

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple-Un But-Une Foi



U.S.T.T-B



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire 2021-2022

THEME

Thèse N° :..... /

**TOLERANCE DU VACCIN A PLASMODIUM FALCIPARUM
NF54 SPOROZOITES ATTENUÉ PAR LE RADIATION
(VACCIN PFSPZ) CHEZ LES FEMMES EN AGE DE
PROCREER A OUELESSEBOUGOU, MALI**

Présenté et Soutenu publiquement le.../.../2021 devant le jury de la Faculté de Médecine
et d'Odontostomatologie

Par :

Mme. Oulematou N'diaye

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

Président : Pr Mohamed KEITA

Membres : Pr Mahamadou Soumana SISSOKO

Dr Yacouba CISSOKO

Co-Directrice : Dr Halimatou DIAWARA

DEDICACES

A Allah le tout puissant !!!

Louange à Allah de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce travail.

✓ A mon père : Boubacar N'diaye

Cher père tu as toujours été soucieux de l'avenir de la famille. Ta dignité, ton enseignement, ton sens de l'honneur et tes soucis du travail bien fait nous servent de modèle. Homme humble et modeste, tu m'as toujours soutenu dans mes choix et à faire avec amour, loyauté et courage tout ce que j'entreprends dans la vie. Ta rigueur dans notre éducation a été sans faille. Tu as très vite compris que le meilleur héritage qu'on puisse offrir à ses enfants est l'éducation. Mon admiration pour toi est sans limite. Puisse Dieu te donner encore longue vie pour goûter au fruit de ce dur labeur. Ce travail est le tien.

✓ A ma chère mère : Fatoumata Doumbia

Chère mère, les mots ne sauraient résumer mes remerciements, ma gratitude et tout l'amour que je te porte. Educatrice exemplaire tu ne t'es jamais fatigué. Ton affection, ta tendresse, ta générosité, ton attention et surtout ta compréhension ont beaucoup contribué à ma réussite. Femme courageuse infatigable et sociable, tu m'as appris à accepter et aimer les autres en cultivant en moi les vertus de la tolérance et de l'amour du prochain sur un fond de tendresse et d'affectivité. Tu demeures pour nous une fierté et surtout un exemple à suivre. Trouvez ici chère mère l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour indéfectible. Puisse le tout puissant te prêter longue vie auprès de nous. Ce travail est le tien.

✓ A mes défunts grand père : Feu Malik N'diaye et Feu Dioman Doumbia

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Vous n'aviez cessé de croire en moi. Je pleure votre absence à la cérémonie d'aujourd'hui car vous auriez été fier. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

✓ A ma grande mère : Kanteba Doumbia

Tu es à la fois une grand-mère et une mère pour moi. C'est à tes côtés au cours des veillées de conte, et grâce à ton éducation que j'ai appris les fondements de la vie. Les mots ne sauraient exprimer tout ce que j'ai sur le cœur aujourd'hui. Tu m'as guidé, soutenue et encouragé depuis mon tendre enfance en m'apprenant ce que sont l'amitié, l'amour et la

loyauté. Je te dis tout simplement merci. Que puisse Dieu te garder encore longtemps en une aussi grande forme. Ce travail t'est dédié également.

✓ **A mes frères et sœurs**

Pour le réconfort moral et le soutien que vous n'avez cessé de m'apporter pendant tant d'années d'étude, recevez par ce travail le signe de mes sentiments affectueux et fraternels. La fraternité n'a pas de prix, j'espère et je souhaite qu'elle reste toujours sacrée entre nous. J'ai toujours pu compter sur vous quel que soit le moment. La vie est un dur combat que nous devons surmonter avec courage et persévérance. L'amour et la paix dans lesquels nous avons été éduqués doivent être notre force indestructible. Restons toujours unis et soyons à la hauteur de nos parents. Ce travail est l'occasion pour moi de vous dire à quel point vous m'êtes chers. Que Dieu renforce nos liens. Amen

✓ **A mes oncles, la famille Doumbia :**

A vous qui m'aviez ouvert les portes de la famille, soutenus, et aidés tant moralement et financièrement durant ce parcours parce que je suis un de votre. Grace à cette sécurité et cette assurance, j'ai pu mener à terme ce travail. Retrouvez ici toute ma reconnaissance.

✓ **A mes Amis : Sanata Camara, Djelika Koné, Rokia Keita**

Les amies, vous m'êtes si chères, merci à vous tous, pour vos conseils, vos encouragements, et vos accompagnements durant tout ce chemin.

✓ **A mon Tonton Mahamadou Diakité**

Ce travail vous est dédié, vos accompagnements, vos conseils, vos encouragements n'ont jamais fait défaut. Vous avez fait de moi votre fille.

✓ **A ma Tante Kadiatou Gakou**

Plus qu'une tante tu es une mère pour moi. Tu m'as toujours soutenu depuis mon tendre enfance. Vous avez été au rendez-vous à chaque fois que le besoin se faisait sentir pour que je puisse être là où je suis maintenant. Trouvez ici chère tante l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon amour indéfectible. Puisse le tout puissant te prêter longue vie auprès de nous. Ce travail est le tien

REMERCIEMENT

✓ **A ma chère patrie, le MALI (Un Peuple-Un But-Une Foi)**

En cette période difficile suite à l'insécurité grandissante et au terrorisme, je prie pour que la paix, la stabilité et le bien-être collectif qui étaient les tiennes te reviennent.

✓ **Au professeur Alassane Dicko, et au Dr Halimatou Diawara,**

Vous qui, après un entretien fructueux m'aviez accepté dans votre équipe de recherche et de m'avoir dirigé durant ce travail. L'exemple et le model que vous représentiez me guideront toujours dans la carrière professionnelle.

✓ **A tous mes enseignants du primaire, du secondaire ainsi que du lycée, Au corps professoral de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie,**

Pour m'avoir aidé et soutenu à parcourir ce long chemin, je vous remercie tous pour vos efforts. Votre soutien et votre confiance en moi ont été sans faille, ce travail est le vôtre.

✓ **A ma Famille, N'DIAYE**

L'un des motifs de satisfaction pour les membres d'une famille est de voir réussir l'enfant qu'ils ont vu naître et grandir. Ce travail est le vôtre. En témoignage de mon respect et de mon profond attachement, je souhaite qu'Allah nous garde uni dans la paix.

✓ **A la famille DOUMBIA**

Votre simplicité, votre sensibilité aux problèmes des autres font de vous une famille admirable. Je vous dis tout simplement merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et puisse Dieu vous récompenser pour vos bienfaits.

✓ **A tous mes frères et sœurs de la famille COULIBALY,**

Chers frères, c'est l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma sympathie car en réalité vous avez été le support qui m'a soutenu inconditionnellement à toute épreuve.

✓ **A tous mes amis et collègues de la faculté de Médecine,**

Je souhaite que nos liens d'amitiés soient encore plus solides et qu'ils ne soient jamais altérés durant nos vies.

✓ **A mes ainés Docteur et à mes collègues thésards au MRTC de Ouéléssébougou,**

Vous étiez tous disponibles et ouverts à mes appels et sollicitations incessantes tout le long de ce travail. Merci et soyez en remercier et pleins succès dans vos carrières respectives.

✓ **Aux DATA managers**

Ibrahim DIARRA, Patrick WILIPAN, les mots me manquent pour exprimer avec exactitude les sentiments que j'ai pour vous. Vos conseils, vos soutiens, vos critiques et surtout la disponibilité que vous avez eu à mon égard ont été précieux dans la réalisation de ce travail. Soyez rassurés de ma profonde reconnaissance.

✓ **A mes amis et membres de SANACLAN,**

Vous m'avez accueilli à bras ouvert, et je me suis senti entouré, protégé et aimé.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et président de jury

Professeur Mohamed Keita

- Professeur en Anesthésie Réanimation à la Faculté de Médecine (FMOS) ;
- Chargé de cours à l'Institut National de Formation en Science de la Santé (INFSS) ;
- Praticien hospitalier au CHU du point G ;
- Ancien coordinateur adjoint du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP), Mali.

Cher maître ,

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

A notre Maître et membre du jury

Professeur Mahamadou Soumana SISSOKO

- maître de recherche en Biostatistique, Recherche Clinique-Santé Publique
- Directeur adjoint au MRTC
- Coordinateur pédagogique du cours supérieur d'épidémiologie pour les cadres supérieurs de la santé en Afrique.
- Enseignant-Chercheur

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce jury de thèse malgré vos multiples occupations. Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines. Votre disponibilité, votre gentillesse, votre accueil toujours courtois et affectif nous ont conquis.

Cher maître, trouvez ici le témoignage de notre profonde gratitude et l'assurance de notre indéfectible attachement.

A notre Maître et membre du jury

Docteur Yacouba CISSOKO

- Praticien hospitalier au CHU du Point G
- Maître-assistant en Infectiologie à la faculté de médecine et d'odontostomatologie
- Master en Immunologie et infectiologie
- Membre de droit du Groupe Technique Consultatif pour les Vaccins (GTCV) du Ministère de la Santé et du Développement Social

Cher maître ,

Nous nous réjouissons de votre présence au sein de ce jury. C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations. Cher maître, votre simplicité, votre sourire constant, votre esprit critique, votre rigueur scientifique, et votre pragmatisme nous ont conduit vers vous. Trouver ici l'expression de notre plus haute considération.

Notre Maître et co-directrice de thèse

Docteur TRAORE Halimatou DIAWARA

- Master en économie de la sante
- Médecin chercheur au MRTC
- PhD en Sante publique

Cher maître ,

Vos critiques et suggestions ont été d'un apport inestimable pour la réalisation de ce document. Nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques tout au long de ce travail. Votre sens élevé du travail bien fait, votre disponibilité constante et surtout votre patience font de vous un maître respectable et admiré. Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

A notre Maître et directeur de thèse

Professeur Alassane DICKO

- Professeur titulaire en épidémiologie et santé publique,
- Responsable du centre de recherche de Ouélessébougou
- Chef de l'Unité d'épidémiologie, Biostatistique et gestion des données au Malaria Research and training Center, Faculté de pharmacie, Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie,
- Directeur de programme de recherche à la Faculté de Pharmacie et à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie.

Cher maître ,

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ACG	: Taux des granulocytes
AL	: Artéméther-Luméfantrine
ALAT	: Alanine amino transférase
ANC	: Neutrophiles en valeur Absolue
Arm	: Bras
BHCG	Hormone chorionique gonadotrope humaine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPS	: Chimio prévention du paludisme saisonnier
CPS/SS-DS-PF	: Cellule de planification et de statistique Secteur sante-Developement social et Promotion de la famille
CREAT	: Créatinémie
CRF	: Formulaire de report des cas
CSP	: Protéine Circonsporozoites
DSMB	: Data Safety Monitoring Board (Comité de Surveillance des Données de Tolérance)
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra acétique
EI	: Evènement indésirable
EIG	: Evenement indesirable grave
ER	: Salle d'urgence
FDA	: Food And Drugs Administration(Agence Américaine des produits alimentaires et médicamenteux)
FMPOS	: Faculté de médecine, de pharmacie et odontostomatologie du Mali
FREC	: Formulaire de report des cas
GE	: Goutte épaisse
GB	: Globule blanc
Hb	: Hémoglobine
HIV	: Virus de l'immunodéficience humaine
HTA	: Hypertension Artérielle
HSA	: Albumine de serum humain
HVB	: Virus de l'hépatite B
IND	: Nouveau produit en investigation
IRB	: Comité institutionnel de revue/Institutional Revue Board
ITT	: Intention de traiter
INSTAT	: Institut nationale de la statistique
IVD	: Injection intra veineuse directe
LNVP	: L'azote liquide en phase vapeur
MRTC	: Centre de recherche et de formation sur le paludisme
NFS(CBC)	: Numération formule sanguine
NIAID	: Institut National des Allergies et des Maladies Infectieuses)
NIH	: institut national de la santé

