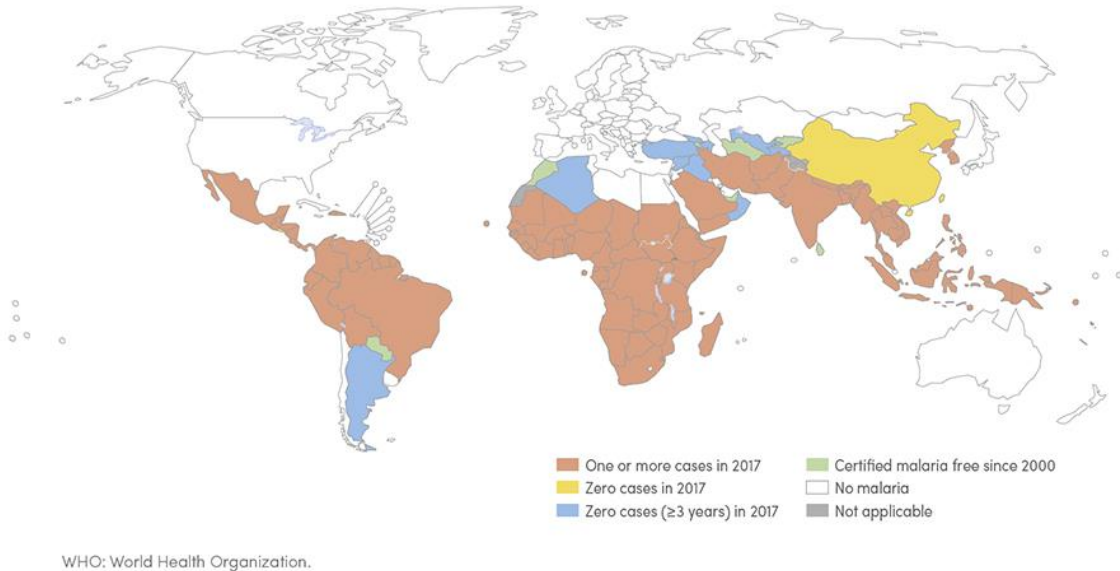


Figure 3: Cartographie de la répartition géographique du paludisme dans le monde

Source: https://www.pharmacovigilanceiledefrance.fr/files/editeur/Brèves/Images/Grand%20public/2019/Paludisme_carte_2017.jpg

3.1.2. Immunité anti-palustre

Elle se développe graduellement après une longue exposition aux infections plasmodiales à répétition dans les zones où le niveau de la transmission est élevé (zone stable). L'immunité stérilisante semble très rare puisque la prévalence parasitaire chez l'adulte approche 100% dans les zones endémiques [25]. Les mécanismes exacts soutenant l'acquisition de l'immunité au paludisme sont mal compris, mais il est clair que les réponses innées jouent un rôle important [26].

Le système immunitaire humain comprend deux branches : l'immunité innée présente à la naissance, de mise en place rapide, non spécifique et l'immunité acquise, spécifique et de mise en

place lente. Ces deux branches sont nécessaires et coopèrent pour assurer une réponse immunitaire anti-palustre efficace.

3.1.3. Notion de résistance naturelle

A l'inverse des personnes souffrant de paludisme grave, certains individus sont moins sensibles, voir même réfractaires, à l'infection primaire. Cela peut s'expliquer par :

- Certaines anomalies génétiques altérant le développement du parasite dans le globule rouge. Il s'agit de : ➤ Hémoglobinopathies : Ce sont des types hémoglobiniques capable d'inhiber la croissance intercellulaire de *P. falciparum*.

- L'Hb S semble protéger les paludéens contre de fortes parasitémies [27].

- L'Hb F inhiberait la croissance de *P. falciparum*, ce qui expliquerait en partie, la rareté des accès palustres chez le nourrisson [28].

- Les désordres quantitatifs portant sur une chaîne hémoglobinique (thalassémie) peuvent aussi ralentir la croissance du *Plasmodium* [27].

- La déficience en G6PD aurait aussi un rôle protecteur [29].

- L'absence de molécules de surfaces du globule rouge indispensable à la pénétration du parasite, telles que :

- La molécule du groupe Duffy pour *P. vivax* et *P. knowlesi* [30 ; 31]. Par contre une étude menée à Bandiagara a montré que des populations Duffy négatif sont de plus en plus atteintes par *P. vivax* [32].

- Le polymorphisme du complexe des groupes sanguins ABO joue un rôle dans l'évolution du paludisme. Il a été montré que les individus du groupe sanguin O étaient plus protégés contre le paludisme grave comparativement aux individus des autres groupes sanguins. Le groupe sanguin A, a quant à lui été associé au paludisme sévère (Rowe et al, 2007).

- La glycophorine A : Des globules rouges humains déficients en une glycoprotéine de membrane (la glycophorine A) sont résistants à l'infection par *P. falciparum* [31]. Cette glycoprotéine pourrait être un des récepteurs membranaires impliqués dans l'invasion par *P. falciparum*.

Il existe probablement d'autres mécanismes naturels de protection contre les stades érythrocytaires mais aussi exo-érythrocytaire du paludisme.

Cependant, l'infection par *Plasmodium* engendre chez l'hôte des réponses immunitaires. Il s'agit de réponses non spécifiques dites innées et spécifiques ou acquises.

3.1.4. Immunité innée dans le paludisme

3.1.4.1. Rôle des cellules

3.1.4.1.1. Les granulocytes

Les granulocytes ou polynucléaires sont des leucocytes caractérisés par un noyau polylobé et la présence de granules dans leur cytoplasme. Il existe 3 types de granulocytes : polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles

Les neutrophiles sont les plus nombreux et représentent les premières cellules phagocytaires. Il a été montré qu'ils sont capables de phagocyter les mérozoïtes [33]. Ils expriment à leur surface des récepteurs pour la fraction Fc des immunoglobulines et des récepteurs du complément. Ce qui facilite la phagocytose des parasites par l'intermédiaire du complément et des anticorps présents dans les sérums d'individus exposés [28]. Des cytokines telles que le TNF- α , IFN- γ , le GM-CSF et IL-1 β activent les neutrophiles et induisent significativement la phagocytose des mérozoïtes [34]. L'expression du Human Leucocyte Antigen-B35 a été aussi associée à la résistance à l'infection palustre [35].

3.1.4.1.2. Monocytes/macrophages

Les monocytes ont pour origine la moelle osseuse et sont libérés dans la circulation périphérique. Ce sont de grosses cellules mesurant 15 à 30 μm , avec un noyau en fer à cheval caractéristique. La membrane plasmique à un contour irrégulier et le cytoplasme contient de nombreux lysosomes. Ils représentent 5-10% des leucocytes et sont morphologiquement et fonctionnellement hétérogènes [36].

Le marqueur spécifique des monocytes est le CD14. Ils peuvent exprimer également le CD16 et la co-expression de CD14 et de CD16 permet de distinguer 3 sous-classes de monocytes :

- les monocytes CD14⁺⁺CD16⁻ dits « monocytes classiques » ; ayant pour rôle le recrutement des neutrophiles sur le site de l'inflammation.
- les monocytes CD14⁺CD16⁺ appelés « monocytes pro-inflammatoires » sécrétant de cytokines pro-inflammatoires et
- une population dite intermédiaire exprimant CD14⁺⁺CD16⁺ appelés aussi monocytes anti-inflammatoires, sécrétant principalement l'IL-10.

Les monocytes se différencient en macrophages dans les tissus. Ces macrophages sont groupés en sous-populations ayant des fonctions différentes selon leur mode d'activation.

Les monocytes/macrophages secrètent des facteurs solubles comme les cytokines et libèrent l'oxyde nitrique (NO), les radicaux libres oxygénés (O₂⁻, OH⁻) et le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ces monocytes peuvent également inhiber la croissance des parasites par le mécanisme d'inhibition cellulaire dépendante des anticorps (ADCI) [37].

3.1.4.1.3. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (CDs) constituent la première ligne de défense du système immunitaire. Elles sont issues de la moelle osseuse et se subdivisent en deux groupes : les CDs myéloïdes et les CDs lymphoïdes [38].

Les CD lymphoïdes dérivent de cellules précurseurs issues de la moelle osseuse et colonisent principalement et secondairement les tissus lymphoïdes (thymus, rate, foie et ganglions lymphatiques) et y résident [39].

Les CDs ont une capacité migratoire et de présentation d'antigènes au niveau des organes lymphoïdes secondaires plus accrue que les macrophages qui vivent et meurent sur place après recrutement par les tissus. Ce sont les cellules présentatrices d'antigènes professionnelles [39].

Les CDs sont fondamentales pour l'initiation de la réponse immune par éducation des cellules B et T, qui sont les cellules effectrices de l'immunité acquise.

Les différents sous-groupes de CD sont repartis dans les tissus périphériques et dans le sang, reconnaissent les molécules de surface exprimées par les microbes et sécrètent des cytokines. Sous l'influence d'un stimulus inflammatoire, les CD sont activées et entament leur processus de maturation conduisant à l'activation et à l'initiation de la réponse cellulaire T [39].

3.1.4.1.4. Les cellules tueuses naturelles

Les cellules tueuses naturelles (Natural killer ou NK) sont des types de lymphocytes, qui sont principalement trouvés dans le sang périphérique, la rate et dans la moelle osseuse. Elles constituent un composant important du système immunitaire inné [39].

Ces cellules jouent un rôle majeur dans la destruction des cellules infectées par les virus et des tumeurs. Leur rôle dans la protection contre l'infection palustre reste encore à être élucidé. Il a été prouvé que l'activité des NK augmente chez les sujets infectés par le *Plasmodium* et que cette activité dépend de la parasitémie et du taux d'IFN- γ . Une autre étude a montré que lorsque les cellules mononuclées du sang périphérique sont exposées aux globules rouges parasités, les NK

sont les premières à produire l'IFN- γ [40]. La production d'IFN- γ semble être liée à la fois à un contact direct entre les globules rouges parasités et les cellules NK et aussi à la présence des cellules accessoires lymphoïdes et myéloïdes [39].

3.1.4.1.5. Les cellules T tueuses naturelles (NKT)

Les cellules T tueuses naturelles (Natural killer T cells : NKT) sont des cellules de l'immunité innée récemment décrite et ayant les mêmes caractéristiques que les cellules NK et les cellules T. Leur capacité à produire une grande quantité de cytokines après activation leur permet d'établir une immunité innée et adaptative [41].

L'activation des cellules NKT leur permet le recrutement et l'activation des cellules dendritiques, des NK, des CD4+ et CD8+. Le rôle des cellules NKT comme cellule T helper dans la régulation de la réponse humorale anti-palustre in vivo a été confirmé plus tard par deux études indépendantes. Les cellules NKT semblent ne pas avoir un rôle clair dans la réponse immune contre le stade érythrocytaire [40].

3.1.4.1.6. Les cellules T gamma-delta

Ce sont des sous-classes de lymphocytes ayant plusieurs caractéristiques des cellules de l'immunité innée, qui leur permet une activation rapide après la reconnaissance des ligands. Les cellules T $\gamma\delta$ réagissent avec une grande variété de cellules incluant les cellules de l'immunité innée, les cellules T, les cellules B aussi bien que les tissus non-immuns. Elles induisent les réponses innée et adaptative et peuvent promouvoir la réparation et la cicatrisation [42].

Elles ont les mêmes caractéristiques que les cellules NK et NKT, telle que la capacité de sécréter une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires et une activité cytolytique contre les tumeurs et les pathogènes. Il est connu que les T $\gamma\delta$ constituent une forme de cellules à part de la réponse immune contre *Plasmodium falciparum*. Il a été observé que les cellules T $\gamma\delta$ inhibent le développement des formes asexuées sanguines de *P. falciparum* par le mécanisme de cytotoxicité dépendant de l'exocytose des granules. En plus des études ont montré que *P. falciparum* induit une expansion des T $\gamma\delta$ jusqu'à 30% des cellules T circulant chez l'homme suggérant leur rôle potentiel dans la clairance des parasites [43].

3.1.4.2. Rôle du complément

Le complément est présent dans le sérum d'une façon naturelle en dehors toute stimulation antigénique. Ce système nommé par C joue un rôle important dans la défense contre les pathogènes par l'opsonisation, la réponse inflammatoire, l'élimination des complexes antigène-anticorps ou par

destruction des pathogènes. Il est constitué d'une trentaine de protéines membranaires et plasmatiques [44].

Le système de complément connaît trois voies d'activation :

- La voie classique ; activée par reconnaissance d'un complexe antigène-anticorps
- La voie alterne ; par fixation directe sur le pathogène
- La voie des lectines ; par fixation des polyosides sur la surface des pathogènes

Ces trois voies diffèrent par leur mode d'activation. Elles aboutissent toutes à la formation de deux complexes à activité enzymatique : C3a et C5a convertases [44].

Au cours du paludisme le système du complément est activé par les antigènes exprimés à la surface des globules rouges parasités [45 ; 46].

L'hémoglobine et l'hématine libérés par la lyse intravasculaire des érythrocytes infectés par *P. falciparum* ont des propriétés inflammatoires et peuvent activer le complément [47 ; 48].

Chez des enfants faisant le paludisme simple un taux faible de C3, C4 et C1 qui a été observé. Selon l'étude de Wenish, l'activation de la voie classique aussi bien que de la voie alterne est associée à une augmentation de C3b, C5b-9 et de C4d [46].

La voie des « Mannose Binding Lectin » (MBL) quant à elle pourrait être activée par la liaison des lectines aux érythrocytes infectés. Ainsi un déficit en lectine liant les mannoses, peut compromettre la capacité de l'organisme à lutter contre le paludisme [49 ; 50]. Les fractions C3a et C5a obtenues par clivage de C ont des propriétés chimiotactiques permettant le recrutement des cellules inflammatoires [51].

3.1.5. Immunité adaptative dans le paludisme

L'immunité adaptative se caractérise par sa spécificité pour l'agent pathogène. Son apparition remonte environ à 200 millions d'années avec l'acquisition de nouveaux outils et la mise en place de mécanismes plus complexes de défense de l'organisme [44].

Les mécanismes précurseurs de cette immunité ne préexistent pas mais s'acquièrent spécifiquement face à un pathogène donné. Ainsi les effecteurs sont conservés et mis en mémoire. Le système immunitaire se construit au cours de la vie de l'individu en fonction des micro-organismes qu'il rencontre.

Les composants humoraux aussi bien que cellulaires participent à l'immunité adaptative [44].

3.1.6. Rôles des lymphocytes T et B dans le paludisme :

L'activité phagocytaire des cellules de la lignée monocyte/macrophage et des polynucléaires neutrophiles vis-à-vis des hématies parasitées, ou des parasites libres et de leurs débris, a été rapportée depuis longtemps [52]. Cette phagocytose est directe ou indirecte.

