



FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
Année Universitaire 2018 – 2019 Thèse N°...../M

TITRE

Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel et Pfs25M-EPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à *Plasmodium Falciparum* chez les adultes à Bancoumana et environant, MALI

THESE

Présentée et soutenue publiquement le __07/_02_/ 2019
Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie Par

Mme Dembele Sadio dite Koni Diarra

**Pour obtention du grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)**

Composition du jury

Président : Prof. Amagana DOLO, PhD, PhD

Directeur : Prof. Mahamadou Ali THERA, MD, PhD

Co-directeur: Dr. Issaka SAGARA, MD, PhD

Membre du jury: Dr. Mahamadoun H. Assadou Maiga, MD, MPH

ADMINISTRATION

DOYEN : Mr Seydou DOUMBIA - PROFESSEUR

VICE-DOYEN : Mr Ousmane FAYE - MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Monzon TRAORE-MAITREASSISTANT

AGENT COMPTABLE : Mr Harouna SIDIBE – INSPECTEUR DU TRESOR

LES PROFESSEURS A LA RETRAITE

Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale

Mr Amadou DIALLO	Zoologie - Biologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie – Virologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Amadou TOURE	Histo-embryologie
Mr. Mahamane Kalilou MAIGA	Néphrologie
Mr. Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie générale
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-enterologie
Mr Alhousseini Ag MOHAED	O.R.L
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophthalmologie
Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Yeya Tiémoko TOURE	Entomologie Médicale, Biologie

LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Alou BA	Ophthalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie-traumatologie Secourisme

Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Abdel Kader TRAORE (DIOP)	Chirurgie Générale
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr. Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Ogobara K DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adegné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique

Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Mohamed Amadou KEITA	O.R.L
Mr Samba Karim TIMBO	O.R.L et Chirurgie cervico-faciale
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie -Réanimation
Mr. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie.Traumatologie
Mr Tiéman COULIBALY	OrthopédieTraumatologie
Mr Adama SANGARE	OrthopédieTraumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie -Réanimation
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Sanoussi BAMANI	Ophthalmologie
Mr Lamine TRAORE	Ophthalmologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssous TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale

Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mr Seydou TOGO	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr. Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Viscérale ou générale

Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie thoracique
Mr Ahmed BA	Chirurgie Dentaire
Mr Seydou GUEYE	Chirurgie Buccale
Mr Issa AMADOU	Chirurgie pédiatrique
Mr Mohamed Kassim DJIRE	Chirurgie pédiatrique
Mr Boubacary GUINDO	ORL-CCF
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Youssouf SIDIBE	ORL
Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie Réanimation
Mr Aladji Seidou DEMBELE	Anesthésie Réanimation
Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
Mr Thierno DIOP	Anesthésie Réanimation
Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoul Hamidou HALMEIMOUN	Anesthésie Réanimation
Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
Mr. Mahamadou Coulibaly	Anesthésie Réanimation
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mr Abdoulaye KASSAMBARA	Odontostomatologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie

Mme Aïssatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Adoulaye NAPO	Ophtalmologie
Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
Mr Bougadary COULIBALY	Prothèse Scellés
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie Dentofaciale
Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie traumatologie
Mr Layes TOURE	Orthopédie traumatologie
Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie traumatologie
Mr Louis TRAORE	Orthopédie traumatologie
Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Alhousseiny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Amadou KOSSOGUE	Urologie
Mr Dramane Nafou CISSE	Urologie
Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
Mr Alkadri DIARRA	Urologie

Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie Obstétrique
Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie Obstétrique
Mme Aminata KOUMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Mamadou SIMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Seydou FANE	Gynécologie Obstétrique
Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahima Ousmane KANTE	Gynécologie Obstétrique
Mr Alassane TRAORE	Gynécologie Obstétrique

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie Chef de DER

1. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie

2. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Abdoulaye KONE	Parasitologie - Mycologie
Mme Safiatou NIARE	Parasitologie - Mycologie
Mr Sanou Kho COULIBALY	Toxicologie
Mr Mamoudou MAIGA	Bactériologie-Virologie
Mme Aminata MAIGA	Bactériologie Virologie
Mme Djeneba Bocar FOFANA	Bactériologie Virologie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie embryologie et cytogénétique
Mr Bréhima DIAKITE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Yaya KASSOGUE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Bourama COULIBALY	Anatomie pathologique
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biologie Médicale/Biochimie
Mr Mamadou BA	Parasitologie Entomologie

Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
Mr Oumar SAMASSEKOU	Génétique/Génomique
Mr Nouhoum SACKO	Hématologie/Oncologie Cancérologie
Mme Mariam TRAORE	Pharmacologie
Mr Saidou BALAM	Immunologie
Mme Arhamatoulaye MAIGA	Biochimie

ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Hama Abdoulaye DIALLO	Immunologie
Mr Harouna BAMBBA	Anatomie Pathologie
Mr Aboubacar Alassane OUMAR	Pharmacologie
Mr Moussa KEITA	Entomologie Parasitologie
Mr Djakaridja TRAORE	Hématologie
Mr Yacouba FOFANA	Hématologie
Mr Diakalia Siaka BERTHE	Hématologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

6. PROFESSEURS

Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr. Moussa T. DIARRA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Mamady KANE	Radiologie

Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr. Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mme SIDIBE Assa TRORE	Endocrinologie-Diabetologie

1. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Ilo Bella DIALL	Cardiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépto Gastro-Entérologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie

Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie Chef de DER
Bah KEITA	Pnemo-Physiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophtalmologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiodiagnostic imagerie médicale

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Salia COULIBALY	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Koniba DIABATE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Adama DIAKITE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Aphou Sallé KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mamadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Alassane KOUMARE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne

Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme Djenebou TRAORE	Médecine Interne
Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie
Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
Mr Seydou SY	Néphrologie
Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
Mr Massama KONATE	Cardiologie
Mr Ibrahima SANGARE	Cardiologie
Mr Youssouf CAMARA	Cardiologie
Mr Samba SIDIBE	Cardiologie
Mr Asmaou KEITA	Cardiologie
Mr Mamadou TOURE	Cardiologie
Mme Coumba Adiaratou THIAM	Cardiologie
Mr Mamadou DIAKITE	Cardiologie
Mr Bourama Dembélé	Cardiologie
Mr Boubacar Sonfo	Cardiologie
Mme Mariam Sako	Cardiologie
Mr Hourouma SOW	Hepato-Gastro-enterologie
Mme Kadiatou DOUMBIA	Hepato-Gastro-enterologie
Mme Sanra Déborah SANOGO	Hepato-Gastro-enterologie
Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Yacouba CISSOKO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Garan DABO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Mamadou A. CISSE	Médecine d'Urgence
Mr Seydou HASSANE	Neurologie

Mr Guida LANDOURE	Neurologie
Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie- Neurophysiologie
Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
Mr Siritio BERTHE	Dermatologie
Mme N'Diaye Hawa THIAM	Dermatologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
Mme Djeneba KONATE	Pédiatrie
Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
Mme Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques
Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire

Mr Issa Souleymane GOITA

Médecine de la Famille/Communautaire

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Boubacari Ali TOURE

Hématologie Clinique

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Seydou DOUMBIA

Epidémiologie

Mr Hamadoun SANGHO

Santé Publique, Chef de D.E.R.

Mr Samba DIOP

Anthropologie Médicale Ethique en Sante

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO

Informatique Médicale

Mr Mamadou Souncalo TRAORE

Santé Publique

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

Mr Adama DIAWARA

Santé Publique

Mr Modibo DIARRA

Nutrition

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Hammadoun Aly SANGO

Santé Publique

Mr Ousmane LY

Santé Publique

Mr Ogobara KODIO

Santé Publique

Mr Oumar THIERO

Biostatistique/Bioinformatique

Mr Cheick Abou COLIBALY

Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Abdrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
Mr Abdrahamane COULIBALY	Anthropologie médicale
Mr. Modibo SANGARE	Pédagogie en Anglais adapté à la recherche biomédicale
Mr Mohamed Lamine TRAORE	Santé communautaire
Mr Housseini DOLO	Epidémiologie
Mr. Souleymane Sékou DIARRA	Epidémiologie
Mr Yaya dit Sadio SARRO	Epidémiologie
Mr Moctar TOUNKARA	Epidémiologie
Mr Nouhoum TELLY	Epidémiologie
Mr Bassirou DIARRA	Recherche Opérationnel
Mme Fatoumata KONATE	Nutrition Diéretique
Mr Bakary DIARRA	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie
Mr Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mr Alou DIARRA	Cardiologie
Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
Mme Assétou FOFANA	Maladies infectieuses

Mr Abdoulaye KALLE	Gastroentérologie
Mr Amsalah NIANG	Odonto-Préventive et sociale
Mr Mamadou KAREMBE	Neurologie
Mme Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
Mr Alassane PEROU	Radiologie
Mr Oumar WANE	Chirurgie dentaire

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Lamine GAYE	Physiologie
-----------------	-------------

DEDICACES

A **Dieu**, Le Clément, Le Tout Puissant, Le Tout Miséricordieux pour l'accompagnement et la santé dont nous avons bénéficié au cours de ce travail.

A mon très cher père : Mr CHEICKNA DIARRA

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et, je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde la santé, le bonheur et te protège du mal.

A ma très chère mère : KADIATOU SIMBARA

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A ma chère grande mère maternel : FANTA DIALLO

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mon grand père paternel : Feu Fousseyni DIARRA

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mon très cher époux : ALASSANE DEMBELE

Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué et ta tendresse, pour donner du goût et du sens à notre vie de famille. En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A mes très chers frères et sœurs : Fatouma Diarra, Assan Diarra, Sekou Diarra Aboubacar Diarra, Fousseyni Diarra, Daouda Diarra, Koni Diarra

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.

A ma grande famille : je cite en particulier Aminata Simbara, mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous procure une longue vie.

A mes beaux parents: Yenibe Dembele, Aichata Goita, Ousmane Dao, Mah ,Djeneba dit Obah et leurs enfants.

Merci de m'avoir accueilli parmi vous. Puisse ce travail témoigne de ma profonde affection et de ma sincère estime.

A MON AMIE, Mme Toure Sarata MAIGA,

Ma sœur, ce travail est le tien, je n'oublierai jamais les moments difficiles qu'on a franchis ensemble, pendant lesquels tes qualités sont ressorties. Je ne saurais oublier les luttes farouches que nous avons menées nuit et jour pour notre réussite. Les mots me manquent aujourd'hui pour t'apprécier à ta juste valeur.

A la mémoire de notre cher maître Professeur OGOBARA DOUMBO

La vie est éphémère, mais le souvenir d'un être cher reste. Tu étais un modèle, un brio inlassable pour la réussite des étudiants. Une référence qui donne des frissons lorsqu'elle est citée. Que ton âme repose en paix.

Au Dr Issiaka SAGARA et sa famille

Toute ma reconnaissance et mes vifs remerciements.

Au Dr Mahamadoun Hamady Assadou MAIGA

Cette thèse a été facilitée par votre appui technique et bienveillance. En dehors du travail votre humanisme fait de vous un modèle. Cher grand frère, je vous remercie pour tout.

Aux :

Dr Hamma Maiga, Dr MamadyKONE, Dr Kourane SISSOKO, Dr Sibiri SISSOKO, Dr Agnes, Dr ziguime, Dr Bourama Sidibe, Dr Mohamed Lamine MAIGA, Dr Mamadou KAYA , Dr Seydou Traore, merci pour la formation reçue, pour vos conseils et votre disponibilité. Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

A tous les **internes** du **MRTC / DEAP**, mes remerciements et mes encouragements. A la population de **Bancoumana, Samako, koursale, Djiguidala** et **kole**, merci pour votre collaboration. A toutes les personnes qui ont contribué à ce travail de loin ou de près.

A toute l'équipe du laboratoire CAP-LAB de Bacoumana

Syntri SANOGO, Moussa KANOUTE, Aichata Djoba DOUMBIA, Bourama SAMAKE, Drissa DEMBELE, Ali TOGORA, Modibo TRAORE, Adama WATTARA, Korotoumou GOITA.

A nos guides de Bancoumana

Modibo DIABATE, Seydou CAMARA, Mamary, Makan Diabaté, et nos cuisinière Mamou CAMARA et Bintou KANSAYE.

A tout le personnel du centre de santé de Bacoumana.

Merci pour vos bons conseils et encouragements dans la réalisation de ce travail. Que Dieu vous récompense.

A mon groupe d'exercice de la FMOS, Dr Ousmane SIDIBE, Dr Astan Bassa DIARRA, Dr Abdoulaye Diarra, Dr Sarata MAIGA, Dr Yacouba LIMAN, Dr Mariam DIARRA, Dr Rosali DIALLO, Dr Fadama WALLETE, Dr Aiche DIALLO, Merci pour vos encouragements et vos conseils.

A toute la 7^{ème} promotion du Numerus clausus

A tous les enseignants de la F.M.O.S.

A tous les étudiants de la F.M.O.S.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et Président du jury

Professeur Amagana DOLO

- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH
- ❖ Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)
- ❖ Pharmacien chercheur à la FAPH.

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre rigueur scientifique et la clarté de vos cours de Parasitologie-Mycologie à la FAPH nous ont toujours fasciné et font de vous un homme respecté et admiré par vos étudiants que nous sommes.

Recevez ici nos sincères remerciements et notre plus grand respect.

A notre Maître et Directeur de thèse.

Professeur Mahamadou Ali THERA

- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie, DEAP/FMOS,
- ❖ Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project),
- ❖ Chef, de l'Unité de Développement Clinique du Vaccin Antipaludique au Mali (MVDU).
- ❖ Recteur de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako.

Permettez-nous de vous remercier cher Maître de la confiance que vous nous avez faite en acceptant de nous proposer ce travail.

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales.

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique.

Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements. Soyez rassurés de notre entière disponibilité.

A notre Maitre et Co-directeur de thèse.

Docteur Issaka SAGARA

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

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

A notre Maitre et juge.

Docteur Mahamadoun Hamady Assadou Maiga

- ❖ Médecin Epidémiologiste au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH,
- ❖ Coordinateur clinique du LMIV de Bancoumana

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été impressionnés par votre qualité scientifique, votre disponibilité et la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

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

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

TABLE DES MATIERES

ENSEIGNANTS EN MISSION	18
TABLE DES MATIERES	23
LISTE DES TABLEAUX.....	26
LISTE DES FIGURES	27
1 INTRODUCTION ET JUSTIFICATION	33
2 QUESTION ET HYPOTHÈSE DE RECHERCHE	34
2.1 QUESTION DE RECHERCHE :	34
2.2 HYPOTHESE DE RECHERCHE	35
3 OBJECTIFS.....	35
3.1 OBJECTIF GENERAL :	35
3.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES :	35
4 PRÉCIS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE:	37
4.1 PRECIS.....	37
4.2 GENERALITES SUR LE PALUDISME ET LES VACCINS BLOQUANT LA TRANSMISSION	37
4.2.1 Généralités sur le paludisme.....	37
FIGURE I : CYCLE DE VIE DU <i>PLASMODIUM FALCIPARUM</i>, (FIGURE MODIFIÉE DE (BOUSEMA & DRAKELEY 2011B) (10)	39
4.3 RAPPELS SUR LE CONCEPT DE VACCINS BLOQUANT LA TRANSMISSION.....	39
4.4 RAPPELS SUR LES CANDIDATS VACCINS, OBJETS DE NOTRE ETUDE	40
4.4.1 Pfs25	40
4.4.2 Pfs230.....	41
4.4.3 EPA	42
4.4.4 La combinaison de Pfs25/EPA/Alhydrogel et Pfs230/EPA/Alhydrogel	42
4.5 RAPPELS SUR LES PRODUITS COMPARATEURS.....	42
4.5.1 Vaccin TWINRIX® (Hépatite A & Hépatite B [Recombinant])	42
4.5.2 Menactra® (Vaccin Meningococcal)	43
4.5.3 Sérum Salé isotonique	43
4.6 RAPPEL SUR LES PHASES DE DEVELOPPEMENT DES VACCINS	44
5 METHODOLOGIE.....	47
5.1 CADRE D'ETUDE	47
5.2 TYPE D'ETUDE.....	48
5.3 PERIODE D'ETUDE	48
5.4 POPULATION D'ETUDE.....	48

5.5	CONCEPTION DE L'ETUDE.....	48
GROUPE 2: PFS230D1M-EPA/ALHYDROGEL®		49
5.6	TAILLE DE L'ECHANTILLON ET TECHNIQUE D'ECHANTILLONNAGE	49
5.7	LA RANDOMISATION.....	50
5.8	LES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION	50
LES CRITERES D'INCLUSION		50
LES CRITERES DE NON INCLUSION.....		51
5.9	DEROULEMENT, PROCEDURES ET VARIABLES MESUREES.....	53
5.9.1	Le dépistage.....	53
5.9.2	L'enrôlement.....	55
5.9.3	Evaluations cliniques et biologiques	55
5.9.4	Administration des vaccins et suivi des participants.....	57
5.10	CRITERES DE JUGEMENT	60
5.10.1	Critère Principal	60
5.10.2	Critères secondaires.....	60
5.10.3	Critères d'arrêt de l'étude.....	61
5.11	EVALUATION DE LA TOLERANCE.....	62
TABLEAU II : GRADE DE TOXICITÉ DES SIGNES VITAUX.....		64
TABLEAU III : GRADE DE TOXICITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SYSTÉMIQUES		65
TABLEAU IV : GRADE DE TOXICITÉ DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES DE LABORATOIRE.....		66
DEFINITIVEMENT LIEE		67
PROBABLEMENT LIEE.....		67
PEUT ETRE LIEE		67
RELATION PEU PROBABLE		67
NON LIEE		67
5.12	COLLECTE, TRAITEMENT ET ANALYSE DES DONNEES	67
5.13	ASPECTS REGLEMENTAIRES PAR RAPPORT A LA GESTION ET L'UTILISATION DES DONNEES DE RECHERCHE SUR L'HOMME	68
5.13.1	Utilisation attendue :	68
5.13.2	Stockage des données	68
5.13.3	Traçabilité:.....	68
5.13.4	Disposition à la fin de l'étude:	68
5.14	ÉVALUATION DE LA SECURITE.....	68
5.15	SUIVI DE LA TOLERANCE.....	69

5.15.1	Revue de la tolérance et Plan de Communication	69
5.15.2	Moniteur Médical du Sponsor	69
5.15.3	Monitor Independent de la tolérance (ISM) au Mali.....	69
5.15.4	Comité de Suivi de la Tolérance (DSMB)	70
5.16	MONITORAGE DE L'ETUDE.....	70
5.17	CONSIDERATIONS ÉTHIQUES.....	71
6	RESULTATS	74
6.1	LA POPULATION D'ETUDE.....	74
6.2	LA TOLERANCE	76
6.2.1	TOLERANCE DES FAIBLES DOSES DE VACCINS EN ADMINISTRATION SEULE ET EN CO-ADMINISTRATION	76
6.2.2	TOLERANCE DES FORTES DOSES DE VACCINS EN ADMINISTRATION SEULE ET EN CO-ADMINISTRATION	87
6.3	L'IMMUNOGENICITE.....	102
6.3.1	Immunogénicté de la cohorte pilote de 25 volontaires.....	102
6.3.2	Immunogénicté de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle des anticorps induits (SMFA) sur la cohorte de 200 participants exposés au paludisme.	103
	PFS25 PFS230.....	108
7	DISCUSSION.....	113
8	CONCLUSION ET RECOMMANDATION.....	117
8.1	CONCLUSION	117
8.2	RECOMMANDATION.....	117
9	ANNEXES.....	117
9.1	FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE	117
9.2	FORMULAIRE DE REPORT DE CAS (FREC).....	117
9.3	LETTRE D'APPROBATION DU COMITE ETHIQUE FMPOS.	117
10	RESUMES	118
	REFERENCES.....	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Grade de toxicité de la réactogénicité locale.....	62
Tableau II : Grade de toxicité des signes vitaux	64
Tableau III : Grade de toxicité des événements indésirables systémiques.....	65
Tableau IV : Grade de toxicité des événements indésirables de laboratoire.....	66
Tableau V : Caractéristiques générales de la population d'étude.	75
Tableau VI : Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi de la cohorte 1 et 2 de 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des bras de vaccins. .	76
Tableau VII: Fréquence n(%) des évènements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi de la cohorte 1 et 2 de 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des bras de vaccins.	78
Tableau VIII: Fréquences n(%) des évènements indésirables enregistrés selon le caractère sollicité ou non au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 selon des bras de vaccins.	79
Tableau IX: Fréquence (n) des évènements indésirables sollicités de J0 à J14 après chaque vaccination enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des différents bras de vaccins.....	81
Tableau X:Fréquence n(%) des différentes catégories d'évènements indésirables systémiques, locaux et biologiques en fonction des différents bras de vaccins enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.....	82
Tableau XI: Fréquencesn(%) des grades de sévérité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires en fonction des bras de vaccins.....	83
Tableau XII: Fréquences n(%) des relations de causalité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires en fonction des bras de vaccins.....	85
Tableau XIII :Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin	87
Tableau XIV: Fréquence n(%) des différentes catégories d'évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des différents bras de vaccins	92
Tableau XV:Fréquence des évènements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de J0 à J14 après chaque vaccination en fonction des différents bras de vaccin.	93
Tableau XVI: Fréquence des évènements indésirables sollicitésenregistrés au cours du suivi des 200 volontaires en fonction des différents bras de vaccin.....	94
Tableau XVII: Fréquence des évènements indésirables enregistrés selon le caractère sollicité ou non au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin.....	97
Tableau XVIII: Fréquence des grades de sévérité des EIs en fonction des différents bras de vaccin.....	99
Tableau XIX: Fréquence des grades des relations de causalité des EIs en fonction des différents bras de vaccin.	100

Tableau XX: Présentation des anticorps du vaccin expérimental Pfs230 et du vaccin Comparateur avec la proportion de séroconversion et leurs caractéristiques de dispersion.	109
Tableau XXI: Présentation des anticorps du vaccin expérimental Pfs25 et du vaccin Comparateur avec la proportion de séroconversion et leurs caractéristiques de dispersion	110

LISTE DES FIGURES

Figure I : Cycle de vie du <i>Plasmodium falciparum</i> , (Figure modifiée de (Bousema&Drakeley 2011b) (10).....	Erreur ! Signet non défini.
Figure II :Alignements des Protéines du recombinant Pfs25M et Pfs230D1M avec leur protéine native respective	Erreur ! Signet non défini.
Figure III : Carte montrant le site d'étude, Bancoumana au Mali (Source : Institut Géographique du Mali ; IGM).	Erreur ! Signet non défini.
Figure IV: Fréquence des évènements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires.	Erreur ! Signet non défini.
Figure V: Fréquence des évènements indésirables sollicités et non sollicités enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VI: Fréquence des grades sévérité des évènements indésirables enregistrée au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VII:Fréquence des relations de causalité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure VIII: Fréquence des évènements indésirables systémiques enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017.	Erreur ! Signet non défini.
Figure IX: Fréquence des évènements indésirables locaux enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure X: Fréquence des EIs selon le caractère sollicité ou non sur la cohorte de 200 participants	Erreur ! Signet non défini.
Figure XI: Fréquence de sévérité des EIsenregistrée au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017.	Erreur ! Signet non défini.
Figure XII: Fréquence des relations de causalité des évènements indésirables sur la cohorte de 200 participants.	Erreur ! Signet non défini.
Figure XIII: Réponse en anticorps spécifiques des participants de la cohorte 1 et 2 (faible dose de Pfs25M, Pfs230D1M, and Pfs25M + Pfs230D1M)	Erreur ! Signet non défini.
Figure XIV: Production d'anticorps de Pfs230 et Pfs25 + Pfs230.	Erreur ! Signet non défini.
Figure XV: Production d'anticorps de Pfs25 et Pfs25 + Pfs230.	Erreur ! Signet non défini.
Figure XVI: Immunogenicité de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle (SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 2 semaines après la troisième vaccination	Erreur ! Signet non défini.
Figure XVII: Immunogenicité de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle (SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 2 semaines après la quatrième vaccination	Erreur ! Signet non défini.

Figure XVIII: Immunogenicité et activité fonctionnelle de Pfs230 et du comparateur (ELISA, SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 10 semaines après la quatrième vaccination..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure XIX: Séroconversion et séropositivité à Pfs25 et Pfs230 à l'ELISA après les vaccinations **Erreur ! Signet non défini.**

Figure XX: Relation entre blocage de la transmission et Activité de réduction de la transmission. **Erreur ! Signet non défini.**

LISTE DES ABREVIATIONS

AE	Adverse Event/ Adverse Experience A déterminer
ALT	Alanine aminotransférase
ANC	Absolute Neutrophil count
ARN	Acide ribonucléique
β-hCG	Choriogonadotropine β humain/ beta human chorionic gonadotropin
CBC	Numération formule sanguine/complete blood count
CFR	Code de régulation fédérale/Code of Federal Regulations
cGMP	Actuel manuel de bonnes pratiques de fabrication/current Good Manufacturing Practices
CIR	Center for Immunization Research (Johns Hopkins University)
CRF	Cahier d'observation/case report form
CRP	Protéine C-reactive/C-reactive protein
CRIMSON	Clinical Research Information Management System of the NIAID Bureau de la tolérance clinique/Clinical Safety Officer
DHHS	Department of Health Et Human Services Gorgement direct sur peau/direct skin feeds
DMFA	Essais de gorgement direct sur membrane/direct membrane feeding assays
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EH	Case expérimentale/experimental hut
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ELISPOT	enzyme-linked immunosorbent spot assay Faculté de Médecine de Pharmacie et d'OdontoStomatologie
FVR	Fièvre de la vallée de Rift
FWA	Federal Wide Assurance
GCP	Bonne pratiques cliniques /Good Clinical Practice

cGMP	Bonne Pratiques de Fabrication actuelle/current Good Manufacturing Practices Antigène de surface de l'Hépatite/hepatitis B surface antigen
HCV	Virus de l'Hépatite C/hepatitis C virus
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine/human immunodeficiency virus
IB	Brochure de l'investigateur/Investigator's Brochure International Conference on Harmonization
ICF	Informed Consent Form
IM	Intramusculaire/intramuscular
IND	Nouveau produit en investigation/Investigational New Drug
IRB	Comité institutionnel de revue/Institutional Review Board
ISM	Moniteur indépendant pour la tolérance/independent safety monitor
J	Jour
LMIV	Laboratory of Malaria Immunology Et Vaccinology (of NIAID) Malaria Research Et Training Center (Mali)
n	Nombre (se référé aux volontaires ou participants)/number (typically refers to subjects or participants)
NFS	Numération Formule Sanguine National Institute of Allergy Et Infectious Diseases, NIH
NIH	National Institutes of Health Apparition de Nouvelle Maladie Chronique /new onset chronic illness
OCRPRO	Office of Clinical Research Policy Et Regulatory Operations
OHRP	Office for Human Research Protections
OHSR	Office of Human Subjects Research Office of Security Council
Pfs25/Pfs230	Surface antigen of zygotes Et ookinetes in the mosquito stage of <i>Plasmodium falciparum</i>
PI	Investigateur Principal
RNA	Acide ribonucléique/ribonucleic acid
SAE	Évènement indésirable sérieux/serious adverse event/experience adverse sérieuse/serious adverse experience Déviation standard/standard deviation
SERF	Safety Expedited Report Form
SRCP	Revue de Sécurité et Plan de Communication Seasonal Malaria Chemoprevention
SMFA	Essai de gorgement par membrane standard/standard membrane feeding assay

SOP	Procédures Opératoires Standardisées /Standard Operating Procédures
TBA	Essai de blocage de la transmission/transmission blocking assay
TBV	Vaccin bloquant la transmission/transmission blocking vaccine Problème non anticipé/unanticipated problem
USTTB	Université des Sciences, Techniques & Technologies de Bamako /University of Sciences, Techniques & Technologies of Bamako
WBC	Globules blancs/white blood cell
WHO	Organisation Mondiale de la santé/World Health Organization Wilcoxon Mann Whitney
WRAIR	Walter Reed Army Institute of Research

**Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel
et Pfs25M-EPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à
Plasmodium Falciparum chez les adultes à Bancoumana, MALI**

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION ET JUSTIFICATION

Le Paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à un hématozoaire du genre *Plasmodium* ; transmis à l'homme par la piqure infectante d'un moustique femelle du genre *Anophèles*(1).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à plus de 3 milliards le nombre de personnes qui sont encore exposées au risque de paludisme dans le monde réparties dans 97 pays, territoires et zones en 2015, et à 216 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde en 2016. La même année, 445 000 décès sont enregistrés selon l'organisation. La plus part de ces décès surviennent en Afrique au sud du Sahara (2). La morbidité et la mortalité liées au paludisme a aussi un coût direct et indirect sur le développement économique des pays endémiques(3). Dans le monde, 2,5 milliards de dollars ont été injectés dans la lutte contre la maladie en 2015(4)

En 2017, au Mali, sur l'ensemble du territoire national 2.097.797 cas de paludisme confirmés ont été enregistrés avec 1.424.223 (67,9%) cas simples et 673.574 (32,1%) cas graves, (5).

La lutte actuelle contre le paludisme est axée sur l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides, la chimio- prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les moins de 5 ans, le traitement préventif intermittent (TPI) chez les femmes enceintes, la prise en charge correcte des cas de paludisme maladie après confirmation biologique et la lutte anti vectorielle. Bien que ces mesures ont globalement aboutit à une réduction du nombre de décès par rapport aux données dans les années 2000, le paludisme demeure toujours un problème de santé publique(6).

