

Ministère de l'Enseignement  
Supérieur et de la Recherche  
Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



Université des Sciences, des Techniques et  
des Technologies de Bamako  
(USTTB)  
Faculté de Pharmacie (FAPH)



Année universitaire 2020-2021

Thèse N° : .....

## Thèse de Pharmacie

**La gestion et la formulation des candidats vaccins du  
paludisme bloquant la transmission et des candidats  
vaccins à base de sporozoïtes du *Plasmodium falciparum* au  
MRTC, Mali.**

Présentée et soutenue publiquement le 29/11/2021 devant  
la Faculté de Pharmacie

**Par M. Dramane DANTE**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie  
(Diplôme d'Etat)

JURY

|                |             |          |
|----------------|-------------|----------|
| Président :    | Pr Boubacar | TRAORE   |
| Membres :      | Pr Issaka   | SAGARA   |
|                | Dr Mamadou  | KEITA    |
| Co-directeur : | Dr Amadou   | NIANGALY |
| Directeur :    | Pr Amagana  | DOLO     |



# FACULTE DE PHARMACIE

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.

### PROFESSEURS HONORAIRES

| N° | PRENOMS          | NOM        | SPECIALITE                  |
|----|------------------|------------|-----------------------------|
| 1  | Flabou           | BOUGOUDOGO | Bactériologie-Virologie     |
| 2  | Boubacar Sidiki  | CISSE      | Toxicologie                 |
| 3  | Bakary Mamadou   | CISSE      | Biochimie                   |
| 4  | Daouda           | DIALLO     | Chimie Générale et Minérale |
| 5  | Souleymane       | DIALLO     | Bactériologie - Virologie   |
| 6  | Kaourou          | DOUCOURE   | Physiologie                 |
| 7  | Ousmane          | DOUMBIA    | Chimie thérapeutique        |
| 8  | Boukassoum       | HAÏDARA    | Législation                 |
| 9  | Gaoussou         | KANOUTE    | Chimie analytique           |
| 10 | Alou A.          | KEÏTA      | Galénique                   |
| 11 | Mamadou          | KONE       | Physiologie                 |
| 12 | Mamadou          | KOUMARE    | Pharmacognosie              |
| 13 | Brehima          | KOUMARE    | Bactériologie/Virologie     |
| 14 | Abdourahamane S. | MAÏGA      | Parasitologie               |
| 15 | Saïbou           | MAÏGA      | Législation                 |
| 16 | Elimane          | MARIKO     | Pharmacologie               |
| 17 | Mahamadou        | TRAORE     | Génétique                   |
| 18 | Sékou Fantamady  | TRAORE     | Zoologie                    |

### PROFESSEURS DECEDES

| N° | PRENOMS   | NOM    | SPECIALITE     |
|----|-----------|--------|----------------|
| 1  | Drissa    | DIALLO | Pharmacognosie |
| 2  | Mahamadou | CISSE  | Biologie       |

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES****1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS   | NOM     | SPECIALITE               |
|----|-----------|---------|--------------------------|
| 1  | Mounirou  | BABY    | Hématologie              |
| 2  | Abdoulaye | DABO    | Biologie/Parasitologie   |
| 3  | Mahamadou | DIAKITE | Immunologie-Génétique    |
| 4  | Alassane  | DICKO   | Santé Publique           |
| 5  | Abdoulaye | DJIMDE  | Parasitologie-Mycologie  |
| 6  | Amagana   | DOLO    | Parasitologie-Mycologie  |
| 7  | Akory Ag  | IKNANE  | Santé Publique/Nutrition |
| 8  | Ousmane   | KOITA   | Biologie-Moléculaire     |
| 9  | Boubacar  | TRAORE  | Parasitologie-Mycologie  |

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS           | NOM      | SPECIALITE                       |
|----|-------------------|----------|----------------------------------|
| 1  | Aldjouma          | GUINDO   | Hématologie                      |
| 2  | Kassoum           | KAYENTAO | Santé publique/ Bio-statistique  |
| 3  | Bourèma           | KOURIBA  | Immunologie <b>Chef de DER</b>   |
| 4  | Issaka            | SAGARA   | Bio-statistique                  |
| 5  | Mahamadou Soumana | SISSOKO  | Bio-statistique                  |
| 6  | Ousmane           | TOURE    | Santé Publiq/Santé environnement |

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS             | NOM        | SPECIALITE                         |
|----|---------------------|------------|------------------------------------|
| 1  | Mohamed             | AG BARAIKA | Bactériologie-virologie            |
| 2  | Charles             | ARAMA      | Immunologie                        |
| 3  | Boubacar Tiétiè     | BISSAN     | Biologie clinique                  |
| 4  | Djibril Mamadou     | COULIBALY  | Biochimie clinique                 |
| 5  | Seydou Sassou       | COULIBALY  | Biochimie Clinique                 |
| 6  | Antoine             | DARA       | Biologie Moléculaire               |
| 7  | Souleymane          | DAMA       | Parasitologie -Mycologie           |
| 8  | Djénéba Koumba      | DABITAO    | Biologie moléculaire               |
| 9  | Laurent             | DEMBELE    | Biotechnologie Microbienne         |
| 10 | Klétigui Casimir    | DEMBELE    | Biochimie Clinique                 |
| 11 | Seydina S. A.       | DIAKITE    | Immunologie                        |
| 12 | Yaya                | GOÏTA      | Biochimie Clinique                 |
| 13 | Ibrahima            | GUINDO     | Bactériologie virologie            |
| 14 | Aminatou            | KONE       | Biologie moléculaire               |
| 15 | Birama Apho         | LY         | Santé publique                     |
| 16 | Almoustapha Issiaka | MAÏGA      | Bactériologie-Virologie            |
| 17 | Dinkorma            | OUOLOGUEM  | Biologie Cellulaire                |
| 18 | Fanta               | SANGHO     | Santé Publique/Santé communautaire |
| 19 | Oumar               | SANGHO     | Epidémiologie                      |

#### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS            | NOM       | SPECIALITE                         |
|----|--------------------|-----------|------------------------------------|
| 1  | Djénéba            | COULIBALY | Nutrition/Diététique               |
| 2  | Issa               | DIARRA    | Immunologie                        |
| 3  | Fatou              | DIWARA    | Epidémiologie                      |
| 4  | Merepen dit Agnès  | GUINDO    | Immunologie                        |
| 5  | Falaye             | KEÏTA     | Santé publique/Santé Environnement |
| 6  | N'Deye Lallah Nina | KOITE     | Nutrition                          |
| 7  | Amadou Birama      | NIANGALY  | Parasitologie-Mycologie            |
| 8  | Djakaridia         | TRAORE    | Hématologie                        |

#### **DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

##### 1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM    | SPECIALITE                        |
|----|---------|--------|-----------------------------------|
| 1  | Rokia   | SANOGO | Pharmacognosie <b>Chef de DER</b> |

##### 2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE |
|----|---------|-----|------------|
| -  | Néant   | -   | -          |

##### 3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS        | NOM       | SPECIALITE             |
|----|----------------|-----------|------------------------|
| 1  | Loséni         | BENGALY   | Pharmacie hospitalière |
| 2  | Bakary Moussa  | CISSE     | Galénique              |
| 3  | Yaya           | COULIBALY | Législation            |
| 4  | Issa           | COULIBALY | Gestion                |
| 5  | Balla Fatogoma | COULIBALY | Pharmacie hospitalière |
| 6  | Mahamane       | HAÏDARA   | Pharmacognosie         |
| 7  | Hamma Boubacar | MAÏGA     | Galénique              |
| 8  | Moussa         | SANOGO    | Gestion                |
| 9  | Adiaratou      | TOGOLA    | Pharmacognosie         |

##### 4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

| N° | PRENOMS          | NOM       | SPECIALITE             |
|----|------------------|-----------|------------------------|
| 1  | Seydou Lahaye    | COULIBALY | Gestion pharmaceutique |
| 2  | Daouda Lassine   | DEMBELE   | Pharmacognosie         |
| 3  | Adama            | DENOU     | Pharmacognosie         |
| 4  | Sékou            | DOUMBIA   | Pharmacognosie         |
| 5  | Assitan          | KALOGA    | Législation            |
| 6  | Ahmed            | MAÏGA     | Législation            |
| 7  | Aïchata Ben Adam | MARIKO    | Galénique              |

|    |                     |        |                          |
|----|---------------------|--------|--------------------------|
| 8  | Aboubacar           | SANGHO | Législation              |
| 9  | Bourama             | TRAORE | Législation              |
| 10 | Karim               | TRAORE | Sciences pharmaceutiques |
| 11 | Sylvestre           | TRAORE | Gestion pharmaceutique   |
| 12 | Aminata Tiéba       | TRAORE | Pharmacie hospitalière   |
| 13 | Mohamed dit Sarmoye | TRAORE | Pharmacie hospitalière   |

## **DER : SCIENCES DU MEDICAMENT**

### **1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS        | NOM     | SPECIALITE                           |
|----|----------------|---------|--------------------------------------|
| 1  | Benoît Yaranga | KOUMARE | Chimie Analytique <b>Chef de DER</b> |
| 2  | Ababacar I.    | MAÏGA   | Toxicologie                          |

### **2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS | NOM | SPECIALITE    |
|----|---------|-----|---------------|
| 1  | Sékou   | BAH | Pharmacologie |

### **3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS          | NOM     | SPECIALITE           |
|----|------------------|---------|----------------------|
| 1  | Dominique Patomo | ARAMA   | Pharmacie chimique   |
| 2  | Mody             | CISSE   | Chimie thérapeutique |
| 3  | Ousmane          | DEMBELE | Chimie thérapeutique |
| 4  | Tidiane          | DIALLO  | Toxicologie          |
| 5  | Madani           | MARIKO  | Chimie Analytique    |
| 6  | Hamadoun Abba    | TOURE   | Bromatologie         |

### **4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

| N° | PRENOMS                | NOM       | SPECIALITE        |
|----|------------------------|-----------|-------------------|
| 1  | Mahamadou              | BALLO     | Pharmacologie     |
| 2  | Dalaye Bernadette      | COULIBALY | Chimie analytique |
| 3  | Blaise                 | DACKOUO   | Chimie Analytique |
| 4  | Fatoumata              | DAOU      | Pharmacologie     |
| 5  | Abdourahamane          | DIARA     | Toxicologie       |
| 6  | Aiguerou dit Abdoulaye | GUINDO    | Pharmacologie     |
| 7  | Mohamed El Béchir      | NACO      | Chimie analytique |
| 8  | Mahamadou              | TANDIA    | Chimie Analytique |
| 9  | Dougoutigui            | TANGARA   | Chimie analytique |

## **DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

### **1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

| <b>N°</b> | <b>PRENOMS</b> | <b>NOM</b> | <b>SPECIALITE</b>            |
|-----------|----------------|------------|------------------------------|
| 1         | Mouctar        | DIALLO     | Biologie/ <b>Chef de DER</b> |

### **2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

| <b>N°</b> | <b>PRENOMS</b> | <b>NOM</b> | <b>SPECIALITE</b> |
|-----------|----------------|------------|-------------------|
| 1         | Lassana        | DOUMBIA    | Chimie appliquée  |

### **3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

| <b>N°</b> | <b>PRENOMS</b> | <b>NOM</b> | <b>SPECIALITE</b>           |
|-----------|----------------|------------|-----------------------------|
| 1         | Mamadou Lamine | DIARRA     | Botanique-Biologie végétale |
| 2         | Abdoulaye      | KANTE      | Anatomie                    |
| 3         | Boureima       | KELLY      | Physiologie médicale        |

### **4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

| <b>N°</b> | <b>PRENOMS</b> | <b>NOM</b> | <b>SPECIALITE</b>    |
|-----------|----------------|------------|----------------------|
| 1         | Seydou Simbo   | DIAKITE    | Chimie organique     |
| 2         | Modibo         | DIALLO     | Génétique            |
| 3         | Moussa         | KONE       | Chimie Organique     |
| 4         | Massiriba      | KONE       | Biologie Entomologie |

## **CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

| <b>N°</b> | <b>PRENOMS</b> | <b>NOM</b> | <b>SPECIALITE</b>      |
|-----------|----------------|------------|------------------------|
| 1         | Cheick Oumar   | BAGAYOKO   | Informatique           |
| 2         | Babou          | BAH        | Anatomie               |
| 3         | Souleymane     | COULIBALY  | Psychologie            |
| 4         | Yacouba        | COULIBALY  | Droit commercial       |
| 5         | Bouba          | DIARRA     | Bactériologie          |
| 6         | Moussa I       | DIARRA     | Biophysique            |
| 7         | Babacar        | DIOP       | Chimie organique       |
| 8         | Aboubakary     | MAÏGA      | Chimie organique       |
| 9         | Modibo         | SANGARE    | Anglais                |
| 10        | Satigui        | SIDIBE     | Pharmacie vétérinaire  |
| 11        | Sidi Boula     | SISSOKO    | Histologie-embryologie |

|    |           |          |                                   |
|----|-----------|----------|-----------------------------------|
| 12 | Fana      | TANGARA  | Mathématiques                     |
| 13 | Djénébou  | TRAORE   | Sémiologie et Pathologie médicale |
| 14 | Mamadou B | TRAORE   | Physiologie                       |
| 15 | Boubacar  | ZIBÉÏROU | Physique                          |

Bamako, le 26 juillet 2021



**P/Le Doyen PO**  
**Le Secrétaire Principal**

**Seydou COULIBALY**  
*Administrateur Civil*

## **DEDICACES**

Je dédie ce travail:

**A la mémoire d'un homme, mon précieux cadeau de Dieu, à qui je dois la vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père Feu Seydou DANTE.**

Vous qui vous êtes battu corps et âme en travaillant à la sueur de votre front pour que mes frères, sœurs et moi n'envions pas les autres. Vous avez été un père courageux, généreux et sociable, chez qui j'ai trouvé la bonne moralité, la rigueur dans l'éducation, l'amour du travail, et surtout la solidarité envers ceux qui sont dans le besoin sans attendre quelque chose en retour. Je dédie cet événement marquant de ma vie à ta mémoire. J'espère que, du monde qui est tien maintenant, tu apprécies cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut de ton âme. Puisse Dieu, le tout puissant t'accorder le repos éternel. Amen !

**A ma très chère mère : Bintou DAOU**

Tu as été et restera pour nous une mère exemplaire. Merci pour tout ce que tu nous as donné en commençant par la vie. Ton affection, tes conseils et ton dévouement pour la réussite de tes enfants n'ont jamais fait défaut. Ce travail est le fruit de ta bravoure. Tu as su nous inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour nous le soutien indispensable que tu as toujours su nous apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, je ferai le maximum pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde la santé, la longévité, le bonheur et te protège du mal. Amen !



## **Remerciements :**

### **Mes sincères remerciement vont à l'endroit de :**

**Mes frères et sœurs : Mariam DANTE, Safoura SANOGO, Modibo DANTE, Aminata DANTE, Sidiki DANTE, Fatoumata TANGARA, Seybou DANTE, Drissa SIDIBE, Assitan SIDIBE, Zoumana DANTE, Seydou DANTE, Awa DANTE, Assan DANTE, Néné DANTE, Doudou BERTHE, Moussa DANTE.**

**Ma tante feu Fatoumata DANTE :** l'affection et le soutien que vous m'avez témoigné resteront toujours dans mon cœur. Je prie ALLAH le Tout Clément de vous pardonner et vous accueillir dans son paradis. Amen !

Toutes les familles **DANTE, DIABY, SAMAKE** de Bamako.

**A ma Mère Mouille TRAORE** qui n'a jamais cessé de m'encourager et me conseiller ; ce travail est le tien.

**Au Pr AMAGANA DOLO,** Cher Maître,

Merci pour la confiance que vous avez eu en notre personne, en nous confiant ce sujet de thèse. Recevez ici notre profonde gratitude. Merci cher maître pour votre humilité, votre disponibilité et vos encouragements. Que le Tout-Puissant vous bénisse et vous accorde une longue vie.