L'internalisation du matériel parasitaire ou érythrocytaire par le macrophage sera suivie d'une protéolyse des antigènes de *Plasmodium* et certains de leurs dérivés peptidiques seront sélectionnés et exprimés à la surface cellulaire, en association à des molécules de présentation des antigènes, des molécules HLA. Leur reconnaissance par le TCR des cellules T déclenche l'activation des lymphocytes T qui possèdent un rôle critique en tant que cellules effectrices dans l'immunité contre les stades sanguins.

Les lymphocytes T CD8+ interviennent directement par une activité cytotoxique. Les cellules T CD4+ agissent indirectement par le contrôle et l'activation d'autre cellule effectrice via les lymphokines. En effet des études menées chez la souris ont montré que deux des fonctions des CD4+ les plus connus, à savoir la stimulation des monocytes/macrophages comme cellules effectrices de la réaction inflammatoire et la coopération avec les lymphocytes B dans la synthèse des immunoglobulines sont accomplies par deux sous populations différentes [53 ; 33]. Dans le premier cas il s'agit de Th1 (T helper type 1) et dans le second des Th2 (T helper type 2) ; ces différentes cellules secrètent de nombreuses cytokines [54].

Les lymphocytes Th1 seraient impliqués dans la réponse immunitaire dirigée contre les stades pré-érythrocytaires et érythrocytaires [55]. Lorsqu'elles sont activées par les Ag parasitaires, elles secrètent entre autres des médiateurs comme l'IL-2, l'IFN γ , la lymphotoxine ou le TNF β et l'IL-3. Les cytokines produites par les lymphocytes Th2 sont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13 qui favorisent la production d'Anticorps par les cellules B [56]. D'autres sous populations ont été décrites plus tard notamment les Th17 et les T reg. Le rôle des cellules Th17 et des T reg dans la protection contre le paludisme reste à explorer. Les cellules T CD8+ se subdivisent en trois sous-groupes selon l'expression de CD62 et de CD127. Les cellules T mémoires expriment à la fois CD62 et CD127L : CD62L+ CD127+ [39].

Les lymphocytes B arrivent à maturation au sein de la moelle osseuse. Lorsqu'ils quittent cette dernière, chacun exprime sur sa membrane un récepteur de liaison à l'antigène spécifique. Le récepteur des cellules BCR (B-cell Receptor) est constitué principalement d'une molécule d'anticorps membranaire qui ne reconnaît qu'un seul antigène donné.

Immunité adaptative

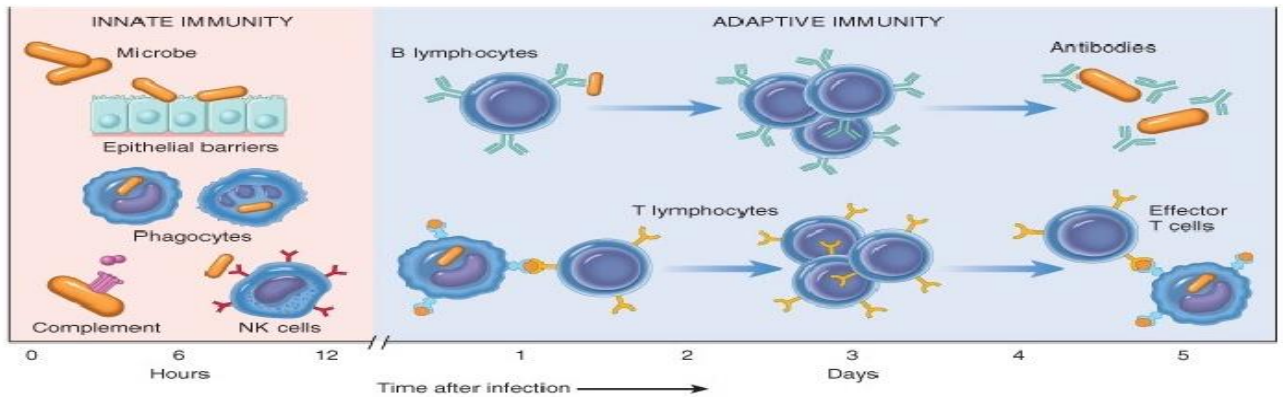


Figure 4: Réponse immunitaire innée et adaptative

Source : <https://fr.slideshare.net/KheirEddineKERBOUA/lecture-4-cytokines>

3.1.7. Immunité humorale dans le paludisme

Les cellules B, les seules capables de se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, jouent un rôle important dans l'immunité humorale. Elles constituent 15% des lymphocytes [39].

Dans la rate le centre germinatif est l'un des sites essentiels pour l'initiation et la prolifération des cellules B activées. En réponse aux antigènes trois événements importants de différenciation des cellules B prennent place dans le centre germinatif : **a)** la maturation de l'affinité, **b)** la commutation isotypique des immunoglobulines et **c)** la constitution de cellules B mémoires qui se différencie rapidement dans le plasma lors d'un second contact avec l'antigène [39].

Chez les sujets vivant en zone d'endémie palustre, l'infection induit une forte réponse humorale avec production d'IgM et IgG ainsi que d'autres isotypes [57].

Plusieurs études sont en faveur d'un rôle prépondérant des anticorps dans l'immunité contre le Plasmodium : Le transfert passif d'IgG purifiées de sérums immuns aux sujets non immuns protège contre le paludisme [58].

Les nourrissons sont protégés contre le paludisme pendant les premiers mois de leur vie grâce aux anticorps maternels d'isotypes IgG [59].

Dans des études longitudinales, la prévalence et le niveau des anticorps anti-plasmodiaux étaient associés à la protection contre le paludisme clinique [60].

Les mécanismes effecteurs des anticorps sont : l'opsonisation, la neutralisation ou le blocage, l'activation du complément et de la cytotoxicité anticorps dépendante. Les sous-classes d'IgG, particulièrement les sous classes cytophiliques IgG1 et IgG3 jouent un rôle important dans l'immunité anti-palustre. Ces anticorps cytophiliques se fixent par leur fragment cristallisable (Fc) aux récepteurs des monocytes, conduisant à l'activation de ces cellules lesquelles inhiberaient la croissance du parasite. C'est le mécanisme d'ADCI [61].

Par ailleurs des cas de protection liée à un taux élevé d'IgG2 ont été rapportés. Une étude plus récente a montré que le génotype FcγRII α R131H peut influencer les réponses des sous classes d'IgG à la protection contre le paludisme et les porteurs de l'allèle H ont un niveau élevé d'IgG2 chez les peulhs. Il existe une association entre le taux d'anticorps et la protection contre le paludisme. La réponse anticorps peut être influencée par l'âge, l'exposition, le taux de transmission et les facteurs génétiques de l'hôte [39].

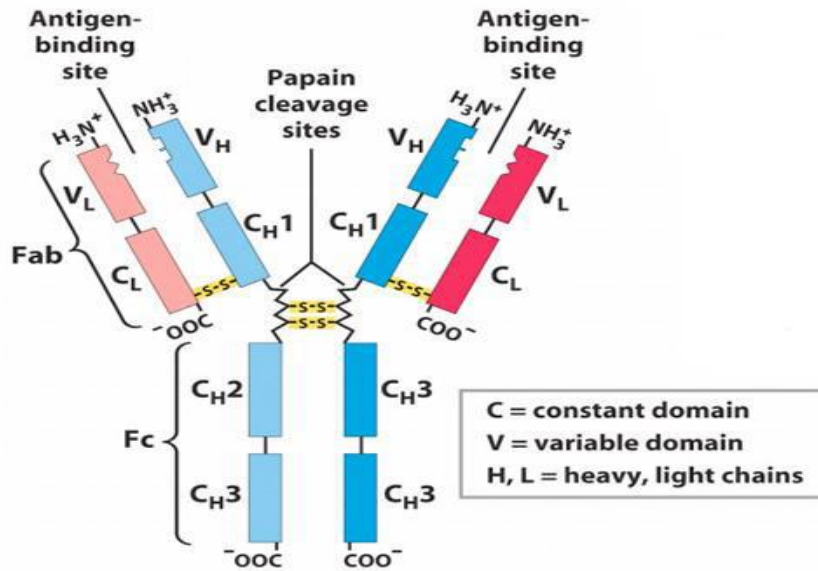


Figure 5: structure de gamma immunoglobuline G (IgG)

Source : <https://www.news-medical.net/>

3.1.8. Immunité bloquant la transmission du paludisme

L'immunité dirigée contre les stades sexués peut être divisée en deux types. Le premier type correspond à l'immunité dirigée contre les gamétocytes chez l'hôte humain et le second l'immunité contre les stades sexués chez le moustique. Par ailleurs chez le moustique, des études ont montré que des protéines antigéniques de surface communes au gamétocyte et au gamète telles que Pfs48/45 et Pfs230 ainsi que certaines du zygote et de l'ookinète (Pfs25) sont *in vitro* des cibles potentielles d'anticorps monoclonaux bloquant la transmission.

Des sérums bloquant la transmission ont été trouvés chez des individus vivant en région endémique lors d'études réalisées en Afrique et en Asie. L'activité bloquante de sérums d'individus vivant en Nouvelle Guinée était associée à la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène Pfs230 alors que celle observée au Cameroun était associée aux taux d'anticorps dirigés contre Pfs48/45.

Le complément reste actif pendant plus de 8 heures dans l'abdomen du moustique. Des études *in vitro* ont montré que les anticorps anti-Pfs230 et anti-Pfs48/45 en coopération avec ou sans le complément provoquent la lyse rapide des gamètes et du zygote chez le moustique. Les anticorps agissant sans la coopération du complément provoqueraient un encombrement stérique afin de

prévenir la fécondation comme dans le cas du fragment Fab de l'anticorps monoclonal dirigé contre Pfs48/45. Les immunoglobulines G seraient capables d'empêcher le développement de l'oocyste et le fragment Fab à lui seul était capable de prévenir l'enkystement de l'ookinète dans l'épithélium de la paroi stomacale.

L'immunité naturelle bloquant la transmission du paludisme peut aussi être à médiation cellulaire. Les mécanismes impliqués sont encore mal connus.

En 1994, l'équipe de Ranawaka démontrait que la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps intervenait dans le mécanisme bloquant la transmission en empêchant la fécondation des gamètes. Des cellules phagocytaires ainsi que certaines cytokines comme l'INF- γ , le TNF- α , les IL-2-4 y participent [62].

3.1.9. Evasion immunitaire

Dans le paludisme le parasite peut éviter la plupart des mécanismes de défense et assurer sa survie chez cet hôte immunologiquement hostile, en changeant la composition antigénique de sa membrane, en se réfugiant dans certaines cellules ou en dérégulant le système immunitaire de l'hôte. Ces mécanismes d'évasion n'apparaissent que progressivement, en partie sous l'effet de la pression des moyens de défense. En effet, le sujet infecté réduit sa charge parasitaire en s'attaquant essentiellement aux formes jeunes ou libres du parasite tandis que les formes évoluées, bien adaptées à leur environnement, poursuivent leur développement. Il en résulte un stimulus antigénique permanent qui maintient les défenses immunologiques de l'hôte [63].

On sait que la virulence est liée à l'adhérence de globules rouges parasités à l'endothélium et entre eux, pour former des rosettes. Cette adhérence est le fait de la protéine de surface PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* érythrocyte membrane protein-1), codée par les gènes de la famille var, qui est aussi un facteur de virulence. Environ 60 gènes var répartis sur les 14 chromosomes du *Plasmodium* n'expriment jamais qu'une seule protéine par un système de commutation mutuellement exclusive. Cette commutation peut atteindre une fréquence de 2% par génération. Elle a lieu *in situ* au stade précoce d'anneaux, elle est apparemment contrôlée au niveau de l'initiation de la transcription et un mécanisme épigénétique a été évoqué dans cette régulation. Ce phénomène permet une « évasion immunitaire » permanente qui est le problème majeur de toute stratégie vaccinale [64].

3.2. Vaccination anti-palustre

3.2.1. Les différents types de candidats vaccin

La mise au point d'un vaccin anti-palustre a connu des progrès importants. Plusieurs équipes de chercheurs, mènent actuellement des travaux orientés sur l'identification, la synthèse et l'emploi d'antigènes vaccinaux issus des stades de développement parasitaire, permettant ainsi le blocage du cycle.

3.2.1.1. Les vaccins pré-érythrocytaires ou hépatiques

Pendant le stade hépatique, le parasite mûrit dans les hépatocytes. Une immunité à médiation cellulaire (la réponse Th1) est donc pensée comme critique. Cela implique des lymphocytes qui peuvent alors cibler et détruire les cellules du foie infectées, détruisant ainsi les parasites se développant. L'immunité spécifique envers les stades hépatiques ne peut être réalisée que par une action coordonnée des cellules T CD8 et des anticorps spécifiques, qui collaborent avec les cellules Natural killer (NK) et les macrophages (MA). L'interféron-gamma (IFN- γ) y joue un rôle important [65].

Puisque les antigènes du stade hépatique peuvent être exposés relativement longtemps, augmentant avec l'exposition à l'infection naturelle, ils peuvent renforcer la réponse immune du vaccin [66].

Les vaccins dirigés contre le stade pré-érythrocytaire ont pour objectif de prévenir l'infection des hépatocytes et/ou de détruire les hépatocytes infectés. Les mécanismes immunitaires effecteurs comprennent des anticorps contre la surface du sporozoïtes et l'IFN- γ produit par des cellules CD8+ et T CD4+. Les bénéficiaires principaux sont les enfants dans les zones endémiques, les voyageurs et les résidents non immuns de zones à faible transmission. Des candidats vaccins de ce type tels que RTS, S/AS02 et PfSPZ sont en cours de développement.

Le RTS, S/AS02 est constitué de particules chimériques contenant l'antigène HBs (antigène S de l'hépatite B) et une portion de la protéine circumsporozoïtaire (CSP) fusionnée à cet antigène.

D'autres antigènes comme la LSA1, LSA3, PfEXP1, STARP, SALSA et TRAP/SSP2 sont aussi inclus dans des vaccins contre les stades pré-érythrocytaires en cours de développement [67].

3.2.1.2. Les vaccins érythrocytaires

Pendant le stade érythrocytaire, le parasite est caché dans les globules rouges. Puisque les globules rouges n'expriment pas les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité I ou II, la réaction immunitaire est à la charge des anticorps et les processus associés. Par exemple, la médiation

cellulaire cytotoxique dépendante des anticorps et le complément lytique pourraient jouer un rôle dans l'élimination des globules rouges infectés [66].

Les vaccins dirigés contre le stade sanguin asexué ont pour objectif de réduire le niveau de la parasitémie et la maladie. Ils agissent en permettant le blocage de l'infection des hématies avec des anticorps et/ou la destruction des hématies infectées. Leurs bénéficiaires seraient les enfants des zones endémiques. Un exemple de ce type de vaccin est celui basé sur la protéine de surface MSP-1 développé à l'Institut Pasteur de Paris. Il s'agit d'une protéine MSP-119 produite par baculovirus. D'autres vaccins contre les stades asexués érythrocytaires comprennent les antigènes AMA1, GLURP, HRP- 1, MSP1, MSP2, MSP3, RAP- 2, RESA, SERA ou PfEMP1 [67].