NOCIs	: New onset of chronic illness
OCRPRO)	: Office of Clinical Research Policy Et Regulatory Operations
OMS	ou : Organisation Mondiale de la santé
WHO	
PBS	Solution saline tamponnee de phosphate
Pf	: Plasmodium falciparum
PfSPZ	: Plasmodium falciparum Sporozoïtes
PI	: Principal investigateur
PNLP	: Politique nationale de lutte contre le paludisme
QPCR	: Quantitative polymerase chain reaction
RI	: Réaction indésirable
RIS	: Reaction indesirable suspectee
SAE	: Evènement indésirable grave
Sanaria Inc	: Sanaria incorporation ou producteur
SLIS	: Système Local d'information sanitaire au Mali
SOP	: Procédure opérationnelle standard
TPI	: Traitement préventif intermittent
UP	: Unanticipated problem (Problème Imprévu)
USTTB	: Université des Sciences, des Techniques et Technologies de Bamako
WOCBP	: Woman of child bearing potential

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Résumé des évaluations cliniques et laboratoires	23
Tableau II : Classification du niveau de sévérité des évènements indésirables	23
Tableau III : Répartition des participantes en fonction de l'âge et de l'ethnie .	27
Tableau IV : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après chaque vaccination et repartis selon les bras de traitement.....	27
Tableau V : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après chaque vaccination repartis selon les bras d'intervention et Placebo.....	28
Tableau VI : Répartition des évènements indésirables cliniques et biologiques survenus de J1 à J7 après les vaccinations par bras de traitement	29
Tableau VII : Distribution par bras de traitement des évènements indésirables cliniques les plus représentés de J1 à J7 en fonction du bras de traitement.....	30
Tableau VIII : Distribution des évènements indésirables biologiques de J1 a J7 repartis par bras d'intervention	31
Tableau IX : Fréquence des évènements indésirables clinique et biologiques enregistré après J7 et pendant le suivi.....	31
Tableau X : Fréquence des évènements indésirables cliniques après J7 et pendant le suivi.....	32
Tableau XI : Fréquence des évènements indésirables biologique après J7 et pendant le suivi.....	33
Tableau XII : Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par bras en fonction des grades de sévérité	33
Tableau XIII : Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par bras en fonction des grades de sévérité.....	34
Tableau XIV : Fréquence (n%) des évènements indésirables par bras en fonction du lien de causalité avec les produits de l'étude.....	34
Tableau XV : Evènements indésirables graves survenus au cours de l'étude ...	35

ISTE DES FIGURES

Figure 1 : cycle biologique du paludisme	6
Figure 2 : Physiopathologie du paludisme pendant la grossesse	12
Figure 3 : Carte du Mali montrant Ouelessebougou	26
Figure 4 : Diagramme de flux	Erreur ! Signet non défini.

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION ET JUSTIFICATION	1
2	OBJECTIFS	3
2.1	Objectif général	3
2.2	Objectifs spécifiques.....	3
3	GENERALITE	4
3.1	Généralité sur le paludisme	4
3.2	Généralité sur le vaccin (PFSPZ)	9
4	METHODOLOGIE	11
4.1	Cadre d'étude.....	11
4.2	Population d'étude	13
4.3	Type d'étude	13
4.4	Période d'étude	13
4.5	Taille de l'échantillon.....	13
4.6	Définition des termes de l'étude.....	13
4.7	Schéma d'étude.....	14
4.8	Les produits de l'étude.....	14
✓	Vaccin PfSPZ.....	14
4.9	Les critères d'inclusion.....	15
4.10	Les critères de non inclusion	15
4.11	Procédure de l'étude	17
4.12	Evaluation et suivi de la tolérance.....	20
4.13	Critères de jugement.....	24
4.14	Collecte, Traitement et analyse des données.....	24

4.15	Considération éthique.....	25
5	RESULTATS	26
5.1	Caractéristiques des participantes de l'étude.....	27
5.2	La Tolérance.....	27
6	COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS	36
7	CONCLUSION	38
8	RECOMMANDATIONS	39
9	BIBLIOGRAPHIE	40
10	ANNEXES	43

1 INTRODUCTION ET JUSTIFICATION

Le paludisme est une maladie infectieuse due à un parasite du genre plasmodium, propagé par la pique infestante d'un moustique : l'anophèle femelle.

Le paludisme demeure l'un des problèmes majeurs de santé publique dans les régions tropicales. Au niveau mondial, le nombre de cas de paludisme était estimé à 241 millions en 2020 dont 95% ont été enregistrés dans la région d'Afrique de l'OMS et le *P. falciparum* est le parasite du paludisme le plus prévalent. Le nombre de décès dû au paludisme est estimé à 627000 en 2020 dont 96% ont été enregistrés dans la région d'Afrique. 80 % de tous les décès dus au paludisme dans la région concernent des enfants de moins de 5 ans. [1].

Au Mali, le paludisme représente la première cause de morbidité et de mortalité. Le nombre de cas confirmés de paludisme, au Mali en 2020 s'élevait à 2.666.266 dont 1708 décès selon la PNLP [2]. Les cas suspects de paludisme chez les femmes enceintes étaient de 227 976 dont 217 715 testés (96%) avec un taux de confirmation de 51,47% [3].

Près de 11.000 femmes enceintes vivant dans les zones de transmissions en Afrique subsaharienne auraient été exposées à une infection palustre. Ces femmes avaient donné naissance à quelque 872.000 enfants présentant un faible poids de naissance, soit 16% de tous les enfants présentant un faible poids à la naissance dans ces pays [1].

Dans les zones d'endémie palustre, les femmes enceintes et les enfants de moins de 5ans sont les plus susceptibles au paludisme. Dans ces zones endémiques environ 125.000 femmes tombent enceintes chaque année et ont besoin d'une protection contre l'infection pour éviter la maladie et la mort pour elles-mêmes et leurs progénitures. Les femmes enceintes constituent un réservoir important de parasites dans la communauté, et les femmes en âge de procréer doivent être incluses dans tout effort d'élimination, mais plusieurs caractéristiques du paludisme pendant la grossesse nécessiteront une attention particulière lors de la mise en œuvre des programmes d'élimination [4,7].

Dans une étude récente a Ouélessébougou, Mali de 2010 à 2014, 1850 femmes venant en consultation prénatale, tout âge et âge gestationnel confondus, suivies jusqu'à l'accouchement a montré que 62,7% de ces femmes ont fait au moins une infection palustre pendant la grossesse. Aussi il a été trouvé dans cette étude que l'infection palustre augmente les risques de mortinaissance (risque relatif ajusté 3,87, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,18–12,71) ; d'accouchement prématuré (risque relatif ajusté 2,41, IC à 95 % : 1,35–4,29) chez les primigestes et décès néonatal

précoce (décès dans les 7 jours) chez les secundigestes et les multigestes (6,30, IC 95 % : 1,41–28,15) [6].

En dépit des stratégies actuelles de lutte contre le paludisme, comme l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII), le traitement préventif intermittent (TPI) chez les femmes enceintes et la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de moins de 5 ans, le paludisme reste encore endémique dans la région de l'Afrique subsaharienne et particulièrement au Mali [3 ,5].

Des outils additionnels sont nécessaires pour réduire le poids du paludisme surtout chez les femmes enceintes.

Le vaccin PfSPZ (Sanaria Inc.) est un candidat vaccin antipaludique avancé qui peut être utilisé chez les femmes enceintes, en raison de son profil d'innocuité très favorable et son schéma d'administration sur un mois. C'est un vaccin composé de sporozoïtes de *P. falciparum* aseptiques, métaboliquement actifs, non répliquant, purifiés, cryoconservés. Dans de nombreux essais en double aveugle, contrôlés par placebo, il n'y a pas eu de différences significatives dans les effets indésirables entre les volontaires vaccinés et les témoins. Le vaccin PfSPZ induit des réponses immunitaires aux stades sporozoïte et hépatique du développement du parasite chez l'hôte humain et empêche la progression vers une parasitémie au stade sanguin aussi bien qu'éviter les séquelles de la maladie. Une raison impérieuse de tester le vaccin PfSPZ pour ses avantages dans cette population proposée [8].

Notre étude vise à évaluer la tolérance de ce vaccin chez les femmes en âge de procréer.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif général

Evaluer la tolérance du vaccin PfSPZ chez les femmes en âge de procréer en bonne santé de 18 à 38 ans lorsque le vaccin est administré à la dose de $9,0 \times 10^5$ et celle de $1,8 \times 10^6$ à Ouélessébougou et environnants, Mali.

2.2 Objectifs spécifiques

1. Comparer la fréquence des événements indésirables (EI) locaux et systémiques enregistrés dans les 30 min après la vaccination chez les femmes qui ont reçu le vaccin à la dose de $9,0 \times 10^5$ ou $1,8 \times 10^6$ et celles qui ont reçu le placebo.
2. Comparer la fréquence des événements indésirables (EI) locaux et systémiques enregistrés dans les 7 jours après la vaccination chez les femmes qui ont reçu le vaccin à la dose de $9,0 \times 10^5$ ou $1,8 \times 10^6$ et celles qui ont reçu le placebo.
3. Comparer la fréquence des événements indésirables (EI) cliniques et de laboratoires enregistrés au cours du suivi chez les femmes qui ont reçu le vaccin à la dose de $9,0 \times 10^5$ ou $1,8 \times 10^6$ et celles qui ont reçu le placebo
4. Comparer la fréquence des événements indésirables graves enregistrés au cours du suivi chez les femmes qui ont reçu le vaccin à la dose de $9,0 \times 10^5$ ou $1,8 \times 10^6$ et celles qui ont reçu le placebo
5. Comparer la fréquence des événements indésirables graves enregistrés chez les femmes qui sont tombées enceintes et leur nouveau-né au cours du suivi chez les femmes qui ont reçu le vaccin à la dose de $9,0 \times 10^5$ ou $1,8 \times 10^6$ et celles qui ont reçu le placebo

3 GENERALITE

3.1 Généralité sur le paludisme

3.1.1 Définition

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante dû à la présence et à la multiplication dans les hépatocytes puis dans les érythrocytes d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'hôte par la femelle du moustique du genre anophèle infectée [9]. Il existe aussi d'autres moyens de contaminations que sont la voie sanguine (transfusion sanguine), la transplantation d'organe et la transmission fœto-maternelle [10] [11]. Cinq espèces sont reconnues pathogènes pour l'Homme à savoir : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* [12]. Parmi ces espèces infectant l'homme le *P. falciparum* est l'espèce la plus courante et responsable d'une part importante de la mortalité liée à cette maladie en Afrique au sud du Sahara [13].

3.1.2 Vecteurs

Le vecteur du paludisme est un moustique du genre Anophèles de l'ordre des *Diptera*, de la famille des *Culicidae*, sous-famille des *Anophelinae*. Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre de l'Anophèles au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, transmet la maladie. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures. Les larves d'anophèles se développent dans les collections d'eau. La nature des sols, le régime des pluies, la température et donc l'altitude, la végétation naturelle ou l'agriculture, rendent les collections d'eau plus ou moins propices au développement des espèces vectrices. Certaines espèces ont ainsi pu s'adapter à des milieux particuliers comme le milieu urbain. Le développement et la longévité des anophèles dépendent de la température avec un optimum entre 20 et 30°C pour une durée de vie de « l'ordre de 30 jours. Il existe de très nombreuses espèces d'anophèles. Les espèces les plus dangereuses sont les espèces anthropophiles, qui ont une préférence pour effectuer leur repas sanguin sur l'homme plutôt que sur l'animal et les espèces endophiles qui se reposent à l'intérieur des maisons. Le Mali est caractérisé par cinq zones écoclimatiques : la zone saharienne, la zone sahélienne, la zone soudanienne, la zone soudano-guinéenne et le delta intérieur du fleuve Niger. Les vecteurs les plus fréquents sont : *An. gambiae* (s.e.), *An. funestus* et *An. nili* [14].