**Dr Balla DIARRA,** vous avez été d'un apport inestimable dans l'élaboration de ce travail. Merci pour les conseils, la bonne humeur, la disponibilité. Seul Dieu le tout puissant peut récompenser vos bonnes actions.

**A Dr Karim BENGALY,** vous avez toujours été disponible et de bonne humeur pendant l'élaboration de ce document. Merci pour vos conseils.

**A Dr Mahamadou SIDIBE et El hadji Mamadou SABE,** je ne saurai vous remercier assez pour cette complicité qui a été créée entre nous merci pour tout, que Dieu vous récompense.

**A toute l'équipe du CAP-Lab de Bancoumana, Donéguébougou, Sotuba, Ouelessebougou, Bougoula Hameau et celle de LMIV/Immunology.** Je vous suis profondément reconnaissant et soyez rassurées de mon attachement.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin, particulièrement à tous le personnel du MRTC.

*La gestion et la formulation des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du Plasmodium falciparum au MRTC, Mali.*

Mes amis frères et sœurs de la faculté :

**Dr Gounedy MAGASSA, Dr Youssouf DOUMBIA, Dr Nouhoum Ba, Dr Alou KEITA, Dr Amadou BASSOUM, Dr Demba COULIBALY, Dr Madiba SISSOKO, Dr fatoumata Diamoye, Dr Bakaina DIARRA, Dr Hampata DICKO, Dr Lamine DIALLO, Dr Yahaya KEITA, Dr Victor KOUMEDINA, , Dr Youssouf DOYON, Dr Modibo GOITA, Dr Amadou DIALLO, Mohamed N'DIAYE, Dr Abdoul Ghanhy DICKO, Dr Sidy M KONE, Ichiaka DIARRA, Souleymane B KONTE, Dr Oumou K DEMBELE, Hawoye TOURE, Dr Mariam BAGAYOKO, etc...**

Il me serait difficile de vous citer tous, vous êtes dans mon cœur, affectueusement.

A tous mes camarades de la 11ème promotion du numéris clausus section pharmacie  
**(Promotion Feu Moussa ARAMA)**

Je suis très fier d'appartenir à cette promotion, merci pour le climat d'entente, de gaieté et de compassion mutuelle que nous avons fait prévaloir durant notre cycle de formation. Ensemble faisons en sorte que notre promotion soit de tous les combats pour rehausser encore davantage la recherche scientifique dans notre cher Mali qui nous a tant donné.

Merci mille fois pour ces ambiances studieuses que nous avons entretenues ensemble. Que Dieu nous accorde beaucoup de chances et de réussites dans nos carrières professionnelles respectives.

## **Hommage aux membres du jury**

### **A notre Maître et Président du jury : Professeur Boubacar TRAORE**

- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH,
- ❖ Doyen de la faculté de pharmacie,
- ❖ Directeur scientifique du laboratoire clinique du MRTC;
- ❖ Responsable de l'unité Paludisme/grossesse et immuno-pathologie du Département d'Epidémiologie des affections parasitaires ;

Cher maître ;

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Votre simplicité, votre modestie, votre rigueur scientifique, votre dévouement pour le travail bien fait font de vous un maître exemplaire, de renommée internationale, de surcroît, et apprécié de tous.

Recevez cher maître, notre profond respect et toute notre reconnaissance.

**A notre maître et juge : Docteur Issaka SAGARA**

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

Nous avons été impressionnés par la promptitude et la modestie avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail malgré vos multiples sollicitations. Vos qualités humaines, vos connaissances scientifiques, intellectuelles font de vous un formateur apprécié de tous. Veuillez accepter cher maître, nos remerciements et trouver ici de toute notre reconnaissance.

*La gestion et la formulation des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du Plasmodium falciparum au MRTC, Mali.*

**A notre maître et juge : Docteur Mahamadou KEITA**

- ❖ Docteur en Pharmacie ;
- ❖ PhD en Biologie cellulaire et moléculaire ;
- ❖ Détenteur d'une maîtrise en Immunologie ;
- ❖ Co-investigateur du laboratoire de biologie clinique pour les Instituts Nationaux de la Santé des USA au Mali.

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury. Cela dénote de tout l'intérêt que vous accordez à ce travail. Vos remarques et suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Soyez en rassuré de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

**A notre Maître et co-directeur : Docteur Amadou NIANGALY**

- ❖ Maître assistant en Parasitologie-Mycologie à la FAPH
- ❖ Pharmacien chercheur au MRTC/DEAP
- ❖ PhD en Parasitologie-mycologie

Ce travail est avant tout le fruit de vos efforts. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre disponibilité constante, votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait et surtout votre patience font de vous un maître respectable et admiré. Merci pour votre soutien et les conseils que vous nous avez prodigués. Permettez-nous cher maître de vous adresser l'expression de notre profond respect, et de nos sincères remerciements.

**A notre Maître et directeur de thèse : Professeur Amagana DOLO**

- ❖ **Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie à la FAPH**
- ❖ **Directeur de l'Ecole Doctorale des Sciences et des Technologies du Mali (EDSTM)**
- ❖ **Enseignant-Chercheur à la FAPH.**
- ❖ **Investigateur dans les essais vaccinaux antipaludique au Mali**

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez placée en nous proposant ce travail. Tout au long de ce travail nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de responsabilité et de rigueur dans le travail. Vous avez cultivé en nous, l'endurance, la persévérance, le sens du travail bien fait et surtout la patience. Votre simplicité, votre dynamisme font de vous un homme respectable et d'une immense grandeur. Cher Maître veuillez recevoir en toute modestie l'expression de notre immense gratitude. Que Dieu vous comble de grâces.

## Table des matières

|   |                    |   |
|---|--------------------|---|
| 1 | INTRODUCTION ..... | 1 |
|---|--------------------|---|

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2     | OBJECTIFS .....   | 3  |
| 2.1   | OBJECTIF GENERAL .....  | 3  |
| 2.2   | OBJECTIFS SPECIFIQUES .....   | 3  |
| 3     | GENERALITE .....  | 4  |
| 3.1   | PALUDISME .....   | 4  |
| 3.1.1 | DEFINITION .....  | 4  |
| 3.1.2 | VECTEUR .....   | 4  |
| 3.1.3 | AGENTS PATHOGENES .....   | 4  |
| 3.1.4 | LE CYCLE DU PARASITE .....  | 5  |
| 3.2   | LE VACCIN .....   | 8  |
| 3.2.1 | DEFINITION .....  | 8  |
| 3.3   | LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN .....  | 8  |
| 3.3.1 | LES VACCINS VIVANTS ATTENUES .....  | 8  |
| 3.3.2 | LES VACCINS TUES .....  | 8  |
| 3.3.3 | LES ANATOXINES .....  | 8  |
| 3.3.4 | LES FRACTIONS ANTIGENIQUES .....  | 8  |
| 3.4   | LES ADJUVANTS .....   | 9  |
| 3.5   | DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN VACCIN .....                                      | 9  |
| 3.5.1 | Les essais de phase I .....   | 10 |
| 3.5.2 | Les essais de phase II .....  | 10 |
| 3.5.3 | Les essais de phase III .....   | 10 |
| 3.5.4 | La phase de la pharmacovigilance (Phase IV) .....                             | 10 |
| 3.6   | BONNE PRATIQUE DE FABRICATION .....   | 11 |
| 3.7   | VACCINATION ANTIPALUDIQUE .....   | 12 |
| 3.7.1 | HISTORIQUE .....  | 12 |
| 3.7.2 | LES VACCINS PRE-ERYTHROCYTAIRES .....   | 12 |
| 3.7.3 | LES VACCINS DU STADE SANGUIN .....  | 13 |
| 3.7.4 | LES VACCINS BLOQUANT LA TRANSMISSION .....                                    | 13 |
| 3.8   | LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN ANTIPALUDIQUE TESTES AU MALI PAR LE MRTC ..... | 14 |
| 3.8.1 | LE VACCIN RTS,S .....   | 14 |
| 3.8.2 | LE VACCIN PfSPZ .....   | 14 |
| 3.8.3 | AMA1-C1/Alhydrogel .....  | 15 |
| 3.8.4 | BSAM-2/ Alhydrogel® +CPG 7909 .....   | 15 |
| 3.8.5 | FMP1/AS02A .....  | 16 |
| 3.8.6 | FMP2.1/AS02A .....  | 16 |
| 3.8.7 | Pfs 25-EPA/ Alhydrogel® : .....   | 17 |



*La gestion et la formulation des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du Plasmodium falciparum au MRTC, Mali.*

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 3.8.8  | Pfs230D1M-EPA/AS01 et Pfs25-EPA/AS01 :.....  | 17 |
| 3.9    | LES DISPOSITIFS DE TRANSPORTS ET DE STOCKAGE DES VACCINS ANTIPALUDIQUES .....  | 19 |
| 3.9.1  | LE CREDO CUBE .....  | 19 |
| 3.9.2  | CAISSES ISOTHERMES EN POLYSTYRENE .....  | 20 |
| 3.9.3  | CONTENEUR ECOTHERM™ R11 .....  | 20 |
| 3.9.4  | DRY SHIPPER.....   | 21 |
| 3.10   | SYSTEMES D'ENREGISTREMENT DE TEMPERATURE UTILISES.....   | 23 |
| 3.10.1 | THERMOMETRES GRAPHIQUES ET NUMERIQUES .....  | 23 |
| 3.10.2 | ENREGISTREURS ELECTRONIQUES DE TEMPERATURE JOURNALIERE DE 30 JOURS .....   | 23 |
| 3.10.3 | DATA LOGGER.....   | 23 |
| 3.10.4 | LIBERO DATA LOGGER .....   | 23 |
| 4      | METHODOLOGIE.....  | 24 |
| 4.1    | SITE DE L'ETUDE :.....   | 24 |
| 4.1.1  | LE VILLAGE DE BOUGOULA HAMEAU .....  | 24 |
| 4.1.2  | LE VILLAGE DE OUELESSEBOUGOU .....   | 25 |
| 4.1.3  | VILLAGE DE BANCOUMANA .....  | 25 |
| 4.1.4  | VILLAGE DE DONEGUEBOUGOU.....  | 25 |
| 4.1.5  | SOTUBA.....  | 26 |
| 4.1.6  | DESCRIPTION DE LA PHARMACIE DE L'UNITE D'ESSAI DES VACCINS DU MRTC .....   | 26 |
| 4.2    | TYPE D'ETUDE :.....  | 26 |
| 4.3    | PERIODE DE L'ETUDE :.....  | 26 |
| 4.4    | POPULATION D'ETUDE : .....   | 26 |
| 4.5    | COLLECTE DES DONNEES :.....  | 27 |
| 4.5.1  | SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :.....   | 27 |
| 4.6    | ASPECTS ETHNIQUES :.....   | 27 |
| 5      | RESULTATS.....   | 28 |
| 5.1    | CARACTERES GENERAUX DES ESSAIS CLINIQUES.....  | 28 |
| 5.2    | CARACTERISTIQUES DES DEVIATIONS DE PROTOCOLE ENREGISTREES : .....  | 32 |
| 5.3    | ETUDE DESCRIPTIVE DES DEVIATIONS .....   | 37 |
| 5.4    | ETUDE COMPARATIVE DE LA DETERIORATION DES CANDIDATS VACCINS A BASE DE SPOROZOÏTES ET DES CANDIDATS VACCINS BLOQUANTS LA TRANSMISSION ..... | 38 |
| 5.5    | MESURES CORRECTIVES ET PREVENTIVES.....  | 41 |
| 6      | COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS .....  | 43 |
| 7      | CONCLUSION .....   | 45 |
| 8      | RECOMMANDATIONS.....   | 46 |
| 9      | Bibliographie.....   | 47 |

*La gestion et la formulation des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du Plasmodium falciparum au MRTC, Mali.*

10 ANNEXES..... 49

## **LISTE DES FIGURES**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figure 1: Cycle du développement du Plasmodium avec les différents candidats vaccins Source: <a href="https://www.frontiersin.org/files/Articles/99983/fimmu-05-00359-HTML/image_m/fimmu-05-00359-g001.jpg">https://www.frontiersin.org/files/Articles/99983/fimmu-05-00359-HTML/image_m/fimmu-05-00359-g001.jpg</a> .....</b> | <b>7</b>  |
| <b>Figure 2:photos d'un credo cube.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>Figure 3: Photo d'une caisse en polystyrène .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>Figure 4:photo d'un Conteneur EcoTherm™ R11 .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>Figure 5:photo d'un DRY Shipper .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>Figure 6: La carte du Mali avec les sites d'études Bougoula Hameau, Bancoumana, Ouelesseboubou, Donéguébougou et Sotuba.....</b>   | <b>24</b> |
| <b>Figure 7: Fréquence des voies d'administration des candidats vaccins.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>Figure 8: Fréquence du type d'adjuvants utilisés.....</b>  | <b>30</b> |
| <b>Figure 9: Fréquence des déviations selon le lieu de survenue. ....</b>   | <b>32</b> |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Tableau 1: Fréquences des essais selon les lieux.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>Tableau 2 : Fréquence des candidats vaccins selon les essais.....</b>  | <b>29</b> |
| <b>Tableau 3: Fréquence des dispositifs de transport utilisés lors de l'importation des candidats vaccins. ....</b>                                   | <b>29</b> |
| <b>Tableau 4: Fréquence d'utilisation des différents vaccins comparateurs lors des essais cliniques. ....</b>   | <b>30</b> |
| <b>Tableau 5: Fréquence d'utilisation des différents conteneurs lors du transport des candidats de Bamako-site-Bamako .....</b>                       | <b>31</b> |
| <b>Tableau 6: Fréquence des types de déviation.....</b>   | <b>33</b> |
| <b>Tableau 7: Nombre de déviations survenues selon les essais et les années de début de l'essai clinique. ....</b>                                    | <b>34</b> |
| <b>Tableau 8: Fréquences de détériorations de doses selon le lieu de survenue.....</b>  | <b>35</b> |
| <b>Tableau 9: Nombre de doses de candidats vaccins détériorées sur les sites d'étude selon l'année. ....</b>  | <b>35</b> |
| <b>Tableau 10: Nombre de doses de candidats vaccins détériorés pendant la conservation à Bamako.....</b>  | <b>36</b> |
| <b>Tableau 11: Fréquence de détériorations des candidats vaccins selon les dispositifs de stockage et la déviation de température.....</b>            | <b>37</b> |
| <b>Tableau 12: Proportion de perte des doses de candidats vaccins survenue lors des essais cliniques.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>Tableau 13: Fréquence des pertes de doses de candidats vaccins selon les différentes études de candidats vaccins bloquant la transmission.....</b> | <b>39</b> |
| <b>Tableau 14: Fréquence de détériorations de candidats vaccins par études de candidats vaccins à base de sporozoïtes. ....</b>                       | <b>40</b> |
| <b>Tableau 15: Fréquence de détériorations des candidats vaccins selon le type de vaccins. ....</b>   | <b>40</b> |
| <b>Tableau 16: Mesures correctives des déviations recommandées. ....</b>  | <b>41</b> |
| <b>Tableau 17: Actions correctives entreprises .....</b>  | <b>42</b> |

## Liste des abréviations

**21 CFR:** Code of Federal Regulations Title 21

**3D7:** Souche de *Plasmodium falciparum* entretenue au laboratoire

**ADN:** Acide Désoxyribonucléique

**AMA1:** Apical Membrane Antigen 1

**AS01E:** Adjuvant System 1

**AS02A:** Adjuvant System 2

**ASC :** Agents de Santé Communautaire

**BCG:** Bacille de Calmette-Guérin

**BPF:** Bonnes Pratiques de Fabrication

**CPG:** Cytosine–Phosphate–Guanine

**CPS:** Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier

**CTA :** Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

**DEAP :** Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

*E. Coli :* *Escherichia coli*

**EcoTherm™ R11:** conteneur de 11 litres

**EDTA:** Ethylène Diamine Tetraacetate Acid.

**EPA:** *Pseudomonas aeruginosa* ExoProtein A

**FDA:** Food and Drug Administration

**FMP1:** *Falciparum Malaria Protein 1*

*H. influenzae:* *Haemophilus influenzae*

**HBsAG:** Hépatite B surface de l'antigène

**HSA:** Human Serum Albumin

**IM :** Intramusculaire

**IV :** Intraveineuse

*La gestion et la formulation des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du Plasmodium falciparum au MRTC, Mali.*

**J: Jour**

**KDa : KiloDalton**

**MILD : Moustiquaires Imprégnées d'insecticide Longue Durée d'action**

**MRTC: *Malaria Research and Training Center***

**MSP1: *Merozoite Surface Proteine 1***

**MSP3: *Merozoite Surface Proteine 3***

**OMS : Organisation mondiale de la Santé**

**PBS: Phosphate Buffered Saline**

**PfSPZ: *Plasmodium falciparum sporozoites***

**PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire**

**SP: Sulfadoxine/ Pyriméthamine**

**SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences***

**SSI: Staten Serum Institute**

**TPIp : Traitement Préventif Intermittent du Paludisme au cours de la grossesse**

**USA: United States of America**

**USTTB: l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako**

**WRAIR: Walter Reed Army Institute of Research**

## **1 INTRODUCTION**

Le paludisme est l'infection parasitaire la plus répandue dans le monde et constitue encore une véritable préoccupation de santé publique. Selon le rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) sur le paludisme, en 2019 le nombre de cas de paludisme au niveau mondial a été estimé à 229 millions, dont l'Afrique a supporté la plus grande charge soit 93% (1). Au niveau mondial, le nombre de décès dus au paludisme a été estimé à 409 000 en 2019, contre 411000 en 2018 (1). Les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes et les populations déplacées constituent les cibles les plus vulnérables et payent le lourd tribut face à cette maladie, représentant ainsi 67 % (272 000) des décès associés au paludisme dans le monde en 2018 (2). Le paludisme reste un tueur majeur d'enfants, en particulier en Afrique subsaharienne, tuant un enfant toutes les deux minutes (2).