Des mécanismes multiples qui pourraient induire une immunité protectrice ont été identifiés, comme les anticorps qui agissent réciproquement avec les récepteurs superficiels des érythrocytes et interdisent leur invasion par les mérozoïtes, les anticorps qui aident à détruire les parasites intra-érythrocytaires par les monocytes, anticorps directement dirigés contre les antigènes de surface des mérozoïtes qui obtiennent une agglutination des mérozoïtes libres et facilitent leur phagocytose, ou les anticorps qui empêchent l'attache d'érythrocytes infectés à l'endothélium vasculaire, pour ne pas mentionner des cytokines comme l'IFN- α , Le TNF- α ou IL-12, qui peuvent obtenir par médiation la mise à mort du parasite. Le défi majeur rencontré par les vaccins qui ont pour but de répondre à ce type de questions est le haut polymorphisme et la variabilité des antigènes du mérozoïte [68].

Des chercheurs s'intéressent de plus près au stade érythrocytaire asexué du parasite de la malaria, qui cause la maladie clinique. L'immunité des stades érythrocytaires est pensée pour être obtenue par médiation par des anticorps qui bloquent l'invasion, opsonisent les érythrocytes infectés ou les réponses à médiation cellulaire qui éliminent les parasites via une sur-régulation de médiateurs inflammatoires. Ils sont particulièrement intéressés par le rôle que les lymphocytes T CD4 naturels ou induits par le vaccin jouent dans l'immunité à médiation cellulaire. Ils ont utilisé des modèles de rongeurs pour comprendre les réactions immunitaires à l'infection et la pathologie induite par le stade érythrocytaire du parasite. Leurs premières études de souris immunisées avec deux des vaccins candidats principaux, MSP1-19 et AMA-1, ont démontré que les cellules T CD4 + sont certainement critiques pour l'induction d'une immunité agissant comme un effecteur (anticorps indépendant) et/ou comme des cellules helper (anticorps dépendant)

3.2.1.3. Les vaccins ciblant le stade sexué du parasite

La réaction immunitaire aux stades sexués dépend du transfert de l'anticorps de l'hôte chez le moustique pendant le repas sanguin. L'anticorps humain neutralise alors les stades sexuels avant qu'il n'ait l'opportunité de mûrir et de se développer en sporozoïte [66].

Des vaccins contre le stade sexué visent à prévenir la transmission par des anticorps pouvant bloquer le développement du parasite chez le vecteur. Les récipiendaires de ces vaccins seraient des populations vivant dans des zones de faible transmission. Ce type de vaccin serait utile en combinaison avec des vaccins ciblant d'autres stades de développement du parasite. Les antigènes susceptibles de susciter la production d'anticorps bloquant la transmission comprennent Pfs230, Pfs48/45, Pfs27/25, Pfs28, Pfs25 et Pfs16 [67].

3.2.2. Développement clinique d'un vaccin antipaludique

Le développement clinique d'un vaccin suit une série logique d'évaluations liées les unes aux autres dans un processus itératif qui vise à définir les caractéristiques du produit en termes de tolérance, de réponse immunitaire induite, de schéma de vaccination et d'efficacité. Au terme du développement clinique, le candidat vaccin antipaludique devient un vaccin aux indications précises. Le développement clinique intervient suite aux études sur le modèle animal et représente un parcours de combattant jalonné d'essais cliniques chez l'homme.

Les modèles animaux ne peuvent reproduire de façon satisfaisante l'infection à *P. falciparum*, ni la réponse immune qu'induirait un vaccin chez l'homme [69]. Les conclusions de ces essais ne peuvent être extrapolées à l'homme de façon fiable. Il est impératif que le candidat vaccin antipaludique soit testé sur les sujets à risque de paludisme vivant en zone d'endémie, et qui aussi bénéficieraient le plus du vaccin. Dans le cas des vaccins des stades sanguins asexués, les essais d'efficacité à petite échelle, conduits en zone de forte incidence du paludisme apparaissent comme le chemin le plus court dans le développement clinique pour arriver à un produit fini et commercialisable [70 ; 71]. Ces essais en zone d'endémie exigent qu'ils y existent des sites capables de les conduire. Les candidats vaccins antipaludiques doivent être rigoureusement évalués. Les études sur l'efficacité et les effets secondaires interviennent avant et après la mise sur le marché du vaccin pour usage. Les évaluations avant la mise sur le marché ("prelicensing vaccine trials") comportent classiquement 3 phases :

3.2.2.1. Les essais de Phase I

Ils correspondent à la première administration du candidat vaccin chez l'homme. Ces essais évaluent la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin. Le nombre de volontaires est réduit : environ (**n=10-120**) personnes, d'abord chez les adultes puis chez les enfants. En phase I on peut aussi tester différentes doses et différents schémas de vaccination. Les essais en phase I portant sur des participants non exposés au paludisme ont été dénommés essais de phase Ia et ceux chez les participants vivant en zone d'endémie et naturellement exposés au paludisme ont été dénommés essai de phase Ib.

3.2.2.2. Les essais de Phase II

Le but de ces essais est d'établir la preuve de la protection conférée par le candidat vaccin. Un effectif plus important est inclus (**n=200-600**) ; cette phase évalue l'efficacité, l'immunogénicité et continue d'évaluer la tolérance du vaccin. On distingue les essais de phase 2a, où la protection est évaluée suite à « un challenge artificiel » ; c'est-à-dire à une épreuve d'infection expérimentale des participants. Les essais de phase 2b portent sur les populations réellement à risque et exposées à l'inoculum parasitaire naturel.

Dans le processus du développement clinique, la décision critique de poursuivre le développement du vaccin, est prise suite aux résultats obtenus en phase II.

3.2.2.3. Les essais de Phase III

Ils confirment l'efficacité du candidat vaccin qui a donné ses preuves en phase II. Ces essais portent sur un grand échantillon (**n=1200-15000**) Les critères de jugement peuvent comprendre la mortalité liée au paludisme ou l'incidence des formes graves et compliquées. La phase III permet aussi d'évaluer le niveau et la durée de protection, l'importance des effets secondaires dans une plus large population. Les résultats de phase III sont critiques pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché.

3.2.2.4. Les essais de phase IV

Ces essais comportent les évaluations après la mise sur le marché ("post-licensing monitoring") du vaccin. Il s'agit non seulement de l'évaluation continue de l'efficacité du vaccin, mais aussi de l'amélioration des pratiques vaccinales et de la détection des effets secondaires rares. Ils visent à améliorer le mode d'administration, à réduire au maximum les doses, à mettre au point un système de chaîne de froid pratique surtout pour les pays chauds, à rechercher d'autres indications sur le terrain, à mettre au point les grandes lignes opérationnelles pour la conduite des programmes de

vaccinations sur le terrain (formation des agents ou des équipes mobiles, instruments utilisés, surveillance et évaluation des programmes de vaccination; améliorer et rationaliser la gestion, extension des zones d'intervention) [72].

3.3. Le PfSPZ Challenge de Sanaria

Une des souches fabriquées par Sanaria Inc. est PfSPZ Challenge NF54. PfSPZ Challenge contient PfSPZ entièrement infectieuse purifiée à partir des glandes salivaires de moustiques *Anophèles stephensi* élevés dans des conditions d'asepsie. Les PfSPZ infectieuses sont formulées dans un cryoprotecteur afin de maintenir leur efficacité pendant une période prolongée. Sanaria® PfSPZ Challenge (NF54) est sensible à la chloroquine, à la PYR, à l'atovaquone, à l'artésunate, mais pas à la méfloquine.

À l'exclusion des symptômes du paludisme causés par la parasitémie pouvant découler de l'injection de PfSPZ non atténuée, PfSPZ Challenge ainsi que d'autres produits à base de PfSPZ n'ont pas provoqué de signes ni de symptômes indésirables, apparemment en raison de la faible réactogénicité du produit purifié. PfSPZ et la nature asymptomatique de l'infection au stade hépatique. Après l'injection parentérale de n'importe quel vaccin, les réactions locales possibles incluent une douleur transitoire, un gonflement, un érythème, une induration, une limitation du mouvement des membres, une adénopathie ou un prurit au site d'injection. L'administration d'un vaccin peut également provoquer des réactions systémiques telles que fièvre, frissons, maux de tête, fatigue, malaises, myalgie et douleurs articulaires, certaines réactions étant modérées ou sévères. Cependant, à l'exception de réactions locales légères et transitoires (site d'administration), ces effets indésirables restent théoriques en ce qui concerne les produits à base de PfSPZ, qui semblent remarquablement bien tolérés. De même, aucune anomalie de laboratoire n'a été clairement mise en évidence avec l'administration de PfSPZ, bien que dans certaines études, une baisse transitoire du nombre de lymphocytes périphériques ait été documentée, probablement du fait de la marginalisation, de la diapédèse dans les tissus interstitiels et éventuellement de la migration de cellules mononuclées vers les organes centraux tels que le foie, en réponse au stimulus antigénique.

3.4. Produit contrôle

La SS isotonique stérile (0,9%) a été achetée aux États-Unis et expédiée au Mali à la température ambiante. Comme le produit, la SS est un liquide clair, ce qui le rend impossible à distinguer du produit à l'étude lorsqu'il est placé dans une seringue. SS a été utilisée comme placebo plutôt que

comme vaccin comparatif, car il n'existe actuellement aucun vaccin homologué sous forme de formulation IV

3.5. La Pyriméthamine

La PYR avec des sulfamides était un médicament de choix pour le traitement et la prophylaxie du paludisme pendant des décennies, car il était sans danger, bien toléré, abordable et très efficace. Cependant, en raison de la résistance généralisée, les combinaisons PYR et PYR sont devenues désavantagées pour un usage clinique. Depuis les années 50, PYR est approuvé par la FDA pour le traitement aigu et la chimioprophylaxie du paludisme dû à des souches de plasmodies sensibles. Si les circonstances se présentent, PYR peut être utilisé seul pour le paludisme aigu à 50 mg par voie orale pendant deux jours. Il a été démontré que PYR possédait à la fois une activité schizonticide tissulaire (c'est-à-dire spécifique au stade hépatique) et une activité schizonticide du sang contre le parasite du paludisme in vitro et in vivo).

La PYR, en association avec la sulfadoxine, est également utilisée à des fins de prophylaxie chez les populations vulnérables dans les pays d'endémie. Selon les recommandations de l'OMS, les femmes enceintes reçoivent un TPIp, le schéma thérapeutique recommandé est une fois par mois et la dose pour adulte contient 75 mg de PYR [84]. En outre, la PYR peut être utilisé pour le traitement de la toxoplasmose à des doses plus élevées que celles utilisées pour le traitement du paludisme ou la chimioprophylaxie (75-100 mg par jour) et pendant une période prolongée (de quelques semaines à plusieurs mois), généralement en association avec la sulfadoxine et l'acide folinique. Avec les doses de PYR utilisées pour le traitement de la toxoplasmose, des effets indésirables tels que l'anorexie et les vomissements peuvent se produire, mais peuvent être minimisés en administrant le médicament au cours des repas. Dans cette étude, nous prévoyons d'utiliser une dose plus élevée de PYR, 75 mg par voie orale, un ou deux jours par mois. Cette dose est similaire aux doses de chimioprophylaxie utilisées dans le traitement du TPI. L'administration de 75 mg de PYR pendant deux jours consécutifs uniquement est similaire aux dosages de PYR utilisés dans le traitement de la toxoplasmose, mais pour une période de temps significativement plus courte. La notice actuelle approuvée [79]

La pyriméthamine est généralement bien tolérée. L'administration prolongée peut causer une dépression de l'hématopoïèse due à une interférence avec le métabolisme de l'acide folique. Des éruptions cutanées et une réaction d'hypersensibilité peuvent se produire. A forte dose, on peut observer des troubles gastro-intestinaux tels que douleur abdominale et vomissement ; des effets

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

hématologiques comme anémie mégaloblastique, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopénie et des troubles du système nerveux central tels que céphalées et vertiges. En cas de surdosage, la pyriméthamine peut causer des effets gastro-intestinaux et une stimulation du système nerveux central avec vomissement, excitabilité et convulsions. Tachycardie, dépression respiratoire, collapsus circulatoire et la mort peut survenir [80]

4. METHODOLOGIE :

4.1 Site d'étude

4.1.1 Lieu d'étude :

L'étude a été conduite au centre John R. Lamontagne Malaria Research Center de Bancoumana, un village Malien par le Malaria Research & Training Center (MRTC) de l'Université des Sciences Techniques et Technologies de Bamako.

4.1.2 Historique de Bancoumana :

A l'instar des autres Communes du Mali, celle de Bancoumana est créée par la loi n°096-059 du 04/04/1996 portant création des communes au Mali.

À dominance malinké, la commune rurale de Bancoumana est le fruit de l'union de trois secteurs :

- ✓ le Sendougou avec comme pôle d'attraction Bancoumana
- ✓ le Finadougou regroupé au tour de Kéniéroba
- ✓ le Balaouléna et Kanibaouléna regroupé au tour de Djiguidala.

Elle est composée de 14 villages que sont : Bancoumana (chef-lieu de commune), Kollé, Niaganabougou, Nankilabougou, Kéniéroba, Ticko, Ouoronina, Samako, Missira, Tema, Niamé, Gonsolo, Djiguidala et Madina.

4.1.3 Situation géographique, climat et végétation :

Située à 60 Km de Bamako en zone soudano-guinéenne.

La principale formation végétale est une savane arborée (25% du terroir) avec quelques galeries forestières le long du fleuve Niger. On y distingue :

- (i) une strate arborée avec les espèces telles que *Bombax costatum* (kapokier), *Vitellaria paradoxa* C.F. Gaertn. (Karité), *Parkia biglobosa* Jacq. (Néré), *Tamarindus indica* L. (tamarinier), *Manguifera indica* L. (manguier) ;
 - (ii) une strate arbustive composée de *Combretum micranthum* G. Don (*kinkéliba*) ; *Guiera senegalensis* JF.Gmel (*kundiè* en bambara), *Cassia sieberiana* DC (case de sieber, sindja (Pular));
 - (iii) une strate herbacée ou savane de graminées dont *Cymbopogon giganteus* (*Tièkala*), *Pennisetum pedicellatum* Trin et *Andropogon sp* ; et
 - (iv) une galerie forestière caractéristique de la savane guinéenne se forme le long du fleuve Niger.
- Le réseau hydrographique est dominé par le fleuve Niger.

La couverture végétale originale rencontrée sous un climat soudano-guinéen marque la transition entre la savane arborée et la forêt claire guinéenne. Ce type de végétation existe encore à l'état délictuel au niveau des bois sacrés et le long du fleuve Niger. Les feux de brousse, l'exploitation du bois de chauffage, les défrichements nécessaires aux cultures ont profondément dégradé cette végétation, devenant propice à l'implantation des moustiques.

La faune entomologique est constituée d'invertébrés et d'arthropodes. *Anopheles gambiae sl* et *A.funestus* abondent dans les villages où ils assurent la transmission du paludisme et de la filariose de Bancroft surtout en saison des pluies.