3.1.3 Cycle biologique du paludisme

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

Le parasite sous forme de sporozoïte est injecté dans le sang chez l'homme par la piqûre de la femelle de l'anophèle, diptère culicidé et vecteur, à l'occasion d'un repas sanguin. Les sporozoïtes gagnent le système veineux porte qui les véhicule vers le foie en trente minutes – une heure. C'est la schizogonie hépatique. Des travaux ont montré que certains sporozoïtes restent plus longtemps au niveau des ganglions lymphatiques, constituant un premier point d'interaction avec le système immunitaire de l'hôte [15]. Arrivés au niveau du foie, le sporozoïte traverse plusieurs membranes cellulaires y compris celle des cellules Küpffer et d'autres hépatocytes, pour finalement choisir un hépatocyte dans lequel le développement du parasite se poursuit en trophozoïtes [16,17]. Une multiplication intense se produit formant un corps bleu. Dans le cas de *P. vivax* et *P. ovale*, certains sporozoïtes restent à l'état latent sous formes dormantes, dénommées hypnozoïtes, responsables des accès de reviviscence à distance. A maturité le corps bleu est lysé et il libère à partir de chaque sporozoïte, 20-30000 mérozoïtes.

Ces mérozoïtes sont libérés en paquets sous forme d'amas nommés mérosomes qui circulent dans le sinus hépatique et arrivés au niveau du capillaire extra hépatique, les mérozoïtes individuels sont libérés dans le torrent circulatoire. Chaque mérozoïte va envahir un érythrocyte et entamer le cycle de la schizogonie érythrocytaire. A l'intérieur de l'érythrocyte, chaque mérozoïte va former un anneau, ensuite un trophozoïte mur, puis un schizonte. A maturité l'érythrocyte infecté éclate et libère les mérozoïtes de seconde génération. En fonction de l'espèce, chaque schizonte donnera 8 à 32 mérozoïtes.

L'éclatement synchrone des érythrocytes infectés est accompagné de libération de médiateurs chimiques qui déclenchent l'accès fébrile.

Dans le cas de *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* cet événement se produit toutes les 48 heures donnant la fièvre tierce. Dans le cas de *P. malariae* l'éclatement synchrone survient toutes les 72 heures engendrant la fièvre quarte. Pour *P. knowlesi*, l'éclatement synchrone des schizontes survient toutes les 24 heures. Au bout d'un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes se différencient en formes sexuées : les gamétocytes mâle et femelle. Ces formes sont infectantes pour le moustique, hôte 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.

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 en se transformant en zygote/ookinète. Le gamétocyte femelle suivra un processus biologique de maturation pour se transformer en macrogamète femelle à n chromosomes. Le gamétocyte mâle va

subir un processus d'exflagellation, et donner des gamètes mâles à n chromosomes. Chaque gamétoocyte mâle donne naissance à 6-8 microgamètes filiformes qui vont entrer en compétition pour féconder le macrogamète femelle ; un seul y parviendra formant le zygote. Le zygote évolue en œuf mobile ou ookinète qui se déplace, traverse la membrane péritrophique et échappe ainsi à la digestion du contenu de l'estomac du moustique.

L'ookinète se fixe sur la paroi externe de l'abdomen du moustique et se transforme en oocyste. L'oocyste se développe et à maturité, éclate pour libérer plusieurs centaines de sporozoïtes.

Les sporozoïtes sont fusiformes et mobiles ; ils se déplacent vers la glande salivaire du moustique qu'ils envahissent.

Ici ils deviennent infectants, en l'attente d'un prochain repas de sang au cours duquel ils seront injectés avec la salive du moustique chez un hôte humain, bouclant ainsi le cycle évolutif du parasite [18].

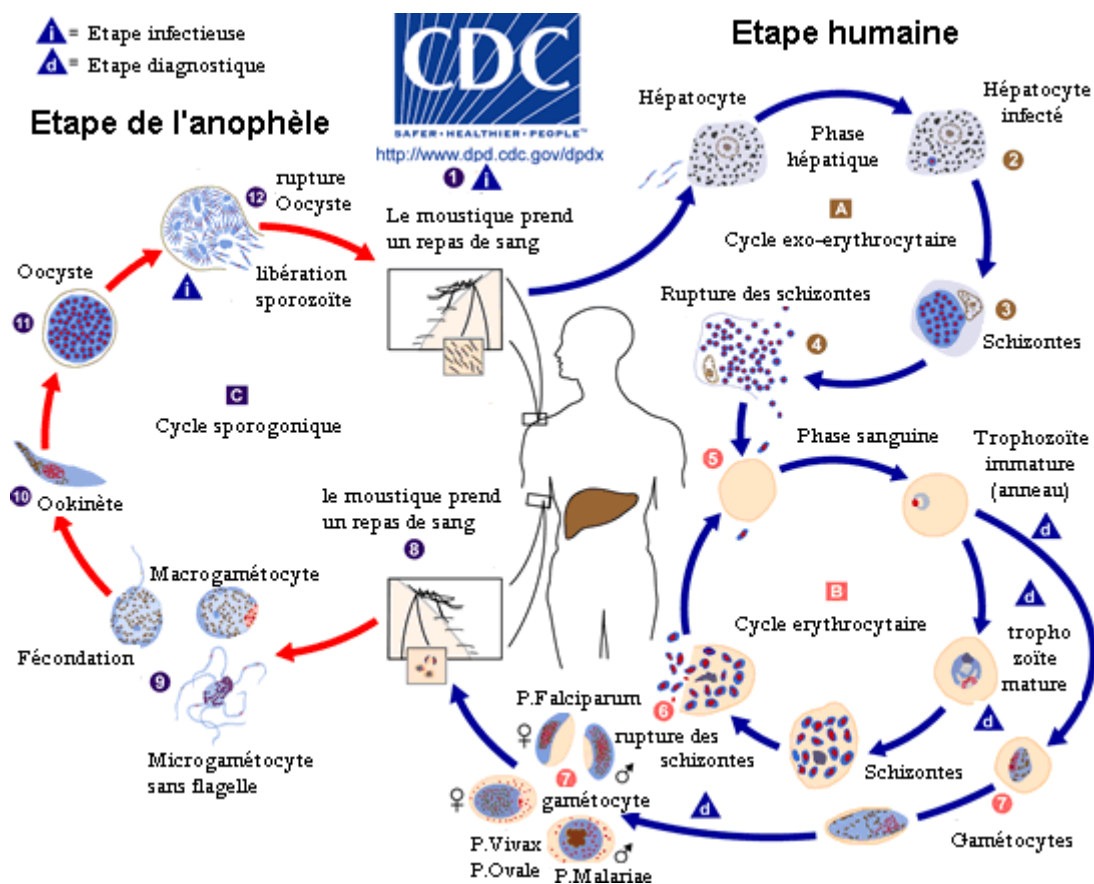


Figure 1 : cycle biologique du paludisme[18]

Source : Global Health, Division of Parasitic Diseases of Malaria

Le paludisme pendant la grossesse

La grossesse est une période de vulnérabilité accrue, qui rend la femme plus susceptible à l'infection palustre [21]. Plusieurs conséquences néfastes sont associées au paludisme, qui affectent à la fois la mère et le nouveau-né, notamment la mortinaissance, la naissance prématurée, la mortalité maternelle et néonatale, le paludisme congénital, l'anémie maternelle et l'insuffisance pondérale à la naissance. En zone de forte transmission, la mère souffre d'anémie parfois sévère, voire mortelle, le fœtus d'un retard de croissance *in utero* et le nouveau-né d'un faible poids à la naissance. Dans les zones de transmission faible ou instable (et en particulier lors d'épidémies), la femme enceinte peut succomber à un paludisme pernicieux et les accès de fièvres sont responsables d'avortements, d'enfants mort-nés et de prématurité [4].

✓ **Physiopathologie du paludisme chez la femme enceinte [19]**

La grossesse, véritable « stress » immunologique peut provoquer une chute de l'immunité acquise et démasquer un paludisme latent ou favoriser la survenue d'une forme grave. Pendant la grossesse, les défenses spécifiques et non spécifiques sont déprimées, *P. falciparum* a tendance à se séquestrer sur le placenta, ce qui fait que la densité des parasites sanguins disponibles est inférieure à la limite de détection de la microscopie

L'infection palustre placentaire est caractérisée par la séquestration des érythrocytes infectés par le parasite du paludisme et l'infiltration de cellules immunitaires dans le placenta, ainsi que par l'épaississement de celui-ci, ce qui entraîne une altération des échanges de nutriments et de déchets entre la mère et son fœtus. Cette dépression augmente d'autant plus que la grossesse avance et elle est plus profonde chez les primipares que chez les multipares. Les mères primipares n'ont pas l'immunité contre les parasites se liant à la CSA et sont très sensibles à la parasitémie et aux infections chroniques, ce qui fait de ce groupe un important réservoir d'infection dans la communauté. De plus l'augmentation de volume de l'utérus et la constitution d'un anévrysme placentaire peuvent retentir sur la circulation splénique et favoriser l'essaimage des hématozoaires embusqués dans la rate.

Le paludisme gestationnel se distingue des autres formes de paludisme par la cyto-adhérence des érythrocytes infectés à la couche de syncytiotrophoblaste du placenta (couche de tissu fœtal en contact avec la circulation maternelle); ce qui conduit à une séquestration importante des parasites dans le placenta. Cette cyto-adhérence est attribuée à la capacité des hématies infectées par des souches plasmodiales des femmes enceintes à adhérer à un récepteur placentaire; la chondroïtine sulfate A (CSA).

Les femmes acquièrent naturellement une résistance à *Plasmodium* au fil des grossesses successives, car elles acquièrent des anticorps contre les globules rouges parasités qui se lient à la chondroïtine.

L'infection palustre va entraîner une accumulation d'hématies parasitées au niveau du placenta, celui-ci agissant comme un filtre de la circulation maternelle et va engendrer une altération du placenta avec afflux de macrophage dans la chambre inter villose, dépôt de fibrine périvillositaire, dépôt de pigment malarique et épaissement de la membrane basale trophoblastique. Ces lésions placentaires auront pour conséquence une diminution de la circulation maternofoetale, générant une hypoxie chez le fœtus. Ces anomalies placentaires sont partiellement réversibles après traitement. Selon l'importance des altérations histologiques, l'hyperpyrexie et le terme de la grossesse, on pourra observer un avortement (6,5%), une mort fœtale in utero (MFIU), un retard de croissance (0,7%), une souffrance fœtale aigüe à l'accouchement, une anémie (12,4%) un accouchement prématuré (15%). Au fil des grossesses successives, les femmes peuvent acquérir des anticorps contre CSA-binding IE et une résistance au paludisme placentaire. Ce qui suggère qu'un vaccin sur la base de cette procédure est possible [4].