Au Mali, en 2017 selon les statistiques sanitaires ainsi que les rapports fournis par les agents de santé communautaire (ASC), le paludisme a constitué 32% des motifs de consultation dont 0,5 % de décès dans la population générale.

Le paludisme a fait 1698 décès sur un total de 2,666 266 millions de cas enregistrés en 2020. Le paludisme affecte la croissance économique annuelle du Mali et demeure l'une des principales causes de l'absentéisme au travail ou à l'école (3).

Actuellement, les moyens de contrôle du paludisme au Mali reposent en grande partie sur la chimioprévention, incluant un traitement préventif intermittent chez la femme enceinte (TPI), la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 mois à 59 mois et l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) (2). Des mesures de lutte anti vectorielle ont également été mises en œuvre, telles que l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide (MIIs) et la pulvérisation intra domiciliaire (PID) d'insecticides à effet rémanent, ainsi que la sensibilisation et l'éducation de la population pour un changement de comportements (2).

Bien que ces mesures de contrôle aient permis de réduire considérablement la mortalité et la morbidité en Afrique au cours des dix dernières années, le paludisme reste une préoccupation (4). La résistance des moustiques aux insecticides et celle des parasites aux médicaments, entravent la lutte contre le paludisme. Ainsi, un vaccin antipaludique en complément aux autres mesures de lutte serait un outil précieux pour l'élimination ou l'éradication de cette maladie (3).

De nos jours le RTS'S est le candidat vaccin antipaludique le plus avancé car a fait la phase 3 de développement clinique (5) et vient d'être recommandé par l'OMS en octobre 2021.

Le Mali, à travers le MRTC, est engagé dans le développement clinique des candidats vaccins antipaludiques dont ceux bloquant la transmission du paludisme et des vaccins à base de sporozoïtes du *Plasmodium falciparum* sont en cours d'essai. A l'instar des pays en voie de développement, le maintien de la chaîne de froid et la gestion efficace et efficiente des stocks de produits d'investigations demeurent un défi majeur. En 2018, une étude non publiée sur les problématiques de la gestion des candidats vaccins antipaludiques au MRTC a révélé des problèmes survenus dans la gestion et l'administration de ces candidats vaccins en générale (6).

Dans notre étude, nous nous proposons d'évaluer l'importance des défis liés spécifiquement à la gestion et la formulation des candidats vaccins antipaludiques bloquant la transmission du paludisme et des candidats vaccins à base de sporozoïtes du *Plasmodium falciparum*.



## **2 OBJECTIFS**

### **2.1 OBJECTIF GENERAL**

Étudier la problématique de la gestion des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins du paludisme à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* testés au MRTC entre 2013 et 2020 au Mali.

### **2.2 OBJECTIFS SPECIFIQUES**

- Déterminer l'efficacité des mesures de conservation mises en place ;
- Déterminer les fréquences de la détérioration des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins du paludisme à base de sporozoïtes survenue au cours du transport de Bamako aux différents sites d'étude ;
- Déterminer les fréquences de la détérioration des candidats vaccins du paludisme bloquant la transmission et des candidats vaccins du paludisme à base de sporozoïtes survenue au cours de l'entreposage ;
- Déterminer la fréquence des erreurs survenues lors de la préparation ;
- Identifier des mesures préventives pour limiter les déviations.

### **3 GENERALITE**

#### **3.1 PALUDISME**

##### **3.1.1 DEFINITION**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante dû à la présence et à la multiplication dans les hépatocytes puis dans les érythrocytes d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la femelle du moustique du genre *anophèles* infectée (7). Il existe aussi d'autres sources de contamination accidentelle que sont les voies sanguines (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission fœto-maternelle (8). Cinq espèces sont reconnues pathogènes pour l'Homme, à savoir : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*. Il y a aussi le *Plasmodium cynomolgi* qui peut accidentellement infecter l'homme (9).

##### **3.1.2 VECTEUR**

Le vecteur est un diptère nématocère de la famille des *Culicidae*. Environ 400 espèces d'anophèles ont été répertoriées, seule une quarantaine est capable de transmettre le parasite du paludisme. Les complexes Anophèles *gambiae* comprennent les espèces douées d'une capacité de transmission du parasite. Elles sont au nombre de sept et trois d'entre elles ont une grande capacité vectorielle : *An.colluzzii*, *An. gambiae s.s*, *An.arabiensis*, *An.funestus*.

##### **3.1.3 AGENTS PATHOGENES**

Les parasites responsables de paludisme chez l'homme appartiennent au :

**Règne :** animal

**Sous règne :** *Protozoaires*

**Phylum :** *Apicomplexa*

**Classe :** *Sporozaea*

**Sous classe :** *Coccidia*

**Ordre :** *Eucoccidiida*

**Sous ordre :** *Haemosporina*

**Famille :** *Plasmodidae*

**Genre :** *Plasmodium*

**Espèces :** *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium knowlesi*.

### **3.1.4 LE CYCLE DU PARASITE**

Le cycle évolutif du parasite du paludisme implique deux hôtes (le moustique anophèle et l'homme), chez lesquels il passe par certains stades.

#### **3.1.4.1 Phase pré-érythrocytaire :**

Le parasite sous forme de sporozoïte est injecté à l'homme par la piqûre de l'anophèle (diptère culicidé et vecteur) à l'occasion d'un repas sanguin. Les sporozoïtes gagnent le système veineux porte qui les véhicule vers le foie en trente minutes-une heure.

Des travaux ont montré que certains sporozoïtes restent plus longtemps au niveau des ganglions lymphatiques, constituant un premier point d'interaction avec le système immunitaire de l'hôte **(10)**.

Arrivé au niveau du foie, le sporozoïte traverse plusieurs membranes cellulaires y compris celle des cellules de Küpffer et d'autres hépatocytes, pour finalement choisir un hépatocyte dans lequel le développement du parasite se poursuit. Une multiplication intense se produit formant un corps bleu. Dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes restent à l'état latent sous formes dormantes dans le foie, dénommées hypnozoïtes, responsables des accès de reviviscence à distance **(11)**.

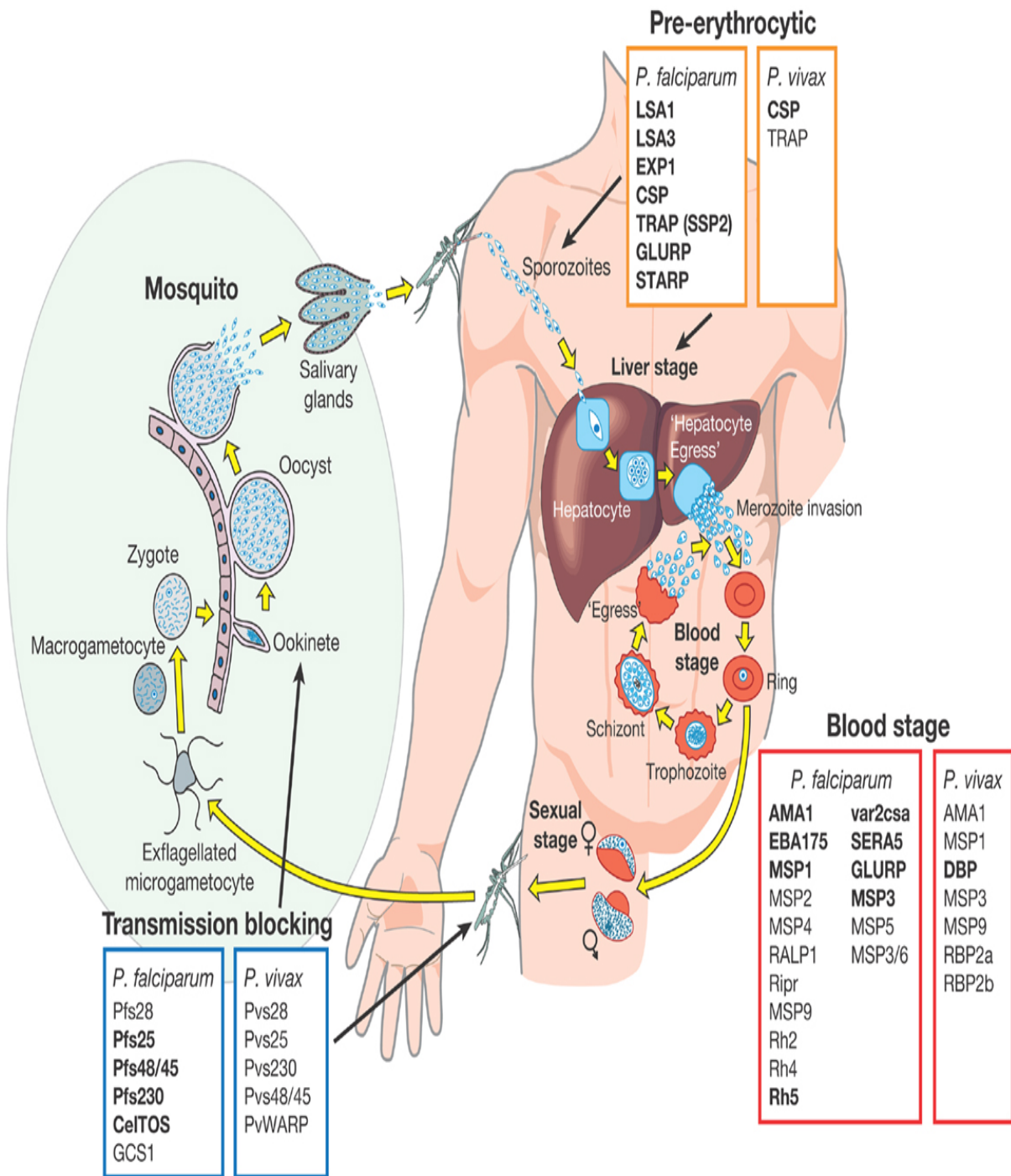
#### **3.1.4.2 Phase érythrocytaire :**

A maturité le corps bleu s'éclate et libère à partir de chaque sporozoïte, 10000 à 30000 mérozoïtes. Ces mérozoïtes sont libérés en paquets sous forme d'amas nommés mérontes qui circulent dans le sinus hépatique et arrivés au niveau du capillaire extra hépatique, les mérozoïtes individuels sont libérés dans le torrent circulatoire. Chaque mérozoïte va envahir un érythrocyte et entamer le cycle de la schizogonie érythrocytaire. A l'intérieur de l'érythrocyte, chaque mérozoïte va former un anneau, ensuite un trophozoïte mur, puis un schizonte. A maturité l'érythrocyte infecté éclate et libère les mérozoïtes de seconde génération. En fonction de l'espèce, chaque schizonte donnera 8 à 32 mérozoïtes. L'éclatement synchrone des érythrocytes infectés est accompagné de libération de médiateurs chimiques qui déclenchent l'accès fébrile. Dans le cas de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* cet évènement se produit toutes les 48 heures donnant la fièvre tierce. Dans le cas de *P. malariae* l'éclatement synchrone survient toutes les 72 heures engendrant la fièvre quarte. Pour *P. knowlesi*, l'éclatement synchrone des schizontes survient toutes les 24 heures (fièvres quotidiennes). Au bout d'un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes se différencient en formes sexuées : les gamétocytes mâles et femelle.

Ces formes sont infectantes pour le moustique, vecteur, permettent le cycle sporogonique et l'échange génétique entre les populations parasites (une des sources de diversité génétique) et la transmission à l'hôte humain.

### **3.1.4.3 Cycle sporogonique :**

Au moment d'un repas sanguin, en absorbant le sang, la femelle anophèle ingère tous les stades parasites et les éléments du sang. Seuls les gamétocytes échapperont en partie à la digestion. Le gamétocyte femelle suivra un processus biologique de maturation pour se transformer en macrogamète femelle à  $n$  chromosomes. Le gamétocyte mâle va subir un processus d'exflagellation, et donner des gamètes mâles à  $n$  chromosomes. Chaque gamétocyte mâle donne naissance à 6-8 microgamètes filiformes qui vont entrer en compétition pour féconder la macrogamète femelle, un seul y parviendra formant le zygote. Le zygote évolue en œuf mobile ou ookinète qui se déplace, traverse la membrane péritrophique et échappe ainsi à la digestion du contenu de l'estomac du moustique. L'ookinète se fixe sur la paroi externe de l'abdomen du moustique et se transforme en oocyste. L'oocyste se développe et à maturité, éclate pour libérer plusieurs centaines de sporozoïtes. Les sporozoïtes fusiformes et mobiles se déplacent vers la glande salivaire du moustique qu'ils envahissent. Ils deviennent infectants, en l'attente d'un prochain repas de sang au cours duquel ils seront injectés avec la salive du moustique chez un hôte humain (12).



**Figure 1: Cycle du développement du Plasmodium avec les différents candidats vaccins**

**Source:** [https://www.frontiersin.org/files/Articles/99983/fimmu-05-00359-HTML/image\\_m/fimmu-05-00359-g001.jpg](https://www.frontiersin.org/files/Articles/99983/fimmu-05-00359-HTML/image_m/fimmu-05-00359-g001.jpg)

## **3.2 LE VACCIN**

### **3.2.1 DEFINITION**

Un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l'immunité contre une maladie en stimulant la production d'anticorps. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes. L'injection est la voie d'administration la plus courante, mais certains vaccins sont donnés par voie orale ou en pulvérisations nasales (13).

## **3.3 LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN**

Les vaccins peuvent être classés en quatre groupes :

### **3.3.1 LES VACCINS VIVANTS ATTENUÉS**

Les vaccins vivants atténués sont constitués par les pathogènes vivants atténués. Ces vaccins peuvent avoir un risque important d'effets secondaires et d'infections. Toutefois, ils ont une efficacité vaccinale supérieure, surtout lorsque l'induction d'une réponse cellulaire est nécessaire. Les exemples de ce genre de vaccin sont le vaccin antituberculeux ou BCG (Bacille de Calmette-Guérin), le vaccin anti-amaril, le vaccin antipoliomyélitique et le vaccin antirougeoleux.