Les simulies transmettent l'onchocercose durant l'hivernage tandis que les glossines (mouche tsé-tsé) transmettent la maladie du sommeil. *Anopheles gambiae* est le vecteur majeur du paludisme rencontré dans la zone d'étude. Le climat est chaud avec des températures journalières variant entre 19°C et 40°C. Les précipitations annuelles varient entre 600 mm à 1200 mm et surviennent de Juin à Octobre.

Les activités socio-économiques dominantes dans la commune rurale de Bancoumana sont marquées par l'agriculture, l'élevage, la pêche, l'artisanat, le commerce, la cueillette des fruits et l'orpaillage.

L'agriculture constitue la principale activité économique des populations. La plaine de Bancoumana est propice aux cultures vivrières et industrielles. Aux abords du village, dans les retenues d'eau (deux digues), la culture du riz (*Oryza sativa L.*, *O. glaberrima S.*) est très développée, ainsi que d'autres produits maraîchers constituent d'importantes ressources de revenu pour la population. La taille des exploitations est très variable et dépend de la capacité de travail potentiel de la famille ainsi que du patrimoine foncier.

L'élevage des ovins, des caprins et des bovins y est pratiqué comme une activité économique secondaire. On y retrouve aussi quelques équidés (ânes et chevaux) utilisés comme animaux de trait. La plupart des villageois thésaurisent leurs revenus dans l'élevage et dans les cultures industrielles. La pêche est également pratiquée par les ethnies Bozo et Somono principalement dans les villages de Fourda et de Bozokin. L'artisanat local est peu développé (cordonnerie, forgerie, maçonnerie, poterie).

En dehors de la commercialisation des produits agricoles ; le commerce des produits de consommation courante y est pratiqué.

L'islam représente la religion la plus dominante avec 95% d'adeptes. Cependant, les religions traditionnelles y sont également pratiquées.

Beaucoup d'essais cliniques aussi bien que des études épidémiologiques et entomologiques ont été conduits à Bancoumana (M. Diallo et al. 2008 ; Dolo et al. 2003 ; Sagara et al. 2009).



Figure 6: Carte montrant le site d'étude, Bancoumana, Mali (Source : Institut Géographique du Mali ; IGM).

4.2 Période d'étude

Notre étude s'est déroulée de juin 2019 à Aout 2020.

4.3 Population d'étude :

La population d'étude était composée d'adultes (d'hommes et de femmes non enceintes) en bonne santé, âgés de 18 à 50 ans de Bancoumana et environnants.

4.4 Type d'étude

Essai clinique randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo en phase I/II.

4.5 Les produits de l'étude :

1- Vaccin challenge Sanaria PfSPZ Cvac

Le vaccin PfSPZ contient des sporozoïtes NF54 Pf aseptiques, purifiés, cryoconservés et atténués par les radiations (PfSPZ) et mis en flacon. Il est produit par Sanaria Inc. Ce vaccin PfSPZ a été fabriqué conformément aux règles de bonnes pratiques de fabrication (BPF) (21 Code of Federal Regulations [CFR] 21). Diluant PBS et HSA

Le diluant du vaccin PfSPZ était composé de solution saline tamponnée au phosphate (PBS) et de sérum-albumine humaine (HSA). Des flacons de PBS et de HSA stériles ont été expédiés au Mali, MRTC, Point G où le diluant composé de PBS et de HSA a été préparé conformément à la procédure fournie par Sanaria Inc immédiatement avant l'administration en intra veineuse directe. Une dose de 4.10^5 du vaccin avec un volume 0,5 ml été administrée à chacune des vaccinations.

2- La solution Saline Normale

Le sérum physiologique isotonique stérile (0,9%) a été acheté aux Etats-Unis et expédié au Mali à température ambiante. Comme le produit vaccinal, le sérum physiologique est un liquide clair, ce qui le rend indiscernable lorsqu'il est aspiré dans une seringue. Etant donné qu'il n'existait aucun vaccin homologué disponible sous forme de formulation IV, nous avons utilisé le sérum physiologique comme placebo, plutôt qu'un vaccin de comparaison. Le même volume de 0,5 ml de solution saline normale a été utilisé à chacune des vaccinations.

3- Artéméther Luméfantrine

L'artéméther-luméfantrine utilisé dans cette étude a été acheté dans le commerce au Mali, une pharmacie agréée et utilisé conformément à l'étiquette de l'emballage.

4.5 Conception de l'étude :

Nous avons souhaité tester deux régimes de chimioprophylaxie à savoir la pyriméthamine administrée au jour zéro et aux jours deux et trois après la vaccination. Les volontaires éligibles ont été donc randomisés en quatre bras comme suit :

Bras PfSPZ-Cvac : Bras 1b et 2b : Bras 1b : PfSPZ Challenge à 4.10^5 PfSPZ et de PYR 75mg (jour 0 après PfSPZ en IVD)

Bras 2b : PfSPZ Challenge à 4.10^5 PfSPZ et la PYR 75mg les jours 2 et 3 après l'IVD.

Bras contrôle placebo : Bras 4a/4b :

Bras 4a : La SS isotonique stérile (0,9%) et (PYR 75mg au jour 0)

Bras 4b : La SS isotonique stérile (0,9%) et (PYR 75mg les jours 2 et 3).

Tous les bras ont reçu un traitement complet d'artéméther luméfantrine 2 semaines avant les vaccinations 1, 3 et 4 (dose de rappel) pour nettoyer toute parasitémie résiduelle éventuelle.

Plan de randomisation

Le statisticien générera des identifiants d'étude et les fournira à l'équipe pendant les procédures de dépistage le groupe s'étendra du CV-19-101X au CV-19-550Y;

Ensuite le statisticien créera et enverra également une liste de randomisation ouverte au pharmacien uniquement par courrier sécurisé.

L'équipe clinique remplira les identifiants d'étude des volontaires éligibles pour participer à l'étude, cette affectation sera séquentielle, du plus petit au plus grand nombre et transmettra cette liste au pharmacien; Le pharmacien attribuera le bras d'étude à chaque ID (identifiant) d'étude.

Les identifiants d'étude seront classés séquentiellement du plus petit au plus grand nombre.

L'équipe de la pharmacie transmettra la liste d'assignation des bras en aveugle à l'équipe clinique.

Le pharmacien enverra la liste complète au statisticien via e-mail sécurisé pour vérification et tenue de registres. Le statisticien va vérifier et documenter les affectations d'ID d'étude avant l'administration de tout médicament de l'étude (PYR, ou PfSPZ Challenge). AL (Artemether-Lumefantrine) peut être administré avant cette vérification.

4.5.1 Vaccination

Le calendrier de vaccination était un schéma d'administration à 0, 4 et 8 semaines avec une dose de rappel administrée une année plus tard.

Calendrier de Vaccination

Les vaccinations ont été administrées aux dates ci-après :

	Jour	DATE
Vaccination #1	J0	Juillet-Aout 2019
Vaccination #2	J28	Aout-Sep 2019
Vaccination #3	J56	Septembre 2019
Vaccination #4 – Dose de rappel	J356	Juillet - Aout 2020

4.5.2 Critères d'inclusion et de non-inclusion

4.5.2.1 Critères d'inclusion

Tous les critères suivants ont été remplis pour qu'un volontaire participe à cet essai :

Âge ≥ 18 et ≤ 50 ans avec l'accord du volontaire

Résident de Bancoumana ou environnants (capable de fournir une pièce d'identité ou une preuve à la satisfaction du clinicien de l'étude qui fait le processus d'enrôlement)

Etat de bonne santé générale et sans antécédents médicaux de maladie chronique

Acceptation de participation du volontaire attesté par la signature d'un consentement éclairé individuel

» Disposé à conserver des échantillons de sang pour des recherches futures

» Disponible pour la durée de l'étude

» Les femmes en âge de procréer doivent être sous une contraception fiable 21 jours avant la première injection de PfSPZ Challenge injection jusqu'à 4 mois après la dernière exposition au PfSPZ Challenge.

» Les femmes qui ne sont pas en âge de procréer avaient également indiqué la date de leurs dernières règles, ou signalé des antécédents de stérilité chirurgicale (ligature des trompes, hystérectomie) ou une insuffisance ovarienne prématurée. Dans tous les cas un test de grossesse urinaire ou au sérum a été effectué avant chacune des vaccinations.

4.5.2.2 Critères de non- inclusion

N'ont pas été inclus dans cette étude tous les volontaires qui avaient les critères suivants :

- » La personne n'ayant pas donné son consentement
- » Grossesse, déterminée par un test positif de choriogonadotropine humaine (β -hCG) dans les urines ou le sérum humain. La grossesse était également un critère d'arrêt de participation
- » Allaitement en cours
- » Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, affecte la capacité du participant à comprendre le protocole de l'étude et à s'y conformer.
- » Hémoglobine, WBC, neutrophiles absolus et plaquettes en dehors des limites de la normale définies par le laboratoire (les volontaires peuvent être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs considérées cliniquement non significatives)
- » Alanine transaminase (ALT) ou taux de créatinine (Cr) supérieurs à la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire (les volontaires peuvent être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs considérées cliniquement non significatives)
- » Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou l'hépatite B (VHB).
- » Antécédent de drépanocytose connu ou documenté.
- » Électrocardiogramme (ECG) anormal cliniquement significatif et ou QTc > 450ms
- » Risque modéré ou élevé de coronaropathie selon l'évaluation du risque cardiovasculaire NHANES I (Annexe C)
- » 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
- » Antécédents de réception d'un autre produit de recherche au cours des 30 derniers jours

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

- » Participation ou projet de participation à un essai clinique avec un produit expérimental avant la fin de cette étude
- » Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux liés à la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- » Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylactique
- » Asthme sévère (défini comme un asthme instable ou nécessitant 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)
- » Maladies préexistantes auto-immunes ou à médiation anticorps, y compris mais sans s'y limiter : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, syndrome de Sjögren ou thrombocytopénie auto-immune.
- » Syndrome d'immunodéficience connue
- » Asplénie connue ou asplénie fonctionnelle
- » Utilisation de :
 - Corticostéroïdes oraux ou intraveineux chroniques (≥ 14 jours) (sauf topiques ou nasales) à des doses immunosuppressives (c'est-à-dire, la prednisone > 10 mg / jour) ou des médicaments immunosuppresseurs dans les 30 jours suivant la vaccination
 - Antipaludiques, par exemple artéméther, artéméther-luméfantrine, artésunate, artésunate-amodiaquine, autres que ceux prescrits par l'investigateur dans le cadre des procédures de l'étude dans les 14 jours précédant la première dose de vaccin
 - Antibiotiques systémiques ayant une activité antipaludique connue tels que le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la doxycycline, la tétracycline, la clindamycine, l'érythromycine, la ciprofloxacine ou l'azithromycine dans les 5 demi-vies du médicament avant la première dose de vaccin.

» Réception d'un vaccin vivant au cours des 4 dernières semaines ou d'un vaccin atténué au cours des 2 dernières semaines précédant la première vaccination et toutes les autres vaccinations à venir au cours de l'étude.

» Réception d'immunoglobulines et / ou de produits sanguins au cours des 6 derniers mois

» Réception d'un vaccin expérimental contre le paludisme contre l'infectiosité au cours des 2 dernières années

» Allergies ou contre-indications connues contre : PYR, AINS, artéméther, luméfantine ou toute autre (s) condition (s) qui, de l'avis de l'investigateur, mettrait en péril la sécurité ou les droits d'un participant ou qui entraverait l'évaluation des objectifs de l'étude ou rendrait le volontaire incapable de se conformer au protocole.

4.5.3 Les variables Mesurées :

4.5.3.1 Variables Cliniques :

Les signes vitaux, les réactions au site d'injection, les réactions systémiques cliniques et tout autre symptômes ou signes cliniques sollicités ou non étaient enregistrés durant tout le suivi. Une observation de 30 minutes du volontaire après chaque administration intra veineuse de vaccin était mise en place pour détecter et prendre en charge toute réaction immédiate en particulier le choc anaphylactique.

4.5.3.2 Les variables biologiques

Les paramètres hématologiques (globules blancs, les plaquettes, les neutrophiles et l'hémoglobine) étaient déterminés de même qu'une exploration de la fonction hépatique à travers la détermination de l'alanine amino-transférase et la fonction rénale par mesure de la créatinine sérique. Les tests du VIH et de l'hépatite B et C étaient aussi effectués lors du dépistage seulement pour déterminer l'éligibilité du volontaire. De même, un test de grossesse sur urine ou sérum était effectué au dépistage et avant chacune des vaccinations.

Une recherche de toute parasitémie pré patente à partir du jour 6 post injection du vaccin était entreprise jusqu'au jour 12. Aussi, la recherche d'infection à *Plasmodium falciparum* 2 semaine après les vaccinations 3 et 4 sur une période de 24 semaines a été effectuée.

Les Critères de jugement

Nous avons évalué la tolérance par l'incidence, la sévérité et la relation de causalité des évènements indésirables avec les procédures de l'étude.

L'infection par les formes sanguines de *Plasmodium falciparum* était définie comme étant la détection d'au moins deux parasites sur une microscopie de 0,5 micro-litre de sang par deux biologistes qualifiés et indépendants.

Seuls les évènements indésirables sollicités dans les 14 jours après les vaccinations sont analysés pour décrire la tolérance.

4.5.4 Déroulement et procédures de l'étude

La permission communautaire a été demandée et obtenue auprès des notables des notables au cours d'une rencontre explicative des objectifs et des procédures de l'étude.

4.5.4.1 Consentement

Un consentement éclairé individuel a été obtenu pour chaque volontaire avant l'initiation de toute procédure de l'étude. Les volontaires non lettrés étaient assistés par un témoin lettré indépendant.

4.5.4.2 Le dépistage

Après l'obtention du consentement, les volontaires étaient orientés vers les salles cliniques puis le laboratoire clinique pour les examens cliniques et biologiques. Les volontaires ne sont enrôlés qu'après satisfactions aux critères d'inclusion et de non-inclusion cités ci-dessus.

4.5.4.3 Circuit du participant durant les vaccinations

- **Poste d'identification** : Un guide local et un investigateur assurait l'identification des volontaires en utilisant le registre de recensement général de la population établi par le MRTC. Dans ce système de recensement, un numéro d'identification unique était attribué à chaque habitant.
- **Poste clinique** : Les cliniciens étaient des médecins qui assuraient l'obtention du consentement, les examens cliniques et l'évaluation des évènements indésirables tout le long de l'étude. Chaque fois que cela était programmé ou indiqué, les médecins orientaient les participants vers le laboratoire clinique qui est en outre certifié par CAP (College of American Pathologists) pour effectuer les explorations biologiques.
- **Poste de prélèvement** : Tenu par les biologistes et des internes, dont l'un s'occupait de l'étiquetage des tubes SST, HEPARINE et EDTA sur lesquels étaient inscrits : le numéro

d'identification du participant, la date et l'heure du prélèvement, le jour de visite et les initiales du technicien. Certains étaient chargés du prélèvement du sang veineux, la confection de lames et de confettis. Les spécimens étaient chargés sur un portoir approprié ensuite transportés dans la salle d'analyse clinique dans un panier réservé à cet effet, les lames de goutte épaisse étaient transportées dans le portoir lame pour la coloration et les confettis étaient arrangés le soir dans des enveloppes A4. Un échantillon d'urine était collecté pour chaque volontaire pour l'appréciation de l'hématurie et de la protéinurie, le test de grossesse pour les volontaires de sexe féminin.