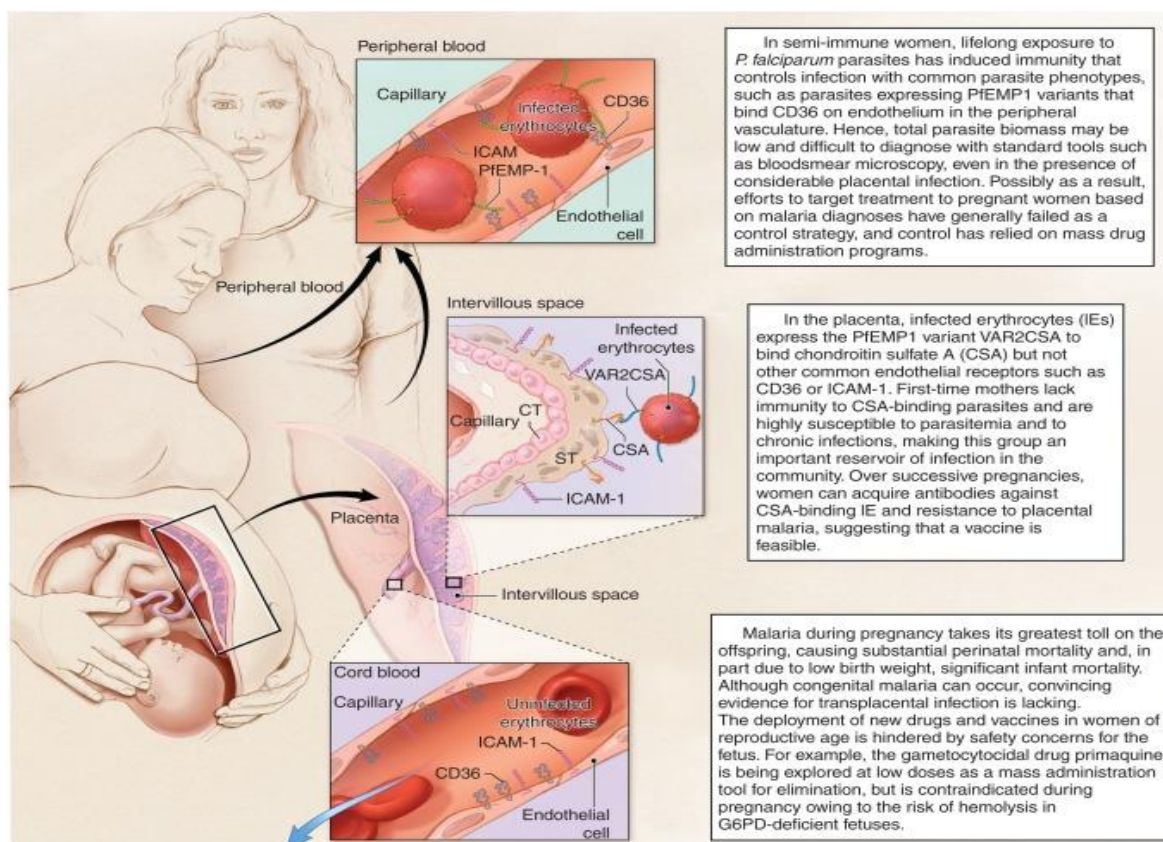


Figure 2: Physiopathologie du paludisme pendant la grossesse [4]

Source:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/instance/5453384/bin/cshperspectmed-MLR-025551_F1.jpg

3.2 Généralité sur le vaccin PFSPZ

3.2.1 Justification du développement d'un vaccin contre le paludisme

Malgré les efforts concertés par l'OMS pour intensifier les mesures pour la lutte contre le paludisme, le rapport OMS sur le paludisme estime que seulement 74% des femmes enceintes ont reçu les trois doses recommandées ou plus de TPI, et bien que la possession de moustiquaires imprégnées ait augmenté à 80%, la proportion de ménages avec un nombre suffisant de MII reste à 52% [1,5]. Il convient également de noter que la mortalité imputable au paludisme est restée stable en Afrique de l'Ouest et a même augmenté en Afrique de l'Est et en Afrique du Sud au cours des deux dernières décennies. De plus, des estimations récentes suggèrent que la mortalité palustre chez les personnes âgées de cinq ans ou plus a été largement sous-estimée [18,21]. Ces dernières années, les parasites *P. falciparum* ont développé une résistance partielle à l'artémisinine, le composé principal des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT). Dans certaines régions, les parasites ont également développé une résistance aux médicaments partenaires utilisés dans les ACT. D'autres menaces convergent dans certains pays africains, notamment la propagation d'une mutation des parasites *P. falciparum* affaiblissant l'efficacité des TDR, l'apparition de moustiques résistants aux insecticides utilisés dans les outils essentiels de lutte anti vectorielle et l'émergence de vecteurs du paludisme invasifs prospérant aussi bien en zones urbaines que rurales [2]. Prise ensemble, ces données mettent en évidence le besoin urgent de développer un vaccin efficace pour éliminer le paludisme.

3.2.2 Phases de développement d'un vaccin [26]

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

Phase I : Elle correspond à la première administration du candidat vaccin chez l'homme. Cette phase vise à mesurer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin. Le nombre de volontaires est réduit : environ (10 à 120) personnes, d'abord chez les adultes.

Phase II : Les essais de phase II sont réalisés en général sur une taille d'échantillon plus grande (100-300). L'objectif est axé sur la maladie et évalue l'efficacité clinique du produit ainsi que son profil de tolérance à court terme dans la population choisie. Il permet le choix de dose minimale efficace chez l'homme, un choix de traitement parmi plusieurs disponibles, évalue la tolérance (fréquence des effets indésirables) et étudie la pharmacocinétique chez l'homme.

Phase III : l'essai de phase III est de tester l'efficacité et l'innocuité du nouveau produit dans une population d'échantillon plus importante. Ces essais sont réalisés à grande échelle (ils peuvent inclure plusieurs centaines/milliers de volontaires) et visent à comparer le nouveau traitement aux traitements actuellement disponibles, à un placebo à l'absence de traitement.

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

3.2.3 Vaccin *plasmodium falciparum* (PfSPZ)

Le vaccin PfSPZ est un vaccin qui agit précocement. Il est constitué de sporozoïtes de *P. falciparum*, souche NF54 atténué par irradiation, actif d'un point de vue métabolique mais dépourvu de sa capacité de répliquer. En conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (cGMP) et les exigences réglementaires, Sanaria, Inc. a développé le vaccin PfSPZ cryoconservés, aseptiques, purifiés à partir de l'isolat NF54 du *P. falciparum*. Les vaccins PfSPZ sont produits en élevant des moustiques adultes *A. stephensi* aseptiquement à l'aide des cultures de sang contenant des gamétocytes aseptiques de *P. falciparum*. Au sein de ces moustiques infectés par *P. falciparum*, ces gamétocytes de *P. falciparum* se développent en sporozoïtes. Pour préparer une irradiation atténuée de PfSPZ, les moustiques sont irradiés à ce stade. Les PfSPZ dans les glandes salivaires du moustique sont atténués par irradiation à 150 Gy. Les glandes salivaires sont ensuite éliminées par dissection et triturées pour libérer les sporozoïtes. Les sporozoïtes subissent plusieurs étapes de purification, sont comptés, et cryoconservés à une concentration spécifiée. Le vaccin est stocké dans l'azote liquide en phase vapeur (LNVP) au-dessous de -150°C.

- $1,5 \times 10^5$ SPZ/20 L: 20 μ L/vial;
- $3,0 \times 10^5$ SPZ/20 L: 20 μ L/vial 300 000 SPZ;
- $4,5 \times 10^5$ SPZ/20 L: 20 μ L/vial 450 000 SPZ;
- $9,0 \times 10^5$ SPZ/20 L: 20 μ L/vial 900 000 SPZ;
- $1,0 \times 10^6$ SPZ/20 L: 20 μ L/vial 1.000.000 SPZ;

4 METHODOLOGIE

4.1 Cadre d'étude

L'étude a été réalisée à Ouélessébougou et villages environnants. Ouélessébougou est une commune située dans le cercle de Kati région de Koulikoro au Mali à 80 kms au sud de Bamako sur la route nationale N°7(RN-7).

Le district sanitaire couvre au total 16 aires de santé avec une population totale estimée à 260351 habitants en 2019. La commune Rurale de Ouélessébougou est composée de 44 villages et de plusieurs hameaux de culture, avec une population estimée à 52081 habitants en novembre 2019. Selon les recensements de population effectués, 23,9% (7061/29 569) sont des femmes en âge de procréer (âgées de 15 à 45 ans).

A Ouélessébougou, la transmission du paludisme est très saisonnière, la saison de transmission se déroulant de juin à décembre, avec un pic de transmission d'août à novembre. La prévalence du parasite du paludisme pendant la saison de transmission varie entre 20 et 30 % chez les adultes ce qui fait que le poids du paludisme est élevé surtout pendant la grossesse. 28% des femmes enceintes ont une infection palustre et l'infection était plus fréquente chez les femmes primipares (43,5%) par rapport aux femmes multipares (19,8%) [7].

L'unité de Recherche Clinique de Ouélessébougou du MRTC a été initiée en 2008 sur financement de GSK et la Fondation de Bill et Melinda en collaboration avec l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres (London School of Hygiène and Tropical Médecine). Elle conduit la recherche sur différents aspects du paludisme y compris l'épidémiologie, l'immunologie du paludisme ainsi que les essais cliniques sur les médicaments et stratégies de lutte contre le paludisme en collaboration avec diverses institutions comme GSK, l'Ecole d'Hygiène et de Santé Publique de Londres, le Laboratoire de l'Immunologie et la Vaccinologie du NIAID, l'Université de Kansas, Californie à San Francisco aux USA, Médecins Sans Frontières en France.

Le site est équipé d'infrastructure nécessaire pour les essais cliniques de différentes phases de vaccins. L'équipe est composée de médecins, de pharmaciens, des biologistes, des sages-femmes des infirmiers, des gestionnaires de données et des étudiants et stagiaires ainsi que du personnel de soutien (chauffeurs, manœuvres, gardiens, etc.). L'équipe travaille en étroite collaboration avec le centre de santé communautaire et le centre de santé du district d'Ouélessébougou.

TOLERANCE DU VACCIN A **PLASMODIUM FALCIPARUM NF54 SPOROZOITES ATTENUÉ PAR LA RADIATION (VACCIN PFSPZ)** CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER A OUELESSEBOUGOU, MALI

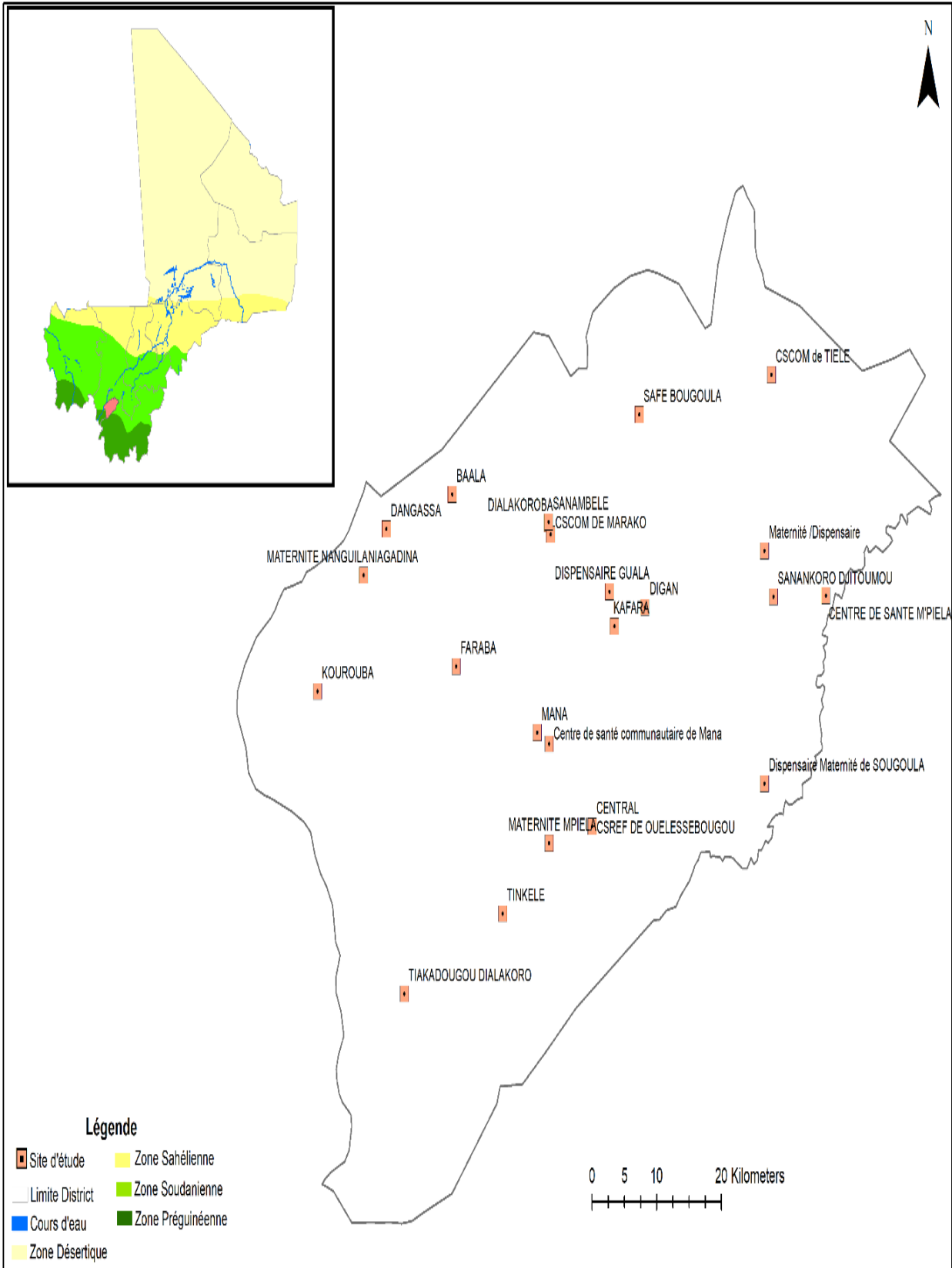


Figure 3 : carte du Mali montrant Ouélessébougou [26]

Source: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ou%C3%A9less%C3%A9bougou>

4.2 Population d'étude

La population de l'étude était composée de femmes en âge de procréer en bonne santé âgées de 18 – 38 ans résidant à Ouélessébougou et dans les villages environnants au Mali, qui ont donné leur consentement.