### **3.3.2 LES VACCINS TUÉS**

Les vaccins tués sont constitués des germes tués. Ces types de vaccins sont efficaces pour immuniser contre des pathogènes extracellulaires. Ils induisent une réponse humorale satisfaisante d'une durée limitée en général, nécessitant des rappels.

Comme exemples de ce groupe de vaccins, on a le vaccin contre le choléra et la coqueluche.

### **3.3.3 LES ANATOXINES**

Les anatoxines sont constituées des toxines de micro-organisme caractérisées par la perte de leurs propriétés toxiques tout en ayant conservé leurs structures et leurs propriétés immunisantes. Les vaccins à base d'anatoxines sont en général administrés avec un adjuvant.

Parmi ce groupe de vaccins, on a le vaccin antitétanique et le vaccin antidiphtérique.

### **3.3.4 LES FRACTIONS ANTIGENIQUES**

Les fractions antigéniques contiennent des sous-unités des antigènes du pathogène. Ces vaccins sont en général peu immunogènes et nécessitent l'utilisation d'adjuvant et des doses de rappel. Cette catégorie de vaccin comprend entre autres le vaccin anti-haemophilus b et le vaccin anti-hépatite B.

### **3.4 LES ADJUVANTS**

Le terme adjuvant dérive du latin *adjuvare* qui veut dire aider ; il désigne toute substance associée ou administrée simultanément avec l'antigène et permettant de potentialiser la réponse immunitaire. Les adjuvants sont utilisés pour améliorer l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin en améliorant la présentation de l'antigène aux cellules présentatrices de l'antigène dans le but de conférer une protection à long terme contre les agents pathogènes ciblés.

Les vaccins sont constitués de molécules antigéniques diluées dans un liquide, mais ces antigènes en solution n'induisent pas souvent de réponse immunitaire satisfaisante, surtout quand il s'agit de vaccins atténués qui ne peuvent pas parfaitement imiter une infection naturelle et des vaccins sous-unitaires qui se réduisent parfois à des simples peptides. Les adjuvants sont utilisés comme constituant des vaccins et la plupart des temps ils sont indispensables pour l'installation d'une réponse immune protectrice.

L'utilisation des adjuvants dans la formulation des vaccins permet d'obtenir des taux plus élevés d'anticorps avec moins d'antigène. S'ils sont efficaces, les adjuvants ne sont pas dépourvus d'effets secondaires car ils peuvent être responsables de fièvres, d'une allergie, voire du déclenchement de maladies auto-immunes. Les chercheurs s'emploient actuellement à utiliser des adjuvants efficaces avec moins d'effets secondaires.

### **3.5 DEVELOPPEMENT CLINIQUE D'UN VACCIN**

Le produit pharmaceutique, en occurrence le vaccin, qui fait l'objet d'un développement doit répondre à trois critères de base dont la sécurité, l'efficacité et la qualité.

Le développement se fait suivant trois types intègres de processus qui sont pharmaceutique, préclinique et clinique.

Le développement pharmaceutique d'un vaccin concerne deux volets : d'une part la production et la formulation, d'autre part l'élaboration des méthodes de contrôle et des spécifications qui serviront à la libération des lots et aux études de stabilité (14).

Les produits issus de la biotechnologie et les vaccins en particulier doivent respecter un certain nombre de règles au cours du processus de fabrication leurs permettant d'obtenir l'étiquette des bonnes pratiques de fabrication ou GMP (Good Manufacturing Practices). Le développement préclinique concerne la pharmacologie chez l'animal en utilisant des modèles adaptés et les tests de pharmacotoxicité réglementaires et aussi d'évaluer la tolérance et la tératogénicité.

Cette longue étape de développement préclinique passe par une série de phases pour l'évaluation de la toxicité et de l'efficacité du vaccin chez l'animal, ce qui permet de constituer les pré-requis indispensables pour le développement clinique.

Le développement clinique d'un vaccin antipaludique passe par une succession de quatre phases bien codifiées :

### **3.5.1 Les essais de phase I**

Ces essais correspondent à la première administration du candidat vaccin chez l'homme et permettent d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin.

### **3.5.2 Les essais de phase II**

Le but de ces essais est d'établir la preuve de la protection conférée par le candidat vaccin avec un effectif plus important de participants. Cette phase évalue l'efficacité, l'immunogénicité et continue d'évaluer la tolérance du vaccin. On distingue les essais de phase II a, où la protection est évaluée par suite d'un challenge artificiel ; c'est-à-dire à une épreuve d'infection expérimentale des participants. Les essais de phase II b portent sur les populations réellement à risque et exposées à l'inoculum parasitaire naturel. Dans le processus du développement clinique, la décision critique de poursuivre le développement du vaccin est prise à la suite des résultats obtenus en phase II.

### **3.5.3 Les essais de phase III**

Ils confirment l'efficacité du candidat vaccin qui a montré ses preuves en phase II. Ces essais portent sur un grand nombre d'échantillons. Les critères de jugement peuvent comprendre la mortalité liée au paludisme ou l'incidence des formes graves et compliquées. La phase III permet aussi d'évaluer le niveau et la durée de protection, l'importance des effets secondaires dans une plus large population. Les résultats de phase III sont critiques pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ou AMM (15).

### **3.5.4 La phase de la pharmacovigilance (Phase IV)**

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



agents ou des équipes mobiles, instruments utilisés, surveillance et évaluation des programmes de vaccination, améliorer et rationaliser la gestion, extension des zones d'intervention).

### **3.6 BONNE PRATIQUE DE FABRICATION**

L'OMS définit les bonnes pratiques de fabrication (BPF) comme suit : « un des éléments de l'assurance de la qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF portent sur tous les aspects du processus de fabrication : un processus de fabrication déterminé ; des étapes de fabrication critiques validées; des locaux, un stockage et un transport convenables ; un personnel de production et de contrôle de la qualité qualifié et entraîné; des installations de laboratoire suffisantes ; des instructions et des modes opératoires écrits approuvés; des dossiers montrant toutes les étapes des méthodes précises qui ont été appliquées; la traçabilité complète d'un produit grâce aux dossiers de traitement et de distribution des lots; des systèmes d'enregistrement et d'examen des plaintes. Le principe directeur des BPF est que la qualité est intégrée au produit et non pas simplement testée dans un produit fini. Par conséquent, l'assurance de la qualité signifie non seulement que le produit répond aux spécifications définitives, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes méthodes et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué. Il y a bien des façons de contrôler tout cela, tels le contrôle de la qualité des installations et de leurs systèmes, le contrôle de la qualité des produits de départ, le contrôle de la qualité de la production à toutes les étapes, le contrôle de la qualité des tests auxquels le produit est soumis, le contrôle de l'identité des produits au moyen d'un étiquetage et d'un isolement appropriés ou le contrôle de la qualité des substances utilisées et du produit obtenu par un stockage adapté. L'ensemble de ces contrôles doit suivre des procédures prescrites, officielles, approuvées, rédigées sous forme de protocoles, de MON ou de formules originales, indiquant l'ensemble des tâches effectuées lors d'un processus complet de fabrication et de contrôle (16).

### **3.7 VACCINATION ANTIPALUDIQUE**

#### **3.7.1 HISTORIQUE**

Le développement de vaccins hautement efficaces et durables contre les parasites du paludisme reste une priorité essentielle. Cependant, des efforts soutenus durant des décennies ont renseigné que la réalisation de cet objectif sera difficile. Néanmoins, l'innovation récente dans la recherche sur les vaccins antipaludiques et un portefeuille diversifié de nouveaux vaccins candidats pour l'évaluation clinique donnent de l'espoir (17).

La mise au point d'un vaccin antipaludique a connu des progrès importants. Plusieurs équipes de chercheurs, mènent actuellement des travaux orientés sur l'identification, la synthèse et l'emploi d'antigènes vaccinaux.

Il existe plusieurs candidats vaccins antipaludiques. Les candidats vaccins se diffèrent par les stades parasitaires auxquels les antigènes sont exprimés. De ces stades dépendent l'effet attendu du vaccin et le type de réponse immune susceptible d'être protectrice. Ainsi, il y a différents candidats vaccins contre le parasite aux stades pré-érythrocytaire et érythrocytaire chez l'homme et des candidats vaccins contre le parasite au stade sexué chez le moustique.

#### **3.7.2 LES VACCINS PRE-ERYTHROCYTAIRES**

Pendant le stade hépatique, le parasite mûrit dans les hépatocytes. Le vaccin pré-érythrocytaire juste après l'injection de sporozoïtes par le moustique infecté, agit pour prévenir ou retarder la survenue d'un épisode de paludisme en attaquant les sporozoïtes au stade hépatique pendant ou avant son développement dans le foie.

Toutes fois, les sujets immunisés contre les stades pré-érythrocytaires pourraient être sensibles à une transmission accidentelle des stades érythrocytaires asexués du parasite (par exemple à la suite d'une transfusion de sang) (18).

Des candidats vaccins du stade pré-érythrocytaire sont de nos jours en cours de développement clinique notamment :

-le CSP : la protéine la plus abondante présente à la surface du sporozoïte est la circum sporozoite (CSP) dont le candidat vaccin Mosquirix a fait la phase III des essais à travers l'Afrique et vient d'avoir l'approbation de l'OMS.

-les sporozoïtes entiers irradiés ou non irradiés sont également en cours d'essais, notamment, le candidat vaccin PfSPZ (Sporozoïtes du *Plasmodium falciparum*) produit par Sanaria Inc. qui contient des sporozoïtes de *P. falciparum* NF54 atténués par irradiation, aseptiques, en flacons,

purifiés et cryoconservés (19). Ces sporozoïtes peuvent infecter les hépatocytes mais n'évoluent pas au stade sanguin.

### **3.7.3 LES VACCINS DU STADE SANGUIN**

Les vaccins dirigés contre les stades sanguins empêcheraient l'infection des érythrocytes par les mérozoïtes et préviendraient les manifestations cliniques de la maladie. Un vaccin érythrocytaire pleinement efficace conduirait à une immunité efficace stérilisante, car le développement d'un seul sporozoïte en schizonte tissulaire suffirait pour que le paludisme s'installe (20).

Le vaccin candidat FMP1/AS02A basé sur la protéine MSP1 du *Plasmodium falciparum* a été le premier vaccin du stade sanguin testé au Mali, suivi par l'antigène AMA1-C1/Alhydrogel et MSP3.

### **3.7.4 LES VACCINS BLOQUANT LA TRANSMISSION**

L'action des vaccins bloquant la transmission se produit dans l'estomac du moustique quelques minutes après que celui-ci ait pris son repas sanguin.

Un vaccin bloquant la transmission vise à induire des anticorps empêchant le développement des stades sexués du parasite chez le vecteur.

Les antigènes utilisés pour le développement de ce type de vaccin sont issus du gamétocyte (Pfs230, Pfs 48/45), des stades de développement du parasite chez l'anophèle.

Ces candidats vaccins cherchent à induire chez l'individu vacciné une immunité contre les gamétocytes (Pfs230, Pfs48/45), les ookinètes ou les oocystes (Pfs25) (21).

Lors d'un repas sanguin chez un individu vacciné les gamétocytes sont ingérés avec les immunoglobulines dirigées contre les gamétocytes les ookinètes et des oocytes. La stratégie du vaccin bloquant la transmission consiste à réduire la chance pour les autres individus de la communauté de se faire infecter par un moustique infecté d'où le terme vaccin altruiste.

Une immunisation communautaire simultanée avec un vaccin bloquant la transmission pourrait entraîner une baisse drastique du nombre de parasites circulant chez les moustiques et diminuer la transmission du paludisme à d'autres personnes.

Cette stratégie peut réduire l'incidence de la maladie et procurer une immunité dite communautaire.

L'utilisation d'un tel vaccin en zone de faible transmission peut conduire à l'éradication du paludisme alors qu'en association avec d'autres mesures de contrôle en zone de forte intensité de transmission, on réduirait sensiblement la morbidité et la mortalité dues au paludisme.

### **3.8 LES DIFFERENTS TYPES DE VACCIN ANTIPALUDIQUE TESTES AU MALI PAR LE MRTC**

#### **3.8.1 LE VACCIN RTS, S**

Le vaccin RTS,S est un vaccin à base de protéines recombinantes, dirigé contre les protéines de surface des sporozoïtes du *Plasmodium falciparum*, principal parasite responsable du paludisme. C'est le seul vaccin antipaludique en phase III de son développement clinique à travers l'Afrique.

Il se présente sous forme de 25 µg d'une poudre en suspension dans un solvant pour injection. Le principe actif du vaccin RTS,S, est constitué de la séquence répétitive de l'épitope de lymphocyte T de la protéine circumsporozoïte (CSP) de *P. falciparum* fusionnée avec l'extrémité N-terminale de la protéine HBsAg de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, formant l'antigène RTS du vaccin, et de la protéine S de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, ces deux protéines étant exprimées par des cellules de levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), à l'intérieur desquelles elles s'assemblent spontanément en formant des particules pseudovirales non infectieuses (VLP, pour virus-like particles).

Il réduit l'incidence de cas de paludisme de 39% et réduit les cas de paludisme grave de 31,5% chez les enfants de 5 à 17 mois ayant reçu les quatre doses de vaccins (22). Le RTS, S vient d'être autorisé par l'OMS en octobre 2021.

#### **3.8.2 LE VACCIN PfSPZ**

Le candidat vaccin PfSPZ contient des sporozoïtes de *P. falciparum* de la souche NF54 atténués par irradiation, dans les conditions aseptiques, purifiés, conditionnés dans des flacons et cryoconservés. Le produit final est distribué dans des flacons à bouchon à vis qui sont stockés dans l'azote liquide en phase de vapeur entre -196°C et -150°C. Le vaccin PfSPZ est le premier vaccin administré par voie veineuse. Une étude pilote a d'abord été conduite à Donéguébougou et dans les villages environnants en 2014 (23).

Cette étude a été conduite chez les adultes sains de 18-35 ans qui ont été répartis au hasard, avec stratification par village et randomisation en bloc pour recevoir soit cinq doses de  $2,7 \times 10^5$  PfSPZ, soit une solution de chlorure de sodium en injection intra veineuse aux jours J0, J28, J56, J84 et J140 de janvier à juillet.

L'étude principale a enrôlé 93 volontaires dont 46 participants dans le groupe recevant le vaccin. Le reste des 47 volontaires a reçu le placebo faute de vaccin homologué disponible pour l'injection intra veineuse.

Une seconde étude avec le candidat vaccin PfSPZ ou le placebo ou le challenge PfSPZ chez 175 volontaires adultes sains âgés de 18 à 50 ans a été menée dans la même localité de 2016 à 2017.

Une troisième étude avec le candidat vaccin PfSPZ chez 300 femmes saines en âge de procréer à Oulessebouyou et le challenge PfSPZ chez 300 personnes à Bancoumana a été menée en 2019. Les volontaires ont reçu au moins une dose du vaccin ou du placebo (saline) selon la liste de randomisation.

### **3.8.3 AMA1-C1/Alhydrogel**

La protéine AMA1, « Apical Membrane Antigen 1 » pour antigène 1 de la membrane apicale est localisée au niveau du complexe apical et joue un rôle dans l'invasion du globule rouge par le mérozoïte. Les réponses immunitaires induites par AMA1 du *Plasmodium* peuvent avoir des effets inhibiteurs parasitaires élevés, à la fois mesurés *in vitro* et dans les modèles d'infection animale, suggérant AMA1 comme composant vaccinal potentiel.