- **La réception** : Tous les échantillons étaient enregistrés à leur réception sur la fiche de réception d'échantillons. Les données à enregistrer étaient : le numéro d'étude du volontaire, la date et l'heure du prélèvement, la date et l'heure de la réception ainsi que les initiales du technicien. Chaque échantillon devait répondre à certaines normes - Respect du délai entre le prélèvement et la réception pour les tubes SST et HEPARINE.

La centrifugation, les tests hématologiques sur ABX 60 et biochimiques sur Pentra C 200 ont été effectués dans le laboratoire sur le site. Le participant était ensuite orienté chez le principal investigateur ou le coordinateur clinique pour vérifier l'éligibilité pour la vaccination. Une fois, l'éligibilité confirmée, le volontaire était orienté vers la salle de vaccination.

Les volontaires se présentaient avec leur badge sur lequel est indiqué le numéro d'étude du participant, la photo d'identité et le nom et prénom du volontaire.

- **Postes de vaccination :**

Deux vaccinateurs par salle de vaccination étaient requis pour cette étude. Les vaccinateurs contre vérifiaient l'identité de chaque volontaire avant l'administration du vaccin.

- **Poste de préparation du Vaccin**

Quatre pharmaciens assuraient la préparation du vaccin dans la pharmacie séparée des salles de vaccination par hublots avec des fenêtres glissables. En outre les pharmaciens de l'étude disposaient de la liste de randomisation pour attribuer le produit convenable pour chaque bras de vaccin séquentiellement en fonction de l'ordre d'enrôlement du participant.

-Observation clinique poste-vaccinale : Après chaque vaccination le participant était observé pendant 30 minutes dans une salle de réanimation médicalement équipée pour l'évaluation des réactions locales et générales notamment les signes vitaux, et la recherche de choc anaphylactique

éventuel.

Les volontaires retournaient aux postes cliniques pour une évaluation générale avant de quitter le centre.

Définitions opérationnelles :

Évènement indésirable : Un événement indésirable est tout évènement médical indésirable ou défavorable chez un sujet humain, qui comprend tout signe anormal (par exemple, l'examen physique anormal ou la constatation de laboratoire), le symptôme ou la maladie temporellement associée à la participation du sujet dans la recherche, que cela soit considéré ou pas comme lié à la recherche.

Un événement indésirable sollicité : Un événement indésirable sollicité est défini comme un événement prédéfini, qui est attendu, lié à l'intervention expérimentale.

Un événement indésirable non sollicité : Un événement indésirable est dit non sollicité s'il n'a pas été prédéfini, qui n'est pas attendu, lié à l'intervention expérimentale.

Évènement indésirable inattendu

Un effet indésirable est considéré comme inattendu s'il ne figure pas dans la brochure ou la notice du chercheur (pour les produits commercialisés) ou si sa spécificité ou sa gravité ne sont pas répertoriées.

Évènement indésirable grave :

Un événement indésirable grave (EIG) est défini comme un EI qui correspond, résulte dans l'un des résultats suivants :

- ✓ Décès
- ✓ Menace de mort (par exemple, une menace immédiate pour la vie)
- ✓ Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation existante
- ✓ Incapacité persistante ou importante ou une perturbation importante de la capacité de mener des fonctions normales de la vie
- ✓ Anomalie / malformation congénitale
- ✓ Événement médicalement important

4.5.5 Techniques de laboratoire utilisées

4.5.5.1 Définition de l'accès palustre simple

Le paludisme simple a été défini par la présence de formes asexuées de *Plasmodium* dans le sang, associées à un ou plusieurs symptômes suivants : fièvre, les frissons, céphalées, vomissements, courbature, douleur abdominale, diarrhée.

4.5.5.2 Diagnostique biologique du paludisme

A. La goutte épaisse calibrée (GE)

Principe

C'est une technique de micro-concentration de sang sur lame avec deux rectangles de 1 cm x 2 cm.

Placez 10 µL de sang sur la lame au milieu de l'un des rectangles et répandez le sang.

Utiliser la pointe ou le coin d'une autre lame pour répandre le sang afin de remplir uniformément la zone rectangulaire. (Évitez de créer des bulles)

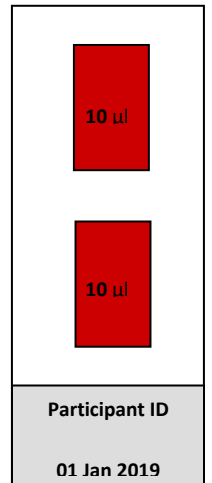
Transférer 10 µL de sang dans la deuxième zone rectangulaire de la lame et répéter les étapes.

Sécher les lames sur un bloc chauffant à 37 ° C ou un chauffe-lames pendant 15 minutes

. L'examen au microscope optique à l'objectif à immersion de l'étalement coloré au Giemsa permet de mettre en évidence la présence des plasmodies.

4.6 Suivi

Les volontaires étaient vus aux jours 1, 3, 7 et 14 après chaque vaccination puis une fois par mois. La recherche de parasites réurgent après les vaccinations était entreprise tous les jours à partir du jour 6 post injection jusqu'au jour 13. Au-delà de ces visites programmées, les participants consultaient la clinique de l'étude à chaque fois qu'ils présentaient des symptômes.



4.7 Collecte, Traitement et Analyses des données :

Les données étaient recueillies sur des formulaires de report de cas électronique (FREC) dans une base de données appelée DF explore. Les dossiers et les échantillons de produit biologique des volontaires ne portaient pas leur nom. Ces données ont fait l'objet d'un contrôle de qualité. Un numéro d'étude avait été attribué à chaque volontaire. Les données ont été extraites et présentées sur fichier Microsoft Excel 2013 puis analysées avec le logiciel SPSS 20.0. Le test du χ^2 a été utilisé chaque fois qu'il était applicable pour comparer les différentes tendances. A défaut, le test de Fisher a été utilisé lorsque les conditions d'utilisation du χ^2 n'étaient pas respectées.

4.8 Considérations éthiques

Le protocole d'étude, le formulaire de consentement éclairé ont été soumis et approuvés par les comités d'éthique du NIAID (19-I-N099), de la FMPOS (N02019/33/CE/FMPOS).

La permission communautaire a été obtenue auprès des leaders de la communauté ainsi que le consentement individuel documenté libre et éclairé des volontaires.

Les affections diagnostiquées étaient traitées gratuitement et conformément aux normes et procédures de prise en charge des maladies en vigueur au Mali.

Pour les cas du paludisme, la prise en charge a été assurée conformément aux directives du programme National de Lutte contre le Paludisme. Pour le temps consacré à l'étude, les participants percevaient une compensation. Les volontaires étaient libres de se retirer de l'étude à tout moment.

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

RESULTATS

4. RESULTATS

La levée de l'insu n'a pas eu totalement lieu pour cette étude. Dans cette thèse, la tolérance est jugée pour chacun des régimes de pyriméthamine (bras de traitement). Nous ne disposons pas des données brutes après la levée de l'insu et donc les bras sont donc combinés pour chacun des régimes de pyriméthamine (1b/4a = PYR au jour 0 (1b = vaccin, 4a = placebo et 2b/4b = PYR aux jours 2 et 3 (2b = vaccin, 4b= placebo). Néanmoins nous présentons aussi quelques graphiques de l'analyse préliminaire effectuée par la statisticienne de l'étude.

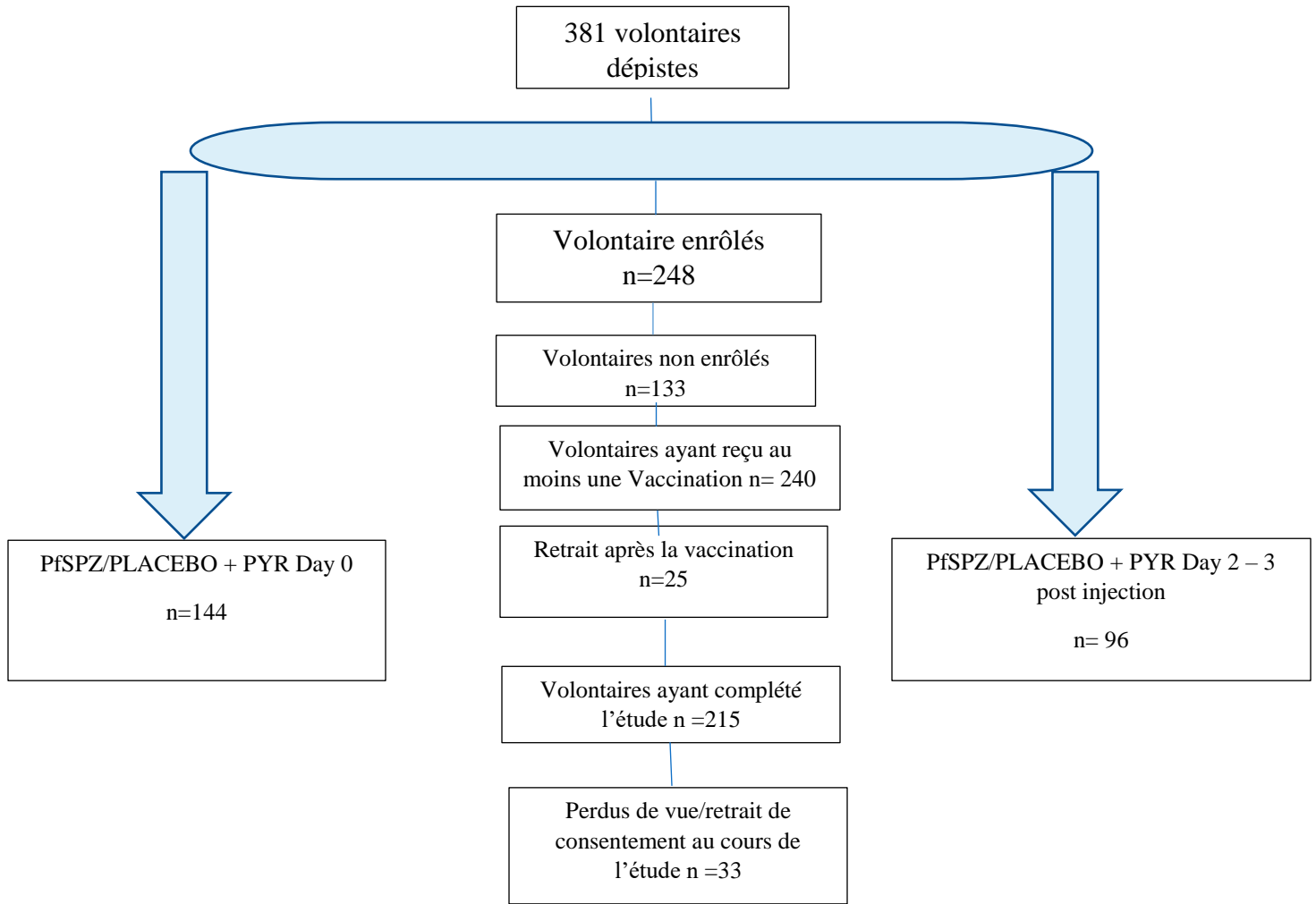


Figure 7: Diagramme de flux de participants.

A- CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

Tableau I : Répartition des volontaires par bras de traitement et selon le sexe

		PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	Total
Sexe	Bras	+	+	
		PfSPZ/PLACEBO + PYR J0	PfSPZ/PLACEBO + PYR J2- 3	

Féminin	46 (31,94%)	33 (34,37%)	79 (32,92%)
Masculin	98(68,06%)	63 (65,63%)	161 (67,08%)
Total	144(60%)	96 (40%)	240 (100%)

p=0,695

Il 'y'avait une prédominance masculine dans notre cohorte (67,08%). La distribution des participants selon le sexe était comparable dans les deux bras.

Tableau II: Répartition des volontaires par bras de traitement et selon l'âge

BRAS Tranche Age	PfSPZ/PLACEBO + PYR J0	PfSPZ/PLACEBO + PYR J2- 3	Total
18-34 ans	71(49,31%)	41(42,71%)	112(46,67%)
35 ans et plus	73(50,69%)	55(57,29%)	128(53,33%)
Total	144(60%)	96 (40%)	240 (100%)

p=0,316

Les participants de 35 ans et plus étaient les plus représentés 53,33% (128/240) dans notre étude. L'âge moyen était de 34,51 ans avec un écart type= 9,998. La répartition des volontaires selon l'âge était comparable entre les différents bras.

A. TOLERANCE GENERALE

Tableau III: Fréquence des évènements indésirables locaux en fonction des bras

BRAS	PFSPZ/PLACEBO + PYR J0 (n=144)	PfSPZ/PLACEBO + PYR J2- 3 (n=96)	Total
EI locaux			

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Induration du site injection	0	0	0
Limitation des mouvements du membre	0	0	0
Œdème du site d'injection	0	0	0
Douleur du site d'injection	4(2,77%)	3(3,12%)	7(2,91%)
Prurit du site d'injection	0	0	0
Total	4 (57,14)	3(42,86)	7(100)

Le seul évènement indésirable local enregistré était la douleur du site d'injection avec une fréquence de 2,91%. Les deux régimes de pyriméthamine étaient comparables avec respectivement des fréquences de 2,78% et 3,12% pour le bras 1b/4a et 2b/4b.

Tableau IV: Fréquence des évènements indésirables au cours des 14 premiers jours après les 3 doses vaccinales en fonction des bras.