En mai 2015, l'OMS a élaboré une stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme pour la période 2016-2030. A travers cette Stratégie, les États Membres de l'OMS se sont fortement engagés dans la vision d'un monde sans paludisme et fixé une nouvelle cible ambitieuse consistant à réduire la charge mondiale du paludisme de 90 % d'ici à 2030. Dans cette nouvelle stratégie, la place des vaccins bloquant la transmission (TBV) devrait être importante.

Une des difficultés dans la lutte contre le paludisme réside dans le fait que la transmission continue du parasite, fait que nombre de personnes sont infectés par le parasites du paludisme restent asymptomatiques ou ne sont pas diagnostiqués et sont donc invisibles pour le système de

santé. De plus, dans certains contextes, une proportion importante d'individus présentent une parasitémie dont la densité est si faible qu'elle ne peut être détectée avec les outils actuels de diagnostic de routine. Ces volontaires contribuent involontairement au cycle de transmission du paludisme(6). Un vaccin pouvant interrompre cette transmission sera donc un outil valable dans la lutte et l'éradication de cette maladie. Le candidat vaccin, antipaludique le plus avancé en développement clinique, est la RTS,S, qui se trouve être un vaccin partiellement protecteur, en plus du fait que la durée de la protection qu'il confère est en deçà de l'optimale, il apparaît comme un vaccin qui limite les cas cliniques mais ne prévient pas l'infection(7).

Les vaccins bloquant la transmission du paludisme (TBV) visent à induire chez l'hôte humain des anticorps anti sporogoniques. Ces anticorps seront repris lors du repas sanguin et bloqueront le développement du parasite chez le moustique arrêtant ainsi la transmission à un autre hôte humain(8).

L'argument pour tester ces vaccins à base de Pfs25- Pfs230 combinés est que cette stratégie pourrait améliorer l'efficacité du blocage de la transmission étant donné que, Pfs230 est exprimé tôt et Pfs25 est exprimé tard au cours du développement sexué du parasite. Cette différence temporelle dans l'expression pourrait avoir une double action. En plus, la combinaison pourrait diminuer la proportion des mauvais répondeurs comparée à une vaccination avec un seul antigène(9).

La plupart des TBVs sont des vaccins antigéniques recombinant sous forme de particules de bactérie ou de virus non infectieux, produites par les cellules de levure par génie génétique. Le Pfs25 et Pfs230 sont des recombinants et, ont pour cible le stade sexuel du parasite. Ils induisent une immunité qui inhibe l'exflagellation et la fertilisation des gamètes chez le moustique vecteur et le développement des zygotes et des ookinètes. Ce blocage dépend des anticorps de l'hôte absorbés par le moustique vecteur lors de son repas sanguin (8).

En collaboration avec the Laboratory of Malaria Immunology and Vaccinology(LMIV), nous avons testé dans un essai clinique randomisé et en double aveugle chacun des composants (Pfs25 et Pfs230) en administration seule et en co-administration chez les adultes maliens exposés au paludisme à Bancoumana au Mali.

2 Question et hypothèse de recherche

2.1 Question de recherche :

Les candidats vaccins antipaludiques Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®] et Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel sont-ils tolérés et immunogéniques chez les adultes exposés au paludisme à Bancoumana ?

2.2 Hypothèse de recherche

Les candidats vaccins antipaludiques Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®] et Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel sont tolérés et immunogéniques chez les adultes exposés au paludisme à Bancoumana.

3 OBJECTIFS

3.1 OBJECTIF GENERAL :

Evaluer l'innocuité, réactogénicité et l'immunogénicité de Pfs25M-EPA/Alhydrogel®, Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®, et aussi celle de l'administration simultanée de Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® chez les adultes exposés à Bancoumana et environnants, Mali.

3.2 Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence des événements indésirables locaux et systémiques enregistrés au cours du suivi des volontaires ;
- Déterminer la fréquence des grades de sévérité des événements indésirables enregistrés au cours du suivi des volontaires ;
- Déterminer la fréquence des relations de causalité des événements indésirables avec les produits de l'étude;
- Déterminer la réponse en anticorps aux protéines Pfs25 et Pfs230 telle que mesurée par ELISA chez les volontaires.
- Déterminer l'activité de blocage et de réduction de la transmission des anticorps induits.

GENERALITES

4 Précis et revue de la littérature:

4.1 Précis

Depuis des décennies, un vaccin antipaludique est vivement attendu comme une nouvelle arme dans la lutte contre le paludisme. Plusieurs essais ont été conduits à travers le monde aussi bien dans les pays non endémiques que ceux endémiques. Les candidats vaccins antipaludiques se distinguent aujourd'hui en trois classes principales: Les candidats vaccins de la phase pré-érythrocytaire, de la phase érythrocytaire (phase asexuée) et les candidats de la phase sexuée, appelés vaccins bloquant la transmission.

4.2 Généralités sur le paludisme et les vaccins bloquant la transmission

4.2.1 Généralités sur le paludisme

Le Paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à un hématozoaire du genre *Plasmodium* ; transmis à l'homme par la pique infectante d'un moustique femelle du genre *Anophèles*.

L'agent pathogène du paludisme est un hématozoaire de l'embranchement des *Apicomplexa*, de la classe de *Sporozoaire*, de l'ordre des *Hémosporidies*, de la famille de *Plasmodidae* et du genre *Plasmodium*. Ce genre compte plus d'une centaine d'espèces ; cependant, seules six espèces sont identifiées comme étant impliquées dans les pathologies humaines. Il s'agit du *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium knowlesi* (parasite habituel du singe macaque en Asie du Sud Est) et *Plasmodium cynomolgi* (espèce simienne qui peut accidentellement infecter l'homme). De ces six espèces, *Plasmodium Falciparum* est la plus virulente et la plus répandue. Elle est responsable de plus de 90% des formes cliniques potentiellement mortelles(1).

4.2.1.1 Cycle biologique du *Plasmodium Falciparum*:

Le cycle biologique des *Plasmodium* pathogènes pour l'homme exige deux hôtes : l'homme comme hôte intermédiaire chez qui, se succèdent des phases de réplication asexuée, et l'anophèle femelle comme hôte définitif chez lequel s'opère la reproduction sexuée.

4.2.1.1.1 Chez l'homme

Appelé développement schizogonique, la reproduction asexuée est subdivisée en 2 phases :

- **Une phase hépatique ou pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire :**

L'infestation naturelle de l'homme se fait par inoculation des sporozoïtes pendant la pique de l'anophèle. Après une trentaine de minutes, les sporozoïtes, véhiculés par le sang, parviennent au niveau du foie. Dans les hépatocytes, ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires qui, après quelques jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang.

- **Une phase érythrocytaire :**

Une fois les mérozoïtes libérés dans le sang, ils pénètrent dans les érythrocytes, subissent une maturation en trophozoïtes, puis en schizontes érythrocytaires et conduisent à la destruction des érythrocytes libérant 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ce cycle érythrocytaire se poursuit de façon synchrone à partir de ces nouveaux mérozoïtes. Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée ou gamétocytogénèse. Il en résulte la formation de gamétocytes mâles et femelles qui assureront la reproduction sexuée du parasite chez le moustique vecteur.

4.2.1.1.2 Chez l'anophèle femelle :

Les gamétocytes ingérés par le moustique lors de son repas sanguin chez un hôte intermédiaire se transforment en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre ou zygote qui évolue en une forme mobile, l'ookinète. Ce dernier quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en oocyste. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieure de cet oocyste, produisent des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Les sporozoïtes sont les formes infestantes, prêtes à être inoculées avec la salive du moustique lors d'un prochain repas sanguin sur un volontaire humain.

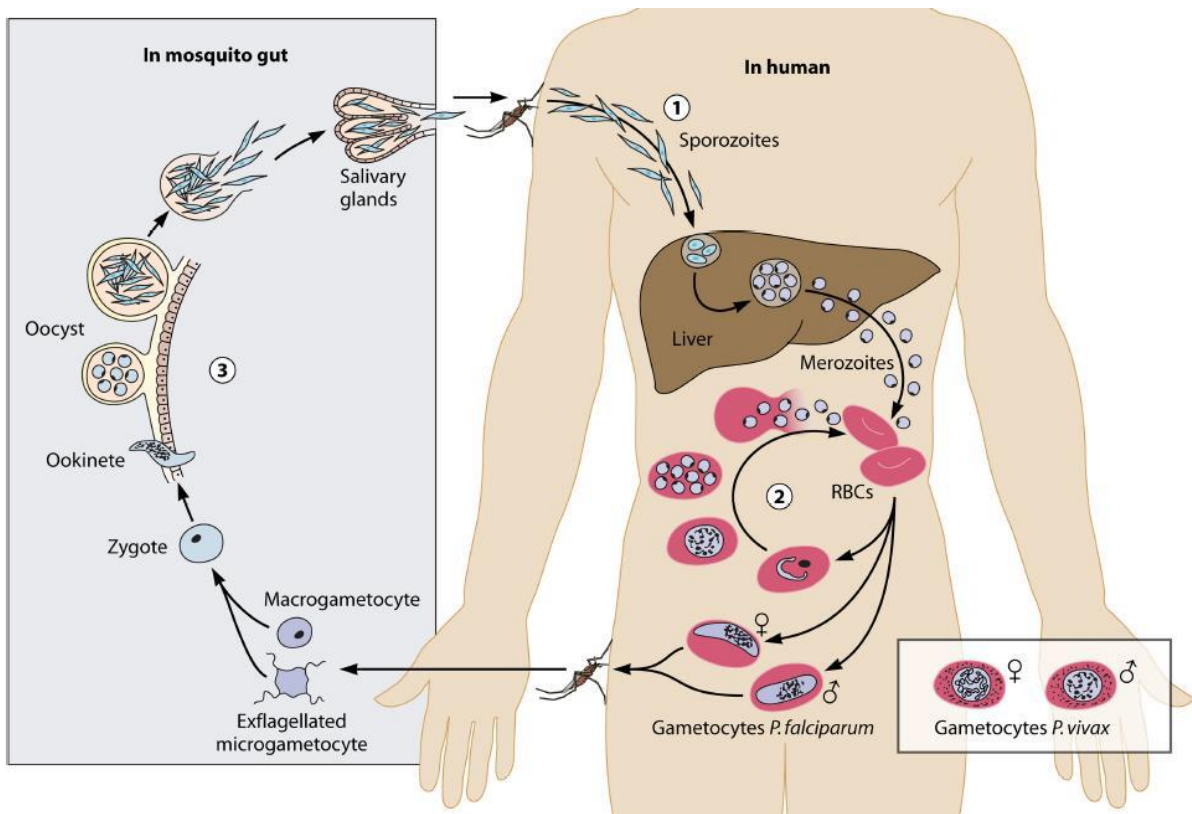


Figure I : Cycle de vie du *Plasmodium Falciparum*, (Figure modifiée de (Bousema & Drakeley 2011b) (10)

4.3 Rappels sur le concept de vaccins bloquant la transmission

Durant cette dernière décade, des avancées significatives dans la lutte contre le paludisme ont été réalisées avec des interventions telles que les moustiquaires, les pulvérisations résiduelles, les médicaments antipaludiques à base de combinaison thérapeutique à base d'artémisine et l'implémentation systématique d'outils de diagnostic (TDR). Cependant même si ces efforts pour contrôler et éliminer le paludisme dans certains contextes continuent, de nouveaux outils restent indispensable afin d'atteindre l'objectif à long terme d'éradication de la maladie, objectif visé par la communauté internationale. La clé de cette éradication serait de parvenir à briser le cycle de transmission du parasite du paludisme entre les hôtes intermédiaires et définitifs (humains et les moustiques). L'idée de vaccin avec la capacité d'empêcher la transmission du parasite qui cause le paludisme est ainsi née et prétends être l'outil critique pour atteindre l'objectif à long terme de l'éradication de la maladie. Il existe deux types de vaccins bloquant la transmission. Un type de vaccin qui interrompt la transmission des humains infectés aux moustiques et, qui est appelé vaccin de la forme sexuelle ou sporogonique. L'autre type interrompt la transmission du moustique à l'homme et est appelé vaccin pré-érythrocytaire(11).

Dans notre étude, nous avons testé des vaccins bloquant la transmission du moustique à l'homme bien que c'est l'homme qui soit vacciné. Le principe repose sur le fait que ces vaccins bloquant

la transmission (VBT) visent à induire chez l'hôte humain des anticorps qui seront pris avec le repas sanguin et bloquant le développement du parasite chez le moustique, ce qui va interrompre la transmission à un autre hôte humain. Les vaccins de ce type actuellement en étude sont Pfs25/Pvs25, Pfs28/Pvs28, Pfs48/45 et Pfs230(11).

4.4 Rappels sur les candidats vaccins, objets de notre étude

4.4.1 Pfs25

Pfs25M est une forme recombinante de Pfs25 (Lys23 -Thr193) produite dans *Pichiapastoris*. Le Pfs25 naïf ne contient pas de résidus glycosylés N-liés, les 3 sites potentiels de glycosylation N-liés (résidus d'asparagine, N) ont été remplacés par des résidus de (glutamine Q) au cours de la synthèse de gènes synthétiques pour éviter la lycosylation N-liée par la cellule hôte de Pichia.

Le Pfs25M-EPA/Alhydrogel® a été manufacturé à Walter Reed Bioproduction en accord avec les cGMP en Juillet 2014. Chaque flacon contient 78 µg/mL de Pfs25M conjugué, 78 µg/mL d'EPA conjugué et 1600 µg/mL d'Alhydrogel® dans un volume de 0.8 mL. Sur le flacon est mentionné sur l'étiquette: 78 µg/mL de Pfs25M Conjugué dans l'Alhydrogel®.

Les lots de Pfs25M et EPA, tous deux manufacturés à Walter Reed Bioproduction (Silver Spring, Maryland) en accord avec les cGMP, ont été utilisés pour fabriquer le conjugué. Pfs25M est un Pfs25 recombiné exprimé dans *Pichia* avec une masse moléculaire de 18,713 Daltons. L'EPA est une protéine recombinée exprimée par *E. coli*, d'une masse moléculaire de 66,975 Daltons. Le Pfs25M-EPA conjugué est produit par réaction entre Pfs25M thiolaté et l'EPA male imide activé, suivi d'une purification utilisant la chromatographie par exclusion de taille. Le Pfs25M-EPA conjugué a été fabriqué à Walter Reed Bioproduction en accord avec les cGMP en Août 2013.

L'Alhydrogel® (Frederikssund, Denmark) est un gel d'hydroxide d'aluminium, qui a été intensivement utilisé comme adjuvant avec les vaccins humains autorisés. L'Alhydrogel® est fourni comme un produit stérile dans l'eau sans conservateurs.

Le vaccin Pfs25M-EPA/Alhydrogel® est présenté et fourni comme un flacon à usage unique, avec un volume de 0,2-mL administré pour délivrer 16 µg Pfs25M conjugué, 16 µg d'EPA conjugué et 320 µg Alhydrogel®.

Un volume de 0,6-mL est administré pour délivrer 47 µg de Pfs25M conjugué, 47 µg d'EPA conjugué, et 960 µg d'Alhydrogel®. Le vaccin peut être aspiré dans la seringue jusqu'à cinq

heures avant l'administration et sera mélangé à la main avant l'injection pour assurer la remise en suspension.

4.4.2 Pfs230

Pfs230D1M est un sous-domaine recombinant 1 (S542-G736) du Pfs230 natif, avec des molécules de poids de 21 854 Dalton, produit dans *P. pastoris*. Comme le Pfs230 natif n'est pas glycosylé, le résidu potentiel de glycosylation N-lié (N585) a été remplacé par un résidu de glutamine lors de la synthèse de gènes synthétiques pour éviter la glycosylation liée à cellule hôte de *Pichia*.

Les lots de Pfs230D1M et EPA, tous deux manufacturés à Walter Reed Bioproduction (SilverSpring, Maryland) en accord avec les cGMP, ont été utilisés pour fabriquer le conjugué. Pfs230D1M est un recombiné des sous segments (S₅₄₂-G₇₃₆) de Pfs230 exprimé de *Pichia* avec une masse moléculaire de 21,854 Daltons. L'EPA est une protéine recombinée exprimée par *E. coli* d'une masse moléculaire de 66,975 Daltons. Le Pfs230D1M-EPA conjugué est produit par réaction entre Pfs230D1M thiolaté et l'EPA maleimide activé, suivi d'une purification utilisant la chromatographie par exclusion de taille. Le Pfs230D1M-EPA conjugué est fabriqué à Walter Reed Bioproduction en accord avec les cGMP en Août 2013.

Le vaccin Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel[®] a été formulé en accord avec les cGMP en Juillet 2014 et est présenté et fourni en flacons à usage unique. Un volume de 0,1-mL est administré pour délivrer 5 µg Pfs230D1M conjugué, 5 µg d'EPA conjugué et 160 µg Alhydrogel[®]. Un volume de 0,3-mL est administré pour délivrer 15 µg de Pfs230D1M conjugué, 15 µg d'EPA conjugué, et 480 µg d'Alhydrogel[®]. Un volume de 0,8-mL est administré pour délivrer 40 µg de Pfs230D1M conjugué, 40 µg d'EPA conjugué, et 1280 µg d'Alhydrogel[®]. Le vaccin peut être aspiré dans la seringue jusqu'à cinq heures avant l'administration et sera mélangé à la main avant l'injection pour assurer la remise en suspension.

Figure II : Alignements des Protéines du recombinant Pfs25M et Pfs230D1M avec leur protéine native respective

Figure 1A. Séquence d'acides aminés déduite de pleine longueur d'allèle de Pfs25 3D7 et les limites de Pfs25M recombinant. Isolats du Mali Onze autres, identifiés ci-dessous, sont identiques à l'allèle 3D7 (non représenté).

Figure 1B. Séquence d'acides aminés déduite de la Pfs230D1 3D7 et onze autres isolats du Mali, en plus de la séquence d'acides aminés de Pfs230D1M recombinante (en abrégé 230D1M). Les

acides aminés surlignés en jaune mutations ponctuelles représentent par rapport à l'allèle 3D7 y compris ceux muté N: Q pour éliminer les sites de N-glycosylation putatifs cie., NXS/T

4.4.3 EPA

Le rEPA est une forme recombinante d'une toxine mutante et détoxifiée, de l'exoProtein A (EPA), issue de *Pseudomonas aeruginosa* produit dans *E. coli*. La leucine 552 et l'acide glutamique 553 dans l'exotoxine A native (ETA) ont été remplacées par la valine ce qui inactive l'effet toxique de l'ETA (11).

4.4.4 La combinaison de Pfs25/EPA/Alhydrogel et Pfs230/EPA/Alhydrogel

Il n'y a aucune information connue de l'administration simultanée de Pfs25M-EPA/ Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA/ Alhydrogel® chez l'homme. C'est la première fois que l'essai clinique avec la combinaison des deux produits est conduit. Les études précliniques (souris, rats et primates non humains) n'ont pas rapporté des anomalies hématologiques ou métaboliques.

L'administration simultanée de Pfs25M et Pfs230D1M chez les rats a montré une incidence et sévérité similaire de réactions du site d'injection en comparaison avec Pfs25M et Pfs230D1M administrée seule. Ces résultats de la réactogénicité locale corrént avec une augmentation légère, passagère de la protéine C-réactive (CRP) qui était revenue à la normale en une semaine sans séquelles ou autres anomalies à l'examen physique ou de désordres des examens de laboratoire. Il n'y avait pas de signes additionnels de toxicité comme résultat de la vaccination après chaque dose.

En plus, les résultats préliminaires après deux vaccinations avec la dose la plus élevée, proposée chez l'homme de Pfs25M (47µg) et Pfs230D1M dose (40µg), chez les primates non humains n'ont pas montré de signes de toxicité, et ont mis en évidence une augmentation de l'immunogénicité à chaque dose de vaccin.

Au cours des études précliniques, Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®, ont montré qu'ils étaient immunogéniques à dose dépendante, et les antisérums induits par le vaccin avaient une forte activité induite de blocage de la transmission lors des essais de gorgements de moustiques.

4.5 Rappels sur les produits comparateurs

4.5.1 Vaccin TWINRIX® (Hépatite A & Hépatite B [Recombinant])

Le vaccin [recombinant], TWINRIX® (hépatite A et l'hépatiteB; GlaxoSmithKline) est un vaccin bivalent contenant les composants antigéniques utilisés dans la production d'HAVRIX® (vaccin

contre l'hépatite A; GlaxoSmithKline) et Engerix-B® (vaccin contre l'hépatite B[recombinant]; GlaxoSmithKline). Le TWINRIX® est une suspension stérile pour les administrations intramusculaires contenant les souches (HM175) inactivées contre le virus de l'hépatite A et l'antigène de surface non infectieux du virus de l'hépatite B (HBsAg). Le virus de l'hépatite A est propagé dans les cellules diploïdes humaines MRC-5 et inactivé avec du formol. L'Ag HBs purifié est obtenu par culture génétique de *Saccharomyces* des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae*, qui portent le gène de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B. La Préparation en vrac de chaque antigène est adsorbée séparément sur des sels d'aluminium puis mises en commun lors de la formulation. Une dose de 1ml de vaccin contient 720 unités ELISA de virus d'hépatite A inactivé et 20 mcg de protéine d'Ag HBs recombinant, 0,45mg d'aluminium sous la forme de phosphate d'aluminium et d'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, des acides aminés, du chlorure de sodium, du phosphate tamponné, du polysorbate 20 et de l'eau pour injection. Le vaccin est fabriqué par GlaxoSmithKline. Le TWINRIX® est approuvé par la FDA pour l'immunisation active contre l'hépatite A et l'infection par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B chez les adultes non enceintes de 18 ans et plus au dosage standard de 3 vaccinations administrées sur la base d'un calendrier de 0, 1, et 6 mois.

4.5.2 Menactra® (Vaccin Meningococcal)

Le Menactra® (Sanofi Pasteur) est un vaccin stérile, administré par voie intramusculaire qui contient les antigènes polysaccharidiques capsulaires des sérogroupes A, C, Y et W-135 de *Neisseria meningitidis* conjugués individuellement à la protéine d'anatoxine diphtérique. Aucun agent de conservation ou un adjuvant est ajouté au cours du processus de fabrication. Menactra® est approuvé par la FDA pour l'immunisation active pour prévenir la méningococcie invasive causée par les sérogroupes A, C, Y et W-135 de *Neisseria meningitidis* (mais ne protège pas contre le stéréotype B) pour une utilisation chez les personnes de 9 mois à 55 ans. Une dose unique (0,5 mL) est recommandée pour les personnes de 18 à 45 ans et en bonne santé qui sont à risque élevé d'infection à méningocoque (par exemple, les individus en zone d'épidémie ou les pays de forte endémicité comme le Mali).

4.5.3 Sérum Salé isotonique

Le sérum salé isotonique stérile (0,9%) est présenté en flacon unique et est fourni à partir du commerce aux USA et transporté au Mali à la température ambiante. Le sérum a été administré à la dose de 1mL par injection intramusculaire.

4.6 Rappel sur les phases de développement des vaccins

Avant d'être l'objet d'essai clinique, les nouveaux produits passent d'abord par des études précliniques sur les animaux, les tissus ou les cellules. C'est au cours de ces études que les doses minimales à tester chez l'homme sont déterminées. Avant de passer à l'homme, ces produits une fois scientifiquement testés en phase préclinique pour leur tolérance et toxicité font l'objet d'une demande d'autorisation auprès des agences de réglementation comme la FDA aux USA pour aller en essai clinique donc en évaluation chez l'homme. La phase clinique du développement du vaccin a pour objectif principal d'attester de la tolérance du nouveau produit en priorité. Du fait de la petite taille des phases I et II des essais cliniques, cette tolérance doit être déterminée à chacune des phases des essais cliniques même si cet objectif est plus intéressant pour la phase I. D'ailleurs, même après l'autorisation de mise sur le marché du produit un mécanisme de pharmacovigilance doit être mis en place.

La mise en évidence de cette tolérance passe par le recueil et l'analyse des événements indésirables et l'évaluation du niveau de toxicité biologique. Le tissu hématopoïétique et d'autres organes tels que le foie et le rein constituent les cibles potentielles. La mise en évidence d'une altération de ces tissus et organes se fait par la mesure des marqueurs biologiques spécifiques, sensibles et fiables.

Le foie constitue un centre de métabolisme des protéines, des lipides, des glucides et d'autres substances telles que les médicaments. Certains catabolites ou certains de ces produits peuvent avoir un effet toxique au niveau du foie. L'évidence biologique d'une altération de la fonction hépatique repose couramment sur la détermination de l'alanine amino transférase (ALAT) sérique (enzyme prédominante au niveau du foie). Le rein constitue un filtre qui sert de centre d'épuration du sang. Par la filtration glomérulaire, le rein débarrasse le sang de tous ses déchets métaboliques qui seront éliminés dans les urines. Certains déchets peuvent altérer la fonction rénale de par leur toxicité. La créatinine qui est un déchet métabolique de la créatine présente dans les muscles striés et constitue le marqueur biologique le plus stable dont la détermination permet de 'attester d'une altération de la fonction rénale. Le système hématopoïétique peut être aussi objet d'une altération de la par la présence de produits toxiques dans le milieu intérieur. La numération formule sanguine différenciée est une bonne mesure d'une atteinte de ce système.

Les essais cliniques chez l'homme sont habituellement classés en quatre phases :

Phase I ou phase précoce: Les essais cliniques de phase I constituent la première étape d'une étude chez l'homme. Les essais de phase I sont conçus pour évaluer l'innocuité, la tolérance et les effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit. Les participants sont

généralement des volontaires sains peu nombreux (<20 - 80). Les essais de phase I incluent une augmentation progressive des doses ou une étude de dosage, et la dose de départ à utiliser chez l'homme est déterminée en fonction des études faites chez l'animal. Étant donné que le produit utilisé dans un essai de phase I est peu connu, il est important que le protocole de l'essai clinique définisse les règles d'arrêt de façon prospective, notamment en cas de toxicité inacceptable.

Phase II ou phase intermédiaire: Les essais de phase II sont réalisés auprès d'une population de patients plus importante (100-300). Le design est axé sur la maladie et évalue l'efficacité clinique du produit ainsi que son profil de tolérance à court terme dans la population choisie. Les essais de phase II peuvent se définir comme des « essais pilotes de phase II » conçus pour évaluer l'efficacité préliminaire ou bien la dose-réponse ou la posologie, à titre d'exemple. Il permet le choix de dose minimale efficace chez l'homme, un choix de traitement parmi plusieurs disponibles, évalue la tolérance (fréquence des effets indésirables) et étudie la pharmacocinétique chez l'homme.

Phase III ou phase confirmative: L'objectif principal de l'essai de phase III est de démontrer l'efficacité et l'innocuité du nouveau produit dans une population de taille plus importante. Ces essais sont réalisés à grande échelle (ils peuvent inclure plusieurs centaines/milliers de patients) et visent à comparer le nouveau traitement aux traitements actuellement disponibles, à un placebo à l'absence de traitement. Les essais de phase III sont souvent désignés comme des essais « pivots » dans la mesure où ils permettent d'appuyer l'indication stipulée dans le dossier d'enregistrement.

Phase IV ou phase tardive: Les études de phase IV sont des études entreprises après la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché. Ils sont conçus pour détecter toute réaction indésirable rare ou à long terme ou toute interaction avec d'autres médicaments dans une population générale ou dans un groupe de population spécifique. Les essais de phase IV peuvent également inclure des « études pharmaco-économiques », une « évaluation de l'efficacité ou de l'efficience d'une pratique médicale de routine », etc. (12,13).

METHODOLOGIE

5 METHODOLOGIE

5.1 Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée à Bancoumana, un village du Mali hyper endémique au paludisme. Il est situé à 60 km au sud-ouest de Bamako et a une population d'environ 10.000 habitants. Le site est situé dans la zone soudanienne sud du Mali. Le climat est chaud avec des températures journalières variant entre 19°C et 40°C. Les précipitations annuelles variant entre 600 mm 1200 mm et surviennent de Juin à Octobre.



Figure III : Carte montrant le site d'étude, Bancoumana au Mali (Source : Institut Géographique du Mali ; IGM, 1985).

5.2 Type d'étude

Il s'agissait d'un essai clinique de phase 1, randomisé et en double aveugle, conçu pour évaluer la tolérance, de chacune des molécules Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA et en combinaison, conjuguées et formulées dans l'Alhydrogel®.

5.3 Période d'étude

L'étude s'est déroulée d'Avril 2015 à Mars 2017.

5.4 Population d'étude

La population d'étude était constituée par des adultes de 18 à 50 ans, volontaires et résidants dans le village de Bancoumana et ses environs.

5.5 Conception de l'étude

Un total de 225 volontaires, adultes ont été enrôlés dans l'étude pour recevoir à des doses croissantes soit Pfs25M-EPA/Alhydrogel®, Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®, ou simultanément Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®.

Ces 225 volontaires étaient repartis en trois cohortes comme suit :

Une cohorte 1 composé de 15 volontaires ayant reçu les faibles doses et le comparateur (A1 (Pfs25M, 16µg, (n=5)), B1 (Pfs230D1M, 15 µg, (n=5)) et D1 (Twinrix®), (n=5));

Une cohorte 2 de 10 volontaires recevant les vaccins en Co- administration (C1 (Pfs25M, 16µg + Pfs230D1M, 15 µg (n=5)) et le comparateur D2 (Twinrix® + solution saline normale (n=5)).