4.3 Type d'étude

C'est un essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé (en 3 bras).

4.4 Période d'étude

L'étude s'était tenue sur une période allant de juin 2019 à septembre 2020.

4.5 Taille de l'échantillon

Un total de 300 participantes de manière randomisée dans cet essai, 100 sujets dans chaque bras du vaccin. Au total, 200 participantes ont reçu le candidat Vaccin PfSPZ et 100 ont reçu le placebo.

4.6 Définition des termes de l'étude

Dépistées : Les participantes étaient considérées comme dépistées en recevant un numéro de dépistage pour l'étude après la signature du consentement éclairé et avoir fait la visite de dépistage dans les 56 jours avant la première vaccination et à l'issue des examens cliniques et biologiques. Suite au dépistage, le sujet pouvait être considéré soit comme « éligible », soit comme « en échec au dépistage »

Éligible : la participante à l'étude était considérée comme éligible pour l'enrôlement une fois qu'elle avait rempli les procédures de dépistage et respecté tous les critères d'inclusion et de non inclusion.

Échec de dépistage : les participantes étaient considérées comme en échec au dépistage quand elles rencontraient l'un des critères suivants après la signature du consentement éclairé ;

- Les résultats du dépistage ont révélé que le volontaire est inéligible.
- La participante a retiré son consentement avant d'être vacciné et/ou randomisé.
- La participante n'a pas pu se présenter à la clinique pour l'enrôlement.
- La participante est classée comme éligible pour l'inclusion après l'atteinte de la taille de l'échantillon.

Randomisée : la participante était considérée comme randomisée quand elle répondait aux critères suivants :

- Critères d'éligibilité respectés.
- Numéro d'identification de l'étude (ID) attribué.

- Numéro de randomisation affecté.

Incluse : La participante était considérée comme incluse à partir de la collecte des données cliniques et biologiques au jour moins (-) 14 de l'étude (-14 jours avant vaccination 1)

Abandon : la participante était considérée comme étant en abandon devant les critères suivants :

- Retrait du consentement libre et éclairé de la participante après avoir été vacciné.
- Retrait de la participante par le Chercheur principal (PI) ou le Sponsor après avoir été vacciné.

Achévé : les volontaires étaient considérées comme ayant achevé l'étude quand elles avaient complété les visites finales de l'étude. Dans les conditions suivantes :

- Absence de grossesse jusqu'à jour 365 de l'étude
- Femmes enceintes = journée d'étude P16 (~12 mois après l'accouchement)
- Nouveau-née de WOCBP = jour d'étude C6 (~12 mois)

4.7 Schéma d'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo avec trois bras.

Bras 1 : où les participantes ont reçu le vaccin PfSPZ à la dose de 900 000 SPZ

Bras 2 : où les participantes ont reçu le vaccin PfSPZ à la dose de 1 800 000 SPZ

Bras 3 : où les participantes ont reçu le sérum sale

Les produits ont été administrés en IVD. Tous les volontaires ont reçu un traitement antipaludique avec de l'artéméther/luméfántrine (AL) deux semaines avant la 1^{ère} et la 3^{ème} vaccination, afin de nettoyer les parasites du paludisme.

Aussi tous les volontaires ont été mis sous contraception 21 jours avant la première vaccination jusqu'à 28 jours après la troisième vaccination, Ceci avait pour but d'éviter une éventuelle vaccination sur grossesse, car les effets du vaccin PfSPZ sur le fœtus humain en développement sont encore inconnus. Les participantes étaient libres d'enlever leur contraception après cette période. Elles avaient été suivies pendant la saison des pluies pour la sécurité et celles qui sont tombées enceintes ont également été suivies tout au long de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

4.8 Les produits de l'étude

✓ Vaccin PfSPZ

Le vaccin dénommé Vaccin PfSPZ contient des sporozoites de *P. falciparum* NF54 (PfSPZ) atténué par irradiation, aseptiques, en flacons, purifiés, cryoconservés, produits par Sanaria Inc. PFSPZ. Le vaccin PfSPZ était aussi administré par IVD à un volume égal à celui du produit étudié.

✓ Artéméther /luméfántrine (COARTEM®) :

Est un médicament de la famille des pluri thérapies appelée Artemisinin-based combinaison therapy (ACT) utilisé comme thérapie et prévention contre le paludisme. Il est composé par l'association de deux molécules : l'artéméther qui est un dérivé de l'artémisinine extraits de la plante *Artemisia annua* et la luméfántrine. Recommandé par l'OMS pour son efficacité sur les souches du parasite *Plasmodium falciparum*. Les bras ont reçu un traitement complet de ce médicament.

✓ **Le placebo : la solution saline de contrôle**

La solution saline normale isotonique stérile (0,9%) et est conservé à température ambiante dans une pièce contrôlée selon les normes de produit. Chaque flacon de solution saline normale peut être à usage unique ou à usage multiple sur une période de quelques heures (c'est à dire la durée de la préparation du vaccin un jour donné). La solution saline normale était aussi administrée par IVD comme placebo à un volume égal à celui du produit étudié.

4.9 Les critères d'inclusion

Pour participer à l'étude, les participantes doivent remplir les critères suivants :

- Donner son consentement libre et éclairé pour participer à l'étude.
- Etre une femme en âge de procréer ≥ 18 ans et ≤ 38 ans.
- Capable de fournir une preuve d'identité à la satisfaction du clinicien d'étude qui achève le processus d'inclusion.
- Etre en bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs.
- Consentant pour que ses échantillons de sang soient stockés pour des recherches futures.
- Disponible pendant toute la durée de l'étude.
- Disposée à utiliser une contraception fiable (définie comme suit : contraceptifs pharmacologiques ou dispositif intra-utérin ou implantable préexistant) de 21 jours avant le premier jour de l'étude à 28 jours après la dernière vaccination.
- Déclare être intéressée à devenir enceinte au cours des 1 à 2 prochaines années.

4.10 Les critères de non-inclusion

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

- Refus de participer à l'étude.
- Grossesse au moment de l'enrôlement ou avant vaccination 1, telle que déterminée par un test positif d'urine ou de gonadotrophine chorionique humaine sérique (β -hCG).
- Femme actuellement allaitante.

- Biologiquement incapable de devenir enceinte à la suite d'une stérilisation chirurgicale, une insuffisance ovarienne prématurée (définie comme l'absence de menstruations pendant ≥ 12 mois sans autre cause médicale).
- Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'investigateur, affecte la capacité de la participante à comprendre et à respecter le protocole de l'étude.
- Hémoglobine (Hgb), globules blancs, neutrophiles absolus et plaquettes en dehors des limites normales définies par le laboratoire. Le niveau sérique d'alanine transaminase (ALAT) ou de créatinine (CREAT) au-dessus de la limite normale supérieure.
- Infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Drépanocytose connue ou documentée selon les antécédents (Note : le trait drépanocytaire connu n'est pas exclusif).
- Électrocardiogramme (ECG) anormal cliniquement significatif tel qu'un QTc anormal.
- Preuves d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative par anamnèse, examen physique et/ou études de laboratoire, y compris une analyse urinaire.
- Antécédents de réception d'un produit de recherche au cours des 30 derniers jours.
- Participation ou participation prévue à un essai clinique avec un produit de recherche avant la fin de la visite de suivi 28 jours après la dernière vaccination ou participation prévue à une étude sur un vaccin expérimental jusqu'à la dernière visite de protocole requise.
- Problèmes médicaux, professionnels ou familiaux résultant de la consommation d'alcool ou de drogues illicites au cours des 12 derniers mois.
- Antécédents de réaction allergique grave (grade 2 ou plus ou à la discrétion de l'IP) ou d'anaphylaxie.
- Asthme grave (défini comme l'asthme qui est instable ou qui a nécessité des soins d'urgence, des soins urgents, une hospitalisation ou une intubation au cours des deux dernières années, ou qui a nécessité l'utilisation de corticostéroïdes oraux ou parentéraux à tout moment au cours des deux dernières années).
- Maladies auto-immunes préexistantes ou à médiation par des anticorps, y compris mais sans s'y limiter : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, syndrome de Sjögren ou thrombocytopénie auto-immune.
- Syndrome d'immunodéficience connu.
- Asplénie connue ou asplénie fonctionnelle.

- Utilisation de corticostéroïdes oraux ou intraveineux chroniques (≥ 14 jours) (sauf topiques ou nasaux) à des doses immunosuppressives (c.-à-d. prednisone ≥ 20 mg/jour) ou de médicaments immunosuppresseurs dans les 30 jours suivant la vaccination.
- Réception d'un vaccin vivant au cours des quatre dernières semaines ou d'un vaccin tué au cours des deux dernières semaines avant la vaccination no 1 et chaque jour de vaccination suivante.
- Réception d'immunoglobulines et/ou de produits sanguins au cours des six derniers mois.
- Avoir déjà reçu un vaccin antipaludique expérimental au cours des cinq dernières années.
- Allergies connues ou autres contre-indications à l'utilisation de l'artéméther/lumefantrine.
- Autre (s) condition (s) qui, de l'avis de l'investigateur, compromettrait la sécurité ou les droits d'une participante à l'essai, nuirait à l'évaluation des objectifs de l'étude ou rendrait le Volontaire incapable de respecter le protocole.

4.11 Procédure de l'étude

4.11.1 Consentement communautaire

Le consentement communautaire était sollicité auprès des autorités villageoises et d'autres membres de la communauté. La rencontre avait pour but d'expliquer le protocole et d'obtenir la permission communautaire. Une annonce générale était faite en utilisant la radio locale ou un canal de communication traditionnelle, invitant les membres du ménage et de la famille à la clinique pour en apprendre davantage sur l'étude.

4.11.2 Le dépistage

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

4.11.3 Enrôlement

Toutes les participantes qui ne présentaient pas de critères d'exclusion à l'éligibilité finale ont été enrôlées. L'enrôlement a lieu avec la collecte des échantillons de base de l'étude à Jour -14. Il consistait à faire par un clinicien un examen clinique complet de la participante puis à une prise au niveau du laboratoire par un biologiste. Une participante sera considérée comme enrôlée si :

- Elle répond aux critères d'éligibilité,
- Elle passe par le premier prélèvement de sang au jour de l'étude – 14
- Elle reçoit la première dose d'AL.

4.11.4 La vaccination

✓ Poste d'identification

Ce poste était composé d'un investigateur et d'un guide. Le travail consistait à identifier chaque volontaire par le guide au départ et aussi à travers le numéro de dépistage ainsi que la carte d'identification comportant une image de la participante puis à vérifier l'obtention du consentement éclairé. Après cette vérification de l'identité, la volontaire était dirigée, vers les postes cliniques au cours de l'étude.

✓ Poste clinique

Il était composé de médecins tenants chacun une salle de consultation médicale. L'examen clinique et l'examen physique complet ont été effectués. Les participantes étaient ensuite orientées vers la salle de prélèvement du laboratoire certifié CAP (Collège of American Pathologistes).