BRAS	PfSPZ/PLACEBO + PYR J0 (n=144)	PfSPZ/PLACEBO + PYR J2-J3 (n=96)	TOTAL
Abcès	1	0	1

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Anorexie	1	0	1
Arthralgie	3	0	3
Blessure	1	1	2
Blessure au membre	2	2	4
Blessure d'œil	1	0	1
Candidose	0	1	1
Carie dentaire	10	0	10
Céphalées	25	21	46
Douleur	0	1	1
Douleur Abdominale	1	0	1
Douleur des extrémités	4	0	4
Douleur du sein	1	0	1
Douleur du site de prélèvement du sang	0	1	1
Douleur lombaire	0	2	2
Douleur Oropharyngée	1	6	7
Dysenterie	1	0	1
Fatigue	1	0	1
Fièvre	0	1	1
Furoncle	0	2	2
Gastrite	5	3	8
Gastroentérite	3	0	3
Gastro-entérite parasitaire	0	1	1
Grippe	3	1	4
Hypertension	1	0	1
Infection de l'oreille	0	2	2
Infection des voies respiratoires	1	1	2

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Infection des voies urinaires	1	1	2
Infection génitale	3	1	4
Infection uro-génitale	0	1	1
Injection site pain	4	2	6
Insomnie	4	0	4
Intoxication alimentaire	1	0	1
Luxation d'articulation	0	1	1
Malaise	1	1	2
Myalgie	4	3	7
Nasopharyngite	1	0	1
Nausée	4	2	6
Œdème du site injection	0	1	1
Otite moyenne aigue	1	0	1
Paludisme	6	3	9
Paronychie	4	0	4
Piqûre d'insecte	2	0	2
Plaie	4	3	7
Rhinite	25	25	50
Rhinobronchites	2	0	2
Saignement Vaginal	0	1	1
Toux	2	2	4
Urticaire	2	0	2
Vertiges	0	4	4
Volvulus	1	0	1
Vomissement	1	0	1

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Augmentation Alanine aminotransférase (ALAT)	4	0	4
Augmentation de la créatinine	69	56	125
Hyperleucocytose	1	1	2
Leucopénie	58	40	98
Neutropénie	45	21	66
Thrombocytopénie	1	0	1
Total	317	215	532

Khi-2=94,832 p=0,265

Sur les 532 évènements indésirables enregistrés au cours des 14 premiers jours après les 3 doses vaccinales 125 cas soit (125/532) 23,5% était une élévation de la créatinine sanguine. Nous n'avons pas trouvé une différence entre les bras (**p=0,265**)

Tableau V: Fréquence des évènements indésirables survenus dans les 14 jours après les vaccinations selon la relation de causalité avec la pyriméthamine en fonction des bras

	BRAS	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	TOTAL
EI		+	+	
		PYR J0	PYR J2- 3	
		(n=144)	(n=96)	

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Non Lié	191(60,25%)	116(53,95%)	307(57,71%)
Lié	126(39,75%)	99(46,05%)	225(42,29%)
Total	317(59,59%)	215(40,41%)	532(100%)

Khi-2=2,083 p=0,149

La fréquence des évènements indésirables jugés liés à la pyriméthamine était de 42,29%. Les deux bras sont comparables quant à la distribution de ces évènements indésirables (**p=0,149**)

Tableau VI: Fréquence des évènements indésirables survenus dans les 14 jours suivant les vaccinations selon les liens de causalités avec le challenge PfSPZ en fonction des bras

EI	BRAS	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	TOTAL
		+	+	
		PYR J0	PYR J2- 3	
		(n=144)	(n=96)	
Non Lié		134(42,27%)	81(37,67%)	215(40,41%)
Lié		183(57,73%)	134(62,32%)	317(59,59%)
Total		317(59,59%)	215(40,41%)	532(100%)

Khi-2=1,124 p=0,289

Dans l'ensemble, nous avons colligé 532 évènements indésirables au cours des 14 jours après les 3 vaccinations de cet essai dont 59,59% ont été considérés comme liés au vaccin de l'étude. Les deux bras étaient comparables (**p=0,289**).

Tableau VII: Fréquence des évènements indésirables selon le caractère Simple (EI) et Sérieux (EIS) enregistrés les 14 jours en fonction des bras

EI	BRAS	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	Total
		+	+	
		PYR J0	PYR J2- 3	
		(n=144)	(n=96)	
EI		316(99,68%)	215(100%)	531(99,81%)

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

EIS	1(0,32%)	0	1(0,32%)
Total	317(59,59%)	215 (40,41%)	532 (100%)

Nous avons enregistré un seul évènement indésirable grave et dans le bras de pyriméthamine Jour 0.

Tableau VIII: Fréquence des évènements indésirables enregistrés les 14 jours selon la nature clinique ou biologique en fonction des bras.

BRAS \	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	Total
	+	+	
EI	PYR J0	PYR J2- 3	
	(n=144)	(n=96)	
Cliniques	139 (43,84%)	97 (45,12%)	236 (44,36%)
Biologiques	178 (56,15%)	118 (54,88%)	296 (55,64%)
Total	317 (59,59%)	215 (40,41%)	532 (100%)

Khi-2=0, 83 p=0,773

Dans les 14 jours suivant les trois séries de vaccination, nous avons observé 532 EIs dont la majorité était biologique avec 55,64% des Cas. Il n'y'avait pas de différence statistiquement significative selon la nature de l'évènement (**p=0,773**).

Tableau IX: Fréquence des évènements indésirables enregistrés dans ls 14 jours suivant les vaccinations par bras en fonction des grades de sévérité.

BRAS \	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	TOTAL
	+	+	
GRADES des EI	PYR J0	PYR J2- 3	
	(n=144)	(n=96)	
Grade 1	183(57,72%)	119(55,34%)	302 (56,77%)

Grade 2	129(40,69%)	93(43,25%)	222 (41,73%)
Grade 3	5(1,57%)	3(1,39%)	8 (1,5%)
Total	317(59,59%)	215(40,41%)	532 (100%)

Khi-2=0,358 p=0,836

La majorité des EIs étaient de grade 1 (56,77%) ou grade 2 (41,73%). Les EIs de grade 3 étaient rares 1,5%. Nous n'avons pas enregistré d'EI de grade 4. Les deux régimes étaient comparables quant à la distribution de ces événements.

Tableau X: Fréquence des événements indésirables sollicités et non sollicités survenus dans les 14 jours après les vaccinations selon les bras

BRAS	PfSPZ/PLACEBO +	PfSPZ/PLACEBO +	TOTAL
EI	PYR J0 (n=144)	PYR J2- 3 (n=96)	
Sollicités	225(70,98%)	154(71,62%)	379(71,24%)
Non sollicités	92(29,02%)	61(28,37%)	153(28,76%)
Total	317 (59.59%)	215(40,41%)	532(100%)

Khi-2=0,026 p=0,871

Les événements indésirables sollicités représentaient 71,24%. La fréquence de ces événements sollicités était comparable entre les bras (pyriméthamine jour 0 (bras 1b/4a et pyriméthamine au jour 2 et 3 (bras 2b/4b)).

Tableau XI: Fréquence des anomalies biologiques selon les bras de traitement

BRAS	PfSPZ/PLACEBO +	PfSPZ/PLACEBO +	TOTAL
EI Biologiques	PYR J0 (n=144)	PYR J2- 3 (n=96)	

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Augmentation d'Alanine aminotransférase (ALAT)	4(2,24%)	0	4(1,35%)
Augmentation de la créatinine	69(38,76%)	56(47,45%)	125(42,23%)
Leucopénie	58(32,58%)	40(33,90%)	98(33,10%)
Neutropénie	45(25,28%)	21(17,79%)	66(22,30%)
Thrombocytopénie	1(0,5%)	0	1(0,34%)
Hyperleucocytose	1(0,5%)	1(0,8%)	2(0,68%)
TOTAL	178(60,14%)	118(39,86%)	296(100%)

Khi-2=6,470 p=0,261

L'augmentation de la créatinine sanguine était plus fréquente (42,23%), suivie de la leucopénie (33,10%) et la neutropénie (22,30%). Les deux bras étaient comparables.

Tableau 13 : Fréquence des grades de sévérité des évènements indésirables biologiques enregistrés dans les 14 jours suivants les vaccinations.

BRAS \ GRADES des EI	PfSPZ/PLACEBO + PYR J0 (n=144)	PfSPZ/PLACEBO + PYR J2- 3 (n=96)	TOTAL
	Grade 1	144 (80,90)	94(79,66)
Grade 2	31(17,41)	23(19,49)	54(18,24%)
Grade 3	3(1,68)	1(0,84)	4(1,35%)
Total	178(60,14%)	118(39,86%)	296(100%)
Khi-2=0,550	p=0,760		

La majorité des désordres biologiques enregistrée était de sévérité légère (80,41%). Les deux bras étaient comparables.

Tableau XII: Fréquence des évènements indésirables biologiques jugés liés repartis selon les bras.

EI Biologiques	BRAS	PfSPZ/PLACEBO	PfSPZ/PLACEBO	TOTAL
		+ PYR J0 (n=144)	+ PYR J2- 3 (n=96)	
Augmentation d'Alanine aminotransférase (ALAT)		2(1,36%)	0	2(0,79%)
Augmentation de la créatinine		64(43,53%)	52(49,05%)	116(45,85%)
Leucopénie		45(30,61%)	36(33,96%)	81(32,01%)
Neutropénie		34(23,12%)	17(16,03%)	51(20,16%)
Thrombocytopénie		1(0,7%)	0	1(0,40%)
Hyperleucocytose		1(0,7%)	1(0,9%)	2(0,79%)
TOTAL		147(58,10%)	106(41,90%)	253(100%)

Khi-2=4,379 p= 0496

Parmi les EI biologiques jugés liés, l'augmentation de la créatinine sanguine était la plus retrouvée avec 116 cas soit 45,85%. Les deux bras étaient comparables.

B. TOLERANCE SPECIFIQUE (APRES LEVEE DE L'AVEUGLE)

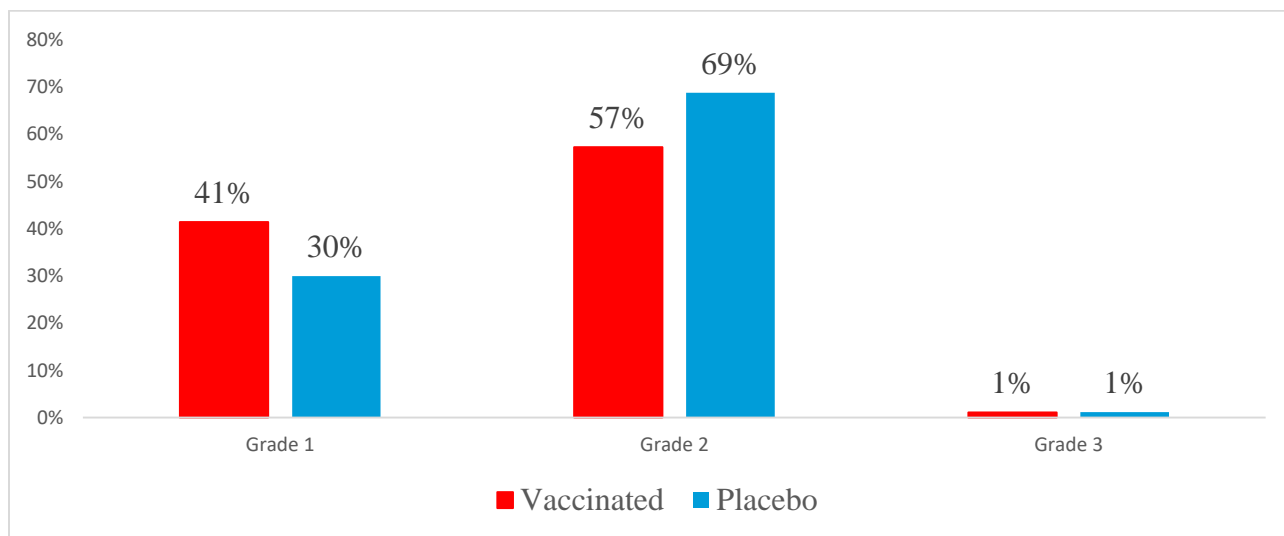


Figure 8: Fréquence des EI par grade de sévérité survenus 14 jours après les vaccinations et en fonction des groupes vaccin et placebo

Au total, il y'avait plus d'évènements indésirables dans le groupe contrôle (placebo) que vaccin expérimental. Les EI de grades 2 étaient les plus fréquents soit 69% pour le bras placebo et 57% pour le bras vaccin. Les groupes étaient comparables pour tous les grades de sévérité.

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

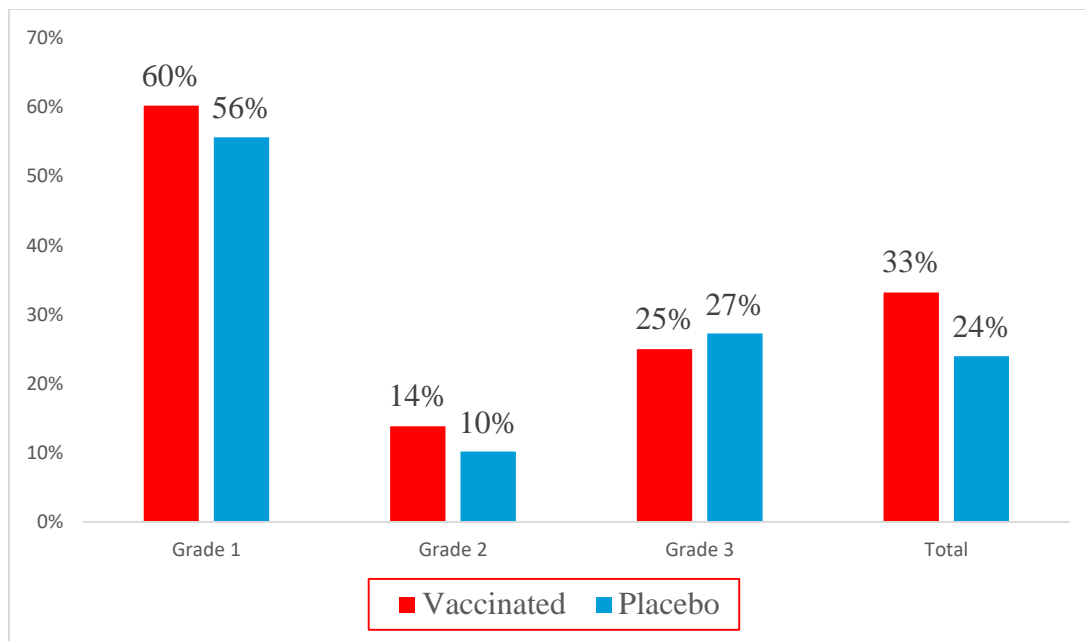


Figure 9: Proportion du total des EI considérés comme liés aux interventions de l'étude en fonction des groupes vaccin et placebo

Dans 33% des cas, les événements indésirables étaient liés au placebo contre 24% des cas dans le groupe expérimental. Les deux groupes étaient comparables.

5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Dans notre étude de phase I/II en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, il s'agissait d'évaluer la tolérance d'un candidat vaccin antipaludique, en vaccination chimioprophylactique avec deux régimes de pyriméthamine. Il s'agit d'un vaccin à base de sporozoïtes entiers de *Plasmodium falciparum* (vaccin Sanaria® PfSPZ [NF54]). Trois (3) doses de 4.10^5 ont été administrées par injection intraveineuse directe (IVD) à 28 jours d'intervalle à 240 participants, à Bancoumana, au Mali, une zone de transmission saisonnière.

Une limite de cette étude est que la levée de l'aveugle n'a pas eu totalement lieu pour l'ensemble des investigateurs.