Chaque dose du vaccin AMA1-C1 Alhydrogel® /CPG 7909 contenait 80 µg de l'antigène AMA1-C1 adsorbé dans 424 µg d'Alhydrogel®. Le second adjuvant CPG 7909 a été conditionné dans des seringues à dose unique de 0,08 ml à 10mg/ml dans du chlorure de sodium. Ce candidat vaccin a été testé à Donéguébougou chez 24 volontaires adultes en bonne santé d'Octobre 2007 à Mai 2008 dans un essai de phase Ib randomisé en double aveugle et contrôlé. Les volontaires ont été répartis au hasard à la proportion 1:1 en bloc de 6 pour recevoir le vaccin AMA1-C1 l'Alhydrogel® avec ou sans le second adjuvant CPG 7909 aux jours J0 et J28 (24).

### **3.8.4 BSAM-2/ Alhydrogel® +CPG 7909**

BSAM-2 est constitué par un mélange à part égale d'AMA1-C1 (AMA1-FV0+AMA1-3D7) et de MSP1<sub>42</sub>-C1 (MSP1<sub>42</sub>-FV0+MSP1<sub>42</sub>-3D7).

Une étude de phase I à doses croissantes a été menée chez des adultes sains à Bancoumana de 2009 à 2012 pour évaluer l'innocuité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin antipaludique du stade sanguin BSAM2 / Alhydrogel® + CPG 7909 (25).

Trente volontaires ont été enrôlés dans deux groupes de doses, 15 volontaires recevant jusqu'à trois doses de 40 µg de protéines totales aux jours 0, 56 et 180, et 15 volontaires recevant jusqu'à trois doses de 160 µg de protéines selon le même calendrier.

### **3.8.5 FMP1/AS02A**

Le FMP1, est une version recombinante de la protéine C-terminale du fragment 42KDa de la MSP1, fabriqué et développé par le WRAIR, provient de la souche 3D7 de *Plasmodium falciparum*. Cet antigène est marqué par l'histidine et exprimé dans *E.coli*.

Une étude de phase I randomisée à double aveugle chez 40 volontaires âgés de 18 à 55 ans a été menée à Bandiagara entre 2003 et 2004 (14).

### **3.8.6 FMP2.1/AS02A**

L'antigène FMP2.1 est constitué de 83-531 d'acides aminés correspondant à l'ectodomaine d'AMA-1 dérivé du Clone 3D7 de *P. falciparum*.

Un essai de phase I randomisé double aveugle à dose croissante a été mené à Bandiagara chez 60 volontaires entre 2004 et 2005 (26).

Le vaccin était fourni en seringues pré-remplies contenant l'antigène lyophilisé auquel 1 ml d'eau stérile était ajouté comme diluant avant l'injection.

Les volontaires ont été assignés séquentiellement à deux cohortes de 30 chacune. Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés selon un mode 2 :1 pour recevoir le vaccin FMP2.1 / AS02A ou le vaccin antirabique (vaccin contre la rage). Après reconstitution, la dose de FMP2.1/AS02A était d'environ 25 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,25 ml d'AS02A dans la cohorte 1 (demi-dose), et d'environ 50 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,5 ml Cohorte 2 (dose complète). Les vaccins ont été administrés à J0, J30 et J60. La première vaccination a eu lieu au début décembre 2004 à la fin de la saison de transmission du paludisme. La seconde et les troisièmes doses ont été administrées respectivement en janvier et février 2005, loin de la saison de forte transmission.

Le vaccin FMP2.1 / AS02A avait un bon profil d'innocuité, était bien toléré et était hautement immunogène chez les adultes exposés au paludisme (26).

Le vaccin FMP2.1/AS02A a été utilisé une deuxième fois en 2006-2007 à Bandiagara chez 100 enfants âgés de 1-6 ans dans un essai de phase I b contrôlé et randomisé en double aveugle pour évaluer sa tolérance et son immunogénicité (27).

Les enfants ont été séquentiellement assignés en 3 cohortes de 20, 40 et 40 volontaires stratifiés comme suit:(1-2 ans, 3-4 ans, et 5-6 ans).

Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés au mode 3 : 1 pour recevoir 10 µg, 25 µg ou 50 µg du vaccin FMP2.1 avec un volume proportionnel de l'adjuvant AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert.

Cet essai a donné suite à un troisième essai de phase IIIb conduit également à Bandiagara en 2007-2009 chez 400 enfants âgés de 1 à 6 ans (28).

Les enfants ont été répartis au hasard dans deux cohortes à la proportion 1 :1 pour recevoir 50µg de l'antigène FMP2.1 lyophilisé remis en suspension peu de temps avant la vaccination dans 0,5 ml de AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert aux jours J0 ; J30 et J60 (29). L'antigène FMP2.1 et l'adjuvant AS02A étaient conservés entre 2°C à 8°C.

### **3.8.7 Pfs 25-EPA/ Alhydrogel® :**

Pfs25 est majoritairement synthétisé chez le moustique après la fécondation des gamètes mâles et femelles. C'est le candidat vaccin bloquant la transmission le plus étudié. Ce vaccin vise à empêcher la transmission du paludisme des hommes aux moustiques empêchant le développement du parasite du paludisme chez le moustique. L'antigène Pfs25, est une protéine de 25 kDa exprimée à la surface des zygotes et des ookinètes chez le moustique.

Le vaccin Pfs 25 est une protéine recombinante exprimée dans *P. pastoris*.

Le recombinant EPA est une protéine mutante non toxique correspondant à la séquence d'exo protéine A de *Pseudomonas aeruginosa*, exprimée dans *E. coli*.

Le conjugué Pfs25-EPA est adsorbé sur l'adjuvant Alhydrogel® et conservé entre 2°C à 8°C.

Ce vaccin a été testé à Bancoumana de 2013 à 2016 chez 120 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans repartis en trois groupes.

Le premier groupe de 20 volontaires a été randomisé 1:1 pour recevoir la dose de 16µg du vaccin Pfs 25 ou le vaccin comparateur Euvax B aux jours J0 et J56.

Le deuxième groupe de 30 volontaires a été randomisé 1:1 pour recevoir la dose de 47 µg du vaccin Pfs25 ou les vaccins comparateurs Euvax B ou le vaccin contre la méningite (Menactra) aux jours J0, J56, J112 et la dose de rappel à J480 au début de la saison de transmission.

Le dernier groupe de 70 volontaires a été randomisé 1:1 pour recevoir les vaccins selon le même calendrier que le groupe 2. Les volontaires ont été suivis pendant 12 mois après leur dernière dose respective.

### **3.8.8 Pfs230D1M-EPA/AS01 et Pfs25-EPA/AS01 :**

L'antigène Pfs230 est une protéine de 230 kDa exprimée chez le gamétocyte de *P. falciparum*. Cet antigène est impliqué dans la fécondation des macrogamètes par les microgamètes.

L'antigène Pfs 230 D1M est une protéine recombinante exprimée dans *P.pastoris* et conjugué à EPA pour donner le candidat vaccin Pfs 230D1M-EPA.

Le candidat vaccin Pfs 230D1M-EPA / Alhydrogel® a été testé avec le vaccin Pfs25-EPA/ Alhydrogel® à Bancoumana chez 225 adultes sains âgés de 18 à 50 ans en 2014-2017 dans un essai de phase I b randomisé en double aveugle en comparaison avec le vaccin contre le virus de l'hépatite A et l'hépatite B Twinrix d'une part, et d'autre part Menactra (le vaccin anti-méningococcique spécifique aux méningocoques des groupes A, C, Y et W-135).

Tous les vaccins étaient conservés entre 2°C et 8°C.

Les deux candidats vaccins Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA ont été utilisés avec l'adjuvant AS01B dans un essai clinique de phase Ib en 2015-2017 chez 305 volontaires à Sotuba, Bancoumana et Donéguébougou, pour recevoir des doses croissantes des vaccins administrés isolement ou simultanément ou un vaccin comparateur, le vaccin contre l'hépatite B (ENGERIX-B®).

L'étude de Sotuba a constitué la phase pilote avec 65 volontaires adultes âgés de 18 à 50 ans.

Dans cet essai les vaccins Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA étaient conservés entre -80 et -60°C. L'adjuvant AS01B et le vaccin comparateur étaient conservés entre 2°C et 8°C.

Une étude de phase II en double aveugle du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 se déroule à Doneguebougou chez 1449 volontaires.

Les volontaires âgés de 5 ans ou plus ont reçu soit le vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 soit un comparateur tel qu'attribué par leur randomisation en bloc de composés. Avant de recevoir le vaccin, tous les sujets ont reçu un traitement complet par artéméther / luméfantrine (AL).

Le HAVRIX, Menactra et TYPHIM ont été utilisé comme comparateur.



### **3.9 LES DISPOSITIFS DE TRANSPORTS ET DE STOCKAGE DES VACCINS ANTIPALUDIQUES**

#### **3.9.1 LE CREDO CUBE**

Le Credo Cube est une caisse de transport réutilisable de qualité pour contenir des produits médicaux réfrigérés et les conserver à une température souhaitée jusqu'à 5 jours.

Il comprend :

- des parois modulaires (une chambre d'isolation thermique),
- des matériaux à changement de phase ou PCM,
- des panneaux isolés sous vide ou VPI.

Il permet de garder les échantillons à des températures comprises entre -25°C et +8°C sur une période de 4 à 7 jours, cependant les matériaux à changement de phase doivent être équilibrés au moins 24 heures en avance.

Plusieurs formats existent dont les 3, 4, 8,10, 12, 16, 28, 42, 56 et 96 litres.



*Figure 2:photos d'un credo cube*

Source : <https://www.fishersci.com/shop/products/series-41-credo-cube/NC0538942>

### **3.9.2 CAISSES ISOTHERMES EN POLYSTYRENE**

Les caisses isothermes en polystyrène sont constituées de la mousse dure de polystyrène extrudé. Elles sont utilisées pour le transport des vaccins en raison de leurs bonnes caractéristiques d'isolation thermique ainsi que leur insensibilité à l'humidité.

La caisse isotherme en polystyrène est placée dans un carton et préparée selon les exigences de température du vaccin à transporter.



*Figure 3: Photo d'une caisse en polystyrène*

Source : <https://www.hellopro.fr/emballages-isothermes-cryo-xpress-en-polystyrene-assemble>

### **3.9.3 CONTENEUR ECOTHERM™ R11**

EcoTherm™ R11 est un conteneur avec une capacité de 11 litres qui utilise la technologie IntelliTherm pour maintenir la température entre 2 et 8 °C pendant 5 jours au minimum.

Le dispositif utilise un matériel en fibre pour assurer la circulation de l'air dans l'enceinte et assure une uniformité de température dans le conteneur.

Un capteur de température muni d'un écran affiche la température.

On peut mettre un enregistreur de données dans le conteneur pour enregistrer la température pendant toute la durée du transport.



*Figure 4: photo d'un Conteneur EcoTherm™ R11*

Source : <https://ww1.prweb.com/prfiles/2011/10/02/8845570/EcoTherm%20ET%20R11.JP>

### **3.9.4 DRY SHIPPER**

Le Dry Shipper sert à transporter les produits dans de l'azote liquide en phase de vapeur, à des températures inférieures à  $-150^{\circ}\text{C}$ .

Il comprend les parties suivantes :

- une ouverture supérieure,
- une chambre destinée à stocker l'azote liquide, la paroi de cette chambre absorbe l'azote liquide et maintient la chambre par la suite à une température très basse.
- une coque en aluminium recouvre le récipient. L'ensemble est ensuite placé dans une caisse plastique pour le transport.

Le produit à transporter est placé dans une boîte et ne rentre pas en contact direct avec l'azote liquide.

Lors du transport le Dry Shipper est préalablement rechargé 24 heures en avance pour permettre l'absorption de l'azote liquide par les parois. La température peut être enregistrée à l'aide d'un enregistreur de données.



*Figure 5:photo d'un DRY Shipper*

Source: <https://www.airproducts.expert/uk/biomedical/dry-vapour-shippers.php>

### **3.10 SYSTEMES D'ENREGISTREMENT DE TEMPERATURE UTILISES**

#### **3.10.1 THERMOMETRES GRAPHIQUES ET NUMERIQUES**

Les appareils utilisés pour le stockage des candidats vaccins (chambre froide, réfrigérateurs et les congélateurs) étaient équipés d'un capteur de température qui a évolué au cours des essais.

Les enregistreurs de température de 7 jours ont été progressivement remplacés par les thermomètres numériques intégrés à l'appareil et les thermomètres numériques portables qui affichent les températures.

#### **3.10.2 ENREGISTREURS ELECTRONIQUES DE TEMPERATURE JOURNALIERE DE 30 JOURS**

La chambre froide est actuellement équipée d'un enregistreur électronique de température journalière de 30 jours qui enregistre la température à des intervalles n'excédant pas les 5 minutes, et présentent l'évolution détaillée des températures des derniers 30 jours.

#### **3.10.3 DATA LOGGER**

Le data Logger est un instrument de mesure de température portable capable d'enregistrer de manière autonome la température sur une période de temps définie. Ce dispositif est utilisé lors du transport des candidats vaccins et pendant leurs stockages. Les données numériques peuvent être récupérées, visualisées et évaluées après leur enregistrement.

#### **3.10.4 LIBERO DATA LOGGER**

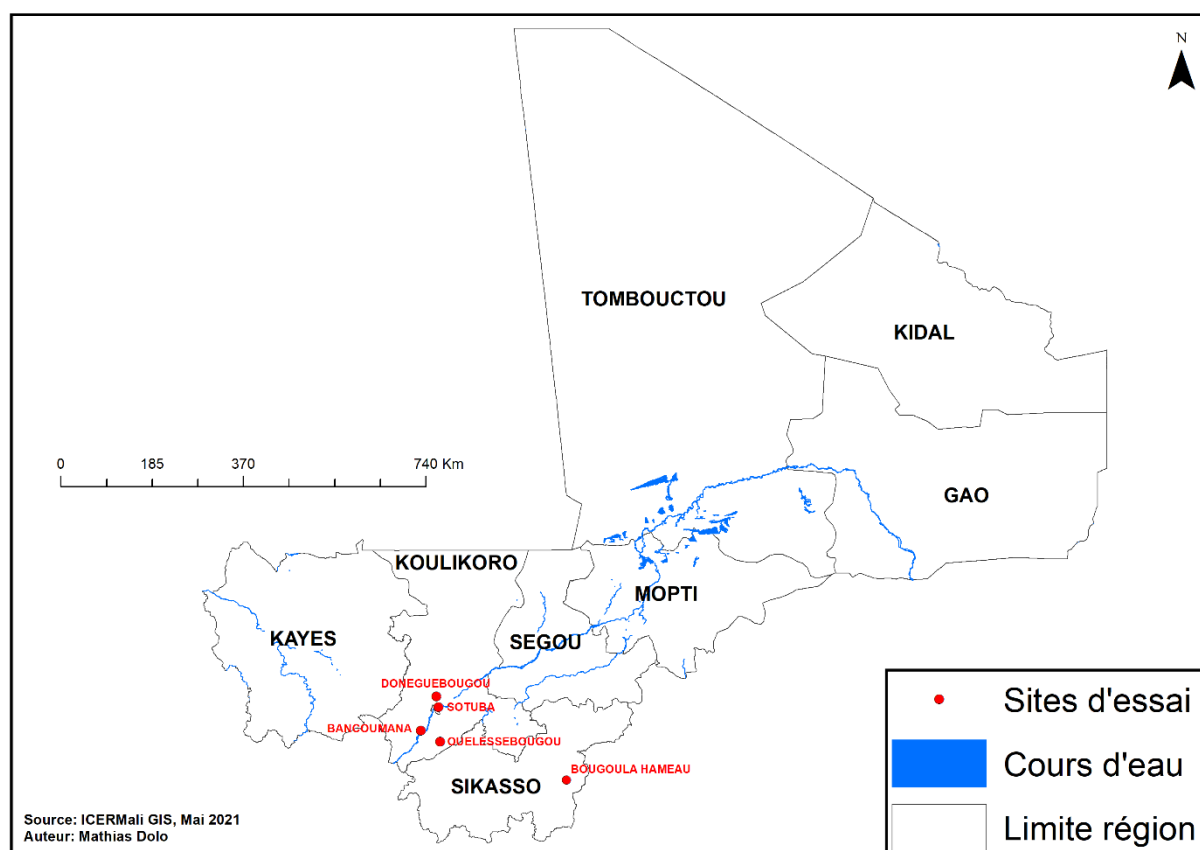
Le libero data logger établit automatiquement et indépendamment un fichier PDF et génère un rapport d'évaluation prédéfini. Il fonctionne comme une clé USB qui peut être lu par un ordinateur sans aucun problème.