Ces deux cohortes ont été suivies d'Avril 2015 à Octobre 2015 pour évaluer la tolérance et enfin

Une cohorte 3 de 200 volontaires (A2 (Pfs25M, 47µg + solution saline normale), B2 (Pfs230D1M, 40 µg + solution saline normale), C2 (Pfs25M, 47µg + Pfs230D1M, 40 µg) et D3 (Twinrix® + solution saline normale) suivi pendant 2,5 ans de 2015 à 2017 pour tester l'efficacité et immunogénicité

Les groupes et les bras étaient constitués comme suit :

Groupe 1: Pfs25M-EPA/Alhydrogel®

- **Bras A1** (n=5), pour recevoir 16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® à J0, J28

- **Bras A2** (n=50), pour recevoir 47 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et le sérum salé isotonique à J0, J28, J168, J540

Groupe 2: Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®

- **Bras B1** (n=5), pour recevoir 15 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® à J0, J28
- **Bras B2** (n=50), pour recevoir 40 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® et le sérum salé isotonique à J0, J28, J168, J540

Groupe 3: Pfs230D1M-EPA/ Alhydrogel® ET Pfs25M-EPA/ Alhydrogel®

- **Bras C1** (n=5), pour recevoir 16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® ET 15 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® à J0, J28
- **Bras C2** (n=50), pour recevoir 47 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® ET 40 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® à J0, J28, J168, J540

Groupe 4: TWINRIX® (Hépatite A/Hépatite B) et le sérum salé isotonique; Menactra® (vaccin contre le méningocoque) et le sérum salé isotonique pour la Vaccination #4 seulement

- **Bras D1** (n=5), pour recevoir TWINRIX® à J0, J28
- **Bras D2** (n=5), pour recevoir TWINRIX® et le sérum salé isotonique à J0, J28
- **Bras D3** (n=50), pour recevoir TWINRIX® et le sérum salé isotonique à J0, J28, J168; pour recevoir le Menactra® et le sérum salé isotonique à J540.

L'enrôlement était échelonné pour chaque groupe pour plus de sécurité. Aucun volontaire n'a été enrôlé dans le groupe à administration simultanée qu'une fois que chaque dose individuelle de vaccin a été administrée et examinée pour la tolérance par le comité de suivi de la tolérance (Data and Safety Monitoring Bard (DSMB)). Les volontaires étaient suivis pendant une durée de 6 mois après la dernière vaccination. Les résultats de la tolérance ont été évalués sur la base des événements indésirables locaux et systémiques et biologiques ainsi que des événements indésirables graves (EIG).

5.6 Taille de l'échantillon et Technique d'échantillonnage

Le nombre de volontaires dans le bras1 de cinq volontaires est le nombre minimal suffisant pour tester la tolérance par bras. La vaccination d'un bras de 5 volontaires donne une probabilité d'au

moins 0,80 pour détecter un ou plusieurs événements indésirables sérieux ou graves, qui se produiront avec une probabilité de 0,275 ou plus par volontaire. Pour chaque niveau de dose qui a un Bras (n = 5), phase pilote, la vaccination de 55 volontaires donne une probabilité d'au moins 0,90 pour détecter un ou plusieurs effets indésirables sérieux ou graves qui se produisent avec une probabilité de 0,041 ou plus par volontaires. Si nous combinons tous les groupes traités, 165 volontaires, nous avons 95% de puissance pour détecter un ou plusieurs effets indésirables sérieux ou graves qui se produiront avec une probabilité de 0,018 ou plus par volontaire.

5.7 La randomisation

La randomisation des participants dans l'étude s'est faite comme suit:

- 1) Bras A1, B1, et D1 ont été enrôlés 1-1-1 avec la technique de randomisation par bloc et basée sur la période d'enrôlement/randomisation du participant;
- 2) Bras C1 et D2 ont été enrôlés 1-1 avec la technique de randomisation par blocet basée sur la période d'enrôlement/randomisation du participant;
- 3) Bras A2, B2, C2, et D3 ont été enrôlés avec la même technique de randomisation par blocet basée sur la période d'enrôlement/randomisation du participant.

Le pharmacien de l'étude disposait de la liste de randomisation pour attribuer le bras de vaccin séquentiellement en fonction de l'ordre d'enrôlement du participant.

5.8 Les critères d'inclusion et de non inclusion

Les critères d'inclusion

Un volontaire devrait répondre à tous les critères suivants pour participer à l'étude:

- Age ≥ 18 et ≤ 50 ans.
- Résidant connu de Bancoumana ou des environs.
- Disponible pendant la durée de l'étude.
- Fournir une pièce d'identité ou toute autre preuve pour calculer l'âge à la satisfaction du clinicien de l'étude qui fait le processus d'enrôlement.

- Bon état général de santé et sans histoire d'antécédent médical significatif.
- Volontaire pour que ses échantillons de sang soient gardés pour des futures recherches.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception fiable (définie comme suit) à partir de 21 Jours avant le Jour 0 de l'Etude à 3 mois après la dernière vaccination.
 - Une méthode contraceptive fiable inclue **une** des méthodes suivantes: délivrance de contraceptifs (parentérale) pharmacologiquement confirmée; dispositif intra utérin ; ou d'implant.
 - Une méthode contraceptive fiable inclue l'utilisation concomitante de méthode pharmacologique et de barrière telles que **deux** des méthodes suivantes : délivrance de contraceptifs pharmacologiquement confirmée (oraux, transdermiques) ou anneau vaginal et condoms avec spermicide ou diaphragme avec spermicide.
 - Abstinence pour les femmes, en âge de procréer.
 - Les femmes, qui ne sont pas en âge de procréer seront tenues de rapporter la période de la date de leur dernière règle, histoire de stérilité chirurgicale (telle que la ligature des trompes et l'hystérectomie) ou une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et auront un test standard de grossesse sur l'urine ou le sérum.

Les critères de non Inclusion

Les volontaires, répondant à un des critères ci-après n'étaient pas enrôlés dans l'étude :

- Grossesse déterminée par un test positif d'urines ou un test de sérum humain à l'hormone choriogonadotropine (β -hCG).
NOTE: La grossesse est aussi un critère d'arrêt pour tout dosage futur ou toute intervention non liée à l'innocuité pour le volontaire.
- Allaitement en cours.

- Maladie comportementale, cognitive, ou psychiatrique qui, selon l'avis du chercheur, affecte la capacité de la volontaire à comprendre et à coopérer avec l'exécution du protocole de l'étude.
- Valeur de l'Hémoglobine, des globules blancs et des plaquettes au-delà de la limite normale définie par le laboratoire local (un volontaire peut être inclus à la discrétion du PI pour une valeur au-delà de la limite normale mais cliniquement non significative).
- Valeur de l'alanine transaminase (ALT) ou de la créatinine (Cr) au-delà de la limite supérieure définie par le laboratoire (un volontaire peut être inclus à la discrétion du PI pour une valeur au-delà de la limite normale mais cliniquement non significative).
- Infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), au virus de l'hépatite C (VHC), ou au virus de l'hépatite B (VHB).
- Evidence clinique significative de maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique, ou rénale dans l'histoire médicale, l'examen physique et/ou aux examens de laboratoire y compris l'analyse des urines.
- Antécédent d'administration de tout produit expérimental dans les 30 jours précédents.
- Participation ou projet de participation à un essai clinique avec un produit de recherche avant la fin de la visite de suivi du jour 28 après la dernière vaccination, **OU** la participation prévue à une étude de vaccin expérimental jusqu'à la dernière visite de suivi requise par le protocole.
- Volontaire ayant eu des problèmes médicaux, professionnels, ou familiaux par suite d'alcoolisme ou d'usage illicite de médicaments dans les 12 derniers mois.
- Antécédent d'allergie grave ou de choc anaphylactique.
- Asthme sévère, défini comme: Asthme qui est instable ou nécessite des soins urgents, une hospitalisation, une intubation durant les deux dernières années ou qui nécessite l'utilisation orale ou parentérale des corticoïdes à n'importe quel moment pendant les deux années écoulées
- Préexistence de maladie auto-immune ou de maladie d'anticorps incluant mais pas limitée aux: lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, sclérose multiple, syndrome de Sjögren, ou la thrombocytopénie auto-immune.
- Syndrome d'immunodéficience connu.

- Asplénie connue ou asplénie fonctionnelle
- Utilisation chronique (>14 jours) par voie orale ou intraveineuse de corticostéroïdes (excluant les formes topiques ou nasales) à dose immunosuppressive (telle que la prednisone > 10mg/jour) ou de médicaments immunosuppresseurs dans les 30 jours précédant le début de l'étude.
- Administration avant de s'inscrire à l'étude (Jour 0) d'un vaccin vivant lors des quatre dernières semaines ou un vaccin inactivé lors des deux dernières semaines avant.
- Administration d'immunoglobulines ou de produits dérivés du sang lors des 6 derniers mois.
- Administration antérieure de vaccin antipaludique expérimental dans les cinq dernières années.
- Toute autre condition, qui de l'avis de l'investigateur pourrait bafouer la sécurité et les droits du participant, interférer avec l'évaluation des objectifs de l'étude, ou rendre le volontaire inapte à suivre les procédures de l'étude.
- Antécédent d'allergie à un des composants du vaccin (ex., néomycine).

5.9 Déroulement, procédures et variables mesurées

La permission communautaire a été obtenue auprès des notables des villages et des chefs de familles au sein de la communauté après explication du protocole et discussion sur l'étude au cours d'une rencontre communautaire.

5.9.1 Le dépistage

Le but de la visite de sélection ou dépistage était de déterminer l'éligibilité du volontaire pour la participation à l'étude. Les procédures de dépistage comprennent le consentement éclairé individuel, le questionnaire de compréhension du paludisme, les tests de laboratoire et les observations cliniques.

Les évaluations suivantes étaient effectuées avant la vaccination :

- Expliquer les procédures de l'étude / consentement éclairé au volontaire ;
- S'assurer que le volontaire a signé le formulaire de consentement éclairé et a reçu une copie signée du formulaire de consentement éclairé signé.
- S'assurer qu'il a répondu correctement avec un score $\geq 80\%$ aux questions lors de l'examen de compréhension du paludisme.

- Rechercher des antécédents médicaux complets, y compris les antécédents des menstruations et de contraception et/ou des antécédents de stérilité chirurgicale chez les femmes.
- Les femmes en âge de procréer doivent être disponibles pour utiliser une méthode contraceptive pendant une période allant au moins du dépistage à trois mois après la dernière vaccination.
- Faire un examen physique complet y compris les signes vitaux (poids, taille, tension artérielle, température, battements du cœur).
- Test de dépistage du VIH avec conseils avant et après conformément aux directives nationales du Mali, incluant le contact de la personne pour rapporter le résultat, le suivi et pour des soins appropriés si nécessaire
- Obtenir environ 10-15 ml de sang pour la Numération Formule Sanguine (NFS) et le nombre de plaquettes, le dosage de l'ALAT, le dosage de la créatinémie, l'antigène de surface de l'hépatite B, l'anticorps de l'hépatite C et les anticorps de dépistage du VIH.
- Obtenir de l'urine (ou du sérum) pour le test de grossesse pour les femmes et le test de bandelettes pour la recherche de protéines et de sang dans les urines.

En cas de découverte d'une maladie chronique et/ou HIV, Hépatites B, C au cours du dépistage, le traitement et les soins à long terme ne seront pas pris en charge par l'étude. De tels volontaires étaient référés pour des soins continus dans une structure appropriée.

Conformément aux exigences nationales des états en matière de déclaration de maladies transmissibles, les résultats des tests positifs pour le VIH, le VHB et le VHC ont été signalés au service de santé local conformément aux lois applicables et références médicales en vigueur.

Toutes les pathologies aiguës curables étaient prises en charge jusqu'à la guérison à la charge de l'étude.

5.9.2 L'enrôlement

L'enrôlement dans l'étude était fait en double aveugle et en randomisation en bloc à l'intérieur de chacun des groupes suivants:

Groupe 1, Bras A1 (n=5); Groupe 2, Bras B1 (n=5), Groupe 4, Bras D1 (n=5) – total 15

Groupe 3, Bras C1 (n=5); Groupe 4, Bras D2 (n=5) – total 10

Groupe 1, Bras A2 (n=50); Groupe 2, Bras B2 (n=50); Groupe 3, Bras C2 (n=50); Groupe 4, Bras D3 (n=50) – total 200.

5.9.3 Evaluations cliniques et biologiques

5.9.3.1 Paramètres Cliniques

A chacune des visites programmées et à chaque visite imprévue pour une raison médicale quelconque, les signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque) étaient évalués. Tous les événements étaient enregistrés et la relation avec les produits en investigation était établie conformément à la norme standard ICH-GCP. Il en était de même pour la détermination de la gravité des événements.

5.9.3.2 Paramètres de laboratoire clinique (effectués au MRTC, Mali)

Les tests suivants étaient effectués:

- Numération formule sanguine complète (NFS). Les paramètres suivants de la NFS étaient évalués pour la tolérance durant l'étude : Globules blancs, nombre absolu de neutrophiles (ANC)/ nombre absolu de granulocytes (AGC), le taux d'hémoglobine et les plaquettes,
- Créatininémie (Cr)
- Alanine aminotransférase (ALT)
- Tests de grossesse du β -hCG sur le sérum et/ou l'urine.
- Tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR) peuvent être utilisés à des fins de diagnostic clinique.

5.9.3.3 Gorgements direct des moustiques sur la peau (DSF) : Essais de blocage de la transmission

En utilisant des moustiques élevés au laboratoire des séances de gorgements direct des moustiques sur la peau ont été entreprises. Il s'agissait d'appliquer deux pots de 30 moustiques femelles affamés directement sur la peau (après la vaccination #3) ou au moins 15 moustiques

femelles affamées par pot (après la vaccination #4). Chaque volontaire a été exposé pendant 15-20 minutes aux pots de gorgements. Ces expositions aux moustiques de laboratoire ont eu lieu une semaine après les vaccinations# et 4 et cela deux fois par semaine pendant 6 semaines. Tous les volontaires ont reçu un antihistaminique et/ou anti prurigineux après le gorgements.

La précision que la méthode standard de DSF (deux pots avec chacun environ 30 moustiques femelles à jeun à appliquer sur chaque mollet ou au bras pendant 15-20 minutes, à un moment de convenance du participant, généralement le crépuscule ou à l'aube) a été donnée à chaque participant.

Une semaine après les gorgements, les moustiques sont tués soit par congélation ou en agitant la pinte sans les écraser, puis transférés dans une boîte de Pétri contenant une serviette en papier légèrement humide. Sous un microscope à dissection et sur une lame chaque échantillon individuel est placé dans une goutte de solution de mercurochrome à 0,5%. L'intestin moyen est retiré et recouvert d'une lamelle. Les oocystes sont détectés au microscope optique. La présence et le nombre d'oocystes et les oocystes de chaque échantillon ont été enregistrés. Un moustique sera considéré comme positif s'il contient au moins un oocyste.

La tête et le thorax des moustiques ont été traités à l'ELISA pour détecter les sporozoïtes et par la PCR pour identifier les espèces et la forme moléculaire du moustique.

5.9.3.4 Paramètres immunologiques

5.9.3.4.1 Analyses cellulaires des cellules B et T.

Les échantillons collectés pour les analyses cellulaires T et B ont été initialement traités pour la séparation cellulaire au MRTC et ont été conditionnés dans du nitrogène liquide puis envoyés au LMIV conformément aux SOPs en vigueur.

L'étude des cellules B a été faite au LMIV/NIAID/NIH aux USA. L'analyse de la génération de cellules B et la maintenance des cellules B mémoires spécifiques a été considérée chaque fois que la vaccination a induit et maintenu ces cellules. Les lymphocytes du sang périphérique ont été obtenus et testés pour la présence des antigènes spécifiques des cellules mémoires B et pour le nombre total des cellules mémoires B spécifiques en utilisant le test de cryométrie de flux et le test ELISPOT.

L'analyse des cellules T aussi a été effectuée au LMIV. La réponse des cellules T spécifiques à la vaccination a été déterminée par ELISPOT et/ou par écoulement de coloration des cytokines intracellulaires par cryométrie.

5.9.3.4.2 Profil transcriptionnel

Le Profil transcriptionnel du génome entier a été effectué afin d'explorer une possible expression de profil génique ou des voies qui permettent de prédire une réponse optimale à la vaccination et à déterminer les réponses immunitaires innées reflétées dans la sensibilité du transcript PBMC peu de temps après la vaccination. Le profilage de l'expression génique après la vaccination a déterminé la capacité prédictive des éventuels bons et mauvais répondeurs, ce qui a aidé à définir les corrélations de la réponse induite par la vaccination.

Les analyses transcriptionnelles ont été réalisées sur le sang total prélevé. Le sang a été prélevé par ponction veineuse et placé dans des tubes PAXGène afin de préserver l'intégrité de l'ARN jusqu'à ce que l'ARN soit extrait. Les échantillons ont été analysés à « **the Research Technologies Branch, NIAID Et/ ou au NIH Intramural Sequencing Center** du NIH ». Le profilage moléculaire comprend l'identification de transcriptions d'ARN présent chez tous les êtres humains, qui est induit ou réprimé après chaque vaccination. Cela ne représente pas le dépistage génétique de l'individuel ou de son ADN.

5.9.4 Administration des vaccins et suivi des participants

5.9.4.1 Administration des vaccins

Les vaccins ont été administrés en injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Les bras ont été alternés avec les vaccinations successives après une première vaccination. Si des vaccinations simultanées sont à faire (deux vaccination distinctes en même temps), chaque vaccin est préparé et administré séparément. Lors du choix d'un bras pour injecter le vaccin, les cliniciens devraient prendre en compte les blessures sur le bras, les problèmes locaux sur la peau, comme une scarification ou un rash, ou un tatouage significatif qui exclurait l'injection ou qui interférerait avec l'évaluation de la réactogénicité locale sur le bras après la vaccination. En application des directives du NIH Clinical Center, les pratiques et procédures du MRTC et les bonnes pratiques médicales, des soins médicaux ont été fournis aux volontaires pour toute réaction allergique ou blessure résultantes de la participation à cette étude.

En raison de la variation dans le volume du produit à l'étude (Pfs25M-EPA /Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA /Alhydrogel® en comparaison avec les vaccins de contrôle (Twinrix®, Menactra® et sérum physiologique), une bande opaque était enveloppée autour des seringues. Mali.

5.9.4.2 Suivi et évaluations effectuées

Aux jours de vaccination (Jours 0, 28, 168 et 540) de l'étude, ces évaluations/procédures ont été faites avant l'administration du vaccin:

- Vérification de l'obtention du consentement Eclairé.
- Vérification si tous les critères d'inclusion et de non inclusion sont respectés par le participant.
- S'assurer que les valeurs biologiques lors du dépistage tel que la NFS et le nombre de plaquettes, l'ALAT, la créatinémie, VIH/VHC/VHB et les tests urinaires sont dans les limites normales définies (voir critères de non inclusion ci haut) avant la vaccination
- Un examen clinique complet en s'orientant sur les plaintes aiguës.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Pendant l'examen physique, le personnel de l'étude informera le participant des signes et symptômes des événements indésirables potentiels (EIs), et les indications d'utilisation d'antipyrétique (acétaminophène/paracétamol ou de l'ibuprofène) en cas de fièvre, céphalées ou malaise.
- Pour les femmes, obtenir de l'urine ou un échantillon de sérum pour le test de grossesse pour la présence de β -hCG. S'assurer que le test est négatif avant de procéder à la vaccination; un test positif exclura la participante de l'essai.
- S'assurer que pour les femmes il y a un accord sur la contraception avant la vaccination
- Prélèvement d'environ **10 ml** de sang pour la NFS et le nombre de plaquettes, le dosage de l'ALT, le dosage de la créatinémie.
- Confirmation que les critères d'inclusion/de non inclusion sont remplis avant la vaccination comme indiqué.
- Confirmation de l'éligibilité pour recevoir la vaccination

Les évaluations/procédures suivantes ont été suivies après la vaccination:

- Observer le participant pendant au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les réactions indésirables immédiates.
- Report des signes vitaux (Tension artérielle, Température, et fréquence cardiaque).
- Un examen clinique orienté sur les plaintes.
- Enregistrement des EIs et médicaments concomitants si applicable.

Un jour après chacune des vaccinations soit jour1 de l'étude, les évaluations suivantes ont été faites :

- Une revue de la carte/journal des symptômes avec le participant.
- Rapporter les EIs et les traitements concomitants si applicables.
- Référer le participant pour une évaluation clinique si applicable.
- Un interrogatoire et un examen physique (incluant le site d'injection) et évaluation de toute plainte aiguë.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Report les EIs et les traitements concomitants si applicables.

Trois jours après chacune des vaccinations soit jour 3 de l'étude, les évaluations suivantes ont été faites :

- Un interrogatoire et un examen physique (incluant le site d'injection) et évaluation de toute plainte aiguë.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Report les EIs et les traitements concomitants si applicables.
- Obtenir approximativement 8-10 mL de sang pour la NFS avec le compte des plaquettes, l'ALT, la créatinine.

Sept jours après chacune des vaccinations soit jour 7 de l'étude, les évaluations suivantes ont été faites :

- Un interrogatoire et un examen physique (incluant le site d'injection) et l'évaluation de toute plainte aiguë.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Report des EIs et les traitements concomitants si applicables.
- Obtention de 10 mL de sang pour les analyses cellulaires.

Quatorze jours après chacune des vaccinations soit jour 14 de l'étude, les évaluations suivantes ont été faites :

- Un interrogatoire et un examen physique orienté sur l'évaluation de toute plainte aiguë.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Report des EIs et les traitements concomitants si applicables.

- Obtention de 11 mL de sang pour la NFS, avec le compte des plaquettes, l'ALT, la créatinine, et les anticorps anti-Pfs25M et anti-Pfs230 par ELISA.
- Les gouttes épaisses pour le paludisme.

Le jour 56 de l'étude après chacune des vaccinations, les évaluations suivantes ont été réalisées :

- Un examen clinique et une évaluation de toute plainte physique.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
- Report des EI et les traitements concomitants si applicables.

Chaque mois après le jour 56 de l'étude et cela jusqu'à la fin de l'étude (soit Jour 730), il a été procédé aux évaluations ci-après :

- Un examen clinique et une évaluation de toute plainte physique.
- Prise des signes vitaux (Tension artérielle, température, et fréquence cardiaque)
- Report des EI non sollicités, EIGs, UPs, et NOCIs et les médications chroniques si applicables.
- Obtenir approximativement 4-5 mL de sang pour les anti-Pfs25 et anti-Pfs230 par ELISA et les gouttes épaisses pour le paludisme.

Chaque 3 mois, en plus des éléments cités ci-dessus, une numération formule sanguine, le dosage de l'ALAT et de la créatinine sérique et des anticorps anti Pfs25 et anti Pfs230 ont été réalisés et cela jusqu'à la fin de l'étude soit le jour d'étude 730.

5.10 Critères de jugement

5.10.1 Critère Principal

Fréquence des événements indésirables locaux et systémiques chez les volontaires vaccinés.

5.10.2 Critères secondaires

- Niveau du taux des anticorps induits par Pfs25M-EPA/Alhydrogel®, tel que mesuré par ELISA.
- Niveau de taux d'anticorps anti Pfs230 induit par Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®, tel que mesuré par ELISA.

5.10.3 Critères d'arrêt de l'étude

Les données de l'étude étaient suivies et une notification était faite selon la présence et l'intensité des événements indésirables. Les EIs étaient évalués en fonction des complications connues associées à l'administration des composants du vaccin. Si une dose de vaccin est considérée réactogène de façon inacceptable (comme décrit par les critères suivants), l'étude devrait être arrêtée. Aucune nouvelle inclusion et aucune vaccination supplémentaire ne devrait être effectuée jusqu'à l'examen des données par le comité de monitoring (SMC) et le sponsor.

Les critères suivants étaient utilisés pour définir la réactogénicité inacceptable du vaccin antipaludique:

- Un ou plusieurs volontaires ont développé un EIG, reconnu comme probablement ou définitivement lié aux vaccins **ou**
- Un ou plusieurs volontaires ont connu une réaction d'hypersensibilité qui est probablement ou définitivement liée au vaccin **ou**
- Toute maladie cliniquement grave, qui survient et qui n'est pas expliquée par une condition médicale connue **ou**
- Trente pour cent des volontaires ont eu un EI de laboratoire de grade 2 ou plus, ou un EI de grade 3 déterminé comme étant probablement, ou définitivement lié au vaccin **ou**
- Dix pour cent des volontaires d'un des bras développent un EI de réactogénicité locale de grade 3 ou plus **ou**
- Toute autre problème, qui de l'avis de l'investigateur doit faire arrêter l'étude.

5.11 Evaluation de la tolérance

Les grades de sévérité et de toxicité sont consignés dans les tableaux ci-après:

Tableau I : Grade de toxicité de la réactogénicité locale

Réaction Locale au produit injecté	Leger (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Grave (Grade 3)	Met potentiellement en jeu le pronostic vital (Grade 4)
Douleur	N'interfère pas avec les activités	L'utilisation répétée d'analgésique non narcotique >24 heures ou interfère avec l'activité	Toute utilisation d'analgésique narcotique ou qui empêche activité quotidienne	Service d'urgence (ER) ou visite d'hospitalisation
Erythème/Rougeur ¹	2,5 – 5 cm	5,1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatites exfoliatives
Induration/Oedème ²	2,5 – 5 cm et n'interfère pas avec l'activité	5,1 – 10 cm ou Interfère avec L'activité	> 10 cm ou Prévient l'activité journalière	Nécrose

Tableau II : Grade de toxicité des signes vitaux

Signes Vitaux ¹	Léger (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Grave (Grade 3)	Potentiellement menaçant la vie (Grade 4)
Fever ² (°C)	38.0 – 38.4	38.5 – 38.9	39.0 – 40	> 40
(°F)	100.4 – 101.1	101.2 – 102.0	102.1 – 104	> 104
Tachycardie – battements par minute	101 – 115	116 – 130	> 130	Visite ER ou Hospitalisation pour arythmie
Bradycardie battements par minute 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 hypotensif

Tableau III : Grade de toxicité des événements indésirables systémiques

Evénements Indésirables Systémiques	Légers (Grade 1)	Modérés (Grade 2)	Graves (Grade 3)	Potentiellement menaçant la vie (Grade 4)
Diarrhée	2 – 3 de vaccins légers ou < 400 gms/24 heures	4 – 5 vaccins ou 400 – 800 gms/24 heures	6 épisodes ou plus selles diarrhéiques ou > 800gms/24 heures Ou exige hydrations IV en consultation externe	Visite ER ou hospitalisation
Céphalées	Pas de perturbation d'activité	Prise répétée d'analgésique non-narcotique > 24 heures ou Quelques perturbations de d'activité	Important; toute prise d'analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Fatigue/Malaise	Pas de perturbation d'activité	Prise répétée d'analgésique non-narcotique > 24 heures ou Quelques perturbations d'activité	Important; toute prise d'analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Myalgie	Pas de perturbation d'activité	Prise répétée d'analgésique non-narcotique > 24 heures ou Quelques perturbations de d'activités	Important; toute prise d'analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Arthralgie	Pas de perturbation d'activité	Prise répétée d'analgésique non-narcotique > 24 heures ou Quelques perturbations de d'activité	Important; toute prise d'analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Dyspnée	Dyspnée en exercice	Dyspnée avec activité normale	Dyspnée au repos	Exige l'hospitalisation

Événements Indésirables Systémiques	Légers (Grade 1)	Modérés (Grade 2)	Graves (Grade 3)	Potentiellement menaçant la vie (Grade 4)
Nausée/vomissement	Pas de perturbation d'activité ou 1 – 2 épisodes/24 heures	Quelques perturbations d'activité ou > 2 épisodes/24 heures	Empêche l'activité quotidienne, exige hydratations IV en consultation externe	Visite ER et hospitalisation pour ch hypotensif
Urticaire	Pas de perturbation d'activité	Exige PO ou traitement topical > 24 heures ou IV médicaments ou stéroïdes pour ≤24 heures	Nécessitant un traitement en IV ou r stéroïdes pour >24 heures	Visite ER et hospitalisation

Tableau IV : Grade de toxicité des événements indésirables de laboratoire

Hématologie et Biochimie	Léger (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Mise en jeu du pronostic vital (Grade 4)
Hémoglobine (Homme) - gm/dL	9.5 – 11.0	8.0 – 9.4	6.5 – 7.9	< 6.5 and / ou requière une transfusion
Hémoglobine (Femme) gm/dL	8.0 – 9.0	7.0 – 7.9	6.0 – 6.9	< 6 and / ou requière une transfusion
Hyperleucocytose – 103/μL	11.5 – 15.0	15.1 – 20.0	20.1 – 25.0	> 25.0
Leucopénie - 103/μL	2.5 – 3.3	1.5 – 2.4	1.0 – 1.4	< 1.0 avec fièvre
Granulocypénie - 103/μL	0.8 – 1.0	0.5 – 0.7	< 0.5	< 0.5 avec fièvre
Thrombocytopénie – 103/μL	100 – 115	70 – 99	25 – 69	< 25

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

Définitivement Liée

Relation temporelle raisonnable existe ;

Suit un modèle de réponse connue ;

Une preuve claire pour suggérer un lien de causalité ;

Il n'existe pas une autre alternative étiologique.