L'évaluation de la tolérance a été attestée par la fréquence et la sévérité des événements indésirables sollicités ou non (graves ou non). La fréquence des événements indésirables qui sont sollicités tels que les réactions locales aux sites d'injection, les événements indésirables systémiques, les anomalies biologiques principalement les atteintes de la fonction hépatique (transaminases), de la fonction rénale (la créatinine) et aussi les anomalies sur la numération formule sanguine sont donc les événements d'intérêt. L'analyse de ces événements indésirables sollicités et non sollicités se focalisait à la fois sur la fréquence, la sévérité (intensité) et aussi la relation de causalité avec les produits de l'étude.

Concernant les caractéristiques sociodémographiques, il y avait une prédominance masculine dans la population d'étude qui s'explique par le fait que certains critères de non-inclusion étaient spécifiques aux femmes. Le critère relatif à être sous contraception fiable 21 jours avant la première vaccination et 28 jours après la 3ème vaccination limitait suffisamment le recrutement des volontaires du sexe féminin en âge de procréer.

Dans l'ensemble, nous avons enregistré 1646 événements indésirables dont 532 sont survenus entre le premier et le quatorzième jour. La majorité de ces événements indésirables survenus dans les 14 jours étaient de nature biologique soit 55,64%, un résultat similaire à celui retrouvé dans l'étude menée en Tanzanie en 2014 (essai clinique BSPZVI par l'institut de santé Ikafara) [82] qui a rapporté 58%,

L'anomalie de laboratoire le plus couramment retrouvé était l'augmentation de la créatinine sanguine.

Notre observation concorde avec celle de Sissoko et al trouvent que les EI locaux, systémiques et laboratoires étaient à majorité de grade léger et modéré. [83]

La sévérité de la relation de causalité nous permet d'observer que 56,77% des évènements indésirables survenus au cours de l'étude étaient légers (grade 1) dont 40,41% ont été jugés non liés au produit de l'étude. Ces taux élevés d'évènements indésirables légers et de leur liaison avec les produits d'investigation témoignent de la bonne tolérance de ces produits, une tendance largement soutenue par les études menées au Mali en 2014 et 2016, et en Tanzanie.

Un seul évènement indésirable grave (Grade 4) et jugé lié au produit d'investigation est suffisante pour l'arrêt de développement clinique du produit.

Les évènements de grade 3 relevés au cours de l'étude étaient au nombre de 19, seulement 3 ont été jugés possiblement liés au produit. Nous avons enregistré 1 cas d'EI grave (grade 5) (tir de fusil accidentel ayant causé la mort).

Les études menées au Mali par Sissoko et collaborateurs et en Tanzanie ont rapporté des résultats inférieurs avec respectivement 9 et 0 cas de grade 3 [82,83].

Cette différence pourrait s'expliquer par la taille d'échantillon.

Notre observation diffère de celle de l'essai MAVACHE en Allemagne à Tübingen dans une population naïve au paludisme où trois (3) évènements sérieux sont survenus et ont été classés comme liés au produit de l'étude (2 cas de lymphopénie et 1 cas de fièvre).

6. CONCLUSION

Le vaccin Sanaria PfSPZ-Cvac (PYR) dosé à $4,0 \times 10^5$ est sûr et bien toléré chez les adultes exposés au paludisme à Bancoumana, au Mali.

7. RECOMMANDATIONS :

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

Aux Chercheurs

- ✓ De poursuivre les essais sur ce candidat vaccin assez prometteur dans d'autres groupes d'âge et dans d'autres sites.

Aux autorités administratives

- ✓ D'encourager les chercheurs et continuer à autoriser les essais de vaccin antipaludiques.

A la communauté

De s'impliquer davantage dans les activités de recherche sur le paludisme en général et en particulier les essais de vaccins antipaludiques.

8. REFERENCE BIBLIOGRAPHIE :

1. **World Health Organization.** World malaria report 2014. Genève; 2014.
2. **Health Organization.** World malaria report 2018. Genève ; 2018.
3. **World Health Organization. World malaria report 2019.** Geneva : World Health Organization ; 2019.
4. **DNS (direction nationale de la santé).** Annuaire statistique du système local d'information (SLIS) 2013. Mali; 2013.
5. **Greenwood B.** Anti-malarial drugs and the prevention of malaria in the population of malaria endemic areas. Malar J. 13 Dec 2010; 9 (Suppl 3): S2.
6. **World-Malaria-Report-2019-briefing-kit-fr.pdf**
7. **White, N.J.** Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. ClinInfectDis. 2008; 46:172-3.
8. **DNS (direction nationale de la santé).** Annuaire statistique du système local d'information (SLIS) 2013. Mali ; 2018
9. **Kenmorgne D CB, Mbisi A CN.** Plasmodic Indices and Loads parasites in blood donors in Brazaville CONGO. Belge Med Trop. 1993 ; 73 :179-87.
10. **World Health Organization. World malaria report 2020.** Geneva : World Health Organization ; 2020.
11. **Cent. hosp. Régional, spécialiste Hôpitaux, CIV, H D, M H.** Paludisme congenital. Médecine tropicale. 1992; 52 (2):175-8.
12. **Jongo SA, Church LWP, Mtoro AT, Chakravarty S, Ruben AJ, Swanson PA, et al.** Safety and Differential Antibody and T-Cell Responses to the Plasmodium falciparum Sporozoite Malaria Vaccine, PfSPZ Vaccine, by Age in Tanzanian Adults, Adolescents, Children, and Infants. The American journal of tropical medicine and hygiene. 2019;100(6):1433-44.
13. **Sissoko MS, Healy SA, Katile A, Omaswa F, Zaidi I, Gabriel EE, et al.** Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against Plasmodium falciparum via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomized, double-blind phase 1 trial. The Lancet Infectious Diseases. Mai 2017; 17(5):498-509
14. **Ta TH, Hisam S, Lanza M, Jiram AI, Ismail N, Rubio JM.** First case of a naturally acquired human infection with Plasmodium cynomolgi. Malaria Journal. 24 Feb 2014; 13 (1):68.

15. **Fontenille, D., et al.** Four years entomological study of the transmission of seasonal malaria in Senegal and the Bionomics of *Anopheles gambiae* and *A. arabiensis*. *Trans R Soc Med Hyg.* 1997 ; 91(6):647-52.
16. **Aida Sadikh Badiane.** Etude du polymorphisme genetique et l'immunité humorale induite par le candidat vaccin erythrocyte binding antigen-175(EBA-175) [These de Doctorat en Parasitologie]. [Senegal]: UCAD; 2013.
17. **Introduction to Medical Protozoology** [Internet]. [Cité 25 Jul 2018]. Disponible sur : <http://www.tulane.edu/~wiser/protozoology/notes/INTRO.html>
18. **Liu W, Li Y, Shaw KS, Learn GH, Plenderleith LJ, Malenke JA, et al.** African origin of the malaria parasite *Plasmodium vivax*. *Nat Commun.* 2014; 5:3346.
19. **Sutherland CJ, Tanomsing N, Nolder D, Oguike M, Jennison C, Pukrittayakamee S, et al.** Two Nonrecombining Sympatric Forms of the Human Malaria Parasite *Plasmodium ovale* Occur Globally. *J Infect Dis.* 15 May 2010; 201(10):1544-50.
20. **Oguike MC, Betson M, Burke M, Nolder D, Stothard JR, Kleinschmidt I, et al.** *Plasmodium ovale curtisi* and *Plasmodium ovale wallikeri* circulate simultaneously in African communities. *Int J Parasitol.* May 2011; 41(6-10):677-83.
21. **Yamauchi LM, Coppi A, Snounou G, Sinnis P.** *Plasmodium* sporozoites trickle out of the injection site. *Cell Microbiol.* May 2007; 9(5):1215-22.
22. **Mota MM, Pradel G, Vanderberg JP, Hafalla JC, Frevert U, Nussenzweig RS, et al.** Migration of *Plasmodium* sporozoites through cells before infection. *Science.* 5 Jan 2001; 291(5501):141-4
23. **Tavares J, Formaglio P, Thiberge S, Mordelet E, Van Rooijen N, Medvinsky A, et al.** Role of host cell traversal by the malaria sporozoite during liver infection. *J Exp Med.* 6 May 2013; 210(5):905-15.
24. **Berry, A., et al.** Imported *Plasmodium Knowlesi* malaria in a French tourist from Thailand. *Am J Trop Med Hyg.* 84(4):535-8.
25. **Gentilini M.** Le paludisme : une situation critique. *Médecine-science.* 1993 ; 91-122.
26. Barr, M M IA. Antibody response to tetanus toxoid inoculation in malarious and nonmalarious Gambian children. *Trans R Soc Me Hyg.* 1962; 56:364.
27. **Struik SS, Riley EM.** Does malaria suffer from lack of memory? *Immunol Rev.* Oct 2004; 201:268-90.

28. **Friedman MJ and al.** P.falciparum physiological interactions between malaria parasite and the sickle cell. *Exp.parasit.* 1979; 42:73.
29. **Pasvol G, Weatherall D, J. M. Wilson R.** Effects of fetal hemoglobin on susceptibility of red cells to Plasmodium falciparum. *Nature.* 1 Dec 1977; 270:171-3.
30. **Miller LH, Carter R.** A review. Innate resistance in malaria. *Exp Parasitol.* août 1976;40(1):132-46.
31. **Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH.** The resistance factor to Plasmodium vivax in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. *N Engl J Med.* 5 Aug 1976; 295(6):302-4.
32. **Pasvol, G. and R.J. Wilson.** The interaction of malaria parasites with red blood cells. *Br Med Bul.* 1982; 38(2):133-40.
33. **Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Sá JM, Adams M, et al.** Plasmodium vivax Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 7 Sep 2017; 97 (3):744-52.
34. **Kumaratilake LM, Ferrante A, Jaeger T, Rzepczyk CM.** Effects of cytokines, complement, and antibody on the neutrophil respiratory burst and phagocytic response to Plasmodium falciparum merozoites. *Infect Immun.* Sep 1992; 60 (9):3731-8.
35. **Kumaratilake LM, Ferrante A.** Opsonization and Phagocytosis of Plasmodium falciparum Merozoites Measured by Flow Cytometry. *Clin Diagn Lab Immunol.* Jan 2000 ; 7(1) :9-13.
36. **Chapel H, Haeney M, Misbah S, Snowden N, Masson P.** Immunologie clinique : De la théorie à la pratique, avec cas cliniques. Bruxelles: De Boeck; 2004. 358 p.
37. **Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F.** Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27:669-92.
38. **Mechanisms underlying the monocyte-mediated antibody-dependent killing of Plasmodium falciparum asexual blood stages.** *J Exp Med.* 1 Aug 1995; 182(2):409-18.
39. **Wu L, Liu Y-J.** Development of dendritic-cell lineages. *Immunity.* Jun 2007; 26(6):741-50.
40. **Charles Arama.** Novel Immunization strategies and interethnic differences in response to malaria infection. . [Stocholm]: Stocholm University; 2012.
41. **Artavanis-Tsakonas K, Riley EM.** Innate immune response to malaria: rapid induction of IFN-gamma from human NK cells by live Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *J Immunol.* 15 Sep 2002; 169(6):2956-63.

42. **Vasan S, Tsuji M. A double-edged sword:** the role of NKT cells in malaria and HIV infection and immunity. *Semin Immunol.* Apr 2010; 22(2):87-96.
43. **Bonneville M, O'Brien RL, Born WK.** Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity. *Nat Rev Immunol.* Jul 2010; 10(7):467-78.
44. **Costa G, Loizon S, Guenot M, Mocan I, Halary F, de Saint-Basile G, et al.** Control of *Plasmodium falciparum* erythrocytic cycle: $\gamma\delta$ T cells target the red blood cell-invasive merozoites. *Blood.* 22 Dec 2011; 118(26):6952-62.
45. **Espinosa E, Chillet P.** *Immunologie.* Paris: Ellipses Marketing; 2010. 510 p.
46. **Adam C, Géniteau M, Gougerot-Pocidallo M, Verroust P, Lebras J, Gibert C, et al.** Cryoglobulins, circulating immune complexes, and complement activation in cerebral malaria. *Infect Immun.* Feb 1981; 31(2):530-5.
47. **Wenisch C, Spitzauer S, Florris-Linau K, Rumpold H, Vannaphan S, Parschalk B, et al.** Complement activation in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Clin Immunol Immunopathol.* Nov 1997; 85(2):166-71.
48. **Kaca W, Roth R.** Activation of complement by human hemoglobin and by mixtures of hemoglobin and bacterial endotoxin. *Biochim Biophys Acta.* 17 Aug 1995; 1245(1):49-56.
49. **Pawluczak AW, Lindorfer MA, Waitumbi JN, Taylor RP.** Hematin promotes complement alternative pathway-mediated deposition of C3 activation fragments on human erythrocytes: potential implications for the pathogenesis of anemia in malaria. *J Immunol.* 15 Oct 2007; 179(8):5543-52.
50. **Boldt ABW, Luty A, Grobusch MP, Dietz K, Dzeing A, Kombila M, et al.** Association of a new mannose-binding lectin variant with severe malaria in Gabonese children. *Genes Immun.* Jul 2006; 7 (5):393-400
51. **Luty AJ, Kun JF, Kremsner PG.** Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* Oct 1998; 178(4):1221-4.
52. **Chen N-J, Mirtsos C, Suh D, Lu Y-C, Lin W-J, McKerlie C, et al.** C5L2 is critical for the biological activities of the anaphylatoxins C5a and C3a. *Nature.* 8 Mar 2007; 446 (7132):203-7.
53. **Celada A, Cruchaud A, Perrin LH.** Phagocytosis of *Plasmodium falciparum*-parasitized erythrocytes by human polymorphonuclear leukocytes. *J Parasitol.* Feb 1983; 69(1):49-53.

54. **Sher A, Gazzinelli RT, Oswald IP, Clerici M, Kullberg M, Pearce EJ, et al.** Role of T-cell derived cytokines in the downregulation of immune responses in parasitic and retroviral infection. *Immunol Rev.* Jun 1992; 127:183-204.
55. **Troye-Blomberg M, Berzins K, Perlmann P.** T-cell control of immunity to the asexual blood stages of the malaria parasite. *Crit Rev Immunol.* 1994; 14(2):131-55.
56. **Kumaratilake LM, Ferrante A, Rzepczyk C.** The role of T lymphocytes in immunity to *Plasmodium falciparum*. Enhancement of neutrophil-mediated parasite killing by lymphotoxin and IFN-gamma: comparisons with tumor necrosis factor effects. *J Immunol.* 15 Jan 1991; 146(2):762-7.
57. **Troye-Blomberg M, Riley EM, Kabilan L, Holmberg M, Perlmann H, Andersson U, et al.** Production by activated human T cells of interleukin 4 but not interferon-gamma is associated with elevated levels of serum antibodies to activating malaria antigens. *Proc Natl Acad Sci USA.* Jul 1990; 87(14):5484-8.
58. **Perlmann P, Troye-Blomberg M.** Malaria and the immune system in humans. *Chem Immunol.* 2002; 80:229-42.
59. **Cohen S, McGREGOR IA, Carrington S.** Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature.* 25 Nov 1961; 192:733-7.
60. **Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI.** The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature.* 10 Mar 2005; 434(7030):214-7.
61. **Riley EM, Allen SJ, Wheeler JG, Blackman MJ, Bennett S, Takacs B, and et al.** Naturally acquired cellular and humoral immune responses to the major merozoite surface antigen (PfMSP1) of *Plasmodium falciparum* are associated with reduced malaria morbidity. *Parasite Immunol.* May 1992; 14(3):321-37.
62. **Groux H, Gysin J.** Opsonization as an effector mechanism in human protection against asexual blood stages of *Plasmodium falciparum*: functional role of IgG subclasses. *Res Immunol.* Aug 1990; 141(6):529-42.
63. **André Lin OUEDRAOGO.** Evaluation des facteurs influençant l'immunité bloquant la transmission du paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone rurale du Burkina Faso [Doctorat]. [Burkina Faso]: Université de Ouagadougou; 2008.
64. **C. Boudin, D. Baudon, R. Devoucoux.** IMMUNOLOGIE DU PALUDISME: Les relations hôte-parasite dans l'infection paludéenne. 104 p.