✓ Poste de prélèvement

Les prélèvements suivants étaient effectués avant la vaccination :

- Tests de grossesse du β -hCG sur le sérum et/ou l'urine. Un test positif avant la vaccination exclura la participante de l'essai
- Prélèvement d'environ 10 ml de sang pour la NFS et le nombre de plaquettes, le dosage de l'ALT, le dosage de la créatinémie.
- Tests de diagnostic rapide du paludisme (TDR) peuvent être utilisés à des fins de diagnostic clinique.
- Test à la bandelette pour la recherche de protéines et de sang dans les urines.

✓ Préparation et administration du vaccin :

Le Vaccin PfSPZ est cryoconservé en aliquotes de 20 microlitres dans des flacons de 0,5 ml et stockés dans l'azote liquide en phase vapeur (LNVP) au-dessous de -150°C . Les flacons sont emballés dans une boîte verrouillée et transportés de Sanaria, Inc. sur le site clinique de l'étude dans un expéditeur LNVP à sec. L'expéditeur LNVP à sec a un temps de conservation d'au moins 10 jours.

Le transfert, la réception et l'entretien du Vaccin PfSPZ à partir de son site de stockage sur le site de l'essai clinique étaient conformes aux procédures de transport et de matériels fournis par Sanaria, Inc.

Sur le site d'étude, l'expéditeur de LNVP était surveillé en permanence par un enregistreur de données ainsi que la température selon le SOP de Sanaria, Inc.

La réception des produits était documentée sur un formulaire de suivi par le personnel de l'étude formé selon le SOP de Sanaria.

L'équipe des pharmaciens composé de quatre membres, formés par Sanaria était chargé de décongeler par immersion partielle des flacons pendant 30 secondes dans un bain d'eau de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ avant utilisation.

Pour la préparation du diluant, le diluant utilisé était la solution saline tamponnée de phosphate (PBS) et contenant de l'albumine de sérum humain (HSA).

Ils étaient ensuite chargés de vérifier le numéro de screening du participant en vérifiant la liste de randomisation correspondant à ce numéro puis préparer le vaccin destiné au participant avec toutes les conditions requises, remplir le dossier des participants et passer la seringue étiquetée et le cahier d'observation aux vaccinateurs, dans une autre salle séparée par la première par une fenêtre coulissante. Le vaccin PfSPZ était injecté par l'aiguille et la seringue dans une veine périphérique par des vaccinateurs qualifiés de l'équipe clinique.

✓ **Salle d'observation et de réanimation clinique poste-vaccinale**

Après la vaccination le participant était observé par un anesthésiste réanimateur, un médecin et un interne en médecine pendant 30 minutes dans une pièce séparée pour l'évaluation des réactions locales et générales notamment la température orale, le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire.

La salle était équipée d'un lit d'hospitalisation, d'une bonbonne d'oxygène, un lot de matériels et produits de réanimation.

Une ambulance était présente 24h avant le début de la vaccination et 24h après la vaccination.

Cette ambulance était réservée pour le transport immédiat en cas de réaction allergique grave vers un centre spécialisé.

4.11.5 Les critères de report de la vaccination

- Si l'un des EI suivants survient au moment de l'injection prévue (vaccination avec le vaccin PfSPZ ou une solution saline normale), le volontaire peut être vacciné à une date ultérieure dans la fenêtre de visite autorisée, tel que spécifié dans le protocole (volontaire retiré par le jugement de l'investigateur)
- Une température buccale $>37,5^{\circ}\text{C}$ au moment de l'injection justifiera le report de l'injection jusqu'à ce que la fièvre disparaisse (dans une fenêtre définie par le protocole)

- Toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, constitue une menace pour la personne si elle est vaccinée ou qui peut compliquer l'interprétation de l'innocuité du vaccin après la vaccination.

Ces personnes étaient suivies à la clinique jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou que la période de vaccination soit passée. Aucune autre injection ne sera effectuée si la volontaire ne récupère pas (température $\leq 37.5^{\circ}\text{C}$ et/ou absence de symptômes) ou si elle développe une condition chronique jugée dangereuse pour des injections futures.

4.11.6 Les contre - indications à la vaccination

Les critères suivants doivent être vérifiés avant chaque injection et sont des contre-indications à d'autres injections pour la série primaire :

- Réaction d'hypersensibilité après administration du produit à l'étude (vaccin PfSPZ ou placebo)
- Urine ou sérum positif β -hCG test avant l'injection chez la femme

Les volontaires seront encouragés à rester dans l'étude pour l'évaluation de l'innocuité et l'analyse continue de l'efficacité (frottis sanguins).

Pour les femmes qui deviennent enceintes au cours de l'étude, la vaccination sera reportée en ce moment, mais les femmes et leur nouveau-né seront suivis.

✓ Conditionnement et envoi des échantillons

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

- Respect du délai entre le prélèvement et la réception pour les tubes
- Respect du délai entre le prélèvement et le transport
- Volume du prélèvement suffisant les normes du protocole de l'étude

4.12 Evaluation et suivi de la tolérance

4.12.1 Définitions des termes

Evènements Indésirables

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

Réaction Indésirable (RI): Un événement indésirable qui est causé par un agent expérimental (médicament ou produit biologique).

Réaction Indésirable Suspectée (RIS) : Un événement indésirable pour lequel il existe une possibilité raisonnable que l'agent expérimental a provoqué la réaction indésirable. « Possibilité raisonnable » signifie qu'il existe des preuves pour suggérer un lien de causalité entre le médicament et l'événement indésirable. Une réaction indésirable suspectée implique un moindre degré de certitude quant à la causalité de réaction indésirable qui implique un degré élevé de certitude.

Événement Indésirable Grave (EIG) : Un événement indésirable grave (EIG) est défini comme un EI qui entraîne l'un ou l'autre des résultats suivants :

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

Événement Indésirable Inattendu (EII) : Un EII est imprévu s'il ne figure pas dans la Brochure de l'investigateur ou la notice (pour les produits commercialisés) ou ne figure pas à la spécificité ou la gravité qui a été observée.

4.12.2 Suivi de la tolérance

La collecte des événements indésirables était faite lors des visites programmées par l'étude (30 mn post vaccination, 7 jours ou 14 jours après chaque vaccination ou toutes les deux semaines pendant le suivi) et des visites imprévues quand le volontaire présentait des symptômes pendant une année.

✓ Evaluation de la tolérance dans les 30min

Consistait à :

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

- ✓ Evaluation de la tolérance dans les 7 jours après chaque vaccination
 - Une revue des symptômes avec le participant
 - Un interrogatoire et un examen physique (incluant le site d'injection) et l'évaluation de toute plainte aiguë.
 - Prise des signes vitaux (tension artérielle, température, et fréquence cardiaque).
 - Report des EIs et les traitements concomitants si applicables.
 - Prélèvement de sang effectuée au laboratoire
- ✓ Evaluation de la tolérance 14 jours après la vaccination ou toutes les 2 semaines lors du suivi
 - Un examen clinique et une évaluation de toute plainte physique.
 - Prise des signes vitaux (tension artérielle, température, et fréquence cardiaque)
 - Report des EIs non sollicités, EIGs, UPs, et NOCIs et les médicaments si applicables.
 - Prélèvement de sang au laboratoire

Un investigateur clinique était disponible à tout moment en cas de ces visites imprévues.

Les données de ces événements indésirables étaient recueillies sur des formulaires de report de cas (CRF) puis transmises dans une base de données électronique appelée iDataFax.

4.12.3 Sécurité

A chaque contact avec la volontaire, l'information relative aux événements indésirables a été évaluée par interrogatoire, examen physique ou suite au prélèvement de laboratoires, documentée immédiatement dans un document source, enregistrée sur le Formulaire du Rapport de Cas d'Événements Indésirables (FRC/EI) ou dans la base des données électroniques et rapportée au Sponsor de l'étude, au comité d'éthique si l'événement est sérieux et, Au FDA (Sponsor IND, IRB, FDA).

Les évaluations cliniques et biologiques suivantes étaient réalisées dans les 14 jours après la vaccination (voir Tableau 1 ci-dessous). Les valeurs de référence également sont consignées dans les tableaux de l'annexe.

Tableau I : Résumé des évaluations cliniques et laboratoires

Evaluation Clinique et laboratoire	J1	J3	J7	J14	J393
Revue des symptômes avec le participant	X	X	X	X	Voir le tableau dans l'annexe ci-dessous
Interrogatoire et examen physique incluant le site d'injection	X	X	X	X	
Prise des signes vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, température)	X	X	X	X	
Report des EI et les médicaments concomitants	X	X	X	X	
Prélèvement de sécurité (NFS, CREAT, ALAT,	X	X			
Goutte épaisse et QPCR pour le paludisme	X		X	X	
Test de grossesse sur sérum et/ou sur urine	X				

4.12.4 La sévérité des évènements indésirables

L'évaluation de la gravité de la réactogénicité locale ou systémique, des évènements indésirables non sollicités, était faite selon des normes de grade de toxicité et de sévérité préétablies par le protocole (voir tableau 2).

Tableau II : Classification du niveau de sévérité des évènements indésirables

Gravité	Définition
Grade 1 (légère)	Aucune interférence avec l'activité, peut requérir l'utilisation d'une dose d'un médicament en vente libre.
Grade 2 (Modérée)	Requiert l'utilisation répétée d'analgésique non-narcotique > 24 heures ou des interférences avec l'activité
Grade 3 (Sévère)	Activités de la vie quotidienne limitées à <50% de la valeur initiale, de l'évaluation médicale / du traitement requis
Grade 4 (Mortel)	Limitation extrême dans l'activité, une assistance significative requise; une intervention médicale immédiate ou un traitement nécessaire pour empêcher le décès.
Grade 5	Décès

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

✓ **Définitivement Liée**

Relation temporelle raisonnable existe, suit un modèle de réponse connue, une preuve claire pour suggérer un lien de causalité, il n'existe pas une autre alternative étiologique.

✓ **Probablement Liée**

Relation temporelle raisonnable existe entre la survenue de l'EI et l'administration du produit, suit un modèle de réponse présumé, pas de preuve d'une autre cause plus probable.

✓ **Peut être Liée**

Relation temporelle raisonnable existe entre la survenue de l'EI et l'administration du produit peu de preuves pour une autre cause plus probable.

✓ **Relation peu probable**

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

✓ **Non Liée**

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

4.13 Critères de jugement

La tolérance sera évaluée par liste de lignes et tableaux au niveau individuel et sera examiné à la lumière des taux de base dans la population ciblée définies dans un registre en cours sur le site de l'étude. Les autres tendances préoccupantes seront examinées au besoin ou à la demande du PI, du MIS, du sponsor IND et / ou du DSMB. Des comparaisons de groupe, entre chaque groupe de vaccin et le groupe de contrôle, peuvent être effectuées en termes de proportion d'EI et de SAE adoptant la règle d'intention de traiter (ITT).

4.14 Collecte, Traitement et analyse des données

Les données étaient recueillies sur des formulaires de report de cas (FREC) puis transmis dans une base de données électronique appelée iDataFax puis exportées sur un document Excel. Les informations étaient recueillies directement auprès des participants lors des visites de l'étude. Nous avons fait une analyse descriptive pour comparer les fréquences des effets indésirables par groupe de traitement en utilisant le logiciel Stata12. L'âge en année des participantes a été estimé en moyenne avec son écart type selon le groupe de traitement. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, le test de comparaison de proportion du KHI-2 avec un seuil de décision de 0.05 a été utilisé et le test exact de FISCHER.

4.15 Considération éthique

L'étude a été approuvée par les comités d'éthiques de la FMPOS N°2019/52/CE/FMPOS et du NIAID/NIH N°19-I-N113. La participation à l'étude était volontaire et, chaque participante avait la possibilité de retirer son consentement à tout moment durant la conduite de l'étude. La confidentialité des données a été maintenue conformément aux exigences réglementaires. Seul le personnel autorisé avait accès aux données de l'étude et, il n'y avait qu'un numéro d'étude sur le dossier médical de chaque participant.