Probablement Liée

Relation temporelle raisonnable existe entre la survenue de l'EI et l'administration du produit ;

Suit un modèle de réponse présumé ;

Pas de preuve d'une autre cause plus probable.

Peut être Liée

Relation temporelle raisonnable existe entre la survenue de l'EI et l'administration du produit ;

Peu de preuves pour une autre cause plus probable.

Relation peu probable

Inexistence d'une relation temporelle raisonnable existe entre la survenue de l'EI et l'administration du produit ; ou de bonnes preuves pour une autre cause plus probable.

Non Liée

Inexistence d'une relation temporelle raisonnable entre la survenue de l'EI et l'administration du produit ou existence certaine d'une preuve que l'EI soit due à une autre cause.

5.12 Collecte, Traitement et analyse des données

Les données étaient recueillies sur des formulaires de report de cas (FREC) puis transmis dans une base de données électronique appelée iDataFax. Les informations étaient recueillies directement auprès des participants lors des visites de l'étude. .

Les données ont été analysées sur SPSS 20.0 pour faire les fréquences des EIs, des grades de toxicité et des relations de causalité. Le test du K^2 a été utilisé pour comparer les différents traitements.

5.13 Aspects réglementaires par rapport à la gestion et l'utilisation des données de recherche sur l'homme

5.13.1 Utilisation attendue :

Les échantillons et les données collectés dans ce protocole ont été utilisés pour étudier le paludisme et les maladies apparentées ainsi que des réactions indésirables possibles dues à la vaccination. Des tests génétiques ont été faits en conformité avec les informations du protocole fournies dans le formulaire de consentement éclairé.

5.13.2 Stockage des données

L'accès aux échantillons de recherche est limité en utilisant soit une pièce fermée à clé ou un congélateur fermé à clé. Les échantillons et les données sont stockés en utilisant des codes assignés par les investigateurs ou leurs délégués. Les données ont été gardées dans des ordinateurs protégés avec des mots de passe. Seuls les investigateurs ou leurs délégués ont eu accès aux échantillons et aux données. Les échantillons sont stockés au LMIV à Rockville, MD, ou dans un entrepôt thermo-scientifique conçu du LMIV, à Rockville, MD ou au MRTC à Bamako, Mali.

5.13.3 Traçabilité:

Les échantillons sont traqués en utilisant un programme de logiciel de repérage des échantillons comme par exemple *Freezerworks*.

5.13.4 Disposition à la fin de l'étude:

Dans le futur, d'autres investigateurs (à la fois du NIH et d'ailleurs) peuvent souhaiter étudier ces échantillons et/ou ces données. Dans ce cas, l'approbation du comité d'éthique devra être obtenue avant tout partage d'échantillons. Tout renseignement clinique partagé au sujet des échantillons avec ou sans identificateurs des participants nécessiterait de la même façon au préalable l'approbation du comité d'éthique.

5.14 Évaluation de la sécurité

A chaque contact avec le volontaire, l'information relative aux évènements indésirables a été évaluée par interrogatoire et examen physique et documentée :

- Immédiatement dans un document source,
- Enregistrée sur le Formulaire du Rapport de Cas d'Evènements Indésirables (FRC/EI) ou dans la base des données électroniques et a été rapportée au Sponsor de l'étude, au comité d'éthique et
- au FDA (Sponsor IND, IRB, FDA).

Un clinicien de l'étude était disponible au cours de la période d'étude et était disponible pour les volontaires de l'étude à tout moment. A chaque fois qu'un volontaire signalait un EI à un clinicien de l'étude, il a été discuté, documenté, enregistré, et signalé de façon appropriée.

5.15 Suivi de la Tolérance

5.15.1 Revue de la tolérance et Plan de Communication

Une revue de la tolérance et un plan de communication a été développé pour le protocole. Le SRCP est un document de communications internes entre le PI et le bureau de la tolérance clinique du Sponsor IND (CSO), qui règlemente les responsabilités de supervision de la sécurité du PI, du CSO, et d'autres parties prenantes. Le SRCP comprend également le plan général pour la réalisation d'évaluation de surveillance périodique de la sécurité.

5.15.2 Moniteur Médical du Sponsor

Un moniteur médical, représentant du Sponsor IND (OCRPRO), a été nommé pour la surveillance de la sécurité dans cette étude clinique. Le moniteur médical du sponsor sera chargé d'effectuer les évaluations de sécurité telles que décrites dans le SRCP.

5.15.3 Monitor Independent de la tolérance (ISM) au Mali

Un moniteur indépendant pour la tolérance au Malia examiné l'étude avant le début et était disponible pour conseiller les investigateurs sur les questions médicales liées à l'étude et à agir en tant que représentant pour le bien-être des volontaires. L'ISM a effectué une surveillance indépendante de la tolérance et était disponible à tout moment pour recommander des mesures appropriées sur les effets indésirables et d'autres questions de tolérance. L'ISM est un expert dans le domaine de la surveillance des essais cliniques menés au Mali et en médecine interne, en particulier dans la population de l'étude au Mali. L'ISM n'est pas impliqué directement dans la conduite de l'étude et n'a pas d'autres intérêts avec des firmes pharmaceutiques collaboratrices ou leurs concurrents.

Avant chaque examen de l'ISM, le PI a fourni un rapport sommaire de la tolérance (semblable aux rapports de sécurité du DSMB). Après chaque examen, l'ISM était à mesure de faire une recommandation quant à savoir si l'étude peut continuer telle quelle, être modifiée ou être résiliée dans un rapport de synthèse. Tous les événements indésirables graves, tous les problèmes imprévus, et tous les rapports de sécurité de l'IND ont été signalés par le PI à l'ISM dans le même temps, ils seront soumis à l'IRB ou au sponsor de l'IND. L'ISM a été avisé immédiatement chaque fois qu'une règle d'arrêt de l'étude s'imposait et, il a fait la recommandation pour la poursuite, la modification ou la résiliation de l'étude. Le PI a soumis le rapport de synthèse écrit de l'ISM avec les recommandations à ses IRBs sur une base semestrielle ou plus fréquemment lorsque qu'un problème de sécurité était soulevé. Le PI a avisé également le moniteur médical chaque fois qu'une levée intentionnelle de l'aveugle ou non était nécessaire.

5.15.4 Comité de Suivi de la Tolérance (DSMB)

Le DSM Bintra-mural du NIAID a examiné l'étude avant le début et selon un calendrier pré établi. La Commission avait organisé des revues supplémentaires lorsque cela était nécessaire. Le Comité a examiné les données de l'étude pour évaluer l'innocuité, l'efficacité, les progrès de l'étude, et la conduite de l'étude. Tous les EIGs, tous les UPs, et tous les rapports de sécurité du Sponsor de l'IND ont été rapportés par le PI au l'DSMB en même temps qu'ils ont été soumis à l'IRB du Sponsor de l'IND. Le PI a avisé le DSMB des cas de levée de l'aveugle, intentionnelle ou non lorsque cela était souhaité. Le PI a informé le Comité lorsqu'un des critères d'arrêt s'imposait et a obtenu une recommandation concernant la poursuite, la modification ou la résiliation de l'étude. Le PI a présente la synthèse des rapports écrits du DSMB contenant des recommandations aux IRBs.

5.16 Monitoring de l'étude

L'étude a été monitoré en accord avec les principes des ICH-GCP (5.18) et la FDA (21 CFR 312.50), qui exigent que les protocoles cliniques soient surveillés adéquatement par le sponsor d'étude. La surveillance de cette étude a été faite selon les Directives de Surveillance Clinique Intra murales du NIAID. Les Moniteurs sous contrat avec NIAID/OCRPRO ont visité le site clinique pour surveiller tous les aspects de l'essai en conformité avec les règles appropriées. Les objectifs de ces visites de surveillance consistaient à:

- Vérifier la disponibilité des consentements éclairés signés et la documentation du processus de consentement pour chaque participant qui était suivi
- Vérifier le rapport ponctuel de toutes les données du moment, y compris tous les EIGs;

- Comparer les dossiers individuels des volontaires (CRFs), aux documents sources (analyses de laboratoire et résultats de laboratoire, les notes de médecins, et tout autre document original d'information concernant le participant ;
- S'assurer que les investigateurs sont en conformité avec le protocole. Les moniteurs inspecteront aussi les fichiers de réglementation du site clinique pour s'assurer que les exigences réglementaires applicables (Office for Human Research Protections-OHRP) et les directives applicables (ICH) sont en train d'être bien suivies. Pendant les visites de monitoring, l'investigateur principal et/ou un personnel délégué sera disponible pour discuter de l'avancement et du monitoring de l'étude.

L'investigateur (et/ou son représentant) se sont rassuré que les documents de l'étude (consentements, dossiers médicaux et...) et tout autre documents pertinents registres d'hôpital ou de la clinique étaient prêts et disponibles pour l'inspection par l'IRB, la FDA, le moniteur de l'étude, et le staff du NIAID pour confirmer les données de l'étude.

5.17 Considerations éthiques

L'étude a été approuvée par les comités d'éthiques de la FMPOS et du NIAID/NIH. Aussi, tous les amendements subséquents au protocole ont été soumis à ces deux comités d'éthiques et une approbation a été obtenue à chaque fois avant la mise en œuvre des changements apportés.

La participation à l'étude était volontaire et, chaque participant avait la possibilité de retirer son consentement à tout moment durant la conduite de l'étude.

La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences règlementaires. Seul le personnel autorisé avait accès aux données de l'étude et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque participant.

Les volontaires n'étaient pas identifiables dans des rapports publics. Toutes les informations étaient maintenues confidentielles dans les limites prévues par les lois fédérales, étatiques et locales. Les moniteurs de l'étude et les autres représentants autorisés du Sponsor ont inspecté tous les documents et informations nécessaires gardés par l'investigateur. L'investigateur a informé les volontaires que les représentants susnommés pouvaient examiner leurs informations relatives à l'étude sans violer la confidentialité sur leur identité. Tous les échantillons de laboratoire, les formulaires d'évaluation, les rapports, et autres informations qui quittaient le site sont identifiables uniquement par un numéro codé pour préserver la confidentialité sur l'identité des volontaires. Toutes les informations sont gardées dans des armoires fermées à clé et toutes les données dans l'ordinateur ainsi que les programmes de mise en réseau ont été faites avec uniquement des numéros codés. Les informations cliniques ne seront pas publiées sans

l'autorisation écrite du volontaire, exceptée si c'est nécessaire pour la surveillance par les comités d'éthique, le FDA, le NIAID, l'OHRP ou la personne déléguée par le sponsor.

Les volontaires ont été compensés en nature (comme le riz et/ou du mil) ou l'équivalent en espèces, en plusieurs versements pour compenser le temps nécessaire pour venir à la clinique de l'étude pour les visites liées au protocole. La compensation préférée était en nature, tels que le riz et/ou le mil, plutôt qu'en espèces, ce qui avait été décidé en consultation avec les anciens du village, mais des exceptions au cas par cas afin de recevoir l'équivalent en espèces a été considéré comme acceptable. Le Comité d'éthique du Mali recommande de compenser le volontaire d'étude pour le temps perdu pour les procédures d'étude. Le montant équivalent à 6USD\$ pour chaque visite programmée avec prélèvement de sang, 3USD \$pour chaque visite programmée sans prélèvement de sang. Les visites hebdomadaires (visites d'étude d'évaluation de la participation au gorgements direct de moustique sur peau (DSF)) étaient aussi compensées à 6USD\$. Ces visites survenant après la vaccination six semaines de suite suivant les vaccinations#3et#4. Le montant total proposé pour compenser le temps perdu était d'environ 261USD \$ ou 130 500CFA sur la période d'étude de 2,5années.

RESULTATS

6 RESULTATS

Le critère d'intérêt ou de jugement pour attester de la tolérance des vaccins est la fréquence des événements indésirables sollicités (les événements indésirables systémiques et les réactions locales au site d'injection) et la survenue d'événement indésirable grave lié à un des produits en investigation. La fréquence de chacune des catégories d'événements indésirables sollicités de même celle des événements indésirables en général (c'est-à-dire tout autre événement survenu au cours du suivi) sont présentés ici avec leurs caractéristiques de grade de sévérité et de relation de causalité avec les différents produits de l'étude. L'appréciation de la tolérance est faite en fonction de la fréquence et de la sévérité des événements indésirables sollicités ou graves qualifiés comme étant en relation avec les produits en investigation.

Pour l'immunogénicité, le critère de jugement est le titre des anticorps anti Pfs25 et Pfs 230 induits après les vaccinations. Les titres de ces anticorps sont présentés sous forme de figure ou de graphique.

6.1 La population d'étude

Nous avons enrôlé 225 volontaires repartis en 3 cohortes :

Une cohorte1 composé de 15 volontaires (A1 (Pfs25M, 16µg), B1 (Pfs230D1M, 15 µg) et D1 (Twinrix®),);

Une cohorte2 de 10 volontaires comprenant les bras en co- administration (C1 (Pfs25M, 16µg + Pfs230D1M, 15 µg) et D2 (Twinrix® + solution saline normale).

Ces deux cohortes constitue la grande cohorte de 25 volontaires qui ont été suivies d'Avril 2015 à Octobre 2015 pour évaluer la tolérance et enfin

Une cohorte 3 de 200 volontaires (A2 (Pfs25M, 47µg + solution saline normale), B2 (Pfs230D1M, 40 µg + solution saline normale), C2 (Pfs25M, 47µg + Pfs230D1M, 40 µg) et D3 (Twinrix® + solution saline normale) suivi pendant 2,5 ans de 2015 à 2017 pour tester l'efficacité et immunogénicité.

Tableau V : Caractéristiques générales de la population d'étude.

	Masculin	Féminin	Total
18 - 35 ans	70(80,45)	17(19,5)	87(100)
Plus de 35 ans	90(65,2)	48(34,7)	138(100)
<i>Moyenne âge = 37,27 ans</i>			
Total	160 (71,1)	65 (28,9)	225(100)

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 37,27 ans. La population d'étude était à prédominance masculine. Nous avons noté néanmoins une forte prédominance des femmes dans la tranche d'âge de plus de 35 ans comparée au groupe de 18 – 35 ans.

6.2 LA TOLERANCE

6.2.1 TOLERANCE DES FAIBLES DOSES DE VACCINS EN ADMINISTRATION SEULE ET EN CO-ADMINISTRATION

Tableau VI : Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi de la cohorte 1 et 2 de 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® ET 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX® Sérum Salé	TWINRIX ® et	Total
Accès Palustre	2(14,3)	1(7,1)	6(42,9)	0(0,0)	5(35,7)	14(100)
Affections	3(13,6)	9(40,9)	5(22,7)	3(13,6)	2(9,1)	22(100)
Respiratoires						
Anémie	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Arthralgies	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Carie dentaire	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	1(100)
Céphalées	1(16,7)	1(16,7)	2(33,3)	0(0,0)	2(33,3)	6(100)
Conjonctivite	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(100)
Dermatose	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Douleur	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Abdominale						
Douleur des sites	0(0,0)	4(30,8)	5(38,5)	1(7,7)	2(23,1)	13(100)
D'injection						
Dysenterie	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	3(100)
Elévation de la	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)
Créatinine						
Gastrite	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Gastro entérite	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)

Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi de la cohorte 1 et 2 de 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des bras de vaccins (**suite**)

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX®	TWINRIX ® et Sérum Salé	Total
Herpes	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Leucocytose	2(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(100)
Leucopénie	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
Lombalgie	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Neutropénie	0(0,0)	0(0,0)	2(66,7)	0(0,0)	1(33,3)	3(100)
Plaie	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	2(100)
Prurit des sites						
D'injection	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Pyodermite	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	1(100)
Trombocyto- -pénie.	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	0(0,0)	2(66,7)	3(100)
TOTAL	17(19,5)	19(21,8)	23(26,4)	11(12,6)	17(19,5)	(100)

Les évènements indésirables ont été plus enregistrés dans le bras de Pfs25 EPA/Alhydrogel et la combinaison de Pfs230 EPA/Alhydrogel et Pfs25 EPA/Alhydrogel avec respectivement 26,4% et 21,8% des EIs.

Tableau VII: Fréquence n(%) des événements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi de la cohorte 1 et 2 de 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® ET 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX®	TWINRIX® et Sérum Salé	Total
Céphalées	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(10)
Douleur des sites d'injection	0(0,0)	4(30,8)	5(38,5)	1(7,7)	3(23,1)	13(100)
Elévation de la créatinine	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Leucocytose	2(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	2(100)
Leucopénie	1(50)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
Neutropénie	0(0,0)	0(0,0)	2(66,7)	0(0,0)	1(33,3)	3(100)
Prurit des sites d'injection	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Thrombocytopénie	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	0(0,0)	2(66,7)	3(100)
Total	5(19,2)	5(19,2)	8(30,8)	1(3,8)	7(26,9)	26(100)

La douleur des sites d'injection étaient plus fréquente dans le bras de 16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230 D1M-EPA/Alhydrogel®) avec 38,5% des cas. La neutropénie a été rapportée dans 66,7% des dans le même bras combinant les deux antigènes. La thrombocytopénie est survenue dans 66,7% des cas dans le bras comparateur.

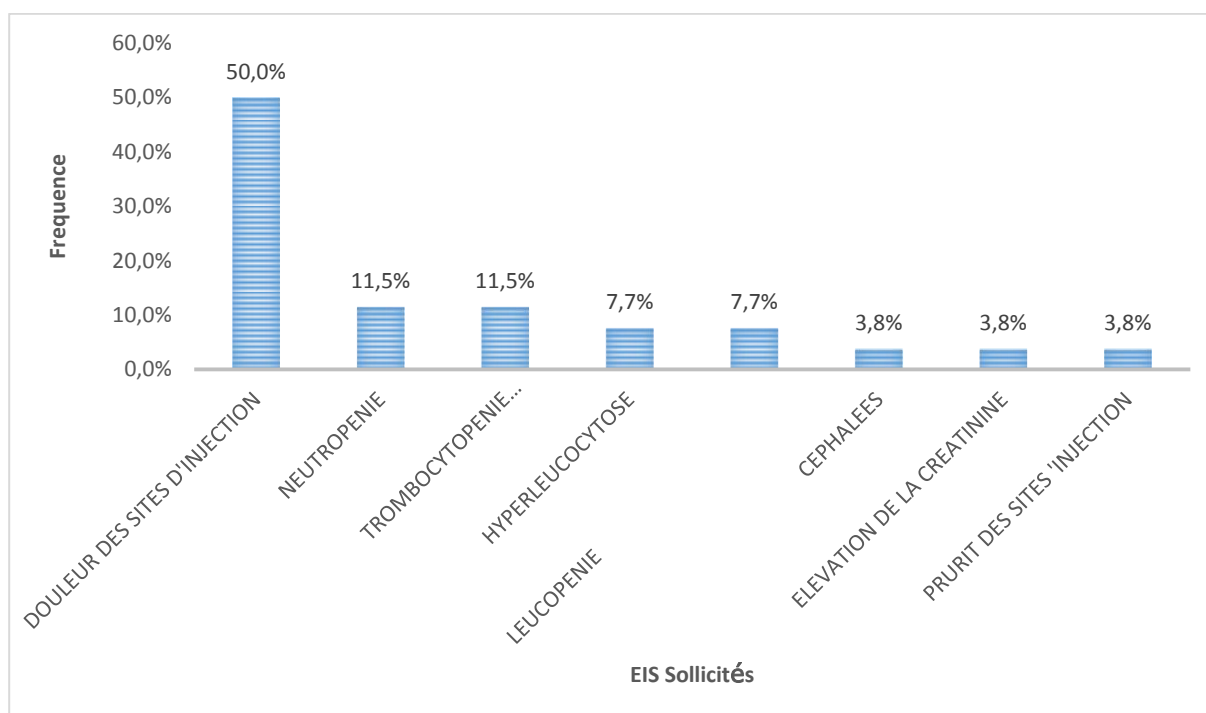


Figure III: Fréquence des événements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires.

La douleur aux sites d'injection était l'EI sollicité le plus fréquent (50%) suivie de la neutropénie (11,5%) et de la thrombocytopénie (11,5%).

Tableau VIII: Fréquences n(%) des événements indésirables enregistrés selon le caractère sollicité ou non au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015 selon des bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX®	TWINRIX® et Sérum Salé	Total
Sollicité	5(19,2)	5(19,2)	9(30,8)	1(3,8)	7(26,9)	26(100)
Non sollicité	12(19,7)	14(23,0)	15(24,6)	10(16,4)	10(16,4)	61(100)
Total	17(19,5)	19(21,8)	23(26,4)	11(12,6)	17(19,5)	87(100)

Les EIs sollicités étaient plus fréquents dans le bras de Pfs25 et Pfs230 en combinaison avec 30,8% des cas.

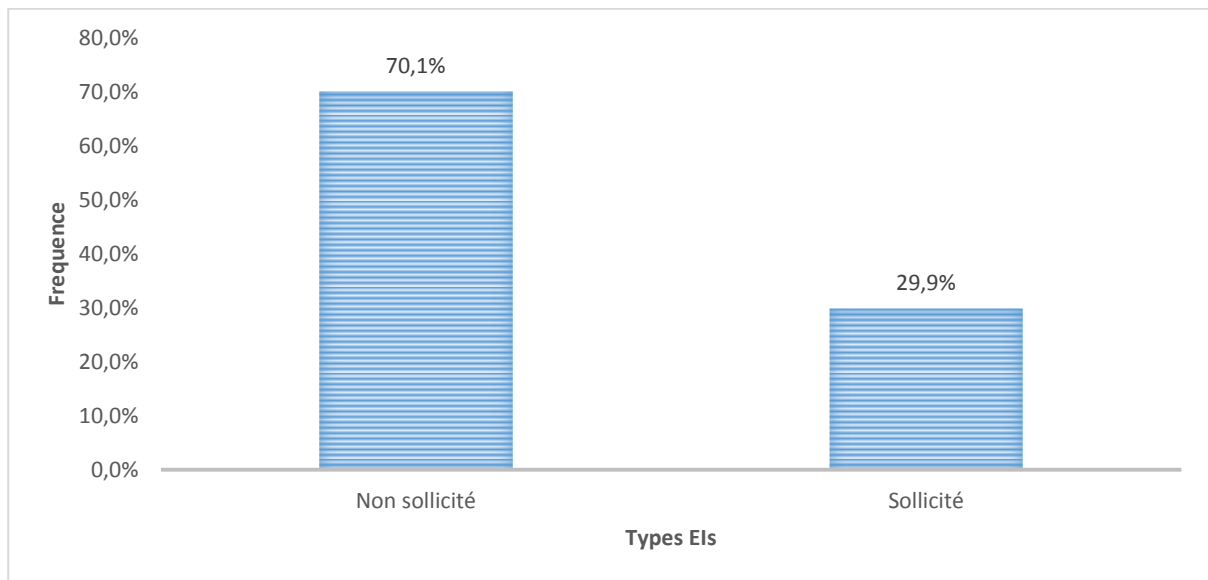


Figure IV: Fréquence des évènements indésirables sollicités et non sollicités enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.

La majorité des évènements indésirables (70,1%) étaient non sollicités.

Tableau IX: Fréquence (n) des événements indésirables sollicités de J0 à J14 après chaque vaccination enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d’Avril 2015 à Octobre 2015 en fonction des différents bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M- EPA/Alhydrogel®		16 µg Pfs25M-EPA EPA/Alhydrogel®		16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel EPA/Alhydrogel®		TWINRIX TWINRIX®		et SérumSalé	
	Vacc1	Vacc2	Vacc1	Vacc2	Vacc1	Vacc2	Vacc1	Vacc2	Vacc1	Vacc2
DOULEUR DES SITES	0	0	2	2	2	3	0	1	1	2
D’INJECTION										
HYPERLEUCOCYTOSE	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
LEUCOPENIE	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
NEUTROPENIE	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
TROMBOCYTOPENIE	0	2	0	3	0	4	0	1	1	5
CEPHALEES	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ELEVATION DE LA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CREATINININE										
PRURIT DES SITES	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
D’INJECTION										
TOTAL	4	3	2	5	4	8	0	2	3	8

Nous avons enregistré plus sollicités après la deuxième vaccination dans les bras de 16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®) et Twinrix +Sérum salé.

Tableau X:Fréquence n(%) des différentes catégories d'évènements indésirables systémiques, locaux et biologiques en fonction des différents bras de vaccins enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d'Avril 2015 à Octobre 2015.

	Systémiques	locales	biologiques	Autres Aes	Total
15 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® (n=5)	2(25,0%)	0 (0,0%)	3(30,0)	12(21,81%)	17(19,54%)
16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® (n=5)	1(12,5%)	4(28,57%)	1(10,0%)	13(23,63%)	19(21,83%)
16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® (n=5)	2(25,0%)	6(42,85%)	2(20,0%)	13(23,63%)	23(26,43%)
TWINRIX® (n=5)	1(12,5%)	1(7,14%)	0(0,0%)	9(16,36%)	11(12,64%)
TWINRIX® et Sérum Salé (n=5)	2(25,0%)	3(21,42)	4 (40,0%)	8(14,54)	17(19,54%)
Total	8 (100%)	14 (100%)	10 (100%)	55(100%)	87 (100%)

Nous avons enregistré plus d'évènements systémiques dans le bras de 16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® (25%) et le bras Twinrix et Sérum sale (25%). Les réactions locales avec 42,85% étaient plus fréquentes dans le bras de 16 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®. Avec 40% des cas, le bras de TWINRIX® et Sérum Salé présentait plus de désordres biologiques

Tableau XI: Fréquencesn(%) des grades de sévérité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires en fonction des bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® ET 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX®	TWINRIX® et Sérum Salé	Total
Grade 1	6(15, 4)	7(17, 9)	15(38, 5)	4(10, 3)	7(17, 9)	39(100)
Grade 2	8(18, 6)	12(27, 9)	7(16, 3)	6(14,0)	10(23,3)	43(100)
Grade 3	1(33.3)	0(0.0)	1(33, 3)	1(33, 3)	0(0,0)	3(100)
Grade 4	2(100)	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0,0)	0(0,0)	2(100)
Grade 5	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Total	17(19.5)	19(21.8)	23(26.4)	11(12.6)	17(19.5)	87(100)

Nous avons enregistré deux évènements de grade 4 (100% des cas) dans le bras de 15 µg de Pfs25. Il s'agissait de désordres biologiques. Aucun grade de sévérité 5 n'a été rapporté au cours du suivi dans cette phase pilote.

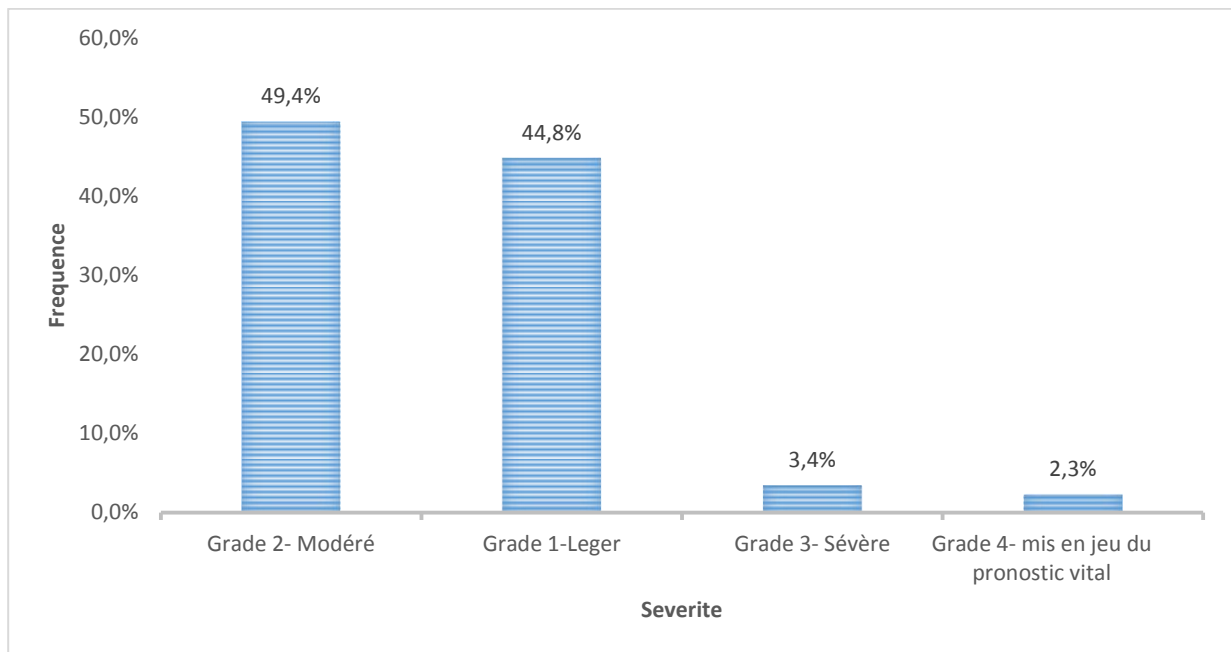


Figure V: Fréquence des grades sévérité des évènements indésirables enregistrée au cours du suivi des 25 volontaires d’Avril 2015 à Octobre 2015

La majorité (49,4%) des événements indésirables était de grade 2 (modéré) ou de grade 1 (léger) avec 44.8%.