65. **Labie D.** Les stratagèmes du Plasmodium pour se protéger dans l'organisme qu'il envahit. ms. 2005 ; 21(8-9) :700-2.
66. **Vanham G, Bisalinkumi E.** [Immunology of human Plasmodium falciparum malaria]. Ann Soc Belg Med Trop. Sep 1995 ; 75(3) :159-78.
67. **Initiative de lutte contre le paludisme**, publications de MVI, [En ligne], MVI, 2008, disponible sur <http://www.malariavaccine.org> - Recherche Google [Internet]. [Cité 2 Nov 2018].
68. **Kieny MP.** Vaccins contre le paludisme : état d'avancement. In Médecine tropicale. 2003; 63:245-6.
69. **Girard MP, Reed ZH, Friede M, Kieny MP.** A review of human vaccine research and development: malaria. Vaccine. 19 Feb 2007; 25(9):1567-80.
70. **Kwiatkowski D, Marsh K.** Development of a malaria vaccine. Lancet. 1997; 350:1696-701.
71. **Heppner DG, Cummings JF, Ockenhouse C, Kester KE, Lyon JA, Gordon DM.** New World monkey efficacy trials for malaria vaccine development: critical path or detour? Trends Parasitol. Sep 2001; 17(9):419-25.
72. **Stowers AW, Miller LH.** Are trials in New World monkeys on the critical path for blood-stage malaria vaccine development? Trends Parasitol. Sep 2001; 17(9):415-9.
73. **Goldenthal KL, Falk LA, Ball L, Geber A.** Prelicensure Evaluation of Combination Vaccines. Clin Infect Dis. 15 Dec 2001; 33(Supplement_4):S267-73.
74. **Didierlaurent AM, Laupèze B, Pasquale AD, Hergli N, Collignon C, Garçon N.** Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. Expert Review of Vaccines. 2 Jan 2017; 16(1):55-63.
75. **Vogel FR, Powell MF.** A compendium of vaccine adjuvants and excipients. Pharm Biotechnol. 1995; 6:141-228.
76. **Ragupathi G, Gardner JR, Livingston PO, Gin DY.** Natural and synthetic saponin adjuvant QS-21 for vaccines against cancer. Expert Review of Vaccines. 1 Apr 2011; 10(4):463-70.
77. **Kubler-Kielb J, Majadly F, Wu Y, Narum DL, Guo C, Miller LH, et al.** Long-lasting and transmission-blocking activity of antibodies to Plasmodium falciparum elicited in mice by protein conjugates of Pfs25. Proc Natl Acad Sci USA. 2 Jan 2007; 104(1):293-8.

78. **Wu Y, Przysiecki C, Flanagan E, Bello-Irizarry SN, Ionescu R, Muratova O, et al.** Sustained high-titer antibody responses induced by conjugating a malarial vaccine candidate to outer-membrane protein complex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 28 Nov 2006; 103(48):18243-8.
79. **Bousema JT, Drakeley CJ, Kihonda J, Hendriks JCM, Akim NIJ, Roeffen W, et al.** A longitudinal study of immune responses to *Plasmodium falciparum* sexual stage antigens in Tanzanian adults. *Parasite Immunol*. Jun 2007; 29(6):309-17.
80. **Farrance CE, Rhee A, Jones RM, Musiychuk K, Shamloul M, Sharma S, et al.** A Plant-Produced Pfs230 Vaccine Candidate Blocks Transmission of *Plasmodium falciparum* ∇ . *Clin Vaccine Immunol*. Aug 2011; 18(8):1351-7.
81. **Talaat KR, Ellis RD, Hurd J, Hentrich A, Gabriel E, Hynes NA, et al.** Safety and Immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against *Plasmodium falciparum*: An Open Label Study in Malaria Naïve Adults. *PLoS ONE*. 2016; 11(10): e0163144. .
82. **Jongo SA, Shekalaghe SA, Preston CW, Ruben AJ, Schindler T, Zenklusen I et al.** Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy against Controlled Human Malaria Infection of *Plasmodium falciparum* Sporozoite Vaccine in Tanzanian Adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Aug; 99(2): 338–349.
83. **Steinhardt LC, Richie TL, Yego R, Akach D, Hamel MJ, Gutman JR, et al.** Safety, tolerability, and immunogenicity of PfSPZ Vaccine administered by direct venous inoculation to infants and young children: findings from an age de-escalation, dose-escalation double-blinded randomized, controlled study in western Kenya. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019

9. ANNEXE

Grade de toxicité de la réactogénicité locale

Réaction locale au produit injectable	Legère (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sevère (Grade 3)	Potentiellement mortelle(Grade 4)
Douleur / Tendresse / Prurit	N'interfère pas avec l'activité	L'utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou interfère avec l'activité	Toute utilisation d'analgésiques narcotiques ou empêche l'activité quotidienne	Visite en salle d'urgence (SR)ou hospitalisation
Érythème / Rougeur / Contusions ¹	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
Induration / Gonflement ²	2.5 – 5 cm et n'interfère pas avec l'activité	5.1 – 10 cm ou interfère avec l'activité	> 10 cm ou empêche l'activité quotidienne	Nécrose

Grade de Toxicité des signes vitaux

Signes Vitaux¹	Legère (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sevère (Grade 3)	Potentiellement mortelle (Grade 4)
Fievre ² (°C) (°F)	38.0 – 38.4 100.4 – 101.1	38.5 – 38.9 101.2 – 102.0	39.0 – 40 102.1 – 104	> 40 > 104
Tachycardie - bpm	101 – 115	116 – 130	> 130	Visite ER ou hospitalisation pour arythmie
Bradycardie - bpm ³	50 – 54	45 – 49	< 45	Visite ER ou hospitalisation pour arythmie
Hypertension (systolique) - mm Hg	141 – 150	151 – 155	> 155	Visite ER ou hospitalisation pour hypertension maligne
Hypertension (diastolique) - mm Hg	91 – 95	96 – 100	> 100	Visite ER ou hospitalisation pour hypertension maligne
Hypotension (systolique) – mm Hg	85 – 89	80 – 84	< 80	Visite ER ou hospitalisation pour choc hypotenseur

Événements indésirables sollicités

PfSPZ Challenge (local)		
Douleur d'injection/tendresse	Gonflement injection/œdème	Prurit / injection
Erythème/Injection/Rougeur	Induration d'injection	Ecchymoses
PfSPZ Challenge (systémique)		
Éruption	Migraine	Myalgie
Urticaire	Fièvre	Arthralgies
Prurit généralisé	Frissons/rigueurs/sueurs	Vertiges/vertiges
Œdème généralisé	Malaise/fatigue	Douleurs thoraciques (non squelettiques)
Palpitations	Essoufflement	
PfSPZ Challenge (paludisme)		
Migraine	Malaise/fatigue	Myalgie
Fièvre	Nausées	Arthralgies
Frissons/rigueurs/sueurs	Vomissements	Maux de dos
Douleurs thoraciques (non squelettiques)	Douleurs abdominales	Diarrhée
Essoufflement	Palpitations	Étourdissements/vertiges
Pyriméthamine		
Nausées	Diarrhée	Anorexie
Vomissements	Douleurs abdominales	Éruption

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Résultats de laboratoire		
Alanine aminotransférase (ALT augmentée)	Hémoglobine (diminué HGB)	Globules Blancs ou Leucocytes (augmentation de la WBC, diminution de la WBC)
Créatinine (augmentation CR)	Plaquettes (diminution des plaquettes, augmentation des plaquettes)	Neutrophiles ANC (diminution du nombre de neutrophiles)
		Lymphocytes ALC (augmentation des lymphocytes, diminution des lymphocytes)

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, 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 granulocytes³ - 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

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	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

Anomalies de Laboratoire

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.

Valeurs de laboratoire normales institutionnel

Chémie¹	Référence
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	< 72
Créatinine (Male) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT - U/L	< 41

Abréviations : ALT, alanine transaminase.

1 Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens.

Hématologie

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.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens.

Analyse d'urine

Urine ¹	Référence
Proteine	Aucun ou trace
Sang (microscopique) – RBC/HPF	Aucun ou trace < 5

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

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens.

Fiche signalétique

Nom : DJIGUIBA **Prénom :** Abdoulaye

Année de soutenance : Juin 2022

Directeur de thèse : Pr Issaka SAGARA

Email : abdoulayedjiguiba21o4@gmail.com

Nationalité : Malienne



TITRE : Tolérance du candidat vaccin PfSPZ-CVAC en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes de Bancoumana et villages environnants, Mali.

Secteur d'intérêt : Santé publique, épidémiologie, parasitologie, microbiologie.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

RESUME

Nous avons mené une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo de phase I/II pour évaluer la tolérance du candidat vaccin de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* chez 240 participants, adultes de 18 à 50 ans à Bancoumana, entre Juillet 2018 et Aout 2020. Les volontaires éligibles devaient être négatifs au HIV, HCV, à l'AgHBs et au test beta HCG (test de grossesse pour les femmes). Trois séries de vaccination ont été effectuées et une phase booste suivant un calendrier et le groupe d'intervention. Les participants étaient suivis cliniquement et/ou biologiquement 14 jours après chaque vaccination puis une ou deux fois par mois et cela jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination. Les vaccinations ont été globalement bien tolérées, aucun évènement indésirable grave engageant le pronostic vital n'a été enregistré au cours de l'étude.

La plupart des évènements indésirables survenus dans les 14 jours après les vaccinations étaient légers de grade 1.

La réactogénicité locale survenue dans les 14 jours était 7cas de douleurs du site d'injection.

Les évènements indésirables systémiques les plus retrouvés dans les 14 jours étaient du paludisme et des céphalées, la gastrite. Tous ont été temporaires et résolus au cours du suivi.

Les anomalies des paramètres biologiques ont été étroitement surveillées avant chaque vaccination et les jours 3,7 et 14jours suivant chaque vaccination, avec une fréquence soit 55,64% d'anomalies

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

de laboratoires. Nous n'avons noté aucune différence significative dans les anomalies de laboratoire entre ceux qui ont reçu le vaccin PfSPZ et ceux qui ont reçu le placebo.

Dans l'ensemble les évènements indésirables survenus ont été classés légers (grade 1) soit 60% de ces évènements ont été jugés avec une possibilité de lien avec le vaccin PfSPZ.

Conclusion : le vaccin PfSPZ était facile à administrer par IVD, était sûr, bien toléré à Bancoumana au Mali.

Mots clés : *P. falciparum*, Adulte, PfSPZ CVAC, tolérance, fréquence, Mali

Material Safety Data Sheet

Name: DJIGUIBA **First name:** Abdoulaye

Year of defense: June 2022

Thesis supervisor: Pr Issaka SAGARA

Email: abdoulayedjiguiba21o4@gmail.com

Nationality: Malian



TITLE: Safety of the PfSPZ-CVAC vaccine candidate in chemoprophylactic vaccination with pyrimethamine in adults in Bancoumana and surrounding villages, Mali.

Area of interest: Public health, epidemiology, parasitology, microbiology.

Drop-off location: Faculty of Medicine and Odontostomatology Library (FMOS)

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase I/II study to assess the safety of the Plasmodium falciparum sporozoite vaccine candidate in 240 participants, adults aged 18 to 50 years in Bancoumana, between July 2018 and August 2020. Eligible volunteers should be negative for HIV, HCV, HBsAg and the HCG beta test (pregnancy test for women). Three rounds of vaccination were carried out and one phase boosted according to a schedule and the intervention group. Participants were followed clinically and/or biologically 14 days after each vaccination and then once or twice a month for up to 6 months after the last vaccination. Vaccinations were generally well tolerated, with no serious life-threatening adverse events recorded during the study. Most adverse events occurring within 14 days of vaccinations were mild grade 1. Local reactogenicity occurring within 14 days was 7 cases of injection site pain. The most common systemic adverse events found within 14 days were malaria and headache, gastritis. All were temporary and resolved during the follow-up. Abnormalities in biological parameters were closely monitored before each vaccination and on days 3, 7 and 14 days after each vaccination, with a frequency of 55.64% of laboratory abnormalities. We found no significant difference in laboratory abnormalities between those who received PfSPZ vaccine and those who received placebo. Overall, adverse events were classified as mild (grade 1) or 60% of these events were judged with a possible link to PfSPZ vaccine.

Etude de la Tolérance du candidat vaccin PfSPZ en vaccination chimioprophylactique avec la pyriméthamine chez les adultes à Bancoumana et villages environnants, Mali.

Conclusion: PfSPZ vaccine was easy to administer by IVD, was safe, well tolerated in Bancoumana, Mali.

Keywords: P. falciparum, Adult, PfSPZ CVAC, tolerance, frequency, Mali

Serment Hippocrate

La déclaration (amendée de 2017)

« En qualité de membre de la profession médicale,

Je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'humanité ;

Je considérerai la santé et le bien-être de mon patient comme ma priorité;

Je respecterai l'autonomie et la dignité de mon patient ;

Je veillerai au respect absolu de la vie humaine ;

Je ne permettrai pas que des considérations d'âge, de maladie ou d'infirmité, de croyance, d'origine ethnique, de genre, de nationalité, d'affiliation politique, de race, d'orientation sexuelle, de statut social ou tout autre facteur s'interposent entre mon devoir et mon patient ;

Je respecterai les secrets qui me seront confiés, même après la mort de mon patient

J'exercerai ma profession avec conscience et dignité, dans le respect des bonnes pratiques médicales ;

Je perpétuerai l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale;

Je témoignerai à mes professeurs, à mes collègues et à mes étudiants le respect et la reconnaissance qui leur sont dus ;

Je partagerai mes connaissances médicales au bénéfice du patient et pour les progrès des soins de santé ;

Je veillerai à ma propre santé, à mon bien-être et au maintien de ma formation afin de prodiguer des soins irréprochables ;

Je n'utiliserai pas mes connaissances médicales pour enfreindre les droits humains et les libertés civiques, même sous la contrainte ;

Je fais ces promesses mon honneur, solennellement, librement

Je le jure