Les enregistreurs de données libero sont équipés d'une connexion USB, d'un affichage numérique et d'un capteur de température interne.

## 4 METHODOLOGIE

### 4.1 SITE DE L'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée sur les sites d'essai clinique des candidats vaccins antipaludiques à Bougoula Hameau, Bancoumana, Donéguébougou, Ouelesseboubou et Sotuba et au site de conservation des archives de gestion des candidats vaccins au MRTC sis au Point G, Bamako, Mali entre 2013 et 2020.



**Figure 6:** La carte du Mali avec les sites d'études Bougoula Hameau, Bancoumana, Ouelesseboubou, Donéguébougou et Sotuba.

#### 4.1.1 LE VILLAGE DE BOUGOULA HAMEAU

C'est un quartier péri urbain situé à 5 Kms à l'Est de la ville de Sikasso à cheval sur la route de Burkina Faso. Il est limité au Nord par Sabalibougou, au Sud par Momobougou, à l'Ouest par Sikasso à l'Est par Kafèla. Il est situé à 11° 21 latitudes Nord et 5° 11 longitudes Ouest. Le climat y est de type soudanien.

Le relief est composé de plateaux et de collines de faible altitude. Bougoula se trouve entre trois marigots :

- à l'entrée se trouve le FARAKO qui prend sa source à Sirakoro sur la route de Bouaké;

- le quartier est traversé par le N'GORONI qui prend sa source à Bougoula ;
- à la sortie se trouve le Koba qui prend sa source à Momobougou au Sud du quartier (29).

#### **4.1.2 LE VILLAGE DE OUELESSEBOUGOU**

Ouélessébougou est situé dans la partie sud-ouest du pays, à environ 80 km de Bamako sur la route nationale N°7 (RN-7). La commune rurale de Ouélessébougou compte 44 villages couvrant environ 1.118 kilomètres carrés. Elle est limitée au nord par la commune de Dialakoroba, au sud par la commune de Kéléya, à l'Est par la commune de Sanankoro, Djitoumou et à l'ouest par la commune de Faraba. Son relief est dominé par de petites élévations de faible altitude ne dépassant pas 100 m et des plateaux latéritiques. La commune rurale de Ouélessébougou compte environ 50.335 habitants (enquête RGPH, 2009). Le climat est de type soudanais. Le climat est déterminé par deux saisons dont la saison sèche de novembre à juin avec des températures variant entre 30 et 38° C et la saison pluvieuse qui s'étend de juin à octobre avec des précipitations atteignant 1.000 mm en moyenne.

#### **4.1.3 VILLAGE DE BANCOUMANA**

Le village de Bancoumana est situé à 60 km au sud-ouest de Bamako à 8°20 longitude ouest et à 12° 20 latitude nord. Il couvre une superficie de 2,5 km<sup>2</sup> en bordure de la plaine de la haute vallée du Niger (Djoliba). Il est limité au nord-est par les villages de Kollé et Bally, au nord par le village de Sibi, au nord-ouest par le village de Samako, au sud-ouest par le village de Nanguilabougou et au sud-est par le fleuve Niger.

Le climat est de type soudanien, la saison des pluies s'étant de mai à octobre, avec une transmission intense du paludisme. La saison sèche s'étend de novembre à mai et la transmission est faible.

#### **4.1.4 VILLAGE DE DONEGUEBOUGOU**

Donéguébougou est un village bambara situé en zone rurale, à 17 kilomètres au nord-est de la ville de Kati et à 30 kilomètres du Point G. Le village de Donéguébougou est entouré de six villages : Sirabougou à l'est, Torodo et Zorokoro au sud et sud-est, Banambani à l'ouest, Sikoro et N'garan au nord. Il fait partie de la commune de Safo, du cercle de Kati et de la région de Koulikoro. La population du village est approximativement de 2000 habitants en 2020.

Son climat est de type nord soudanien (avec une pluviométrie d'environ 1000 mm par an). Au sud du village se trouve une rivière : la koba. La transmission du paludisme a lieu essentiellement pendant la saison des pluies, de juin à novembre, mais la zone est considérée comme endémique toute l'année, ce qui en fait un lieu d'étude adapté à la problématique (30).

#### **4.1.5 SOTUBA**

Sotuba est un village périurbain, situé à Bamako en commune I du district, en bordure du fleuve Niger, composé d'environ 6.500 habitants. La transmission du paludisme y est principalement saisonnière de juin à décembre. Cette transmission du paludisme suit la même saisonnalité qu'à Bancoumana et Donéguébougou. Les précipitations annuelles varient entre 800 mm et 1000 mm et se produisent de juin à octobre. L'incidence du paludisme varie de 1,02 à 2,06 épisodes/personne/an dans la tranche d'âge de 0-20 ans.

Les études se sont déroulées dans un centre de recherche construit par l'équipe du département d'épidémiologie des affections parasitaires (DEAP).

#### **4.1.6 DESCRIPTION DE LA PHARMACIE DE L'UNITE D'ESSAI DES VACCINS DU MRTC**

C'est une unité de recherche qui s'occupe de la gestion des produits intervenant dans les essais cliniques notamment la conservation, le transport sur les différents sites, et la formulation des produits. Actuellement l'équipe de pharmacie est constituée de personnels qualifiés, qui ont beaucoup d'années d'expérience. Les travaux sont dirigés par des pharmaciens ainsi que des étudiants en pharmacie en année de thèse d'exercice.

#### **4.2 TYPE D'ETUDE :**

Nous avons mené une étude d'observation descriptive et rétrospective pour évaluer la problématique de la gestion et de la formulation des candidats vaccins bloquant la transmission et des candidats vaccins à base de sporozoïtes au MRTC et sur les sites d'essai clinique au Mali.

#### **4.3 PERIODE DE L'ETUDE :**

Notre étude a couvert la période allant de janvier 2013 à décembre 2020.

#### **4.4 POPULATION D'ETUDE :**

Cette étude a concerné toutes les fiches de gestion des études des candidats vaccins à base de sporozoïtes et des candidats vaccins bloquant la transmission au MRTC Mali de 2013 à 2020.

Nous avons inclus dans notre étude toutes les études concernant les candidats vaccins bloquant la transmission et les candidats vaccins à base de sporozoïtes du *Plasmodium falciparum* effectués par le MRTC sur ces sites de Bougoula Hameau, Ouéléssébougou, Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba de 2013 à 2020.



#### **4.5 COLLECTE DES DONNEES :**

Un questionnaire (voir annexe) a été élaboré pour la collecte des données. Une correspondance a été adressée aux investigateurs principaux pour avoir accès aux données.

Les données ont été collectées par étude à partir des documents suivants :

- protocoles d'étude ;
- fiches de gestion des candidats vaccins d'étude ;
- rapports de déviation de protocole ;
- rapports de monitoring.

##### **4.5.1 SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :**

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Access 2013. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 16.0.

#### **4.6 ASPECTS ETHNIQUES :**

Les différents protocoles d'étude concernés ont été approuvés par le comité d'éthique de la FMOS/FAPH et le comité éthique des partenaires (NIH)

La gestion, la formulation des produits sont assurées par une équipe expérimentée et bien formée durant toutes ces études.

## 5 RESULTATS

### 5.1 CARACTERES GENERAUX DES ESSAIS CLINIQUES

Tableau 1: Fréquences des essais selon les lieux

| Sites d'essai   | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------|-----------|-----------------|
| Ouélessébougou  | 2         | 17              |
| Donéguébougou   | 4         | 33,5            |
| Bancoumana      | 4         | 33,5            |
| Sotuba          | 1         | 8               |
| Bougoula Hameau | 1         | 8               |
| Total           | 12        | 100             |

Bancoumana et Donéguébougou ont enregistré chacun 4 essais soit 33,5% par site.

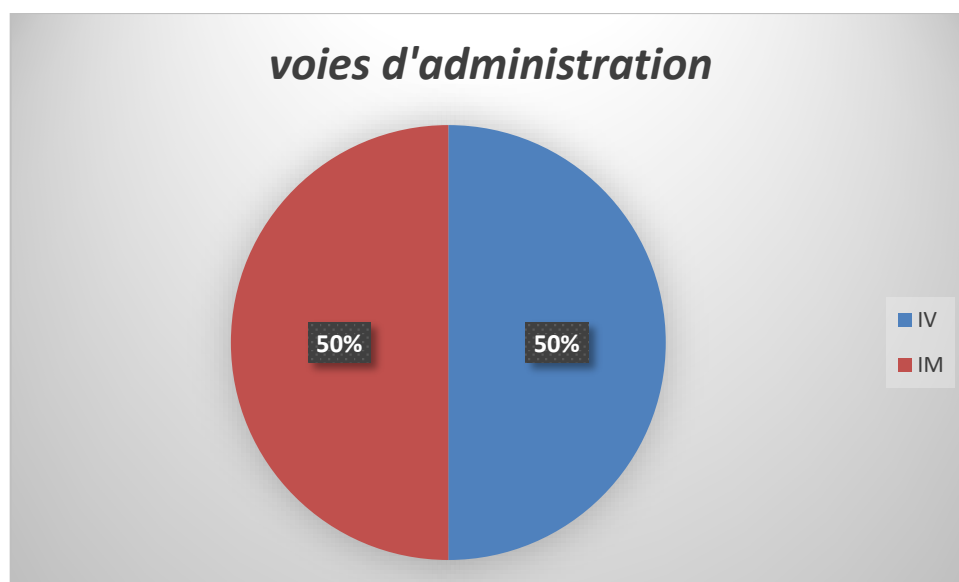


Figure 7: Fréquence des voies d'administration des candidats vaccins

Lors des douze essais cliniques la voie d'administration intraveineuse et la voie intramusculaire ont été utilisées le même nombre de fois soit 50%.

**Tableau 2 : Fréquence des candidats vaccins selon les essais.**

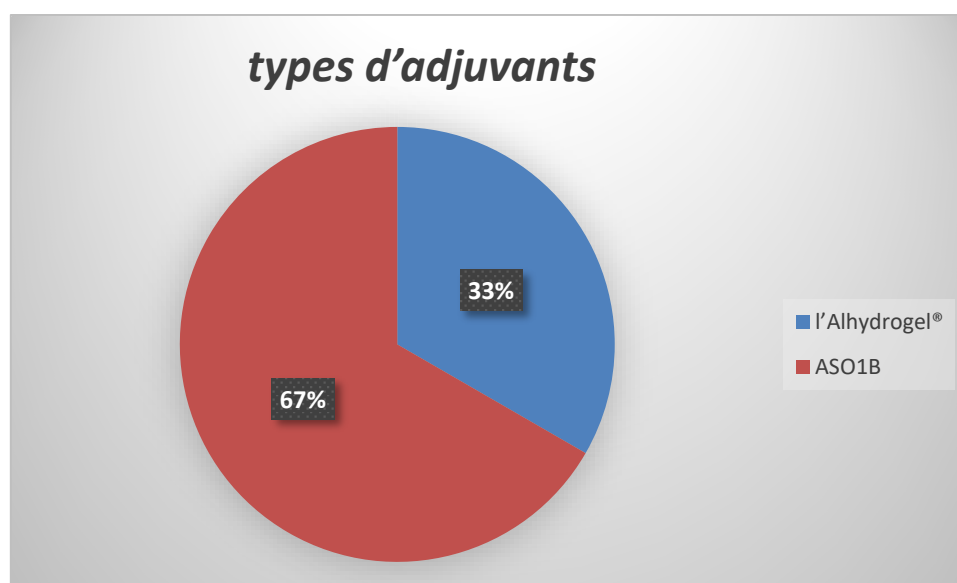
| <b>Candidat vaccin</b>             | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|------------------------------------|------------------|------------------------|
| <b>Pfs230D1M-EPA</b>               | 1                | 8                      |
| <b>Pfs25M-EPA</b>                  | 1                | 8                      |
| <b>Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA</b> | 4                | <b>33,5</b>            |
| <b>PfSPZ Vaccine</b>               | 4                | <b>33,5</b>            |
| <b>PfSPZ Challenge</b>             | 2                | 17                     |
| <b>Total</b>                       | 12               | 100                    |

Le PfSPZ et le Pfs25M-EPA/Pfs230D1M-EPA ont été les plus fréquents avec 33,5% chacun.

**Tableau 3: Fréquence des dispositifs de transport utilisés lors de l'importation des candidats vaccins.**

| <b>Dispositifs de transport</b>           | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>Neige carbonique dans le Styroform</b> | 4                | 33                     |
| <b>Dry Shipper(azote phase vapeur)</b>    | 6                | <b>50</b>              |
| <b>Vaccine Green Container</b>            | 2                | 17                     |
| <b>Total</b>                              | 12               | 100                    |

Lors de l'importation des candidats vaccins le Dry Shipper a été le plus utilisé soit (50%).



**Figure 8: Fréquence du type d'adjuvants utilisés**

Dans les essais 67% des adjuvants utilisés étaient l'AS01B.

**Tableau 4: Fréquence d'utilisation des différents vaccins comparateurs lors des essais cliniques.**

| Vaccins comparateurs utilisés                 | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---|-----------|-----------------|
| <b>Euvax® et Menactra®</b>                    | 1         | 8               |
| <b>Menactra® et Twinrix®</b>                  | 1         | 8               |
| <b>Menactra®, Avaxim®, Havrix® et Typhim®</b> | 4         | 34              |
| <b>Serum Saline</b>                           | 6         | 50              |
| <b>Total</b>                                  | 12        | 100             |

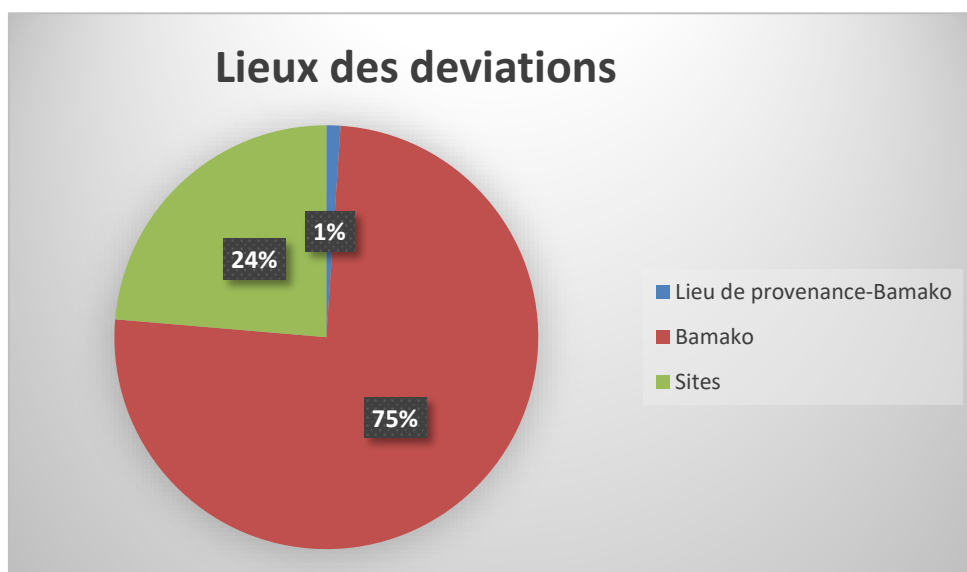
Le sérum Saline a servi de vaccin comparateur dans 6 essais cliniques (50%) suivi du Menactra®, Avaxim®, Havrix® et Typhim® qui ont été utilisés dans une même étude lors de quatre essais cliniques (34%).