Tableau XII: Fréquences n(%) des relations de causalité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires en fonction des bras de vaccins.

	15 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M -EPA/Alhydrogel® et 15 µg Pfs230 D1M- EPA/Alhydrogel®	16 µg Pfs25M- EPA/Alhydrogel®	TWINRIX®	TWINRIX® et Sérum Salé	Total
Lié	0(0.0)	4(28.6)	6(42.9)	1(7.1)	3(21.4)	14(100)
Pas Lié	11(19.0)	14(24.1)	13(22.4)	10(17.2)	10(17.2)	58(100)
Possible	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100)
Probable	1(33.3)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(100)
Lointaine	4(40.0)	1(10.0)	1(10.0)	0(0.0)	4(40.0)	10(100)
Total	17(19.5)	19(21.8)	23(26.4)	11(12.6)	17(19.5)	87(100)

Il y'avait une prédominance des évènements définitivement liés au vaccin dans le bras de combinaison de Pfs25 et Pfs230 (42,9%). De même, dans respectivement 50 % et 66,7% des cas les évènements étaient possiblement ou probablement en relation avec de ce bras.

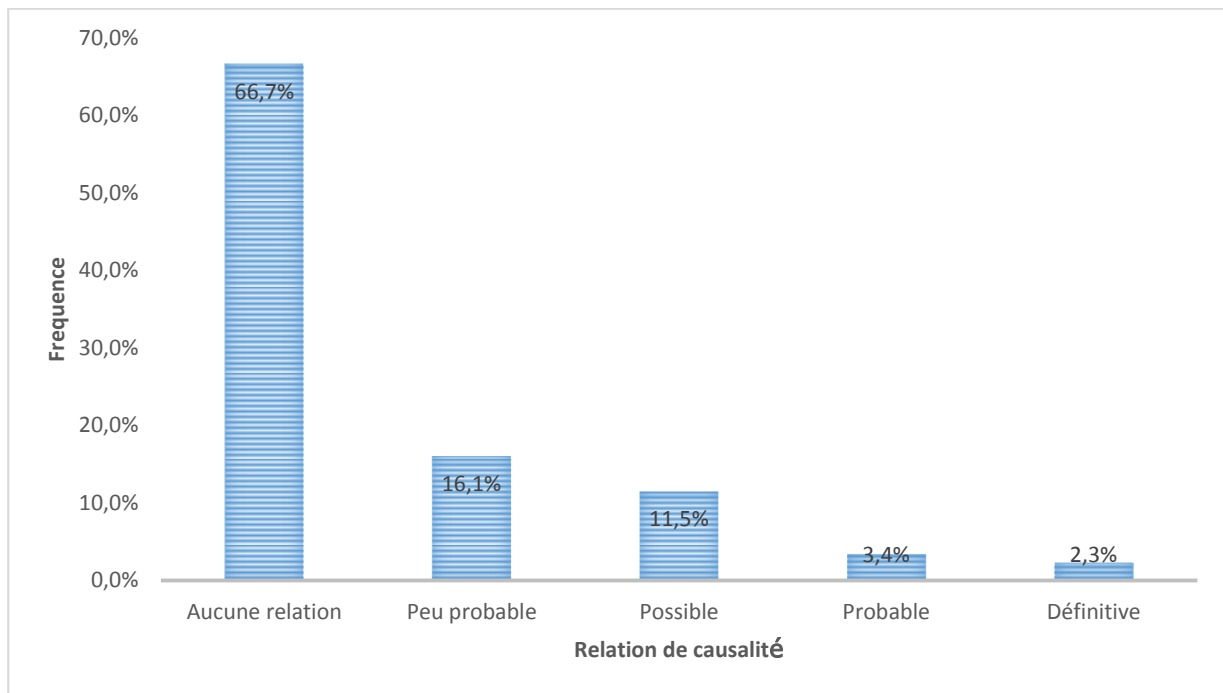


Figure VI:Fréquence des relations de causalité des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 25 volontaires d’Avril 2015 à Octobre 2015.

La majorité des évènements indésirables (66,7%) était qualifiée par les investigateurs comme sans aucune relation avec les produits de l’étude. Seul 3, 4% et 2,3% des évènements étaient qualifiés comme respectivement probablement et peut être en relation avec les produits de l’étude.

6.2.2 TOLERANCE DES FORTES DOSES DE VACCINS EN ADMINISTRATION SEULE ET EN CO-ADMINISTRATION

Tableau XIII :Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Abcès	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Accès palustre	71(21,7)	80(24,5)	87(26,6)	89(27,2)	327(100)
ACV	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Affections Respiratoires	119(25,3)	123(26,2)	107(22,8)	121(25,7)	470(100)
Anémie	1(14,3)	3(42,9)	1(14,3)	2(28,6)	7(100)
Angine De gorge	5(22,7)	6(27,3)	8(36,4)	3(13,6)	22(100)
Anorexie	0(0,0)	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	3(100)
Arthralgies	6(19,4)	8(25,8)	8(25,8)	9(29,0)	31(100)
Asthénie	1(16,7)	1(16,7)	2(33,3)	2(33,3)	6(100)
Algies diverses	1(20,0)	0(0,0)	3(60,0)	1(20,0)	5(100)
Bilharziose	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	1(100)
Bouchon de cérumen	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Brulure	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	1(100)
Candidose	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Carie dentaire	14(20,3)	22(31,9)	23(33,3)	10(14,5)	69(100)
Céphalées	35(19,6)	54(30,2)	45(25,1)	45(25,1)	179(100)
Colopathie	2(66,7)	1(33,3)	0(0,0)	0(0,0)	3(100)
Conjonctivite	9(12,0)	20(26,7)	29(38,7)	17(22,7)	75(100)

Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin (suite)

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Constipation	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
Courbatures	1(10,0)	6(60,0)	0(0,0)	3(30,0)	10(100)
Démangeaisons	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	1(100)
Dermatose	6(37,5)	5(31,2)	2(12,5)	3(18,8)	16(100)
Diarrhée	4(50,0)	2(25,0)	2(25,0)	0(0,0)	8(100)
Douleur	1(20,0)	2(40,0)	1(20,0)	1(20,0)	5(100)
Abdominale					
Douleur	81(22,0)	144(39,0)	104(28,2)	40(10,8)	369(100)
Des sites d'injection					
Douleur	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Pelvienne					
Douleur	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Thoracique					
Dysenterie	6(18,8)	12(37,5)	7(21,9)	7(21,9)	32(100)
Dysménorrhée	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Eczéma	0(0,0)	0(0,0)	1(33,3)	2(66,7)	3(100)
Elévation	4(28,6)	4(28,6)	3(21,4)	3(21,4)	14(100)
de la créatinine					
Elévation de	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	2(100)
L'ALT					
Entorse	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
du poignet droit					
Erythème du	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	1(100)
site d'injection droit					
droit					
Fièvre	3(10,3)	13(44,8)	9(31,0)	4(13,8)	29(100)

Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin (suite)

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Fièvre typhoïde	0(0,0)	2(40,0)	1(20,0)	2(40,0)	5(100)
Fracture du Du cubitus	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	1(100)
Frissons	1(20,0)	1(20,0)	1(20,0)	2(40,0)	5(100)
Gastrite	15(19,5)	19(24,7)	18(23,4)	25(32,5)	77(100)
Gastroentérite	5(13,5)	9(24,3)	17(45,9)	6(16,2)	7(100)
Glossite	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Gonalgie	0(0,0)	2(40,0)	2(40,0)	1(20,0)	5(100)
Hémorroïde	1(20,0)	0(0,0)	4(80,0)	0(0,0)	5(100)
Hernie inguinale	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	(100)
Herpes	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Hyperleucocytose	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	3(100)
HTA	3(21,4)	6(42,9)	1(7,1)	4(28,6)	14(100)
Induration	2(9,5)	9(42,9)	8(38,1)	2(9,2)	21(100)
Du site d'injection					
Infection urogénitale	7(14,3)	13(26,5)	17(34,7)	12(24,5)	49(100)
Leucopénie	15(40,5)	7(18,9)	6(16,2)	9(24,3)	37(100)
Lombalgie	5(15,2)	10(30,3)	11(33,3)	7(21,2)	33(100)
Malaise	6(31,6)	3(15,8)	7(36,8)	3(15,8)	19(100)
Menométrorragie	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Morsure de serpent	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Myalgie	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	2(66,7)	3(100)
Mycose	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)

Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin (suite)

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et	Total
Nausées	2(18,2)	2(18,2)	4(36,4)	3(27,3)	11(100)
Neutropénie	13(26,5)	6(12,2)	12(24,5)	18(36,7)	49(100)
Névralgie	5(26,3)	1(5,3)	8(42,1)	5(26,3)	19(100)
Œdème du site d'injection	0(0,0)	3(37,5)	4(50,0)	1(12,5)	8(100)
Orgelet	0(0,0)	2(100)	0(0,0)	0(0,0)	2(100)
Osteoarthrose	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Otite	0(0,0)	2(40,0)	1(20,0)	2(40,0)	5(100)
Palpitation	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,0)	1(100)
Panaris	4(19,0)	6(28,6)	5(23,8)	6(28,6)	21(100)
Parasitose intestinale	4(40,0)	3(30,0)	1(10,0)	2(20,0)	10(100)
Plaie	15(33,3)	11(24,4)	11(24,4)	8(17,8)	45(100)
Prurigo	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	1(33,3)	3(100)
Prurit	0(0,0)	2(50,0)	1(25,0)	1(25,0)	4(100)
Prurit	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	2(100)
Pyodermite	7(20,6)	9(26,5)	9(26,5)	9(26,5)	34(100)
Rachialgie	1(33,3)	2(66,7)	0(0,0)	0(0,0)	3(100)
Sciatite	1(7,1)	4(28,6)	6(42,9)	3(21,4)	14(100)
Sinusite	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Spotting	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Staphylo- -coccie	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Stomatite	0(0,0)	0(0,0)	1(33,3)	2(66,7)	3(100)
Tachycardie	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Torticolis	2(40,0)	1(20,0)	2(40,0)	0(0,0)	5(100)

Fréquence n(%) des évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin(**suite**)

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Toxi-infection alimentaire	4(66,7)	1(16,7)	0(0,0)	1(16,7)	6(100)
Traumatisme	3(15,8)	3(15,8)	8(42,1)	5(26,3)	19(100)
Thrombocytopenie	5(33,3)	2(13,3)	5(33,3)	3(20,0)	15(100)
Urticaire	5(50,0)	1(10,0)	1(10,0)	3(30,0)	10(100)
Vertiges	3(23,1)	1(7,7)	6(46,2)	3(23,1)	13(100)
Vomissements	1(25,0)	0(0,0)	0(0,0)	3(75,0)	4(100)
Total	514(22,0)	665(28,5)	633(27,1)	525(22,5)	2337(100)

Les évènements indésirables (EIs) ont été enregistrés dans tous les bras. Le bras de 40 µg Pfs230 en combinaison avec 47 µg Pfs25 de 47 µg Pfs25 (28,5%) et celui de 47 µg Pfs25 (27,1%) sont les bras les plus affectés. Ces différences ne sont pas statistiquement significatives.

Tableau XIV: Fréquence n(%) des différentes catégories d'évènements indésirables enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des différents bras de vaccins

	Systémiques	locaux	biologiques	Autres EI	Total
40 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® Et Sérum Salé (n=50)	52(19,8)	83 (20,6)	39(30,7)	340(22,0)	514(22.0)
47 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et Sérum Salé (n=50)	66(25,1)	118(29,4)	29(22,8)	420(27,9)	633(27.1)
47 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et 40 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel (n=50)	75(28,5)	156(38,8)	23(18,1)	411(26,6)	655(28.0)
TWINRIX® et Menactra® Et Sérum Salé (n=50)	70(26,6)	45(11,2)	36(28,3)	374(24,2)	525(22.5)
Total	263(100)	402 (100)	127 (100)	1545 (100)	2337 (100)

Le bras de Pfs230 seul et le vaccin comparateur présentaient plus de désordres biologiques que les autres bras avec respectivement 30,7% et 28,3% des cas. Pfs25 seul et en combinaison avec Pfs230 étaient plus pourvoyeurs de réactions locales avec respectivement 29,4% et 38,9%. La fréquence des EIs systémiques dans les différents bras étaient proches.

Tableau XV:Fréquence des événements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de J0 à J14 après chaque vaccination en fonction des différents bras de vaccin

	40 µg Pfs230D1M EPA/Alhydrogel® Et Serum Salé				47 µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel 40 µg Pfs230D1M -EPA/Alhydrogel® Et Serum SALé				47 µg Pfs25M-EPA /Alhydrogel® Serum Salé				TWINRIX® Et Serum Salé Menactra			
	Vac1	Vac2	Vac3	Vac4	Vac1	Vac2	Vac3	Vac4	Vac1	Vac2	Vac3	Vac4	Vac1	Vac2	Vac3	Vac4
ANEMIE	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
ARTHRAL-1 -GIE	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	2	1	0	0
CEPHALEES	2	2	0	2	2	2	2	5	2	2	4	2	2	4	2	1
DOULEUR DU SITE D'INJECTION	22	21	21	17	45	33	38	28	30	32	19	23	8	14	4	14
ELEVATION LA CEATINI- NINE	0	1	2	0	0	1	0	2	0	2	0	0	2	0	1	0
ALT ELEVE	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
INDUATION DU SITE D'INJECTION	1	6	0	0	3	6	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1
LEUCOPENIE	3	3	1	2	2	0	1	2	2	1	1	0	2	2	2	1
MALAISE	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
NAUSEES	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
NEUTRO PENIE	1	2	1	2	1	0	1	1	3	1	1	0	3	3	3	2
TROMBOCY- TOPENIE	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	2	1	1	0	1	0
URTICAIRE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
VERTIGES	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
TACHYCAR- -DIE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
TOTAL	32	36	27	24	53	43	44	31	34	41	29	26	22	25	14	19

Nous avons enregistré plus d'événements indésirables sollicités dans le bras 47µg Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et 40 µg Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel® avec respectivement 45, 33, 38 et 28 cas après les vaccinations successives.

Tableau XVI: Fréquence des évènements indésirables sollicités enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires en fonction des différents bras de vaccin.

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Anémie	0(0,0)	2(66,7)	1(33,3)	0(0,0)	3(100)
Arthralgies	2(22,2)	2(22,2)	2(22,2)	3(33,3)	9(100)
Céphalées	6(15,4)	12(30,8)	10(25,6)	11(28,2)	39(100)
Douleur	81(22,0)	144(39,0)	104(28,2)	40(10,8)	369(100)
Des sites D'injection					
Elévation	3(27,3)	3(27,3)	2(18,2)	3(27,3)	11(100)
De la créatinine					
Elévation	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	1(100)
De l'ALT					
Erythème	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	1(100)
Du site d'injection droit					
Fièvre	1(20,0)	3(60,0)	1(20,0)	0(0,0)	5(100)
Leucocytose	1(33,3)	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	3(100)

Fréquence des évènements indésirables sollicités en fonction des différents bras de vaccin(Suite).

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Induration	2(9,5)	9(42,9)	8(38,1)	2(9,5)	21(100)
D'injection					
Leucopénie	11(33,3)	7(21,2)	6(18,2)	9(27,3)	33(100)
Malaise	2(50,0)	1(25,0)	1(25,0)	0(0,0)	4(100)
Nausée	1(33,3)	0(0,0)	1(33,3)	1(33,3)	3(100)
Neutropénie	8(22,9)	5(14,3)	8(22,9)	14(40,0)	35(100)
Œdème	0(0,0)	3(37,5)	4(50,0)	1(12,5)	8(100)
D'injection					
Prurit	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	0(0,0)	2(100)
Prurit	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	2(100)
Des sites					
D'injection					
Tachycardie	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	1(100)
Trombocyto-	3(25,0)	2(16,7)	5(41,7)	2(16,7)	12(100)
-penie					
Urticaire	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
Vertiges	0(0,0)	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	1(100)

Total	122(21.6)	195(34.5)	160(28.3)	88(15.6)	565(100)
--------------	------------------	------------------	------------------	-----------------	-----------------

La douleur du site d'injection était plus fréquente dans le bras de combinaison des deux antigènes (39.0) et le bras de Pfs25 (28.2). Les EIs sollicités étaient plus fréquentes dans le bras expérimental combinant les deux antigènes expérimentaux avec 34,5% et le bras de pfs25 avec 28,3%.

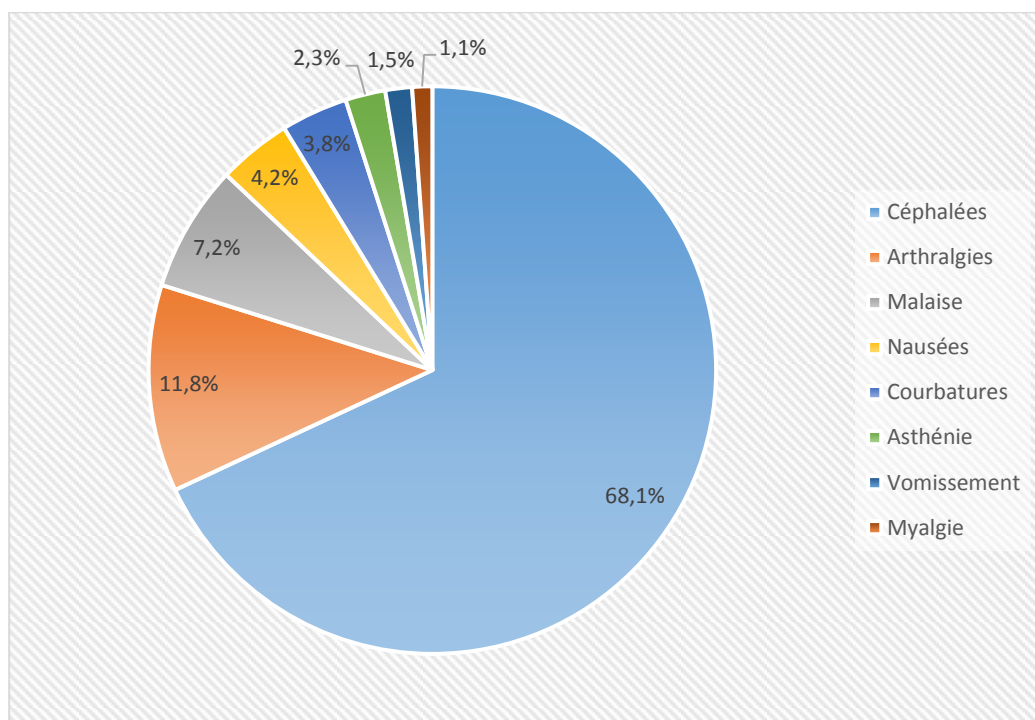


Figure VII: Fréquence des évènements indésirables systémiques enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017.

Les céphalées étaient plus fréquentes avec 68.1% suivi des arthralgies avec 11,8%.

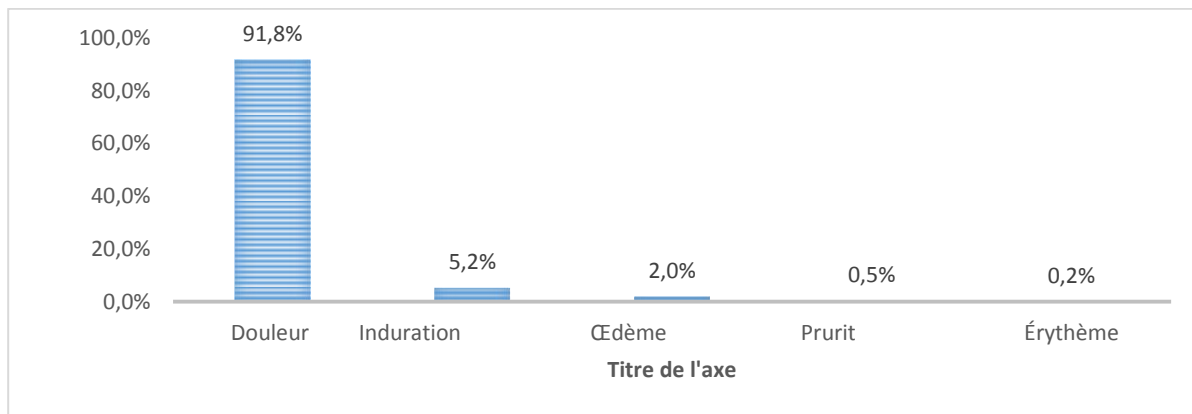


Figure VIII: Fréquence des évènements indésirables locaux enregistrés au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017

La réaction locale la plus fréquente était la douleur aux sites d'injection (91%). L'érythème aux sites d'injection était très rare 0,2%.

Tableau XVII: Fréquence des évènements indésirables enregistrés selon le caractère sollicité ou non au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017 en fonction des bras de vaccin

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Sollicités	122 (21,6)	195(34,5)	160 (28,3)	88(15,6)	565 (100)
Non Sollicités	392(22,1)	470(26,5)	473(26,7)	437(24,7)	1772(100)
Total	514(22,0)	665(28,5)	633(27,1)	525(22,5)	2337(100)

La majorité des EIs sollicités étaient enregistrés dans le bras combinant Pfs25 et Pfs230 (34,5%).

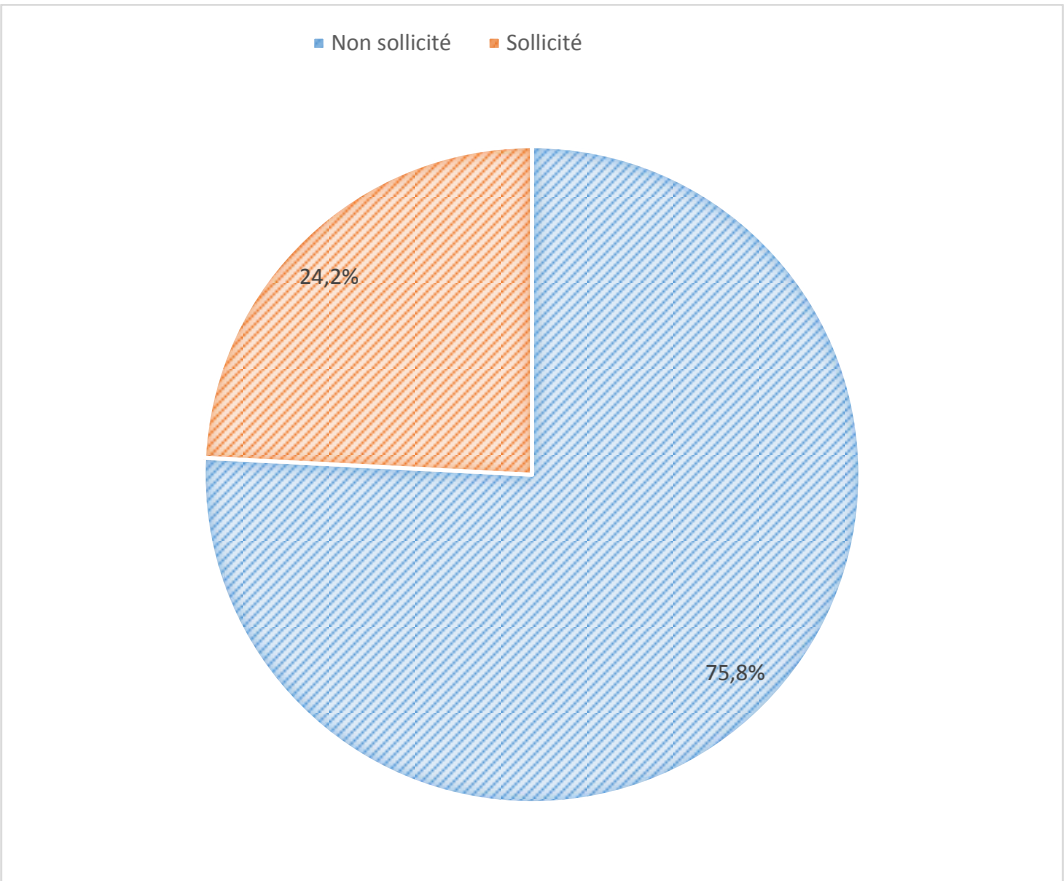


Figure IX: Fréquence des EIs selon le caractère sollicité ou non sur la cohorte de 200 participants

La fréquence des EIs sollicité était faible (24,2%).

Tableau XVIII: Fréquence des grades de sévérité des EIs en fonction des différents bras de vaccin

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Grade 1	204(22,5)	286(31,6)	226(25,0)	189(20,0)	905(100)
Grade 2	300(21,6)	371(26,7)	395(28,4)	326(23,4)	1392(100)
Grade 3	3-9(24,3)	7(18,9)	12(32,4)	9(24,3)	37(100)
Grade 4	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	2(100)
Grade 5	0(0,0)	1(100)	0(0,0)	0(0,0)	1(100)
Total	514(22,0)	665(28,5)	633(27,1)	525(22,5)	2337(100)

Nous avons enregistré deux EIs de grade 4 respectivement dans le bras de Pfs230 seul le comparateur. Un EI de grade 5 est survenu dans le bras de Pfs230 et Pfs25 en combinaison.

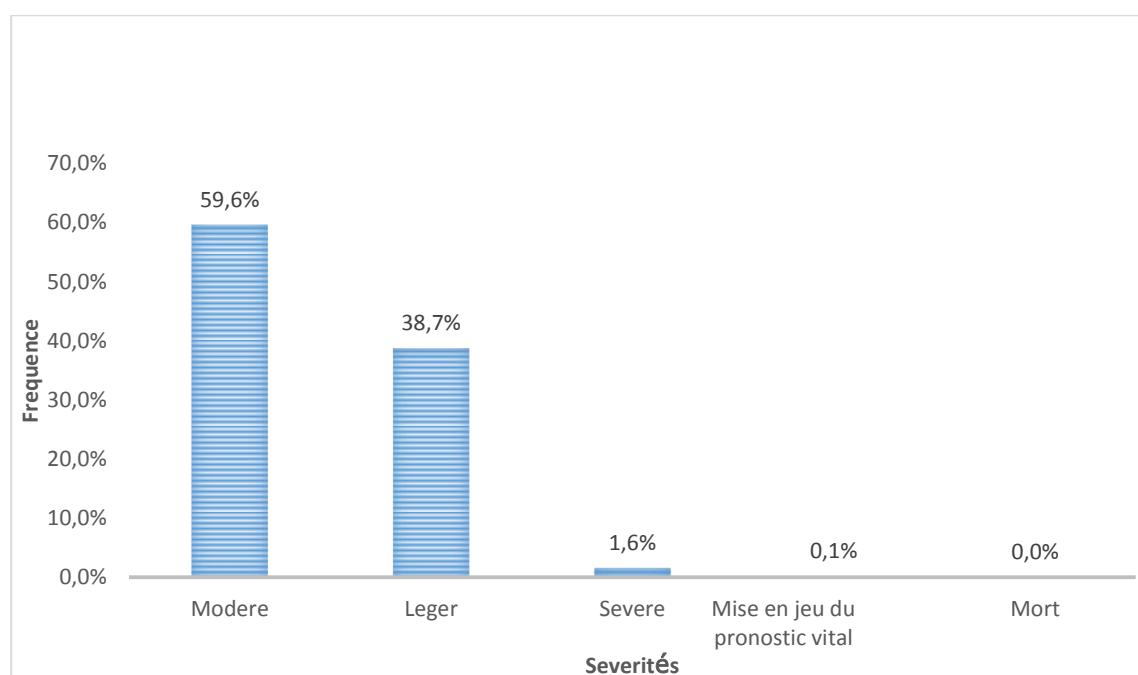


Figure X: Fréquence de sévérité des EIs enregistrée au cours du suivi des 200 volontaires de 2015 à 2017.

Les EIs ont été le plus souvent qualifiés comme étant modéré (59,6%) c'est-à-dire de grade 2 ou léger de grade 1 (38,7%).

Tableau XIX: Fréquence des grades des relations de causalité des EIs en fonction des différents bras de vaccin.

	40 µg Pfs230 Et Sérum salé (n=50)	47 µg Pfs25 40 µg Pfs230 (n=50)	47 µg Pfs25 et Sérum salé (n=50)	TWINRIX® et Sérum sale et Menactra® et Sérum salé (n=50)	Total
Lié	83(20,4)	157(38,6)	120(29,5)	47(11,5)	407 (100)
Non lié	387 (22,1)	460 (26,3)	469 (26,8)	433 (24,8)	1749 (100)
Possible	21(25,3)	17(20,5)	27(32,5)	18 (21,7)	83 (100)
Probable	3 (18,8)	6 (37,5)	1 (6,2)	6 (37,5)	16 (100)
Lointaine	20(24,4)	25(30,5)	16 (19,5)	21 (25,6)	82 (100)
Total	514 (22,0)	665 (28,5)	663(27,1)	525 (22,5)	2337 (100)

Dans 38,6% et 29,5% des cas les EIs ont été qualifiés comme définitivement liés aux vaccins respectivement dans le bras de la combinaison de Pfs230 et Pfs25 et le bras de Pfs25 seul. Les EIs étaient probablement en relation avec le vaccin dans 37,5% des cas dans le bras de la combinant Pfs230 et Pfs25.