Les volontaires n'étaient pas identifiables dans des rapports publics. Toutes les informations étaient maintenues confidentielles dans les limites prévues par les lois fédérales, étatiques et locales. Tous les échantillons de laboratoire, les formulaires d'évaluation, les rapports, et autres informations qui quittaient le site sont identifiables uniquement par un numéro codé pour préserver la confidentialité sur l'identité des volontaires. Toutes les informations sont gardées dans des armoires fermées à clé et toutes les données dans l'ordinateur ainsi que les programmes de mise en réseau ont été faits avec uniquement des numéros codés. Les volontaires ont reçu une compensation en nature (comme le riz et/ou du mil) ou l'équivalent en espèces, en plusieurs versements pour compenser le temps nécessaire pour venir à la clinique de l'étude pour les visites liées au protocole. Le Comité d'éthique du Mali recommande de compenser le volontaire d'étude pour le temps perdu pour les procédures d'étude.

5 RESULTATS

Le dépistage a porté sur 407 participantes. Parmi elles, 300 ayant répondu aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisées dans les différents bras de l'étude. Notamment, 100 dans le groupe de vaccin PfSPZ à $9,0 \times 10^5$, 100 dans le groupe 1.8×10^6 et 100 dans le groupe de la solution saline normale (cf., figure 3).

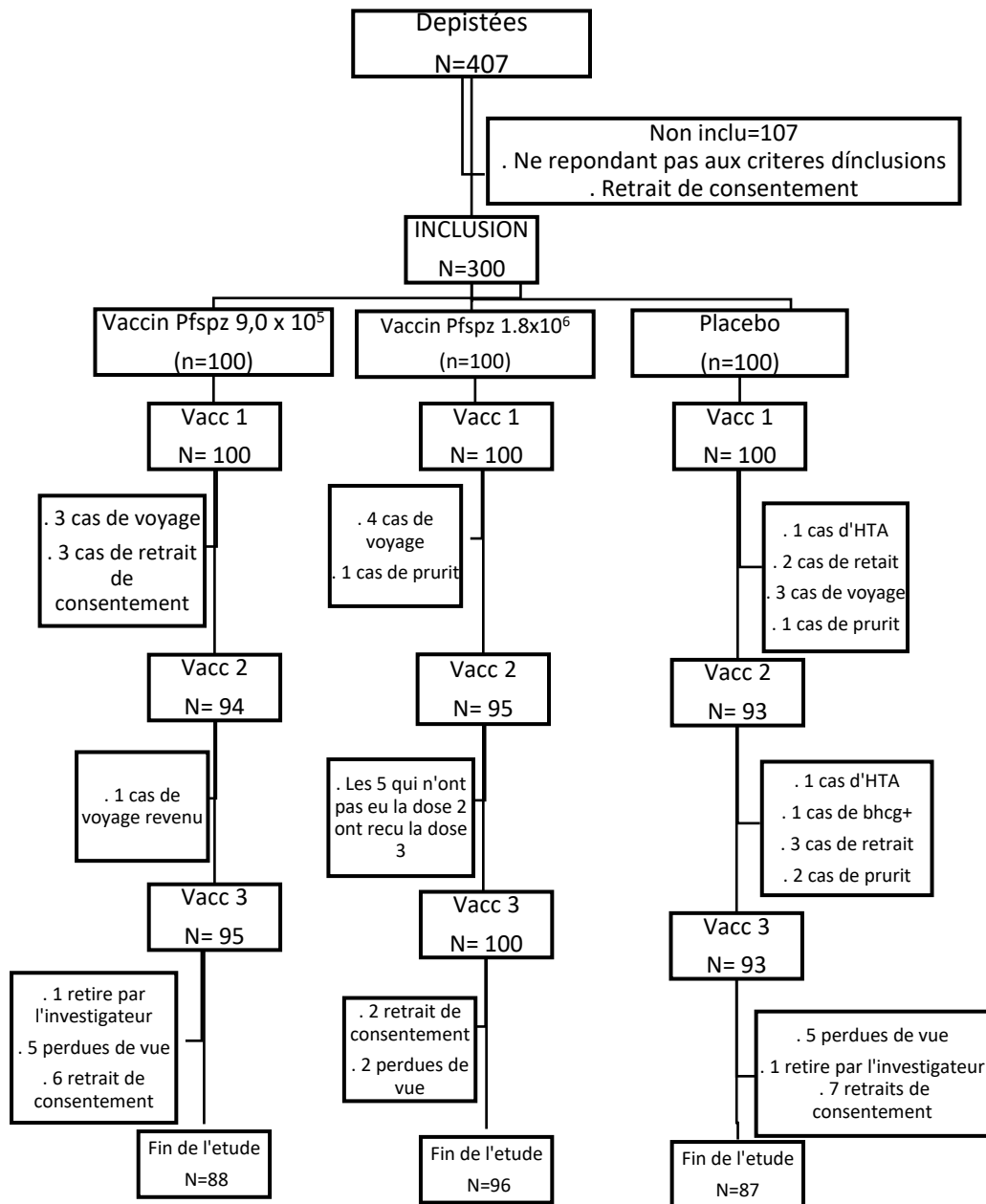


Figure 4 : Diagramme de flux

Source : FMPOS N°2019/52/CE/FMPOS et du NIAID/NIH N°19-I-N113

5.1 Caractéristiques socio- démographiques des participantes de l'étude

Tableau III : Répartition des participantes en fonction de l'âge et de l'ethnie

Age	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=100)	PfSPZ 1.8 x10⁶ (n=100)	Placebo (n=100)	Total (n=300)	P-value
Âge (Moyenne ± Ecart-type) en année	26,94±5,77	27,37±5,48	25,95±5,27	27,02±5,64	0,13
Ethnie					
Ethnie Bambara n (%)	72(72%)	76(76%)	74(74%)	74(74%)	0,81
Autres Ethnies n (%)	28(28%)	24(24%)	26(26%)	26(26%)	-
Total	100(100%)	100(100%)	100(100%)	300(100%)	-

*Autres= Malinké, Peulh, Sarakolé, Soninké, Bozo, Sonrhäi

L'âge moyen dans l'étude était de 27±écart-type ans. Environ trois quarts (74%) des participantes étaient de l'ethnie Bambara. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les trois groupes quant à la distribution par âge (p=0,13) ou par ethnie (p =0,81).

5.2 La Tolérance

L'analyse des évènements indésirables a été faite sur les participantes ayant reçu au moins une dose des produits de l'étude. Le groupe de 9,0x10⁵ a reçu 289 doses de vaccin PfSPZ (n=289). Le groupe de 1.8x10⁶ a reçu 295 doses de vaccin PfSPZ (n=295). Le groupe de la solution saline a reçu 286 doses de placebo (n=286).

5.2.1 Les évènements indésirables survenus dans les 30 mn après les vaccinations

Tableau IV : Fréquence des évènements indésirables locaux survenus dans les 30mn d'observation après chaque vaccination et repartis selon les bras de traitement.

EI	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Douleur au site d'injection	7(2,42%)	6(2,03%)	8(2,79%)	0,80	0,60
Prurit au site d'injection	0(0%)	0(0%)	1(0,35%)	0,50	0,49
Cedème au site d'injection	0(0%)	0(0%)	1(0,35%)	0,50	0,49

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

La douleur du site d'injection était l'évènement indésirable le plus rapporté dans les trois bras ($9,0 \times 10^5$, $1,8 \times 10^6$, solution saline), avec respectivement 2,42%, 2,03 % et 2,79 %. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe d'intervention qui a reçu la dose de $9,0 \times 10^5$ et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline dans les 30 mn après les trois vaccinations ($p = 0,80$). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de $1,8 \times 10^6$ compare au groupe contrôle ($p = 0,60$).

Tableau V : Fréquence des évènements indésirables systémiques survenus dans les 30mn d'observation après chaque vaccination repartis selon les bras d'intervention et Placebo

EI systémiques	PfSPZ $9,0 \times 10^5$ (n=289)	PfSPZ $1,8 \times 10^6$ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Céphalée	9(3,11%)	11(3,72%)	15(5,24%)	0,23	0,22
Myalgie	0(0%)	2(0,67%)	0(0%)	1,00	1,50
Diarrhée	1(0,35%)	0(0%)	0(0%)	1,00	1,00
Douleur abdominale	1(0,35%)	0(0%)	0(0%)	1,00	1,00
Fatigue	0(0%)	0(0%)	1(0,35%)	0,50	0,49
Arthralgie	0(0%)	1(0,34%)	1(0,35%)	0,50	1,00
Nausée	0(0%)	0(0%)	1(0,35%)	0,50	0,49
Urticaire	0(0%)	0(0%)	1(0,35%)	0,50	0,49
Frisson	0(0%)	1(0,34%)	0(0%)	1,00	1,00

*P1= PfSPZ $9,0 \times 10^5$ compare au placebo

**P2= PfSPZ $1,8 \times 10^6$ compare au placebo

Au niveau systémique, les cas de céphalées étaient les plus fréquentes dans les trois bras ($9,0 \times 10^5$, $1,8 \times 10^6$, solution saline), avec respectivement 3,11%, 3,72 % et 5,24 %. Toutefois il n'avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe d'intervention qui a reçu la dose de 9×10^5 et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline dans les 30 mn après les trois vaccinations ($p = 0,23$). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de $1,8 \times 10^6$ compare au groupe contrôle ($p = 0,22$).

5.2.2 Les évènements indésirables survenus dans les 7 jours après les vaccinations

Tableau VI : Répartition des évènements indésirables cliniques et biologiques survenus de J1 à J7 après les vaccinations par bras d'intervention dans les 3 bras

EI	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	Total	P1*	P2**
Cliniques	114(33,93%)	105(31,25%)	117(34,82%)	336(100,00%)	0,32	0,20
Biologiques	20(31,25%)	27(42,19%)	17(26,56%)	64(100,00%)	0,73	0,16
Total	134(33,5%)	132(33,00%)	134(33,5%)	400(100,00%)	0,93	0,62

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Au total, nous avons enregistré 400 évènements indésirables cliniques et biologiques au cours des 7 jours suivant les vaccinations. Les EI cliniques survenus dans le groupe placebo étaient plus importants soit 34,82% comparativement aux groupes de vaccin 9,0x10⁵ et 1.8x10⁶ avec respectivement 33,9% et 31,2%. Cependant cette différence n'était pas significative (P1=0,32 ; P2=0,20). Au niveau des anomalies biologiques, le groupe placebo comptait moins de cas soit 26,5% par rapport aux groupes de vaccin 9,0x10⁵ soit 31,2% et 1.8x10⁶ soit 42,1%. Cette différence n'était pas significative (P1=0,73 ; P2=2=0,16).

Tableau VII : Répartition par bras de traitement des événements indésirables cliniques les plus représentés de J1 à J7 repartis par bras d'intervention dans les 3 bras.

EI cliniques	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Autres***	36(12,41%)	34(11,53%)	43(15,03%)	0,40	0,22
Céphalée	37(12,80%)	31(10,51%)	36(12,59%)	1,00	0,82
Rhinobronchite	5(1,72%)	13(4,41%)	9(3,15%)	0,29	0,52
Douleur du site d'injection	8(2,76%)	6(2,03%)	9(3,15%)	0,81	0,44
Tachycardie	8(2,76%)	4(1,35%)	2(0,70%)	0,11	0,29
Infection vaginale	4(1,38%)	5(1,36%)	5(1,75%)	0,75	1,00
Infection dermatologique	3(1,03%)	4(1,35%)	5(1,75%)	0,50	0,75
Gastroentérite	6(2,07%)	5(1,36%)	1(0,35%)	0,12	0,22
Gastrite	3(1,03%)	2(0,68%)	4(1,40%)	0,72	0,44
Vomissement	4(1,38%)	1(0,34%)	3(1,05%)	1,00	0,37

***Autres : Douleur abdominale, Arthralgie, Asthénie, Lombalgie, Bradycardie, Frisson, Conjonctivite, Dysménorrhée, Otite, Furoncle, Gingivite, Myalgie, Hypertension, Hypotension, Brûlure au site d'injection, Paludisme, Ménorragie, Nausée, Douleur pelvienne, Fièvre, Salmonellose, Amygdalite, Erythème au site d'injection, Œdème au site d'injection, Prurit au site d'injection.