**Tableau 5: Fréquence d'utilisation des différents conteneurs lors du transport des candidats de Bamako-site-Bamako**

| <b>Dispositifs de transport</b>                 | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>S-OGH (matériaux de changement de phase)</b> | 6                | <b>50</b>              |
| <b>Dry Shipper(azote phase vapeur)</b>          | 6                | <b>50</b>              |
| <b>Total</b>                                    | 12               | 100                    |

Les différents conteneurs ont été utilisés le même nombre de fois.

## 5.2 CARACTERISTIQUES DES DEVIATIONS DE PROTOCOLE ENREGISTREES :



*Figure 9: Fréquence des déviations selon le lieu de survenue.*

Nous avons observé 75% des déviations à Bamako.

**Tableau 6: Fréquence des types de déviation**

| <b>Cause de la déviation</b>                  | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>Elévation de température</b>               | 54               | <b>58,1</b>            |
| <b>Diminution de température</b>              | 11               | 11,8                   |
| <b>Délai d'administration expiré</b>          | 3                | 3,2                    |
| <b>Erreur d'identification du volontaire</b>  | 7                | 7,5                    |
| <b>Absence d'enregistreur de température</b>  | 2                | 2,2                    |
| <b>Erreur de formulation</b>                  | 3                | 3,2                    |
| <b>Problème d'aspiration avec la seringue</b> | 1                | 1,1                    |
| <b>Vaccin tombé</b>                           | 2                | 2,2                    |
| <b>Excès de bulle dans la seringue</b>        | 1                | 1,1                    |
| <b>Test Alarme</b>                            | 3                | 3,2                    |
| <b>Causes non connues</b>                     | 6                | 6,4                    |
| <b>Total</b>                                  | 93               | 100                    |

Les déviations dues à des élévations de température ont constitué (58,1%) soit plus de la moitié des déviations survenues.

**Tableau 7: Nombre de déviations survenues selon les essais et les années de début de l'essai clinique.**

| Nom du vaccin                      | Année du début | Fréquence déviation | Pourcentage (%) |
|------------------------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| <b>PfSPZ</b>                       | 2013           | 11                  | 11,7            |
|                                    | 2017           | 0                   | 0               |
|                                    | 2018           | 1                   | 1,1             |
|                                    | 2019           | 1                   | 1,1             |
| <b>PfSPZ challenge</b>             | <b>2015</b>    | <b>29</b>           | <b>30,8</b>     |
|                                    | 2019           | 1                   | 1,1             |
| <b>Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA</b> | 2015           | 4                   | 4,3             |
| <b>Pfs25-EPA</b>                   | 2013           | 11                  | 11,7            |
| <b>Pfs230</b>                      | 2019           | 16                  | 17              |
| <b>Pfs 230D1M-EPA</b>              | 2017           | 20                  | 21,2            |
| <b>Total</b>                       |                | <b>93</b>           | <b>100</b>      |

Au cours de l'étude PfSPZ challenge de 2015 nous avons enregistré le plus grand nombre de déviations soit 29 (30,8%).

A noter qu'aucune déviation n'est survenue lors de l'étude du PfSPZ de 2017.



**Tableau 8: Fréquences de détériorations de doses selon le lieu de survenue.**

| Lieux          | Nombre de dose détériorée | Pourcentage% |
|----------------|---------------------------|--------------|
| <b>Bamako</b>  | <b>1028</b>               | <b>98,3</b>  |
| Sites d'essais | 17                        | 1,7          |
| <b>Total</b>   | <b>1043</b>               | <b>100</b>   |

On a constaté une perte de 1028 doses soit (98,3%) candidats vaccins à Bamako.

**Tableau 9: Nombre de doses de candidats vaccins détériorées sur les sites d'étude selon l'année.**

| Nom du candidat vaccin | Années des déviations | Sites                | Nombre de dose de vaccin importée | Nombre de doses détériorées |
|------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| <b>PfSPZ</b>           | <b>2014</b>           | <b>Donéguébougou</b> | <b>956</b>                        | <b>15(1,5%)</b>             |
| <b>PfSPZ</b>           | 2016                  | Donéguébougou        | 1513                              | 2(0,1%)                     |
| <b>Total</b>           |                       |                      | <b>2469</b>                       | <b>17(0,7%)</b>             |

Toutes les pertes de dose de candidats vaccins sur les sites sont survenues lors des essais cliniques du vaccin PfSPZ à Donéguébougou et la plus grande perte est survenue lors de l'essai clinique de 2014.

**Tableau 10: Nombre de doses de candidats vaccins détériorés pendant la conservation à Bamako.**

| <b>Nom du candidat<br/>Vaccin</b>      | <b>Années des<br/>déviations</b> | <b>Nombre de doses<br/>importées</b> | <b>Nombre de doses détériorées</b> |
|--|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Pfs25-EPA</b>                       | 2014                             | 511                                  | 2(0,4%)                            |
| <b>Pfs25M-EPA et<br/>Pfs230D1M-EPA</b> | <b>2017</b>                      | <b>5635</b>                          | <b>1009(17,9%)</b>                 |
| <b>PfSPZ</b>                           | 2016                             | 1513                                 | 17(1,1%)                           |
| <b>Total</b>                           |                                  | 7659                                 | 1028(1 3,4%)                       |

La plus grande perte de doses survenue lors de la conservation à Bamako est celle du candidat vaccin Pfs25-EPA et Pfs230D1M-EPA en 2017 avec 1009 ampoules.

### 5.3 ETUDE DESCRIPTIVE DES DEVIATIONS

**Tableau 11: Fréquence de détériorations des candidats vaccins selon les dispositifs de stockage et la déviation de température.**

| Conteneur de conservation                    | Ampoules détériorées | Pourcentage (%) |
|--|----------------------|-----------------|
| <b>Congélateur (-80°C)</b>                   | <b>1009</b>          | <b>98</b>       |
| <b>SOGH dans la chambre froide (2°C-8°C)</b> | <b>19</b>            | <b>2</b>        |
| <b>Dry shipper (azote vapeur)</b>            | <b>0</b>             | <b>0</b>        |
| <b>Total</b>                                 | <b>1028</b>          | <b>100</b>      |

Les candidats vaccins conservés dans le congélateur (-80°C) ont subi le plus grand nombre de pertes soit (98%).

#### **5.4 ETUDE COMPARATIVE DE LA DETERIORATION DES CANDIDATS VACCINS A BASE DE SPOROZOÏTES ET DES CANDIDATS VACCINS BLOQUANTS LA TRANSMISSION**

**Tableau 12: Proportion de perte des doses de candidats vaccins survenue lors des essais cliniques.**

|   |              |
|---|--------------|
| <b>Quantité de candidats vaccins importés</b>   | <b>14226</b> |
| <b>Quantité de candidats vaccins détériorés</b> | <b>1028</b>  |
| <b>Taux de perte</b>                            | <b>7,2%</b>  |

L'utilisation de 7,2% des doses de candidats vaccins des essais cliniques a été compromise suite aux détériorations.

**Tableau 13: Fréquence des pertes de doses de candidats vaccins selon les différentes études de candidats vaccins bloquant la transmission.**

| <b>Nom du candidat TBV</b>                                   | <b>Année de début de l'étude</b> | <b>Nombre de vaccins importés</b> | <b>Quantité de vaccins détériorés</b> |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Pfs25-MEPA/Alhydrogel®</b>                                | 2013                             | 511                               | 02(0,4%)                              |
| <b>Pfs25M-EPA/Alhydrogel® et Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel®</b> | 2015                             | 1145                              | 00                                    |
| <b>Pfs25M-EPA/AS01 et Pfs230D1M-EPA/AS01</b>                 | 2017                             | <b>1893</b>                       | <b>1009(53,3%)</b>                    |
| <b>Pfs230D1M-EPA/AS01</b>                                    | 2019                             | 4617                              | 00                                    |
| <b>Total</b>   |                                  | 8166                              | 1011(12,4)                            |

Nous avons enregistré 1009 pertes d'ampoules soit 53,3% lors de l'étude Pfs25M-EPA/AS01 et Pfs230D1M-EPA/AS01 en 2017.

**Tableau 14: Fréquence de détériorations de candidats vaccins par études de candidats vaccins à base de sporozoïtes.**

| Nom du candidat vaccin | Année de début de l'étude | Quantité de vaccins détériorés | Pourcentage (%) |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------|-----------------|
| PfSPZ                  | 2013                      | 13                             | 41              |
| PfSPZ                  | <b>2015</b>               | <b>19</b>                      | <b>59</b>       |
| PfSPZ-CVAC             | 2017                      | 0                              | 0               |
| PfSPZ                  | 2018                      | 0                              | 0               |
| PfSPZ                  | 2019                      | 0                              | 0               |
| PfSPZ-CVAC             | 2019                      | 0                              | 0               |
| <b>Total</b>           |                           | 32                             | 100             |

Les plus grandes pertes survenues lors des études de candidats vaccins à base de sporozoïtes sont celle de 2015.

**Tableau 15: Fréquence de détériorations des candidats vaccins selon le type de vaccins.**

| Types de vaccins    | Nombre de vaccins importés | Nombre de vaccins perdus |
|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| PfSPZ et PfSPZ CVAC | 6060                       | 32(0,5%)                 |
| TBV                 | <b>8166</b>                | <b>1011(12,3%)</b>       |
| <b>Total</b>        | 14226                      | 1043(7,3%)               |

$$\text{Chi}^2 = 717.52 ; p=2,210^{-16}$$

Ce tableau montre que les candidats vaccins bloquant la transmission ont subi plus de pertes que les candidats vaccins à base de sporozoïtes.

## 5.5 MESURES CORRECTIVES ET PREVENTIVES

**Tableau 16: Mesures correctives des déviations recommandées.**

| <b>Recommandations</b>  | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>L'utilisation de deux enregistreurs de température lors de la conservation et du transport des vaccins d'étude et comparateurs</b>     | 2                | 20                     |
| <b>La formation du personnel de l'équipe pharmacie</b>  | <b>4</b>         | <b>40</b>              |
| <b>Trouver un SOGH pour conserver les vaccins à moins 80°C pendant les périodes de déviation du congélateur moins 80°C</b>                | 1                | 10                     |
| <b>Alerte rapide lors des déviations par message ou appel téléphonique</b>  | 1                | 10                     |
| <b>La suppression de la liste de randomisation pré-amendement et l'utilisation d'une liste unique de la randomisation post-amendement</b> | 1                | 10                     |
| <b>Informé à temps SANARIA Inc. lors d'une déviation</b>  | 1                | 10                     |
| <b>TOTAL</b>  | 10               | 100                    |

La mesure corrective la plus formulée est celle de la formation du personnel de l'équipe pharmacie.

**Tableau 17: Actions correctives entreprises**

| <b>Actions correctives</b>  | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---|------------------|------------------------|
| <b>Un enregistreur de données supplémentaire a été mis en service pour assurer que les conteneurs disposent d'un enregistreur de données en tout moment</b>                                 | 2                | 22                     |
| <b>Suivi plus rapproché à l'avenir de l'équipe pharmacie sur les vaccins envoyés sur sites de vaccination par les cliniciens</b>  | 1                | 11                     |
| <b>L'utilisation du SOGH pour conserver les vaccins sur le terrain pendant toute la période de vaccination</b>  | 1                | 11                     |
| <b>Formation des investigateurs cliniciens et pharmaciens sur le SOP</b>  | 3                | 34                     |
| <b>Confirmation de l'identité du volontaire par deux membres du personnel de l'étude avant la transmission finale du CRF au pharmacien de l'étude pour préparation et fournir le vaccin</b> | 1                | 11                     |
| <b>L'obtention d'un moteur de remplacement pour la chambre froide</b>   | 1                | 11                     |
| <b>Total</b>  | 9                | 100                    |

Le personnel a suivi beaucoup de formations pour réduire au minimum les déviations.



## **6 COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS**

Nous avons mené une étude d'observation descriptive rétrospective de janvier 2013 à décembre 2020 sur douze essais cliniques de candidats vaccins contre le paludisme. Nous avons utilisé les données présentes dans les dossiers de gestion des candidats vaccins, les rapports de monitoring, les rapports de déviation et les protocoles d'étude.

Sur les douze essais cliniques que compte notre étude, 33,5% ont eu lieu à Bancoumana et 33,5% à Donéguébougou suivi de Ouéléssébougou avec 17%. Le candidat vaccin PfSPZ et Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA ont été les plus utilisés soit 33,5% chacun suivi du PfSPZchallenge 17%.

Les voies intraveineuse et intramusculaire ont été utilisées le même nombre de fois soit 50% chacune. En plus du placebo comme témoin, les vaccins Menactra<sup>®</sup>, Avaxim<sup>®</sup>, Havrix<sup>®</sup>, Twinrix<sup>®</sup>, Euvax<sup>®</sup> et Typhim<sup>®</sup> qui apportent une protection contre des maladies existantes, ont aussi été utilisés comme témoins permettant ainsi de favoriser le rapport risques/bénéfices pour les participants.

93 déviations de protocole ont été enregistrées au cours des douze essais cliniques retenus pour notre étude, 78,5% des déviations étaient survenues lors de la conservation des vaccins dont plus de la moitié (58,1%) étaient due aux élévations de température et 11,8% étaient dues aux baisses de température en dessous du seuil inférieur.

Les trois quarts (75%) des déviations sont survenues à Bamako pendant le stockage des vaccins et 24% des déviations sont survenues sur les sites d'essais. Le plus grand nombre de déviations a été observé lors des essais du vaccin PfSPZ challenge (31,9%) et aucune déviation n'a été observée en 2017.

Les déviations ayant conduit à des pertes de vaccins sont en majeure partie survenues à Bamako soit (98,3%), contre 1,7%, sur les sites d'essais cliniques et aucune perte n'a été décelée lors de l'importation des vaccins.

Les vaccins conservés dans le Dry Shipper (dans l'azote en phase vapeur) ainsi que ceux conservés dans le S-OGH (matériaux de changement de phase) placé dans la chambre froide n'ont subi aucune perte due à un problème de conservation. Les vaccins conservés aux congélateurs (-80°C) ont subi le plus grand nombre de perte lors de leur stockage.

Les détériorations de vaccins sur les sites sont toutes survenues lors des études du candidat vaccin PfSPZ et les causes étaient le plus souvent des problèmes de préparation.

Le taux de perte global de vaccins lors de nos essais était 7,2% ;

Sur le taux de perte global les TBV ont subi les 12,3% des pertes et les candidats vaccins à base de sporozoïtes les 0,5%.

Après les deux premiers essais des candidats vaccins à base de sporozoïtes aucune perte n'est survenue lors des essais suivants du même produit.

L'utilisation des conteneurs S-OGH eux même gardés dans la chambre froide a considérablement diminué les pertes des vaccins devant être conservés entre 2°C et 8 °C. Nous avons commencé à mettre deux enregistreurs de température dans chaque S-OGH lors de la conservation des vaccins et leurs transports sur les sites d'essai pendant toute l'étude ceux qui permet en cas de déviation ou détérioration d'un enregistreur d'avoir un deuxième enregistrement.

Un système d'alerte par SMS et Email a été mis en place pour réagir promptement aux déviations de température.

Comme toutes les études rétrospectives, la nôtre présente quelques limites notamment l'indisponibilité de quelques rapports de monitoring qui pourrait passer sous silence des déviations et le problème de l'utilisation d'un outil standard pour évaluer la qualité de la gestion des vaccins.

## **7 CONCLUSION**

Cette étude montre que les pertes de vaccins lors des essais cliniques sont majoritairement liées aux matériaux de conservation. Les candidats vaccins conservés aux congélateurs -80°C ont subi plus de pertes que ceux gardés dans d'autres dispositifs. L'utilisation des dispositifs de conservation de type conteneur S-OGH contenant deux enregistreurs de température, placés dans la chambre froide et le Dry Shipper sont les moyens les plus sûrs pour la conservation des candidats vaccins. La mise en place d'un système d'alerte par SMS et Email a contribué à réduire considérablement les cas de déviations de température lors de la conservation des vaccins.