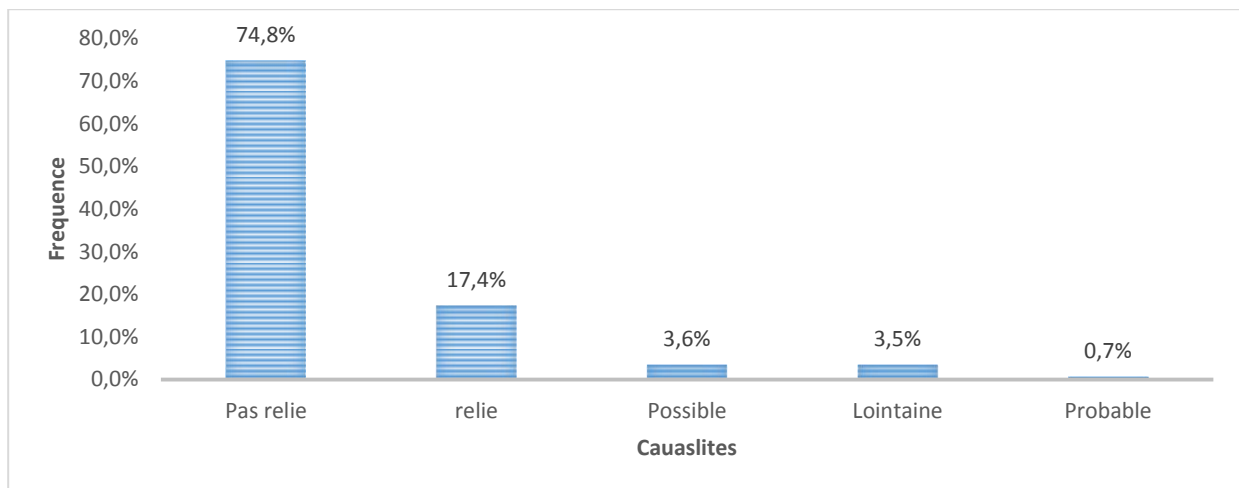


Figure XI: Fréquence des relations de causalité des évènements indésirables sur la cohorte de 200 participants.

Les EIs sont qualifiés en majorité par les investigateurs comme étant sans aucune relation avec les produits de l'étude (74.8%). Dans 17.4% des cas, les événements ont été considérés comme définitivement liés aux produits de l'étude.

6.3 L'IMMUNOGENICITE

6.3.1 Immunogénicité de la cohorte pilote de 25 volontaires

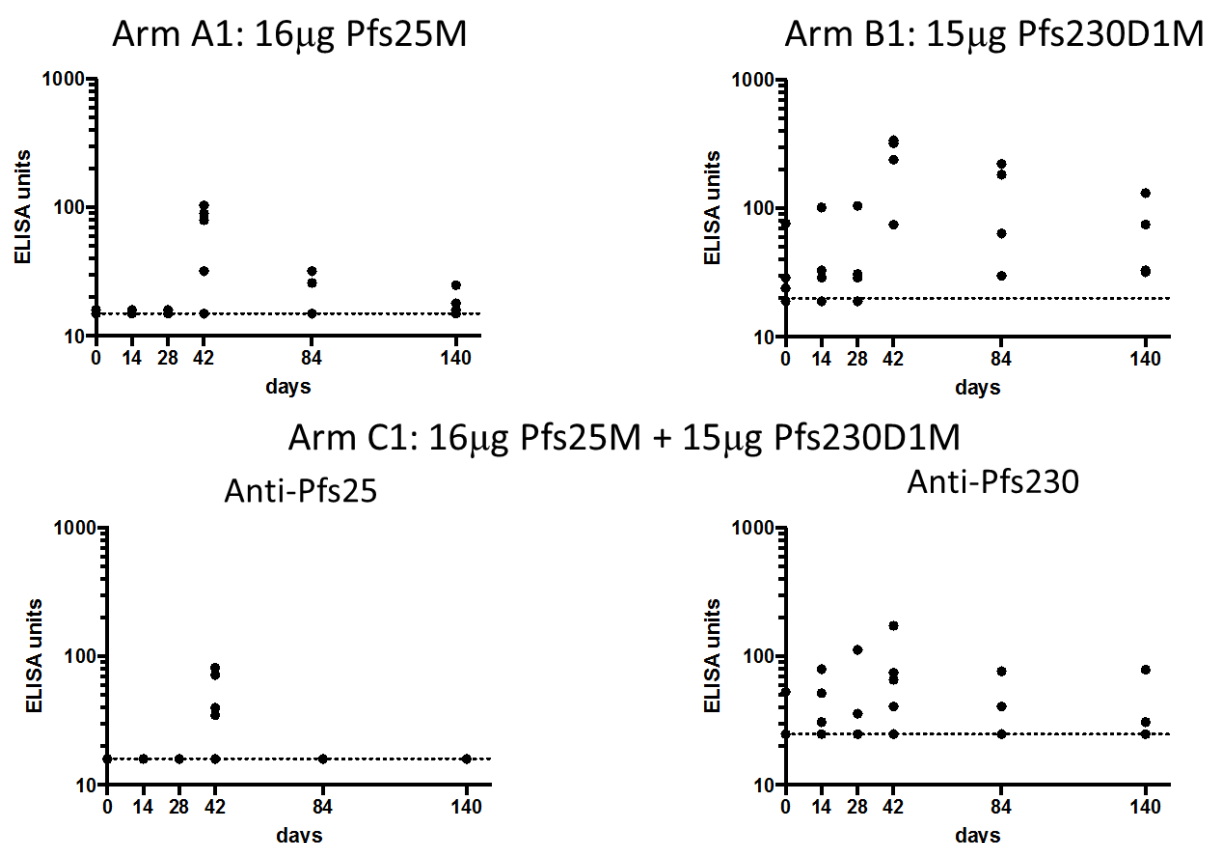


Figure XII: Réponse en anticorps spécifiques des participants de la cohorte 1 et 2 (faible dose de Pfs25M, Pfs230D1M, and Pfs25M + Pfs230D1M)

Les résultats sont présentés en unité ELISA pour chaque bras. Les vaccinations eurent lieu les jours 0 et 28. Le jour 0 considéré comme pré-vaccination, le J42 correspondant à 14 jours après la vaccination 2. Chaque point de donnée individuelle représente la réponse en anticorps anti-Pfs25 pour un participant (bras A1, C1) ou anticorps anti-Pfs230 (bras B1, C1) en réponses à l'ELISA.

Après les vaccinations, nous constatons une production importante d'anticorps au Jour 42 et cela pour tous les antigènes même si cette production est plus marquée pour Pfs 230.

La production d'anticorps de Pfs230 est supérieure à celle de Pfs25 et celle de Pfs230 en combinaison avec Pfs25, n'était pas supérieure à Pfs230 seule.

6.3.2 Immunogenicité de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle des anticorps induits (SMFA) sur la cohorte de 200 participants exposés au paludisme.

anti-Pfs230D1 IgG

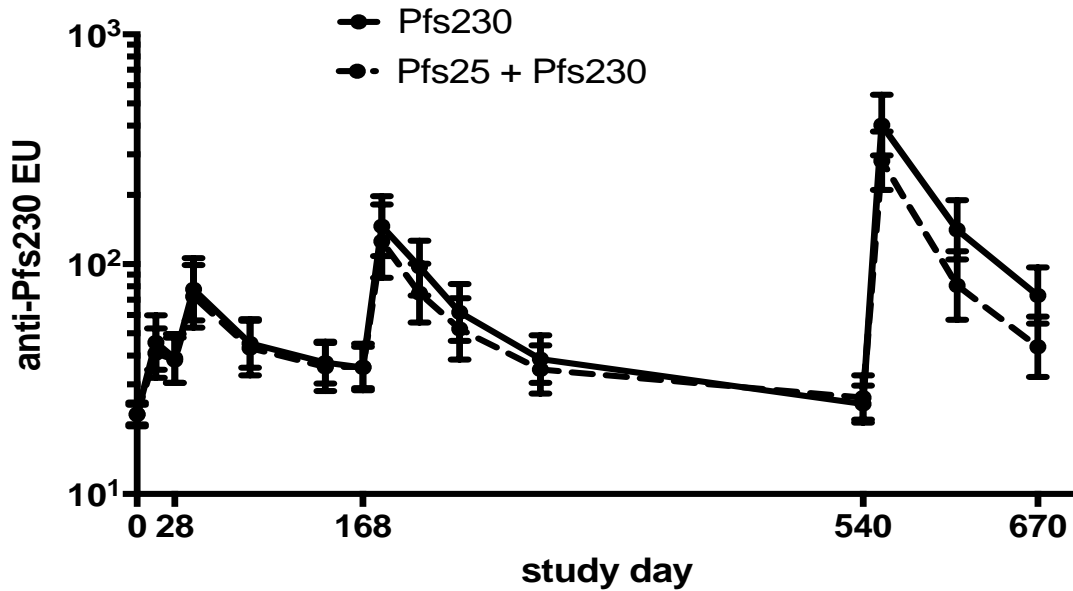


Figure XIII: Production d'anticorps de Pfs230 et Pfs25 + Pfs230.

On observe une production d'anticorps 14 jours après la vaccination et en réponse à tous les antigènes. Les pics sont observés 14 jours après chacune des vaccinations avec des titres plus importants après la quatrième vaccination. La production d'anticorps de Pfs230 est meilleure à celle de Pfs25+Pfs230.

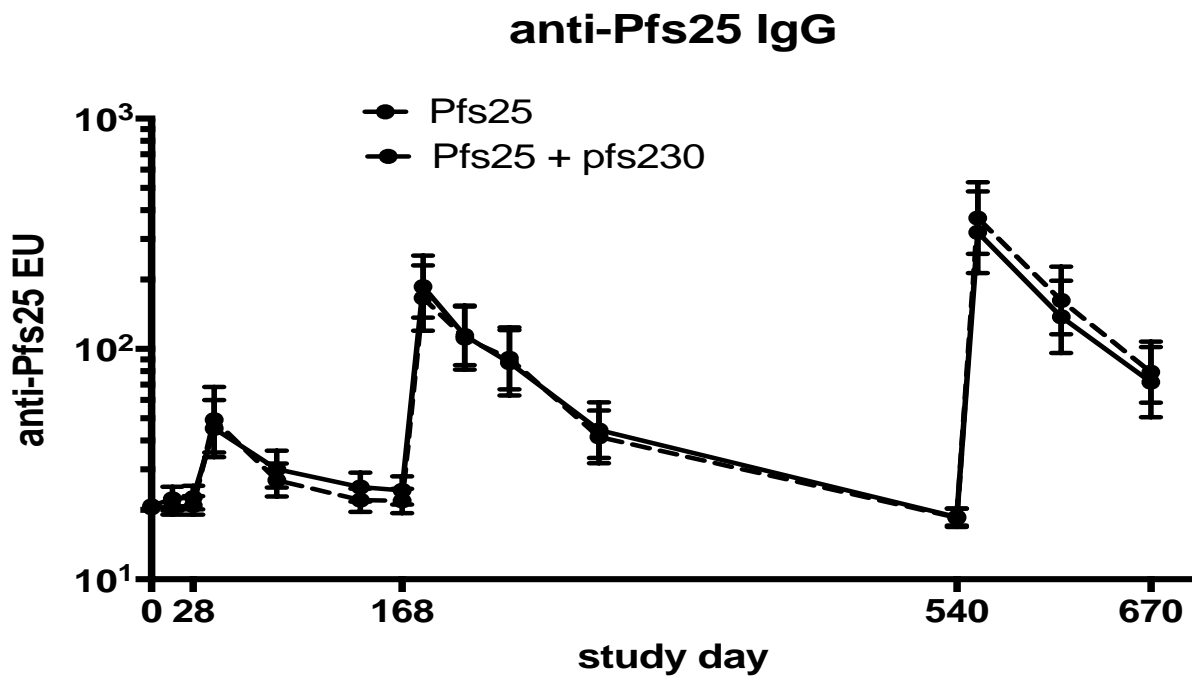
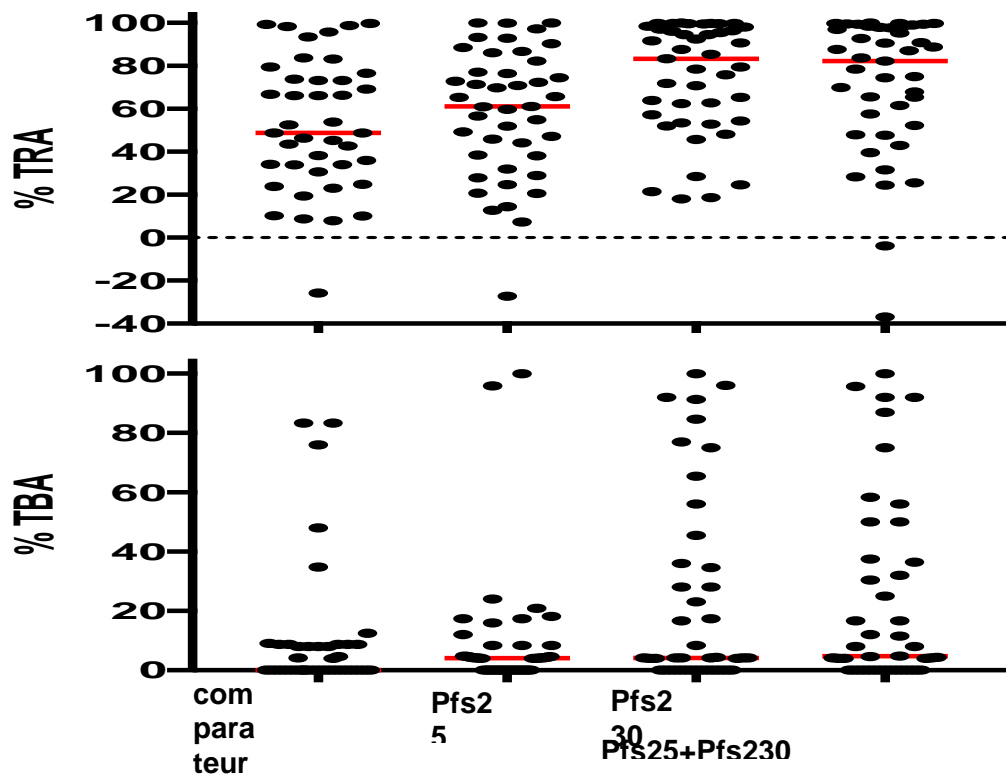


Figure XIV: Production d'anticorps de Pfs25 et Pfs25 + Pfs230.

La production d'anticorps commence vers le jour 14 après la vaccination et les pics sont observés 14 jours après chacune des vaccinations avec des titres plus importants après la quatrième vaccination. La production d'anticorps de Pfs25 + Pfs230 est meilleure à celle de Pfs25.

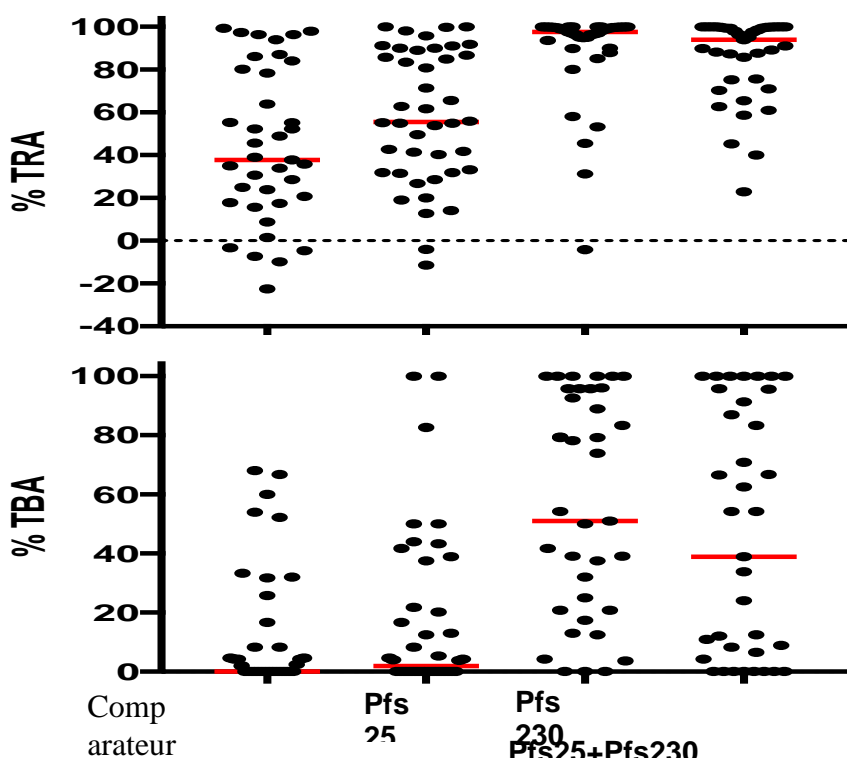


	Comparator	Pfs25	Pfs230	Pfs25+Pfs230
Moy TRA	52.5	58.2	74.5	68.6
Med TRA	48.8	61.1	83.3	82.2
Moy TBA	10.5	9.2	23.5	23.8
Med TBA	0	4.1	4.2	4.8

Figure XV: Immunogénicité de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle (SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 2 semaines après la troisième vaccination

Tous les candidats vaccins, Pfs25, Pfs230, de même que leur combinaison ont entraîné un blocage de la transmission (TBA) et une activité de réduction de la transmission (TRA). Le

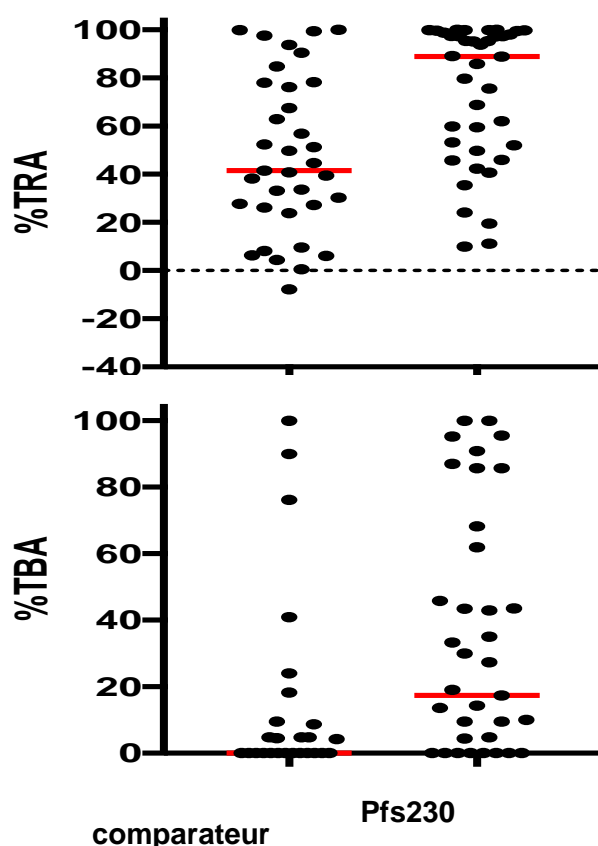
candidat vaccin Pfs230 est meilleur que Pfs25 en activité de réduction de la transmission (74,5%) et il n'est pas inférieur à leur combinaison en blocage de la transmission (23,5% versus 23,8%). Le blocage de la transmission est nul dans le groupe comparateur.



	Comparator	Pfs25	Pfs230	Pfs25+Pfs230
Moy TRA	41.4	58.2	88.9	85.0
Med TRA	37.8	55.5	97.6	93.9
Moy TBA	11.6	16.1	53.7	45.4
Med TBA	0	1.9	51	38.9

Figure XVI: Immunogénicité de Pfs25 et de Pfs230 (ELISA) et activité fonctionnelle (SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 2 semaines après la quatrième vaccination

Après la dose de rappel administrée une année après la troisième dose, et 14 jours après celle-ci, on note un blocage de la transmission et une activité de blocage de la transmission avec tous les candidats vaccins de même que leur combinaison. Le blocage et l'activité de réduction de la transmission sont plus importants que ceux observés 14 jours après la troisième vaccination. Le candidat vaccin, Pfs230 est meilleur que Pfs25 ou leur combinaison à la fois en blocage de la transmission (53,7%) et en activité de réduction de la transmission (78,5%). Dans le groupe comparateur le blocage de la transmission est nul.



	Comparateur	Pf230
Moy TRA	47, 8	73, 4
Med TRA	41.5	88, 9
Moy TBA	10.1	32.3
Med TBA	0	17.4

Figure XVII: Immunogénicité et activité fonctionnelle de Pfs230 et du comparateur (ELISA, SMFA) chez les adultes maliens exposés au paludisme 10 semaines après la quatrième vaccination.

On observe toujours dans le groupe Pfs230 une importante activité de réduction de la transmission (>80%) de même qu'un blocage de la transmission 10 semaines après la dose de rappel de 1 an. L'activité de réduction de la transmission dans le groupe comparateur est faible 10 semaines après l'administration du vaccin comparateur (40%) et le blocage de la transmission est nul.

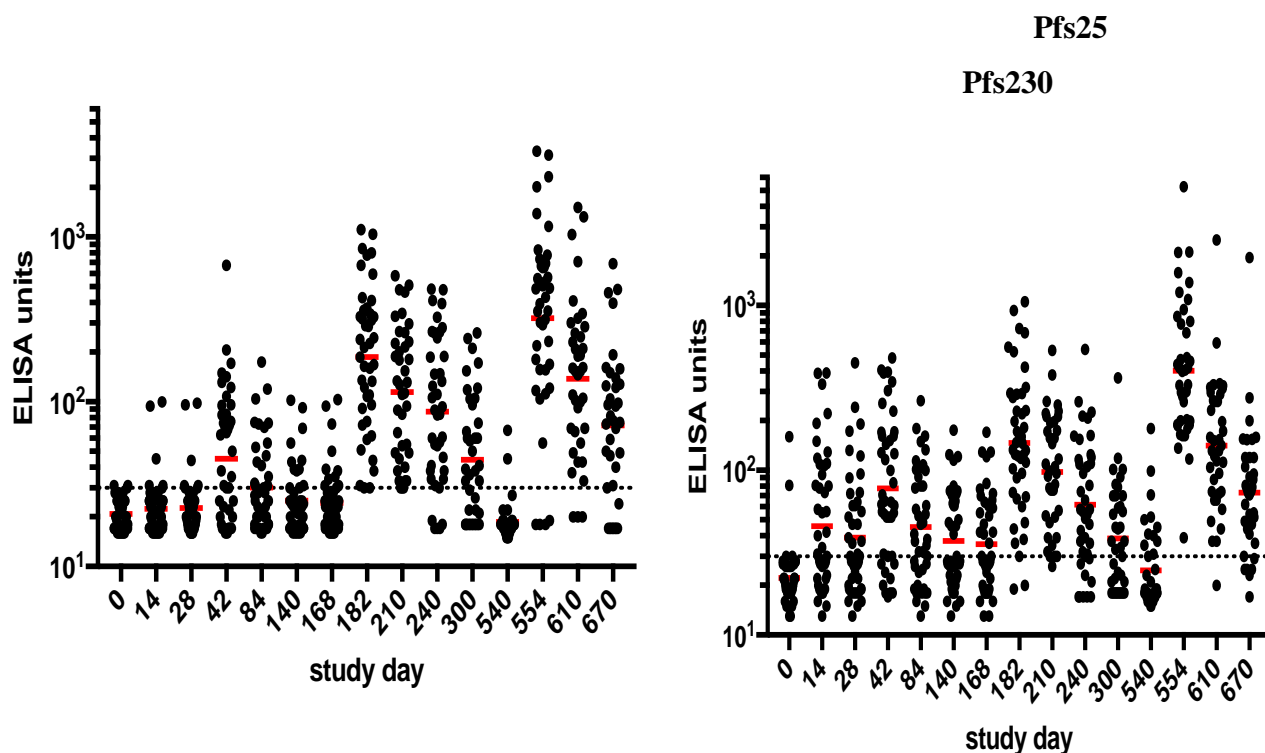


Figure XVIII: Séroconversion et séropositivité à Pfs25 et Pfs230 à l'ELISA après les vaccinations

On note une séroconversion plus importante avec Pfs230 au jour 14 de l'étude. De même, La séropositivité persiste avec Pfs230 jusqu'au jour 540 de l'étude pendant qu'elle est nulle avec Pfs25 à ce moment.

Tableau XX: Présentation des anticorps du vaccin expérimental Pfs230 et du vaccin Comparateur avec la proportion de séroconversion et leurs caractéristiques de dispersion.

	Vac1		Vac2		Vac3		Vac4	
	Pfs230 Comp		Pfs230 Comp		Pfs230 Comp		Pfs230 Comp	
Séroconversion	23/4725/45		37/42 41/45		41/43 43/43		39/3937/37	
Moyenne Géo	45,6	1,1	77,8	72,4	146,4	125,8	403	281,8
Médiane	30	33	65	53, 5	146	115	365	300
Rang	13-389	13-266	17-480	13-1091	19-1055	21-2022	39-5377	55-1759
IC Li 95%	34, 7	32, 1	56, 9	52, 9	108, 3	87, 1	287, 2	210, 1
IC Ls 95%	59, 9	52, 5	106, 3	99, 1	198	181, 6	546, 6	377, 9

Le vaccin Pfs230 est meilleur en production d'anticorps à partir de la troisième vaccination que le comparateur.

Tableau XXI: Présentation des anticorps du vaccin expérimental Pfs25 et du vaccin Comparateur avec la proportion de séroconversion et leurs caractéristiques de dispersion

	Vac1		Vac2		Vac3		Vac4	
	Pfs25	Comp	Pfs225Comp	Pfs25Comp	Pfs25Comp	Pfs25Comp	Pfs25Comp	Pfs25Comp
Séroconversion	3/45	1/45	22/42	28/45	42/43	43/43	39/42	37/37
Moyenne Géométrique	22,4	20,6	45,1	49,3	186,5	166,4	320,9	370,2
Médiane	21	19	38,5	33	214	133	412	321
Rang	16-100	16-53	16-673	16-823	30-1107	30-118	18-3322	24-3505
IC Li 95%	19,9	19,1	33,9	35,5	136,9	120,1	213,3	259
IC Ls 95%	25,2	22,2	60,1	68,4	254	230,6	482,2	529,2

Le vaccin Pfs25 n'est pas inférieur en production d'anticorps à partir de la troisième vaccination au comparateur. Ils sont comparables en séroconversion.

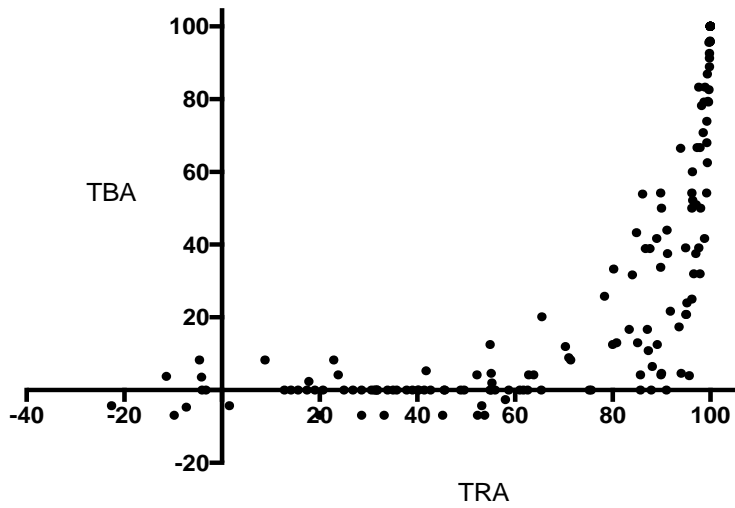


Figure XIX:Relation entre blocage de la transmission et Activité de réduction de la transmission.

Il existe une association entre l'activité de réduction de la transmission et l'essai de blocage de la transmission.

DISCUSSION

7 DISCUSSION

Dans ce travail nous avons évalué la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme en administration seule et en co-administration chez les adultes exposés au paludisme dans une zone de transmission intense.

Au-delà de la recherche d'évènements indésirables graves liés aux vaccins en investigation, l'évaluation de la tolérance des produits en investigation se fait par la mesure et l'analyse de la fréquence des évènements indésirables qui sont sollicités tels que les réactions locales aux sites d'injection, les évènements aduers systémiques, les désordres biologiques principalement les atteintes de la fonction hépatique (transaminases), de la fonction rénale (la créatinine) et aussi les anomalies sur la numération formule sanguine. L'analyse de ces évènements aduers sollicités se focalise à la fois sur la fréquence, la sévérité (intensité) et aussi la relation de causalité de ces évènements avec les produits en investigation. Selon la fréquence, la sévérité et la relation de causalité des évènements indésirables avec les produits en investigation, attestant de leur degré de tolérance, ceux-ci pourront être autorisés par les comités de suivi de la tolérance à continuer dans les essais pour leur développement clinique ou à être retirés des essais au contraire.

Quant à l'immunogénicité, elle s'atteste par des analyses immunologiques et des expériences d'activité fonctionnelle de blocage de la transmission et des essais de blocage de la transmission. En effet, autant la production d'anticorps après une vaccination est importante et souhaitée autant la durabilité et l'activité fonctionnelle de ces anticorps est aussi un souci majeur.

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 37,7 ans. La population d'étude à prédominance masculine s'explique par le fait que certains critères de non inclusion étaient spécifiques aux femmes tels que décrits dans la méthodologie. Le seul critère relatif au besoin d'être sous contraception fiable 21 jours avant la première vaccination et 3 mois après la dernière dose de vaccin limitait suffisamment le recrutement des jeunes filles et femmes en âge de procréer. Cela expliquerait aussi la forte prédominance des femmes dans la tranche d'âge de plus de 35 ans comparée au groupe de 18 – 35 ans. Cette différence de représentativité n'a pas d'impact sur l'étude compte tenu de la nature des objectifs et des critères de jugement.

Les essais cliniques de phase 1 concernent en général quelques dizaines de participants. Notre étude de phase 1 a enrôlé 225 participants dont 25 premiers volontaires ayant reçu seulement deux doses de vaccin sur lesquels la tolérance des vaccins a été testée de façon échelonnée avant de passer au grand groupe de 200 autres volontaires pour déterminer l'immunogénicité. Cela s'explique par le fait que les vaccins bloquant la transmission du paludisme doivent être soumis à

des études de plus grande taille de phase I, pour que l'on recueille des preuves suffisantes de la tolérance à leur égard, de leur innocuité, de leur immunogénicité et de l'immunité fonctionnelle qu'ils confèrent chez tous les groupes cibles avant de déterminer leur efficacité dans des essais de phase II et III. Une fois cela établie, on passera alors directement aux essais de phase IV au cours desquels le principal critère sera l'impact du vaccin(3).

La survenue d'un seul événement indésirable grave lié à un produit en investigation est suffisante pour arrêter le développement clinique du produit. Nous avons enregistré quatre événements indésirables graves au cours de l'étude. Ils s'agissaient d'un cas de morsure de serpent, un cas de phlegmon amygdalien et un cas fatal d'accident vasculaire cérébral. Tous ces événements n'avaient aucune relation de causalité avec les produits de l'étude. Talaat et al font le même constat en 2012 à Baltimore au cours de leur étude sur Pfs25M, au cours de laquelle aucun lien de causalité n'était établi entre les événements adverses sérieux et le vaccin étudié(14). Contrairement à nous, Thera et al ne trouve aucun événement adverse sérieux au cours de leur essai de vaccin à Bandiagara en 2004(15). Notre observation concorde aussi avec celle de Ouedrago et al qui trouvent au Burkina Faso, en 2013 un événement indésirable sérieux jugé non lié au vaccin de l'étude(16).

Les événements indésirables sollicités les plus fréquents étaient la douleur et les indurations aux sites d'injections. Dans la presque totalité des cas il s'agissait de grade léger ou modéré. Nous n'avons enregistré aucune réaction locale au site d'injection ou une réaction systémique sollicitée de grade 3 ou plus. Talaat et al trouvent le même résultat à Baltimore en 2012(14). Ce résultat concorde avec celui de Thera et al à Bandiagara en 2004(17). Dicko et al observe le même résultat en 2004 en testant AMA1-C1 chez les adultes à Doneguebougou au Mali(17). Ouedrago et al rapporte les mêmes grades de sévérité au Burkina Faso en 2013(16).

Nous avons enregistré huit cas d'anomalies biologiques de grade 3 ou 4. Il s'agissait de 5 cas d'augmentation de la créatinine sérique, un cas d'élévation de l'alanine amino transférase et trois cas de désordres sur la numération formule sanguine (hyperleucocytose, neutropénie et leucopénie). Pour quatre cas (3 cas de créatinine élevée et 1 cas d'ALAT élevée), une cause était identifiée autre que les produits de l'étude. Ces cas étaient en effet concomitants à une prise de décoction de plantes connues pour être hépatotoxiques et pouvant altérer aussi la fonction rénale. Pour les autres cas aussi, il a été établi qu'il serait peu probable que les produits en étude soient impliqués compte tenu de leur moment de survenu et l'administration des produits. Talaat et al ne trouve aucune anomalie biologique de grade 3 ou plus au cours de leur étude à Baltimore en 2012(14).

Les fréquences des autres pathologies en général étaient comparables aux données de routine en consultation clinique dans la zone d'étude. Ces événements étaient tous sans relation avec les produits étudiés.

Dans le cadre du plan de développement général des vaccins antipaludiques bloquant la transmission, nous étions intéressés de savoir lequel des candidats vaccins (Pfs25, Pfs230 et leur combinaison) était plus immunogénique et donc d'induire une production suffisante d'anticorps durable dans l'organisme. Ensuite, l'évaluation de l'activité fonctionnelle de la réduction de la transmission des anticorps induits et leur capacité de blocage de la transmission étaient déterminants dans la mise en évidence du concept de l'efficacité du vaccin.

Nous avons constaté qu'il existait déjà une certaine réponse en anticorps anti Pfs 230 chez ces adultes exposés au paludisme à Bancoumana. Bousema JT et al ont fait la même observation chez les enfants exposés au paludisme en Tanzanie en 2007(18). La présence de la protéine Pfs230 est logique avec l'immunité anti Pfs230 observée chez les populations exposées au paludisme, cela a d'ailleurs fait penser en anticipation qu'un vaccin à base de Pfs230 pourrait être naturellement boosté par l'infection palustre (19). La production d'anticorps était plus importante 14 jours après chacune des vaccinations et en réponse à tous les antigènes. Ce résultat est conforme à celui de Talat et al qui trouve en 2013 le même résultat avec Pfs25 chez les adultes naïfs aux USA(14). La production d'anticorps de Pfs230 était meilleure à celle de Pfs25 et à leur combinaison (Pfs25 + Pfs230). De même, les anticorps anti Pfs230 persistaient plus que ceux de Pfs25. Cette disparition rapide des anticorps anti Pfs25 est aussi observée par Sagara et al en 2013 à Bancoumana lors d'un essai de Pfs25 utilisant l'Alhydrogel comme adjuvant (20). Avec ces deux formes de candidats vaccins conjugués, nous avons observé une réponse soutenue en anticorps associée à une activité de blocage de la transmission. Ce phénomène est rapporté par Qian et al., en 2007 lors des essais précliniques chez les souris, les lapins et les singes rhésus (21). Les anticorps anti Pfs230 persistaient plus longtemps que ceux de Pfs25 ou leur combinaison. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'avec ce type de protéine, la réponse en anticorps est plus spécifique et du fait que Pfs230 est exprimé plus tard que Pfs25. De plus ces anticorps de Pfs230 avaient une activité de réduction de la transmission et un blocage de la transmission plus importants. Cette observation pourrait en partie être due au fait que Pfs230 est naturellement présent chez les personnes exposées à l'infection palustre et donc, est plus compétent pour intervenir dans l'immunité naturelle acquise et, la vaccination ici constituant simplement un booster pour un phénomène naturel déjà présent chez l'hôte exposé. Ce constat est important et sera déterminant dans le plan de développement de ce type de vaccins.

CONCLUSION
ET
RECOMMENDATIONS

8 CONCLUSION ET RECOMMANDATION

8.1 Conclusion

Les candidats vaccins bloquant la transmission Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA et leur combinaison sont bien tolérés chez les adultes exposés au paludisme à Bancoumana, Mali. Ils sont immunogéniques et confèrent des anticorps dotés d'activité de réduction et de blocage de la transmission la transmission du paludisme.

Le candidat vaccin Pfs230 est meilleur à Pfs25 et n'est pas inférieur à leur combinaison en production d'anticorps. Pfs230 est meilleur en activité fonctionnelle de réduction de la transmission et en blocage de la transmission.

8.2 Recommandation

Les essais de l'avec Pfs230D1M doivent être initiés au niveau communautaire dans les zones de transmission du paludisme à une plus large population, comprenant des groupes d'âge plus jeune afin de mieux tester la tolérance dans toutes ces tranches d'âge, aussi mettre en évidence une preuve d'efficacité en termes d'activité de réduction et de blocage de la transmission.

9 ANNEXES

- 9.1 Formulaire de consentement éclairé
- 9.2 Formulaire de report de cas (FREC)
- 9.3 Lettre d'approbation du comité éthique FMPOS.

10 RESUMES

Nom: DIARRA

Prénom : Sadio dite Koni

Nationalité: Malienne

Date de soutenance: 7 Février 2019

Ville de soutenance: Bamako

Titre: Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel et Pfs25M-EPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à *Plasmodium Falciparum* chez les adultes à Bancoumana et environnants, MALI

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie(FMOS).

Secteur d'intérêt: Parasitologie, Vaccinologie et Santé publique.

Résumé

Un vaccin pouvant interrompre la transmission du paludisme est un outil valable attendu dans la lutte et le contrôle du paludisme. Des candidats vaccins antipaludiques sont en cours d'essai et les résultats sont fort encourageants, cependant, aucun vaccin efficace n'est encore disponible contre le paludisme.

Nous avons testé deux candidats vaccins antipaludiques en administration seul et en combinaison, Pfs25M et Pfs230D1M dans un essai clinique randomisé, contrôlé et en double aveugle chez 225 volontaires, adultes de 18 à 50 ans à Bancoumana, entre Avril 2015 et Mars 2017. Les volontaires éligibles devaient être négatifs au HIV, HCV, à l'AgHbs et au test beta HCG (test de grossesse pour les femmes). Quatre séries de vaccination ont été effectuées de façon échelonnée suivant le calendrier J0, J28, J168 et J540. Les participants étaient suivis cliniquement et/ou biologiquement à J1, J3, J7, J14 et J28 après chaque vaccination puis une fois par mois et cela jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination.

Nous n'avons enregistré aucun événement indésirable grave lié aux vaccins de l'étude. La réaction locale la plus fréquente rapportée était la douleur et l'induration au site d'injection. Toutes ces réactions locales étaient de grade de sévérité légère ou modérée. Aucune réaction

systemique ou une anomalie biologique sévère liée aux vaccins n'a été enregistrée. Les deux candidats vaccins étaient immuno géniques avec une activité de blocage et de réduction de la transmission. Le candidat vaccin Pfs230 était supérieur à Pfs25 en production d'anticorps et en activité de blocage ou de réduction de la transmission (TBV et TRA).

Les candidats vaccins bloquant la transmission Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA et leur combinaison sont bien tolérés chez les adultes exposés au paludisme à Bancoumana, Mali. Ils sont immunogéniques et confèrent des anticorps dotés d'activité de réduction et de blocage de la transmission du paludisme. Le candidat vaccin Pfs230 est supérieur en production d'anticorps à Pfs25 et n'est pas inférieur à leur combinaison. Pfs230 est meilleur en activité fonctionnelle de réduction de la transmission et en blocage de la transmission.

Mots clé : Tolérance, immunogénicité, Pfs25, Pfs230, Bancoumana, Mali.

Last Name: **DIARRA**

First Name: Sadio dite Koni

Nationality: Malian

Defense region: Bamako

Date of Defense: February 2019

Titre:Phase 1 Study of the Safety and Immunogenicity of Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel[®] and Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®], a Transmission Blocking Vaccine against *Plasmodium falciparum* Malaria, in Adults in the Bancoumana and surrounding and Mali.

Stored in the library of the Faculty of medicine and Dentistry (FMOS).

Relevant Areas of Interest: Clinical Trials, Malaria vaccinology, Public Health.

Summary

A vaccine that can interrupt malaria transmission is a suitable tool in malaria control. Some malaria vaccine candidates are still in clinical trial and preliminary results are interesting, however, no vaccine is available at date for malaria control.

From April 2015 to March 2017, we conducted a randomized, controlled and double blind clinical trial to evaluate the safety of a combination of two malaria candidate vaccines, Pfs25M and Pfs230D1M in 225 exposed Malian adults aged 18-50 years at Bancoumana. Eligible subjects were negative to HIV, HCV, HbsAg and beta HCG test for women. Four vaccinations with dose escalating were administered at Day0, 28, 168 and 540. Subjects were followed up at Day 1, 3, 14, and 28 after each vaccination and once a month up to 6 months after the last vaccination. Additionally to clinical exam, a whole blood count, creatinin and ALT were measured periodically.

No serious adverse event related to vaccines was reported. The most local reaction reported was the pain and indurations at injection. All of these events were mild or moderate. We didn't report any serious systemic or laboratory adverse event related to vaccines. Both vaccine candidates were immunogenic with transmission blocking and reducing activity. The Pfs230 vaccine candidate was superior to Pfs25 in antibody production and in transmission blocking and reducing activity (TBV and TRA).

The PFS25M-EPA and Pfs230D1M-EPA transmission blocking vaccine candidates and their combination are well tolerated in adults exposed to malaria in Bancoumana, Mali. They are immunogenic and confer antibodies with malaria transmission reducing and blocking activity. The Pfs230 vaccine candidate is superior in antibodies response to Pfs25 and is not inferior to their combination. Pfs230 is better in functional activity of transmission reducing transmission blocking.

Keys words: Safety, immunogenicity, Pfs25, Pfs230, Bancoumana, Mali.

REFERENCES

1. www.unitheque.com. Biodiversité du paludisme dans le monde [Internet]. [cited 2018 Aug 3]. Available from: https://www.unitheque.com/Livre/john_libbey_eurotext/Biodiversite_du_paludisme_dans_le_monde-4330.html
2. WHO. World Malaria Report 2017. 2017.
3. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature*. 2002 Feb 7;415(6872):680–5.
4. WHO. Malaria World Report 2016. 2016.
5. Ministère de la santé et de l'Hygiène Publique du Mali. Système Local d'Information Sanitaire 2017.
6. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 - 9789242564990_fre.pdf [Internet]. [cited 2017 Mar 6]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/176720/1/9789242564990_fre.pdf
7. Agnandji ST, Lell B, Soulanoudjingar SS, Fernandes JF, Abossolo BP, Conzelmann C, et al. First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N Engl J Med*. 2011 Nov 17;365(20):1863–75.
8. Carter R, Mendis KN, Miller LH, Molineaux L, Saul A. Malaria transmission-blocking vaccines—how can their development be supported? 2000 [cited 2016 Dec 8]; Available from: <https://www.era.lib.ed.ac.uk/handle/1842/741>
9. Greenwood BM, Targett GA. Malaria vaccines and the new malaria agenda. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov 1;17(11):1600–7.
10. Cameron A, Reece SE, Drew DR, Haydon DT, Yates AJ. Plasticity in transmission strategies of the malaria parasite, *Plasmodium chabaudi*: environmental and genetic effects. *Evol Appl*. 2013 Feb;6(2):365–76.
11. WHO | WHO Product Development for Vaccines Advisory Committee (PD-VAC) meeting – 2015 [Internet]. WHO. [cited 2018 Sep 22]. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/research/meetings_workshops/pdvac/en/index.html
12. Ethical standards and training [Internet]. FHI 360. [cited 2017 Mar 6]. Available from: <https://www.fhi360.org/expertise/ethical-standards-and-training>
13. S. Piantadosi. Clinical Trials. A methodologic perspective. In: New York: John Wiley and Sons, Inc.,.
14. 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.
15. Thera MA, Coulibaly D, Kone AK, Guindo AB, Traore K, Sall AH, et al. Phase 1 randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of recombinant

Pichia pastoris-expressed *Plasmodium falciparum* apical membrane antigen 1 (PfAMA1-FVO [25-545]) in healthy Malian adults in Bandiagara. *Malar J.* 2016 Aug 30;15(1):442.

16. Ouédraogo A, Tiono AB, Kargougou D, Yaro JB, Ouédraogo E, Kaboré Y, et al. A phase 1b randomized, controlled, double-blinded dosage-escalation trial to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of an adenovirus type 35 based circumsporozoite malaria vaccine in Burkinabe healthy adults 18 to 45 years of age. *PloS One.* 2013;8(11):e78679.
17. Dicko A, Diemert DJ, Sagara I, Sogoba M, Niambele MB, Assadou MH, et al. Impact of a *Plasmodium falciparum* AMA1 vaccine on antibody responses in adult Malians. *PloS One.* 2007 Oct 17;2(10):e1045.
18. JT B, Drakaley CJ, Kihonda J. A longitudinal study of immune responses to *Plasmodium falciparum* sexual stage antigens in Tanzanian adults. *Parasite Immunol.* 2007;6(June, 29):309–17.
19. 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 CVI.* 2011 Aug;18(8):1351–7.
20. Sagara I, Healy SA, Assadou MH, Gabriel EE, Kone M, Sissoko K, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel, a transmission-blocking vaccine against *Plasmodium falciparum*: a randomised, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy Malian adults. *Lancet Infect Dis.* 2018 Sep 1;18(9):969–82.
21. Qian F, Wu Y, Muratova O, Zhou H, Dobrescu G, Duggan P, et al. Conjugating recombinant proteins to *Pseudomonas aeruginosa* ExoProtein A: a strategy for enhancing immunogenicity of malaria vaccine candidates. *Vaccine.* 2007 May 16;25(20):3923–33.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR L'ENROLEMENT DES ADULTES

Titre du Projet de Recherche:

Essai Clinique de Phase 1, de l'Innocuité et de l'Immunogénicité de Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel[®] et Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®], un Vaccin Bloquant la Transmission du Paludisme à *Plasmodium falciparum*, chez les Adultes aux Etats Unis d'Amérique et au Mali.

Protocole NIAID # 15-I-0044
Protocole FMPOS #: 2015/16/CE/FMPOS
Investigateur Principal (Mali) : Issaka Sagara, MD, MSPH (Tel: +223-2022-8109)
Investigateur Principal (USA) : Sara Healy, MD, MPH (Tel: +1 301 435-3064)
Site: Bancoumana et environnants, Mali, Afrique de l'Ouest

Nom du participant: _____
(Prénoms) (Nom)

Numéro d'Identification du Recensement du Participant: _____

BUT DE L'ETUDE

Le paludisme est une maladie qui affecte beaucoup de personnes au Mali et en Afrique. Il est causé par des germes qui sont transmis par les piqûres de moustique. En ce moment, il n'existe aucun vaccin qui permet de prévenir le paludisme. La communauté de recherche sur le paludisme a beaucoup de candidats vaccins qui sont en essais cliniques à travers le monde. **Le vaccin palustre expérimental de cette étude ne protégera pas la personne vaccinée de tomber malade du paludisme et d'empêcher cette personne d'être infectée par le paludisme dans le futur.**

Le Malaria Research and Training Center (MRTC) de l'Université de Bamako est impliqué dans la conduite de recherche pour la mise au point de vaccin contre le paludisme.

Nous travaillons avec des scientifiques de l'Institut National de l'Allergie et des Maladies Infectieuses (NIAID) des Etats Unis d'Amérique (USA), qui ont fabriqué un vaccin expérimental contre le paludisme, appelé Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel[®] et Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®] qu'ils

espèrent va mettre fin à la propagation du paludisme. Dans ce consentement, nous appellerons ces deux vaccins « vaccins expérimentaux de paludisme ». Ces vaccins contiennent une protéine (Pfs25 ou Pfs230) qui se trouve sur la surface du germe du paludisme. Les autres composants du vaccin, l'EPA et l'Alhydrogel, sont des produits ajoutés au vaccin pour augmenter votre réponse immunitaire à cette protéine. Plusieurs composants de ce vaccin (Pfs25, EPA, Alhydrogel®) ont été déjà testés sur les participants aux USA et au Mali et ont été bien tolérés. Cependant, il n'y a pas d'expérience humaine avec Pfs230 ou avec les deux vaccins donnés au même moment. Les vaccins expérimentaux de paludisme ne sont pas encore sur le marché pour une utilisation nulle part dans le monde.

Les participants dans cette étude recevront soit le vaccin expérimental (s) ou le vaccin (s) déjà disponible sur le marché (que nous référons comme «vaccins comparateurs») qui inclus: TWINRIX® (Vaccin Hépatite A & Hépatite B) et Menactra® (Vaccin Meningococcal). Quand les 2 vaccins sont donnés au même moment, un serum physiologique, une substance n'ayant aucune activité contre aucune maladie pourrait être utilisée comme le second vaccin.

Nous voulons tester ce vaccin contre le paludisme chez des adultes sains au Mali pour voir s'il est sûr et s'il peut aider votre organisme à produire des substances qui tuent les parasites du paludisme chez les moustiques. Il n'est pas possible d'avoir du paludisme de ce vaccin. Pour ce faire, nous allons comparer les effets secondaires et les résultats de tests de sang des sujets ayant reçu soit le vaccin expérimental (s) ou le vaccin (s) comparateur. Si vous décidez de participer à cette étude, vous ne saurez pas quel vaccin vous avez reçu jusqu'à la fin de l'étude.

C'est votre choix de participer ou pas à cette étude. Si vous décidez de participer, vous pouvez changer d'avis et vous retirer de l'étude à tout moment. Si vous décidez de vous retirer de l'étude plus tard, s'il vous plaît, informer un membre de l'équipe en charge de l'étude. Cette décision n'aura aucune incidence sur votre participation dans les autres études du NIH. Nous vous informerons des nouvelles découvertes qui pourraient affecter votre décision de participer à l'étude.

LES PROCEDURES

Maintenant, nous allons vous expliquer l'étude et vous demander si vous voulez participer.

Vous POUVEZ participer à cette étude maintenant si vous êtes:

- Agé entre 18 et 50 ans.
- En bonne santé
- Disponible pour la durée de l'étude (7 à 26 mois)
- Capable de fournir une preuve d'identité et être reconnu comme un résident du village de Bancoumana ou environnants
- Volonté d'utiliser de contraception fiable [incluant de produit hormonal, chirurgicale, ou implant] de 21 jours avant le Jour 0 de l'Etude à 3 mois après la dernière vaccination (si femme)
- Prêt à faire le test de dépistage du VIH
- prêt à laisser les moustiques vous piquer

Vous NE POUVEZ PAS participer à cette étude si:

- Vous êtes enceinte ou allaitez présentement (si femme)
- Vous avez un problème médical ou autre qui fera que vous ne pouvez pas comprendre l'étude ou qui rendra plus dangereux votre participation à l'étude
- Vous avez reçu un vaccin expérimental contre le paludisme dans les 5 dernières années
- Vous utilisez des médicaments, vaccinations et/ou produits pour un problème de santé, qui ne sont pas autorisés pendant l'étude ou avant le début de l'étude
- Vous avez des résultats de laboratoire qui peuvent rendre votre participation à l'étude dangereuse
- Vous avez eu une réaction allergique grave
- Vous avez eu de mauvaises réactions aux piqûres de moustiques dans le passé
- Vous n'êtes pas disposé à consentir à stocker vos échantillons pour de futures recherches
- Vous avez reçu autre médicament/vaccin de recherche ou vous avez participé à un autre essai clinique nécessitant la prise ou réception d'un produit/vaccin de recherche un mois avant ou après la vaccination. Vous planifiez de participer à une autre étude expérimentale avant que cette présente étude ne prenne fin.

Le Dépistage

Pour voir si vous êtes en bonne santé, nous vous poserons des questions sur votre état de santé, nous vous examinerons, nous vous ferons des analyses de sang et d'urine pour faire des recherches de signes de maladie dans votre sang, dans vos reins et dans votre foie à la visite de dépistage. Votre sang sera examiné pour la recherche d'infection du foie (hépatite) et aussi du HIV. Vous êtes encouragé à poser des questions sur les tests que l'on effectuera sur vous et vous recevrez des conseils sur l'hépatite B, l'hépatite C et le dépistage du VIH. Si vos tests montrent que vous avez une de ces maladies, nous vous informerons du résultat en privé, sur comment avoir des soins, comment éviter de contaminer autres personnes et comment nous allons rapporter.

Cette visite de dépistage ne doit pas prendre plus de 2 à 3 heures. La visite de dépistage doit être faite dans les 56 jours précédents votre première vaccination. Si la visite de dépistage excédait 56 jours pendant la première vaccination, nous pourrions reprendre certains tests. A la visite de dépistage, une petite quantité de sang (d'environ 10 mL; environ 2 cuillerées à café) sera prélevée pour s'assurer que vous vous portez bien. Il se pourrait que l'on vous demande de donner des urines et selles pour rechercher d'infections (schistosomiase, helminthiases) qui existeraient dans la communauté. Vous serez informé des résultats de tous les tests sanguins réalisés ainsi que leur sens. Le sang prélevé au cours de cette visite de dépistage ne sera pas gardé et sera utilisé uniquement pour savoir si vous pouvez participer à cette étude de vaccin. Certains résultats des analyses de votre sang pourront être utilisés pour établir les normes biologiques chez les adultes au Mali et aussi déterminer le portage de parasites dans le sang. S'il est prouvé au cours de la visite de dépistage que vous êtes malade, nous vous fournirons les soins initiaux gratuitement au centre de santé d'étude. Si votre maladie nécessite des analyses ou des traitements supplémentaires, nous assurerons votre référence à un centre de santé de référence. L'équipe d'étude ne payera pas pour les traitements à long-terme des maladies qui seront diagnostiquées au cours du dépistage.

Vaccinations:

Si les tests de dépistage montrent que vous pouvez prendre part à cette étude de recherche, vous serez enrôlé dans un des groupes ci-dessous pour recevoir 2 à 4 vaccinations durant la période d'étude. Certains participants recevront une seule vaccination chaque fois pendant que d'autres recevront 2 vaccinations faites chaque fois (un dans chaque bras):

Groupe	Faible Dose (2 vaccinations)	Forte Dose (4 vaccinations)
1	5 participants : Pfs25M-EPA/Alhydrogel [®]	50 participants: Pfs25M-EPA/Alhydrogel [®] + Serum physiologique (fait au même moment dans les bras opposés)
2	5 participants: Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel [®]	50 participants: Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel [®] + Serum physiologique (fait au même moment dans les bras opposés)
3	5 participants: Pfs25M-EPA/Alhydrogel [®] <u>ET</u> Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel [®] (fait au même moment dans les bras opposés)	50 participants: Pfs25M-EPA/Alhydrogel [®] <u>ET</u> Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel [®] (fait au même moment dans les bras opposés)
Vaccin comparateur (vaccins sur le marché)		
4	5 participants: TWINRIX [®] 5 participants: TWINRIX [®] + Serum physiologique (fait au même moment dans	50 participants: TWINRIX [®] + Serum physiologique aux vaccinations #1, 2, 3 et Menactra [®] + Serum physiologique à la vaccination #4 (fait au même moment dans

	les bras opposés)	les bras opposés)
--	-------------------	-------------------

Une forme similaire d'un des vaccins expérimentaux de paludisme (Pfs25M) a été déjà testée sur les adultes sains aux USA et au Mali auparavant. L'autre vaccin expérimental (Pfs230D1M) et les deux vaccins (Pfs25M et Pfs230D1M) à la fois n'ont pas été administrés chez l'humain avant.

Par conséquent, pour des raisons de sécurité, ces vaccins seront données d'abord aux adultes sains sans antécédent récent de paludisme aux USA d'abord et au Mali une faible dose de vaccin (s) expérimental de paludisme sera administrée d'abord. Après que la sécurité de la faible dose de vaccin (s) expérimental de paludisme est revue, la forte dose sera administrée à un large groupe de participants.

Le fait de recevoir ou pas de vaccin (s) expérimental de paludisme sera décidé par hasard. Vous ne saurez pas quel vaccin vous avez reçu jusqu'à la fin de l'étude, mais vous pourriez savoir si vous êtes dans le groupe de faible ou forte dose en fonction de la durée de l'étude du moment où le groupe recevant la faible dose de vaccin (s) expérimental commence plus tôt et la durée de l'étude est plus courte. A la fin de l'étude, quand il vous sera annoncé le vaccin (s) que vous avez reçu, si vous êtes dans le groupe qui n'a pas reçu toutes les doses de vaccin comparateur, vous serez éligible de recevoir TWINRIX® ou Menactra®.

Le jour de votre vaccination, votre bras sera nettoyé et la vaccination (s) sera faite dans le muscle dans la partie supérieure du bras en utilisant une aiguille et une seringue stériles. Si les deux vaccins devraient être faits au même moment pendant le même jour de visite, chaque vaccin sera fait séparément, un sera fait dans la partie supérieure du bras gauche et l'autre dans la partie supérieure du bras droit.

Si pour une raison quelconque, vous n'avez pas pu avoir toutes les vaccinations programmées de l'étude, pour des raisons de sécurité, nous souhaitons toujours vous voir si possible pour les différentes visites de l'étude.

Le premier jour de l'étude, avant que vous ayez le vaccin, nous allons vous examiner et prélever un échantillon de sang, d'environ 38 mL (environ 2,5 cuillerées à soupe) sera prélevé pour vérifier si vous êtes en bonne santé et évaluer quelle réponse ton organisme pourrait avoir, du fait des infections antérieures de paludisme avant que vous ne recevez le vaccin.

Chaque fois que vous obtenez une vaccination, il vous sera demandé de rester à la clinique pendant au moins 30 minutes après avoir reçu le vaccin pour observation. Vous aurez besoin de revenir à la clinique les jours 1, 3, 7, et 14 après avoir reçu chaque vaccination pour vérifier comment vous vous sentez. Chaque visite durera environ 1 à 2 heures et nous allons vous demander comment vous vous sentez et vous serez examiné. Nous allons aussi vous demander de revenir au moins une fois par mois pour voir si vous portez des parasites du paludisme, et plus fréquemment pendant une courte période après la Vaccination #3 et #4 pour une visite programmée de gorgement de moustiques.

Pendant votre participation à cette étude, en fonction de votre appartenance de groupe de vaccination, vous aurez 12-32 prélèvements de sang pour un volume de sang allant de 5 à 23 mL (approximativement 2 cuillerées à café à 1,5 cuillerée à soupe) pour un volume total de sang d'environ 0,5 à 1,5 pots durant la période d'étude (9 mois à 26 mois) pour vérifier votre état de santé, vérifier qu'il n'y a pas de problème majeur de santé, vérifier si vous portez de parasites de paludisme et de vérifier périodiquement comment votre système immunitaire est entrain de répondre au vaccin dans le temps. Cette quantité de sang prélevé est beaucoup moindre que la quantité limite autorisée que l'on peut prélever chez les adultes.