## **8 RECOMMANDATIONS**

Au terme de cette étude nous avons formulé les recommandations suivantes :

- Mettre à la disposition du personnel de la pharmacie les moyens matériels adéquats pour prévenir les déviations de protocole.
- Trouver un local pour l'équipe pharmacie
- Faire une validation pour chaque nouvel équipement reçu,

## **9 Bibliographie**

1. Richard E. Cibulskis et AL <https://idpjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40249-016-0151-8>.
2. MESSAGE DU MSHP A L'OCCASION E LA CELEBRATION DE LA JOURNEE MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME [Internet]. [cité 30 oct 2019]. .
3. OMS | Rapport sur le paludisme dans le monde 2020.
4. Maiga B, Sacko K, Cissouma A et al. Caractéristiques du paludisme grave chez les enfants de 0 à 5 ans à l'hôpital de Sikasso au Mali. <http://www.malimedical.org/wp-content/uploads/2019/07/>.
5. The RTS,S Clinical Trials Partnership (2014). Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: A Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. Krishna S, éditeur. PLoS Med. 29 juill 2014;11(7).
6. Diarra Balla et al. Problématique de la gestion et de l'administration des candidats vaccins antipaludiques dans les sites d'essai clinique au Mali. Thèse de pharmacie; 2018.
7. Fofana MY et al. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité des vaccins Pfs230D1M-EPA/Alhydrogel et Pfs25MEPA/Alhydrogel, un vaccin bloquant la transmission du paludisme à Plasmodium Falciparum chez les adultes à Bancoumana et environant, MALI. 201.
8. Youssouf Synaba et al. Optimisation des essais de gorgement d'Anopheles gambiae en prélude d'une évaluation des vaccins bloquant la transmission du paludisme à Bancoumana, Mali. Thèse de médecine; 2015.
9. Orlandi-Pradines E, Corbel V. Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle Vectors of malaria: biology, diversity, prevention, and individual protection. Médecine Mal Infect. 2007;9.
10. Yamauchi LM, Coppi A, Snounou G, Sinnis P et al. Plasmodium sporozoites trickle out of the injection site. Cell Microbiol. mai 2007;9(5):1215-22. .
11. Oumou H. SAADE et al. Le Paludisme au Mali: Bilan de Dix Huit Années d'Activités de Recherche et de Lutte (1985– 2003). de Bamako; 2005. .
12. Mamadou Lamine Poreko DIALLO et al. ÉTUDIANTS SUBSAHARIENS A TOULOUSE ET PREVENTION DU PALUDISME D'IMPORTATION. thèse médecine; 2018. .
13. Larousse É. vaccin - LAROUSSE [Internet]. [cité 17 mai 2021].
14. Traore M, Sanogo M, Diallo G. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité du candidat vaccin antipaludique FMP1/AS02A. :134.
15. Théra MA et al. Développement clinique d'un vaccin antipaludique de stade sanguin et diversité antigénique de Plasmodium Falciparum à Bandiagara, Mali. :156. .
16. BONNE PRATIQUE DE FABRICATION. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68527/>.
17. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. Cell Host Microbe. 11 2018;24(1):43-56.

18. OMS, 1986, *Bulletin de l'OMS*, 64 (4): 525-546 (1986) *Principes d'experimentation des vaccins antipaludiques.*
19. *Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy of Radiation Attenuated Plasmodium Falciparum NF54 Sporozoites (PfSPZ Vaccine) in Healthy African Adults in Mali - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 17 mars 2020].*
20. *Organisation mondiale de la Sante 1981. Mise Au point de vaccins antipaludiques: perspectives\*. 1981;59(6):837-44.*
21. Kumar R, Ray PC, Datta D, Bansal GP, Angov E, Kumar N et al. *Nanovaccines for malaria using Plasmodium falciparum antigen Pfs25 attached gold nanoparticles. Vaccine. 22 sept 2015;33(39):5064-71. .*
22. Diallo MLP et al. *Étudiants subsahariens à Toulouse prevention du paludisme d importation. 15 mars 2018;16. .*
23. *Study of Safety and Effectiveness of Intravenous Immunization With PfSPZ Vaccine in Healthy African Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 janv 2021].*
24. Sagara I, Ellis RD, Dicko A, Niamele MB, Kamate B, Guindo O, et al. *A randomized and controlled Phase 1 study of the safety and immunogenicity of the AMA1-C1/Alhydrogel + CPG 7909 vaccine for Plasmodium falciparum malaria in semi-immune Malian adults. Va. ccine. 9 déc 2009;27(52):7292-8.*
25. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 1 Study of the Safety and Immunogenicity of BSAM-2/Alhydrogel +CPG 7909, an Asexual Blood Stage Vaccine for Plasmodium Falciparum Malaria in Adults in the US and in Bancoumana, Mali [Int. ernet]. clinicaltrials.gov; 2019 déc [cité 11 janv 2021]. Report No.: NCT00889616.*
26. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Diallo DA, Kone AK, Guindo AB, et al. *Safety and immunogenicity of an AMA-1 malaria vaccine in Malian adults: results of a phase 1 randomized controlled trial. PLoS One. 23 janv 2008;3(1):e1465. .*
27. *U.S. Army Medical Research and Development Command. Randomized, Controlled Phase II Clinical Trial to Evaluate the Safety, Immunogenicity and Efficacy of the AMA-1 Malaria Vaccine FMP2.1/AS02A Versus Rabies Vaccine in 1-6 Year Old Children in Bandiagara, . , Mali [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 oct [cité 7 janv 2021]. Report No.: NCT00460525.*
28. Laurens MB, Thera MA, Coulibaly D, Ouattara A, Kone AK, Guindo AB, et al. *Extended Safety, Immunogenicity and Efficacy of a Blood-Stage Malaria Vaccine in Malian Children: 24-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded Phase 2 Trial. PLoS ONE. 18 nov . 2013;8(11).*
29. Laurens MB, Thera MA, Coulibaly D, Ouattara A, Kone AK, Guindo AB, et al. *Extended Safety, Immunogenicity and Efficacy of a Blood-Stage Malaria Vaccine in Malian Children: 24-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded Phase 2 Trial. PLoS ONE. 18 nov .*
30. *Trial, Pfs230D1M Age DE-escalation and Compound. protocol 19-I-N086. 18 JUN 2020.*
31. *Annuaire Statistique 2018 du Système Local d'Information Sanitaire ANNUAIRE.*

## **10 ANNEXES**

### **Fiche signalétique**

**Nom:** DANTE

**Prénom:** Dramane

**Pays d'origine:** Mali

**Date de soutenance :**

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre:** La gestion et la formulation des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme et des candidats vaccins à base de sporozoïtes au MRTC, Mali.

**Email:** dramanedante67@gmail.com

**Lieu de dépôt:** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie et de la Faculté de Pharmacie. BP 1805-Mali.

**Secteur d'intérêt :** Santé Publique, Immunologie, Parasitologie

### **RESUME**

Ce travail avait pour but d'étudier la problématique de la gestion des candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme et des candidats vaccins à base de sporozoïtes de *plasmodium falciparum* testés par le MRTC de 2013 à 2020 au Mali et de faire des recommandations pertinentes pour prévenir les erreurs enregistrées au cours des essais précédents. Nous avons effectué une étude rétrospective sur 12 essais cliniques réalisés sur les sites de recherche de Ouelessébougou, Bancoumana, Donéguébougou et la zone périurbaine de Sotuba. Les données ont été collectées à partir des protocoles d'étude, les fiches de gestion des candidats vaccins, les rapports de déviation de protocole et les rapports de monitoring. Nous avons enregistré 93 déviations de protocole dont 73% au cours de la conservation, 15,1% pendant la formulation et 6% au cours de l'administration. Les élévations de température (58,1%) étaient la principale cause des déviations de protocole. Un taux de perte de 7,2% des vaccins a été enregistré.

**Mots clés :** candidats vaccins bloquant la transmission du paludisme, candidats vaccins à base de sporozoïtes, gestion.

**Name:** DANTE

**Surname:** Dramane

**Nationality:** Malian

**Year of defence:**

**Town of defense :** Bamako

**Title:** issues of management and administration of malaria vaccine candidates in clinical trial sites in Mali.

**Email:** dramanedante67@gmail.com.

**Place of deposit:** Library of Faculty of Medicine and Dentistry and Faculty of Pharmacy. BP 1805-Mali.

**Field:** Public Health, Immunology, Parasitology

## **ABSTRACT**

The aim of this work was to study the problem of the management of candidate vaccines blocking the transmission of malaria and of the plasmodium falciparum sporozoite-based vaccines candidates tested by the MRTC from 2013 to 2020 in Mali and to make relevant recommendations to prevent malaria. errors recorded during previous tests. We carried out a retrospective study on 12 clinical trials carried out on the research sites of Ouelessebougou, Bancoumana, Donéguébougou and the peri-urban area of Sotuba. Data were collected from study protocols, candidate vaccine management sheets, protocol deviation reports and monitoring reports. We recorded 93 protocol deviations of which 73% during storage, 15.1% during formulation and 6% during administration. Temperature increases (58.1%) were the main cause of protocol deviations. A vaccine wastage rate of 7.2% was recorded.

**Keywords:** vaccines candidates that block malaria transmission, sporozoites vaccine candidates, management.



## Questionnaire

### I. Données générales :

1. **Identifiant de l'étude :** NCT/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
2. **Nombre de monitoring effectué sur l'étude :** \_\_\_/\_\_\_
3. **Lieu de l'essai:** \_\_\_/\_\_\_/
  1. Ouelessebougou
  2. Donéguébougou
  3. Bancoumana
  4. Sotuba
  5. Donéguébougou et Bancoumana
  6. Donéguébougou; Bancoumana et Sotuba
  7. Bougoula hamau
4. **Année début :** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
5. **Durée de l'essai en mois:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
6. **Phase clinique de l'essai:** \_\_\_/\_\_\_/
  1. Phase Ia
  2. Phase Ib
  3. Phase IIa
  4. Phase IIb
  5. Phase III
  6. Phase IV
  7. Autre a spécifié: \_\_\_\_\_/
7. **Nom du candidat vaccin :** \_\_\_/\_\_\_/
  1. Pfs 230D1M-EPA
  2. Pfs25M-EPA
  3. Pfs25M-EPA et Pfs 230D1M-EPA
  4. PfSPZ Vaccine
  5. PfSPZ challenge
8. **Nom(s) de l'adjuvat(s) :** \_\_\_/\_\_\_/
  1. AS02A
  2. AS01B
  3. Alhydrogel®
  4. Non Applicable
9. **Nom(s) du des diluant(s) :** \_\_\_/\_\_\_

1. PBS et HSA
2. Eau distillée
3. Saline
4. Non Applicable

**10. Nom du vaccin comparateur: /\_\_\_/**

1. Euvax B ®
2. Menactra®
3. Euvax B et Menactra
4. Twinrix®
5. Menactra® et Twinrix®
6. Menactra , Twinrix , Engerix B et saline
7. Menactra ,Avaxim,Havrix et Thyphim
8. Engerix®
9. Saline
10. thyphim
11. Autre à spécifier : / \_\_\_\_\_/

**11. Voie d'administration: /\_\_\_/**

1. IM
2. IV

**12. Normes de conservation du candidat vaccin : /\_\_\_/**

1. +2 °C à +8°C
2. -60 °C à - 80 °C
3. -150 °C à -196 °C

**13. Normes de conservation de l'adjuvant : /\_\_\_/**

1. +2 °C à +8°C
2. +15 °C à +25 °C
3. +15 °C à +30 °C
4. Non Applicable

**14. Normes de conservation du des diluant(s) : /\_\_\_/**

1. +2 °C à +8°C
2. +15 °C à +25 °C
3. +15 °C à +30 °C
4. Non Applicable

**15. Nombre total de déviation survenu au cours de l'étude : /\_\_\_/ \_\_\_/**

**Déviations enregistrés au cours de l'étude**

**16. Identifiant de l'étude :** NCT/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**17. Numéro de déviation :** /\_\_\_/\_\_\_/

**18. Date de déviation :** /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**19. Type de déviation :** /\_\_\_/

1. Conservation

2. Reconstitution

3. Administration

4. Autre à spécifier: /\_\_\_\_\_/

**20. Causes de la déviation :** /\_\_\_/

1. Elévation de température

2. Diminution de température

3. Délai d'administration expiré

4. Erreur d'identification du volontaire

5. Autre à spécifier: /\_\_\_\_\_/

**21. Lieu de déviation :** /\_\_\_/

1. Lieu de provenance -Bamako

2. Bamako

3. Bamako-Site-Bamako

4. Site

**22. Durée de la déviation :** /\_\_\_/\_\_\_/ J /\_\_\_/\_\_\_/ H /\_\_\_/\_\_\_/Min

**23. Température Maximale atteinte en °C:** /\_\_\_ /

**24. Température minimale atteinte en °C :** /\_\_\_ /

**25. Conséquences de la déviation :** /\_\_\_/

1. Vaccins utilisables

2. Vaccins placés en quarantaine

3. Vaccins non utilisables

4. Changement de groupe d'étude du volontaire

5. Exclusion du protocole du volontaire

6. Autres à spécifier: /\_\_\_\_\_/

**26. Quantité du candidat vaccin sous déviation (d'ampoules) :** /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**27. Quantité d'adjuvant sous déviation (d'ampoules) :** /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**28. Quantité de diluant sous déviation (d'ampoules) :** /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**II. Transport et conservation du candidat vaccin, de l'adjuvant et des diluants :**

**29. Identifiant de l'étude :** NCT/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**30. Lieu de conservation du Candidat vaccin à Bamako:** /\_\_\_/

1. SOGH dans la Chambre froide
2. SOGH dans le Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène

**31. Lieu de conservation du Candidat vaccin sur le site :** /\_\_\_/

1. SOGH
2. SOGH dans le Frigo
3. Congélateur

**32. Lieu de conservation de l'adjuvant à Bamako :** /\_\_\_/

1. SOGH dans la chambre froide
2. SOGH dans le Frigo
3. Non Applicable

**33. Lieu de conservation l'adjuvant sur le site :** /\_\_\_/

1. SOGH
2. SOGH dans le Frigo
3. Non Applicable

**34. Lieu de conservation du ou des diluant(s) à Bamako :** /\_\_\_/

1. SOGH
2. Non Applicable

**35. Lieu de conservation du ou des diluant(s) sur le site :** /\_\_\_/

1. SOGH
2. Non Applicable

**36. Conteneur pour l'importation du candidat vaccin:** /\_\_\_/

1. Neige carbonique dans le Styrofoam (caisses isothermes en polystyrène)
2. Dry Shipper
3. Vaccine Green Container
4. Autre a spécifié: /\_\_\_\_\_/

**37. Conteneur pour l'importation de l'adjuvant:** /\_\_\_/

1. Vaccine Green Container
2. Non Applicable

**38. Conteneur pour l'importation du diluant:** /\_\_\_/

1. S-OGH
2. Non Applicable

**39. Conteneur de transport du candidat vaccin Bamako – site d'essai- Bamako:** /\_\_\_/

1. S-OGH
2. Dry Shipper

**40. Conteneur de transport de l'adjuvant Bamako – site d'essai- Bamako**

1. S-OGH
2. Non Applicable

**41. Conteneur de transport du diluant Bamako – site d'essai- Bamako**

1. S-OGH
2. Non Applicable

**42. Type d'équipement de monitoring de la température durant l'importation : /\_\_\_/**

1. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours
2. Enregistreur de température continue
3. Autre à spécifier

**43. Type d'équipement de monitoring de la température à Bamako : /\_\_\_/**

1. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours et enregistreur de température continue
2. Autre

**44. Type d'équipement de monitoring de la température durant le transport Bamako-site : /\_\_\_/**

1. Enregistreur de température continue
2. Autre

**45. Type d'équipement de monitoring de la température sur le site : /\_\_\_/**

1. Enregistreur de température continue
2. Autre

## **SERMENT DE GALIEN**

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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**