Si vous tombez malade à n'importe quel moment, nous voulons que vous veniez à la clinique afin que nous puissions vous examiner. Vous n'avez pas à attendre votre visite programmée. Un médecin de l'étude sera disponible à la clinique d'étude 24 heures par jour tout au long de la période d'étude. Si vous avez de la fièvre ou êtes malade pour une raison quelconque au moment de votre vaccination prévue et n'êtes pas guéri dans la semaine, vous ne recevrez pas la prochaine vaccination. Si vous avez le paludisme, vous serez traité conformément à la politique nationale du Mali de la lutte contre le paludisme et pouvez continuer avec l'étude à moins que le médecin décide que vous êtes trop malade pour continuer à participer à l'étude.

Si vous développez de rash ou d'autre problème de site de vaccin, nous pourrions demander de prendre de photo de cette trouvaille. Ces photos n'incluront pas votre visage.

Si vous êtes enrôlé à l'étude, une carte avec votre nom et image pourrait être faite pour vous, de sorte nous pourrions vous identifier correctement tout long de l'étude.

Le Gorgement des Moustiques :

Nous allons également tester de plusieurs différentes façons à travers lesquelles les germes du paludisme se développent chez les moustiques et voir comment le vaccin expérimental (aux) change le développement de ces germes de paludisme chez les moustiques. Pour être enrôlé dans cette étude, vous devrez accepter de participer aux gorgements de moustiques, mais nous allons vous demander à chaque visite si vous souhaitez participer. Pour faire ces tests de gorgements, nous pourrions avoir besoin de prélèvement additionnel de sang durant cette visite.

Une des façons de voir comment les moustiques deviennent infectés est d'avoir les moustiques que nous avons élevé dans le laboratoire piquer quelqu'un qui a des germes du paludisme dans le sang. Deux pots avec au moins 30 moustiques en jeun dans chaque pot seront préparés. Chaque participant sera exposé au gorgement de moustiques pour environ 15-20 minutes, ce qui peut prendre environ une heure pour faire la visite de gorgement sur votre peau. Puisque ces moustiques sont élevés au laboratoire, nous sommes sûr qu'ils ne sont pas infectés de paludisme au d'autres maladies qui puissent vous rendre malade. Nous pourrions tester votre sang juste avant le gorgement de moustiques si vous êtes une femme, pour vérifier si vous n'êtes pas enceinte. Environ une semaine après qu'ils (moustiques) vous aient piqué, nous allons vérifier les moustiques pour voir si les germes du paludisme se sont développés en eux.

Nous pourrions gorger le même genre de moustiques dans votre sang à travers une mince membrane de plastique et vérifierons pour voir combien de germes du paludisme se sont développés au sein de ces moustiques ici au Mali et/ou au NIH, USA. Nous allons comparer ces différents résultats, et utiliser cette information pour mieux comprendre comment le vaccin (s) expérimental travaille en bloquant le développement du paludisme chez le moustique comparativement aux participants qui ont reçu le vaccin (s) comparateur.

Pour voir si le vaccin (s) expérimental marche dans le blocage de la transmission du paludisme chez le moustique, il est très important que nous soyons en mesure de terminer ces tests au cours de la saison de transmission lorsque nous vous suivrons de près (une fois par semaine, chaque semaine pendant 6 semaines) pour voir si vous êtes porteur de germes de paludisme. Vous pouvez décider de participer ou non à ces tests quand nous vous demanderons.

Durant le reste de l'année, nous pourrions ne pas vous demander de faire ces tests, ou bien nous pourrions vous demander de faire une seule fois, ou plus. Vous ne serez pas demandé de participer à plus de 12 gorgements (y compris pour le gorgement hebdomadaire de 6 semaines après les vaccinations #3 et #4) durant chaque période de 12 mois pendant que vous êtes dans cette étude. Ce test sera fait à la clinique de Bancoumana.

Lorsque vous participez aux essais de gorgements des moustiques, pour des raisons de sécurité, nous voulons aussi que vous retourniez pour l'ensemble des visites de l'étude.

Si vous pouvez et souhaitez participer aux gorgement des moustiques, nous pourrions vous inviter à participer dans une étude de « Case Expérimentale (CE) » qui vous nécessitera de dormir seul dans votre case la nuit d'après votre participation aux essais de gorgement de moustiques. Vous n'avez pas à changer vos activités nocturnes sauf que les autres membres de la famille auront besoin de dormir dans une autre case ou maison dans la même famille durant la nuit de l'étude. Durant la nuit de l'étude, les membres de l'équipe viendront dans votre maison et poseront des pièges dans les rideaux de portes et fenêtres pour collecter les moustiques piégés dans les filets qui pourraient vous avoir piqués. Les membres de l'équipe viendront périodiquement durant la nuit et tôt le matin pour vérifier les moustiques qui ont été capturés par les pièges. L'équipe pourrait aussi pulvériser la case avec de l'insecticide 'pyrethrum' le matin quand vous quitteriez la maison pour collecter plus de moustiques.

Si vous participez à cette étude de « Case Expérimentale », nous allons tester le sang provenant des moustiques gorgés pour vérifier si les moustiques collectés t'ont piqué ou une autre personne. Vous pouvez participer à cette étude de « Case Expérimentale », plus qu'une fois si vous le désirez. Votre décision de participer ou pas à ce test n'affecte pas votre participation à cette étude.

LES RISQUES ET INCONVENIENTS

Bien que vous ne sachiez pas quel vaccin vous recevrez, nous aimerions vous dire quelques-uns des risques et inconvénients possibles que vous pouvez avoir lors de l'administration de vaccin (s) de l'étude ou de vaccin comparateur (s). Ceux-ci sont quelques uns des risques et inconvénients que vous pourrez avoir en participant à cette étude.

- **Les Prélèvements de Sang**

- Peut causer de la douleur des contusions, de saignements parfois des étourdissements ou des évanouissements, et rarement des infections. La fréquence et la quantité de sang demandé pour cette étude ne doit pas vous faire courir un risque d'anémie ou de compromettre votre état de santé.

- **Les Vaccins**

Pfs230DIM-EPA/Alhydrogel[®] et Pfs25M-EPA/Alhydrogel[®] (vaccins expérimentaux de paludisme)

- Quelque soit le vaccin que vous allez recevoir ou si vous recevez les deux vaccins, vous pouvez vous attendre à avoir des réactions au site d'injection à la partie supérieure du muscle de votre bras du vaccin telles que: douleur, rougeur, démangeaisons, contusions, douleur à la mobilisation du bras, petits hématomes ou des œdèmes.
D'autres événements indésirables comme la fièvre, les frissons, les nausées, les vomissements, la perte d'appétit, les maux de tête, les diarrhées, la fatigue et les douleurs musculaires ou articulaires peuvent aussi survenir même plusieurs semaines après la vaccination. Ces symptômes peuvent être sévères et nécessiter l'utilisation de médicament comme le paracétamol. Typiquement, ces symptômes disparaissent après une dose d'un tel médicament.
- Avec n'importe quel vaccin, il y a une petite chance qu'une réaction allergique immédiate, grave puisse survenir et elle peut causer la mort. Cette réaction peut commencer par la langue qui s'enfle, des étourdissements ou des difficultés à respirer. C'est pourquoi, vous serez mis en observation pendant 30 minutes après l'administration du vaccin. Nous vous traiterons si cette réaction survenait.
- Insertion d'une aiguille à travers la peau pour une raison quelconque peut provoquer de la douleur, des saignements et des ecchymoses et, plus rarement, une infection à l'endroit où l'aiguille a pénétré dans la peau. Parfois, les gens peuvent se sentir étourdi ou faible.
- Ceci n'est pas la première fois que le vaccin Pfs25 sera donné à des adultes en bonne santé au Mali. Cent vingt adultes sains avaient reçu un vaccin similaire de Pfs25

pendant un période de 2 ans. Globalement, les vaccinations ont été bien tolérées dans tous les groupes enrôlés de l'étude (vaccin expérimental et contrôles), mais l'étude demeure encore aveugle pour l'équipe et les participants. Les résultats anormaux des éléments de sang (des valeurs basses de globules blancs et du taux d'hémoglobine) ont été observés dans les études précédentes avec Pfs25, mais à ce jour, ces trouvailles ne sont pas consistantes et ceux observés n'avaient pas de signification clinique connue pour le participant. Même si ce vaccin (Pfs25H) n'est pas exactement le même que celui utilisé dans cette étude (Pfs25M), les informations des études animales n'ont pas montré que celui utilisé dans cette étude a des effets secondaires différents que celui déjà utilisé chez les humains.

- Il n'existe pas de données d'utilisation chez l'humain avec le Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel®. Ceci est la première étude clinique avec un produit à base de Pfs230. Les études animales n'ont pas montré d'effets secondaires additionnels au-delà de ceux indiqués ci-haut après vaccinations dans le muscle de la partie supérieure de votre bras.
- Il n'existe pas de données d'utilisation chez l'humain avec le Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et le Pfs25230D1M-EPA/Alhydrogel® donnés ensemble au même moment. Les études animales n'ont pas montré d'effets secondaires additionnels au-delà de ceux indiqués ci-haut après vaccinations dans le muscle à la partie supérieure de votre bras.

Vaccin TWINRIX® (Hépatite A & Hépatite B [Recombinant]) et Menactra® (Vaccin Meningococcal) (vaccin comparateur)

- Réactions et Symptômes
 - Des Réactions au site d'injection du vaccin, telles qu'une rougeur, une douleur, un gonflement et des nodules peuvent se produire, mais disparaissent généralement dans les 48 heures.
 - Les participants peuvent avoir de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête, des nausées, des vomissements, de perte d'appétit, des douleurs articulaires, de vertiges et/ou étourdissements.
 - Des complications Neurologiques ou une aggravation de troubles neurologiques ont été signalées au moment de la vaccination, mais il n'a pas été démontré qu'il existe un lien avec le vaccin. Les participants qui ont des antécédents de troubles neurologiques ou autres problèmes sont dépistés avant et ne seront pas enrôlés dans l'étude.

Serum Physiologique/Salé Normal (placebo)

- Réactions et Symptômes
 - Des Réactions au site d'injection du vaccin, telles qu'une rougeur, une douleur, un gonflement et des nodules peuvent se produire, mais disparaissent généralement dans les 48 heures.

Grossesse avec les vaccins expérimentaux de paludisme et les vaccins comparateurs:

- Le risque pour un fœtus au cas où une femme enceinte a reçu le vaccin (s) expérimental de paludisme et le risque chez le nourrisson allaité est inconnu. Pour cette raison, les femmes

enceintes ou désirant tomber enceinte ne seront pas incluses dans cette étude et ne recevront pas de doses supplémentaires de vaccin si elles sont déjà enrôlées.

- Le risque pour un fœtus au cas où une femme enceinte a reçu **TWINRIX®** ou **Menactra®** est inconnu, mais autres vaccins non vivants ont un risque minimal sur le développement du fœtus. Du fait que l'on ne sait pas quel vaccin la femme participante recevra, les femmes enceintes ou désirant tomber enceinte ne seront pas incluses dans cette étude et ne recevront pas de doses supplémentaires de vaccin si elles sont déjà enrôlées.
- Si une femme tombe enceinte pendant la durée de l'étude, elle sera suivie à la clinique jusqu'à la naissance du bébé pour voir s'il y a eu un mauvais effet du fait de recevoir de vaccin (s) expérimental.
- Des tests de grossesse seront effectués chez les femmes avant les vaccinations et à d'autres moments au cours de l'étude. Les résultats de ces tests vous seront communiqués de façon confidentielle.
- Si vous avez de contact sexuel, vous devrez utiliser une méthode contraceptive fiable avant d'être dans cette étude.

Les méthodes de contraception fiables incluent :

- 1 des suivantes: une contraceptive injectable documentée; une stérilisation chirurgicale; intra-utérine ou autre type de produit implanté; un style de vie qui inclus l'abstinence de tout acte sexuel potentiel durant la durée de l'étude.
- 2 des suivantes (une de chaque groupe):
 - Traitement hormonal: une contraception orale ou transdermique documentée OU l'anneau vaginal,
COMBINEE AVEC :
 - Méthode à Barrière: préservatifs avec spermicide OU; diaphragme avec spermicide.
- Si vous souhaitez être enceinte durant l'étude ou 3 mois après la dernière vaccination, vous ne pouvez pas participer à l'étude. Vous devrez notifier les membres de l'équipe immédiatement dès que vous tombez enceinte durant cette étude. Vous serez demandé de continuer avec les visites de suivi de l'étude jusqu'à la fin aussi bien jusqu'à la fin de la grossesse.
- Si vous ne pouvez pas avoir d'enfant, vous avez besoin de rapporter la date de votre dernière période ou antécédent de chirurgie stérilisante ou début de ménopause. Vous avez toute fois besoin de faire de tests de grossesse.
- Pour les participantes qui planifient de faire de l'abstinence sexuelle: Bien que vous ne soyez pas sexuellement active maintenant, si vous devenez sexuellement active, vous devrez utiliser de méthode contraceptive fiable. Ceux-ci sont des vaccins expérimentaux et nous ne savons pas les risques chez ton enfant non né.

- **Tests Génétiques**

- Il y'a un risque possible que la découverte de caractéristiques génétiques ou de types d'HLA puissent suggérer un risque de maladie à vous ou à votre famille ou une découverte de relation familiale non révélée.

- **Le Gorgement des Moustiques**

- A Bancoumana, plus de 240 gorgements de moustiques ont été réalisés sur les participants âgés de 5 ans ou plus depuis 2011. A l'exception d'un cas de rougeur et un cas de prurit continu, au site de gorgement de moustiques, résolus dans les 48 heures, il n'y avait pas d'autres effets secondaires.
- Les moustiques peuvent aussi transmettre des maladies autres que le paludisme. Cependant, les moustiques que nous allons utiliser ont été élevés dans un

laboratoire et n'ont jamais piqué une personne auparavant, donc ils ne devraient être en mesure de vous donner aucune infection.

- **Autres Risques**

- On ne connaît pas si le vaccin d'étude peut altérer votre réponse si vous contracterez une infection palustre dans le futur. Vous serez informé de tout effet significatif de santé lié au vaccin et les effets secondaires sérieux si ceux-ci apparaissaient chez d'autres sujets et seront mis à jours durant l'étude au besoin.

ALTERNATIVE A LA PARTICIPATION A CETTE ETUDE

Votre alternative est de ne pas participer à cette étude.

BENEFICES

Vous ne recevrez aucun bénéfice direct du fait de votre participation à cette étude. Votre participation à cette étude est importante pour permettre de comprendre comment les personnes réagissent à ce vaccin pour permettre aux chercheurs de mieux comprendre comment ces types de vaccins pourront prévenir la transmission des germes du paludisme à d'autres personnes. Les informations que nous recueillons nous aideront au développement de vaccins pour prévenir le paludisme, et qui pourraient être utilisées dans le futur au Mali et ailleurs dans le monde où le paludisme est un problème.

LE NOMBRE DE PARTICIPANTS A L'ETUDE

Deux cents vingt cinq (225) adultes âgés de 18 à 50 ans (inclusifs) seront enrôlés dans cette étude.

DUREE DE L'ETUDE POUR CHAQUE PARTICIPANT

Chaque participant prendra part à l'étude pendant un maximum de 9 à 26 mois. La durée dépendra du groupe du participant (faible ou forte doses de vaccin) dans lequel vous êtes enrôlé et du nombre de vaccinations vous recevrez. Tous les participants seront suivis pendant 6 mois après leur dernière vaccination.

COMPENSATION

En fonction du groupe de vaccin auquel vous serez assigné, il vous sera donné en nature (par exemple du riz ou du mil) ou en espèce pour une valeur totale d'environ \$87-261 Dollars Américains ou 43,500-130,500 F CFA si vous êtes suivi pendant toute la durée de l'étude(9 à 26

mois). La somme de \$6 dollars américains par visite programmée avec prélèvement de sang, et \$3 dollars américains par visite programmée sans prélèvement de sang, et \$6 dollars américains pour les visites hebdomadaires (visites d'évaluation pour la participation au gorgement direct) qui surviendront pour six semaines suivant des vaccination #3 et #4 sont proposées pour compenser le temps perdu, du moment où les visites avec prélèvements de sang demandent plus de temps et que les visites sans prélèvements et l'évaluation de gorgement direct hebdomadaires au cours des six semaines suivant les vaccinations #3 et #4 est un engagement de temps précieux pour l'étude de la part du volontaire.

Pour les volontaires participant à l'essai de blocage de la transmission, avec un maximum de douze séances de gorgements directs de moustiques sur peau par personne et par année, un remboursement par cash 3,000 CFA (environ \$6 dollars américains) sera payé à chaque participant qui venait à la clinique de Bancoumana pour les procédures de cet essai, incluant les visites suivant la Vaccination #4. Si le participant a à venir à Bamako pour ces procédures, un remboursement de 4000 CFA cash (environ \$8 dollars américains) sera payé.

Les participants pour l'étude "Case Experimentale" auront 10000 CFA (environ \$20 Dollars Américains) pour couvrir les couts éventuels pour l'achat de couverture et/ou de nattes et/ou de moustiquaire imprégnée d'insecticide pour les membres de la famille qui doivent dormir dans une autre chambre ou maison. Comme ces matériels peuvent être utilisés plusieurs fois, le paiement ne va pas dépasser une fois par année si un participant devrait participer plusieurs fois dans l'étude pendant une année.

CONFIDENTIALITE

Nous garderons les renseignements de l'étude confidentiels. Tous les dossiers avec des informations qui pourraient vous identifier seront gardés dans des tiroirs fermés à clé. Les prélèvements de sang porteront des numéros qui permettront à l'équipe de savoir que c'est votre sang. Votre nom ne sera pas porté sur ces prélèvements.

Les personnes chargées de vérifier si l'étude de recherche est faite correctement peuvent regarder vos dossiers de l'étude. Cela peut inclure le personnel du Malaria Research and Training Center (MRTC) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako Mali, du NIAID, Etats-Unis d'Amérique, « L'Administration des Aliments et des Médicaments des Etats-Unis (FDA)» et l'Organisation Mondiale de la Santé. Toutes ces personnes garderont vos renseignements personnels confidentiels au tant que possible.

COMPENSATION EN CAS DE DOMMAGE

Si vous êtes enrôlés dans cette étude, vous recevrez des soins médicaux gratuits pour les maladies aiguës pendant la durée de l'étude (maximum deux ans et demi) au centre de santé de Bancoumana.

Le traitement du paludisme et des autres maladies vous sera donné gratuitement selon le niveau de soins disponibles au Mali. Les traitements pour les maladies chroniques ne seront pas accordés. La référence aux autres structures de santé sera faite pour des soins si nécessaire. Un médecin de l'étude sera disponible à tout moment pour veiller sur vous et pour vous fournir des soins médicaux à court terme et pour tout autre problème résultant du fait de votre participation à cette étude. Et pour tout problème ayant comme cause votre participation à cette étude, une assurance est disponible pour prendre soin de vous en cas de blessures ou de maladies liées à cette étude.

ÉCHANTILLONS STOCKÉS ET LA RECHERCHE FUTURE

Des prélèvements supplémentaires de sang et de tissu peuvent être effectués et stockés pour les recherches futures. Ces échantillons nous aideront à apprendre plus sur le paludisme ou d'autres conditions apparentées. Les analyses de recherche que nous utiliserons ne seront pas comme des analyses médicales. Nous pouvons ne pas savoir si les résultats sont en rapport avec vos soins. Par conséquent, nous pouvons ne pas mettre les résultats des analyses futures dans votre dossier médical. Cependant, si vous le demandez, un membre de l'équipe de l'étude discutera des résultats des analyses avec vous. Donc, nous ne partagerons pas les résultats des analyses avec votre médecin privé à moins que vous demandiez que nous le fassions. Le sang stocké sera ce qui restera après les analyses effectuées pendant l'étude. Certaines de ces analyses nous diront comment votre corps lutte contre le paludisme. Votre sang sera stocké au MRTC à Bamako, ou au NIAID aux États-Unis.

En acceptant de participer à cette étude, vous n'abandonnez pas tous les droits que vous avez concernant l'accès et la révélation de vos dossiers médicaux. Pour des renseignements supplémentaires sur ces droits, s'il vous plaît contactez Dr. Issaka Sagara (Tel: 7645 90 79)

Étiquetage des Échantillons Stockés

Nous allons étiqueter vos échantillons stockés avec un code que seulement l'équipe de l'étude peu lier à vous. Nous allons garder toute information qui peu vous identifier confidentielle à limite autorisée par la loi.

Études futures

D'autres investigateurs peuvent vouloir étudier vos échantillons stockés. Dans ce cas, l'équipe de l'étude peut leur envoyer vos échantillons, sans aucun renseignement pouvant remonter à vous. L'équipe de l'étude peut aussi partager des renseignements tels que le sexe, l'âge, les antécédents médicaux ou l'ethnie. Dans certains cas, un Comité d'éthique Institutionnel (CEI) examinera la nouvelle recherche qui utilisera votre échantillon. Le CEI est un comité qui supervise les études de recherche médicale pour protéger les droits et le bien-être des volontaires.

Les investigateurs utiliseront vos échantillons *uniquement* pour la recherche. Nous n'allons pas les vendre. Les futures recherches qui utiliseront vos échantillons peuvent aboutir à des nouveaux produits mais vous ne recevrez pas de paiements pour ces produits. Des études futures pourront avoir besoin d'informations de santé (tels que les antécédents de tabagisme ou le statut actuel de santé) que nous n'avons pas jusqu'ici. Dans ce cas, l'équipe de l'étude vous contactera pour obtenir la permission d'obtenir cette information.

Tests Génétiques

Une partie du sang prélevé chez vous dans le cadre de cette étude peut être utilisée pour les tests génétiques. Les tests génétiques peuvent aider les chercheurs à étudier de la façon dont la santé ou la maladie est transmise par vos parents ou vous à vos enfants. Toute l'information génétique recueillie ou découverte à votre sujet restera confidentielle. Les dossiers contenant ces informations seront conservés sur des systèmes informatiques protégés par mot de passe et dans des endroits verrouillés et sécurisés. Nous ne divulguerons aucune information vous concernant à des personnes extérieures à l'étude sans votre autorisation écrite. Certaines informations génétiques, telle que la précision d'un diagnostic, pouvant être sur votre dossier d'étude. Les chercheurs qui auront accès à l'information génétique sur vous prendront des mesures pour préserver la confidentialité de votre information génétique.

Une partie du sang prélevé chez vous dans le cadre de cette étude peut être utilisée pour un test de type HLA, qui est un test génétique de marqueurs du système immunitaire. Pour la recherche, les tests HLA pourraient être utilisés pour tenter d'identifier les facteurs associés à l'apparition ou à l'aggravation des maladies. Certains types d'HLA ont été associés à un risque accru de certaines maladies comme l'arthrite et d'autres problèmes rhumatologiques. Cependant, il suffit d'avoir ces types d'HLA pour que vous développiez ces maladies.

Suite à des tests génétiques, vos données de séquence peuvent être partagées dans une base de données publique pour que d'autres chercheurs en bénéficient. Cependant, aucune information personnelle identifiable ne sera partagée dans ce processus, car les résultats ne seront partagés avec aucun code permettant de faire le lien avec vous.

Bénéfices

En général, les futures recherches qui utiliseront vos échantillons ne vous aideront pas, mais elles peuvent nous aider à comprendre ce qui cause le paludisme et les maladies liées. Cette recherche peut aussi nous aider à comprendre comment prévenir ou traiter le paludisme.

Risques

Le risque est que quelqu'un peut prendre les informations de votre dossier médical sans votre permission. Les chances que cela survienne sont très faibles. Si ces informations deviennent disponibles, vous pourrez être en face d'une discrimination lorsque vous faites une demande pour l'assurance ou pour un emploi. Vous pourrez aussi avoir des problèmes similaires si vous partagez vos propres informations ou si vous nous laissez divulguer vos dossiers médicaux.

Faites Votre Choix

Le choix de nous laisser stocker vos échantillons pour de futures recherches vous appartient, mais pour cette étude, pour être enrôlé initialement dans cette étude vous ne serez pas éligible pour la participation à cette étude si vous ne voulez pas que vos échantillons soient stockés pour des recherches futures. Mais même si vous acceptez de nous laisser stockés vos échantillons maintenant, vous pouvez changer d'avis plus tard. Si vous souhaitez retirer votre consentement pour l'utilisation de vos échantillons de sang dans les recherches futures, s'il vous plaît,

contactez-nous et dites nous que vous ne voulez pas que nous utilisions vos échantillons pour de futures recherches.

Conflit d'intérêts

Les Instituts Nationaux de Santé (NIH) examinent au moins annuellement les chercheurs du NIH pour les conflits d'intérêt pour s'assurer que la recherche n'est pas influencée par les intérêts financiers des chercheurs. Les chercheurs du NIH sont autorisés à posséder des petites actions dans les compagnies qui fabriquent des produits expérimentaux, mais si le montant est petit, cela n'est pas considéré comme un conflit d'intérêts. Ce protocole peut avoir des investigateurs qui ne sont pas des employés de NIH. Il est compris que les investigateurs non employés du NIH adhèrent aux principes du Guide de Revue de Protocole NIH mais ne sont pas obligés de rapporter leurs situations financières personnelles au NIH. Si vous souhaiteriez obtenir plus de renseignements, vous pouvez demander à votre équipe de recherche pour des renseignements supplémentaires ou une copie du Guide de Revue du Protocole.

QUESTIONS

Si vous voulez parler à quelqu'un de cette étude parce que vous avez eu un incident en participant à l'étude ou si vous avez n'importe quelle question sur l'étude, vous devriez le dire aux membres de l'équipe d'étude. Ils demanderont à l'investigateur principal **Dr Issaka Sagara** (Tel: 7645 9079) ou au **Dr. Mahamadoun Hamady Assadou** (Tel: 7649 50 04) ou au **Prof. Ogobara Doumbo** (Tel: 2022 8109) de parler avec vous.

Vous pouvez aussi contacter les membres du **Comité d'Ethique** de la **Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)** au Point G, Bamako (Tel: 2022 52 77) par exemple le Président du Comité d'Ethique, **Prof. Mamadou Marouf Keita (Tel 66 72 20 22)** ; ou le Secrétaire Permanent, **Prof. Mahamadou Diakité** (Téléphone 2022 52 77, Cellulaire: 76231191) pour répondre aux questions que vous pouvez avoir sur votre participation à cette étude et de vos droits comme participant à la recherche.

Une description de cet essai sera postée sur <http://www.clinicaltrials.gov> selon la loi Américaine. Le site aura un résumé des résultats de l'essai, et n'aura aucune information qui pourra vous identifier

Si vous avez une question quelconque sur cette étude de recherche, vous pouvez demander à quelqu'un de l'équipe de l'étude. Vous pouvez poser aussi des questions dans le futur si vous ne comprenez pas quelque chose qui est entrain de vous être faite.

Si vous êtes d'accord de participer à cette étude, veuillez signer ou apposer votre empreinte digitale ci dessous.

Signature ou empreinte digitale du volontaire

Date: ____ / ____ / ____
 jj mm aa

Examen de Compréhension du Paludisme

	Vrai	Faux
1. Le vaccin de l'étude me protégera contre le paludisme dans le futur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Il est possible que le vaccin de l'étude me donne le paludisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. L'objectif principal de l'étude est de voir si le vaccin est toléré chez l'humain	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Un des risques est d'avoir durant ou après avoir reçu l'administration du vaccin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Un des vaccins dans cette étude est à sa première administration chez l'homme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je recevrai une administration de vaccin à chaque visite de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Le vaccin de l'étude me sera administré comme une injection veineuse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Il y'a peut être des effets indésirables du vaccin qui ne sont pas encore connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Il ne me sera pas demandé de reporter tous les médicaments que je prends durant cette étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. La participation dans cette étude fera perdre 8 semaines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Je pourrais choisir le groupe d'étude auquel je serais assigné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Les femmes participant dans cette étude peuvent tenter de tomber enceinte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Je serais soumis à des prélèvements de sang durant beaucoup de visites dans cette étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Une partie de mon sang sera gardée et utilisée dans des recherches futures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Je serais testé au VIH, à l'hépatite B et à l'hépatite C avant d'être enrôlé dans cette étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. C'est pas important si je rate 1 ou 2 visites rendez-vous de l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je peux être retiré de l'étude si l'équipe pense que ma participation peut être dangereux pour moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. I doit informer l'équipe de l'étude avant de me faire enrôlé dans un autre essai clinique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Si je ne me sent pas bien après administration du vaccin, je n'ai besoin de contacter personne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. La participation dans cette étude est volontaire et je peux retiré mon consentement à tout moment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Un score de 80% est requis avant l'enrôlement dans l'étude.

Réponses correctes _____ Réponses incorrectes _____ Score ____/____ (____ %)

Nom du volontaire _____

(Nom Prénom)

Signature du volontaire: _____ Date: ____/____/____

j mm aa

Nom de l'investigateur _____

(Nom Prénom)

Signature de l'investigateur: _____ Date: ____/____/____

j mm aa

Nom du témoin _____ NA

(Nom Prénom)

Signature du témoin: _____ Date: ____/____/____

j mm aa

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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

Je le jure !