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Parmi ces EI cliniques survenus dans les 07 jours, les céphalées étaient les plus retrouvées dans les trois bras (9,0x10⁵, 1.8x10⁶, Solution saline), avec respectivement 12,80%, 10,51%, 12,59%. Nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative entre le groupe d'intervention qui a reçu la dose de 9 x10⁵ et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline de J1 à J7 après les trois vaccinations (p = 1,00). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de 1,8 x10⁶ compare au groupe contrôle (p =0,82).

Tableau VIII : Répartition des évènements indésirables biologiques de J1 à J7 repartis par bras d'intervention dans les 3 bras .

EI	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Leucopénie	6(2,07%)	9(3,05%)	9(3,15%)	0,45	1,00
Neutropénie	7(2,41%)	7(2,37%)	5(1,75%)	0,72	0,77
Anémie	2(0,69%)	4(1,35%)	1(0,35%)	1,00	0,62
Augmentation du taux d'Alanine transférase	0(0,00%)	3(1,02%)	1(0,35%)	0,50	0,62
Augmentation du taux de Créatinémie	3(1,03%)	1(0,34%)	0(0,00%)	0,25	1,00
Leucocytose	1(0,34%)	2(0,68%)	1(0,35%)	1,00	1,00
Thrombocytopénie	1(0,34%)	1(0,34%)	0(0,00%)	1,00	1,00

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Sur l'ensemble des anomalies biologiques enregistrées dans les 7 jours après les vaccinations, la leucopénie était l'évènement indésirable plus reporté suivie de la neutropénie. Les proportions des anomalies étaient comparativement similaires dans le groupe d'intervention qui a reçu la dose de 9 x10⁵ et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline dans les 7 jours après les trois vaccinations (p = 0,45). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de 1,8 x10⁶ compare au groupe contrôle (p =1,00).

5.2.3 Les évènements indésirables survenus pendant le suivi

Tableau IX : Fréquence des évènements indésirables cliniques et biologiques enregistré pendant le suivi dans les 3 bras

EI	PfSPZ 9,0x10⁵	PfSPZ 1.8x10⁶	Placebo	Total	P-value
Cliniques	561(31,17%)	627(34,83%)	612(34,00%)	1800(100,00%)	0,14
Biologiques	37(3,27%)	39(3,45%)	37(3,27%)	113(100,00%)	0,97
Total	598(68,17)	666(38,28)	649(37,27)	1913(100,00%)	0,14

Dans l'ensemble, nous avons enregistré 1913 EI au cours du suivi dont 1800 étaient des anomalies cliniques. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les bras d'intervention (P=0,14). Il en est de même pour les anomalies biologiques (p= 0,97).

Tableau X : Fréquence des évènements indésirables cliniques pendant le suivi dans les 3 bras

EI cliniques	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Autres***	108(37,24%)	134(45,42%)	123(43,01%)	0,17	0,26
Rhinobronchite	81(27,93%)	109(36,95%)	100(34,96%)	0,09	0,67
Céphalée	98(33,79%)	98(33,22%)	83(29,02%)	0,21	0,28
Paludisme	61(21,03%)	70(23,73%)	89(31,12%)	0,01	0,05
Gastrite	32(11,03%)	23(7,80%)	35(12,24%)	0,70	0,10
Infection vaginale	39(13,45%)	54(18,30%)	56(19,58%)	0,06	0,75
Asthénie	29(10,00%)	34(11,52%)	19(6,64%)	0,17	0,04
Douleur abdominale	15(5,17%)	12(4,07%)	18(6,29%)	0,59	0,26
Gastroentérite	25(8,62%)	26(8,81%)	14(4,89%)	0,10	0,07
Lombalgie	17(5,86%)	12(4,07%)	14(4,89%)	0,71	0,69
Salmonellose	15(5,17%)	11(3,73%)	18(6,29%)	0,60	0,18
Tachycardie	17(5,86%)	14(4,74%)	11(3,85%)	0,33	0,68
Affections dermatologiques	11(3,79%)	12(4,07%)	16(5,59%)	0,33	0,44
Vomissement	13(4,48%)	18(6,10%)	16(5,59%)	0,57	0,86

***Autres=Avortement spontanée, Ulcère aphteux, Bradycardie, Complication sur grossesse, Conjonctivite, Cystite, Furoncle, Hypertension, Hypotension, Erythème au site d'injection, Brulure au site d'injection, Douleur au site d'injection, Nausée, Douleur pelvienne, Fièvre, Amygdalite.

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Parmi les EI retrouvés pendant le suivi, les plus courants dans les trois bras (9,0x10⁵, 1.8x10⁶, Solution saline) était la rhinobronchite suivis des céphalées . Nous n'avons pas observé de différence significative entre le groupe d'intervention qui a reçu la dose de 9 x10⁵ et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline au cour du suivi après les trois vaccinations (p1 =0,09 ; p1=0,21). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de 1,8 x10⁶ compare au groupe contrôle (p2= 0,67 ; p2=0,28). Par ailleurs, le paludisme était plus fréquent dans le bras

control par rapport aux bras d'intervention. Cette différence était significative ($p_1=0,01$; $p_2=0,05$).

Tableau XI : Fréquence des évènements indésirables biologiques pendant le suivi dans les bras

EI biologiques	PfSPZ 9,0x10⁵ (n=289)	PfSPZ 1.8x10⁶ (n=295)	Placebo (n=286)	P1*	P2**
Leucopénie	11(3,79%)	12(4,07%)	15(5,24%)	0,43	0,56
Neutropénie	7(2,41%)	8(2,71%)	7(2,45%)	1,00	1,00
Anémie	2(0,69%)	4(1,35%)	4(1,40%)	0,45	1,00
Augmentation du taux d'Alanine transférase	0(0,00%)	3(1,02%)	2(0,70%)	0,25	1,00
Augmentation du taux de Créatinémie	4(1,38%)	1(0,34%)	0(0,00%)	0,12	1,00
Leucocytose	6(2,07%)	7(2,37%)	4(1,40%)	0,75	0,55
Trombocytopenie	2(0,69%)	3(1,02%)	1(0,35%)	1,00	0,62

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Globalement, les anomalies biologiques survenues pendant le suivi étaient relativement moins importantes. La leucopénie était la plus fréquente dans les trois bras d'intervention. Nous n'avons pas observé de différence significative entre le groupe d'intervention qui a reçu la dose de 9×10^5 et le groupe contrôle qui a reçu la solution saline au cours du suivi après les trois vaccinations ($p = 0,43$). Il en était de même pour le groupe qui a reçu la dose de $1,8 \times 10^6$ compare au groupe contrôle ($p = 0,56$).

Tableau XII : Fréquence des évènements indésirables cliniques enregistrés par bras en fonction des grades de sévérité

Grades des EI cliniques	PfSPZ 9,0x10⁵ n (%)	PfSPZ 1.8x10⁶ n (%)	Placebo n(%)	Total	P1*	P2**
Grade 1(Leger)	542(31,26%)	605(34,89%)	587(33,85%)	1734(100,00%)	0,11	0,86
Grade 2(Modéré)	15(27,78%)	21(38,89%)	18(33,34%)	54(100,00%)	0,72	0,62
Grade 3(Sévère)	4(36,36%)	1(9,09%)	6(54,55%)	11(100,00%)	0,55	0,07

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

La plupart des EI cliniques étaient légers (grade1) dans les trois bras ($9,0 \times 10^5$, $1,8 \times 10^6$, Solution saline), avec respectivement avec 31,26%, 34,89% et 33,85% ; 11 cas étaient de grade 3 (sévère). Aucun lien n'a été établi entre ces EI sévères et les produits de l'essai. L'HTA de grade 3 est survenu dans les jours après la vaccination mais appartenait au bras 3, Il n'y avait pas de différence entre les bras.

Tableau XIII: Fréquence des évènements indésirables biologiques enregistrés par bras en fonction des grades de sévérité

Grades des EI biologiques	PfSPZ $9,0 \times 10^5$	PfSPZ $1,8 \times 10^6$	Placebo	Total	P1*	P2**
Grade 1(Léger)	29(30,52%)	33(34,74%)	33(34,74%)	95(100,00%)	0,65	1,00
Grade 2(Modéré)	7(43,75%)	5(31,25%)	4(25,00%)	16(100,00%)	0,54	0,646
Grade 3(Sévère)	1(50,00%)	1(50,00%)	0(0,00%)	2(100,00%)	1,00	1,00

*P1= PfSPZ $9,0 \times 10^5$ compare au placebo

**P2= PfSPZ $1,8 \times 10^6$ compare au placebo

Les EI de grade 1(légers) étaient majoritairement représentés dans les trois bras ($9,0 \times 10^5$, $1,8 \times 10^6$, Solution saline), avec respectivement avec 30,52%, 34,745 et 34,74. Nous avons observé également 2 cas de grade 3(sévère) qui ont été classées sans lien avec les produits de l'étude et ont été résolus au cours du suivi.

Tableau XIV : Fréquence des évènements indésirables par bras en fonction du lien de causalité avec les produits de l'étude.

EI	PfSPZ $9,0 \times 10^5$	PfSPZ $1,8 \times 10^6$	Placebo	Total	P-value
Pas lie	480(26,66%)	566(31,44%)	540(30%)	1586(88,11%)	-
Lie	81(37,85%)	61(28,50%)	72(33,64%)	214(11,89%)	0,157
Total	561(31,2%)	627(34,83%)	612(34%)	1800(100,00%)	-

Parmi les EI enregistrés au cours de cet essai, 88,11% ont été évalués comme non liés aux produits de l'étude contre 11,8% jugés liés. Il n'y avait pas de différence significative entre les bras par rapport aux liens de causalité.

Tableau XV : Evènements indésirables graves survenus au cours de l'étude

EI	PfSPZ 9,0x10 ⁵	PfSPZ 1.8x10 ⁶	Placebo	Total	P1*	P2**
Avortement spontanée	6	8	5	19	1,00	0,58
Pre-eclampsie	0	1	0	1	1,00	1,00
Grossesse extra utérine	1	0	2	3	1,00	1,00
Total	7	9	7	23	1,00	0,79

*P1= PfSPZ 9,0x10⁵ compare au placebo

**P2= PfSPZ 1.8x10⁶ compare au placebo

Au total, nous avons enregistré 23 EI graves. Ces EI étaient liés aux complications de grossesse. La plupart de ces EI étaient des avortements, soit 79,16%. Ces derniers étaient survenus au premier trimestre de la grossesse. Aucun de ces cas graves n'a engagé le pronostic vital des participantes et ont été résolus sans complications obstétricales. Il n'y a pas de différence significative entre les bras.

6 COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS

Ce travail consistait à évaluer la tolérance de deux doses de vaccin à base de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* (Vaccin PfSPZ), un essai clinique de phase 2 en double aveugle, randomisé et contrôlé par un placebo. Les vaccins et le placebo ont été administrés par injection intraveineuse directe (IVD) aux volontaires âgés de 18 à 38 ans à Ouélessébougou au Mali, une zone de transmission endémique du paludisme d'intensité saisonnière.

L'étude a duré 16 mois et a enrôlé 324 participantes dont 300 ont reçu la première vaccination. Les participantes ayant raté une ou deux doses ont continué à être suivies dans l'étude sauf les 15 cas de retrait de consentement.

La moyenne d'âge de notre cohorte était de 23 ans. La population d'étude était constituée de sexe féminin conformément aux critères d'inclusions de l'étude.

Dans l'ensemble, l'étude a enregistré 1800 évènements indésirables dont 400 sont survenus entre le premier et le septième jour. Parmi ces évènements indésirables, 336 étaient cliniques contre 64 anomalies biologiques de laboratoires. Ils étaient dominés par les céphalées (35,9%), la rhinobronchite (9, 28%), la douleur au site d'injection (7, 94%), la tachycardie (4, 81%). Ce résultat était inférieur à celui obtenu par Sissoko et ses collaborateurs en 2014, où ils ont trouvé (87,8%) d'EI cliniques [25], mais reste supérieur à celui retrouvé par l'équipe de l'institut Ikafara en Tanzanie avec (42%) d'EI cliniques [22] et à celui retrouvé à Ouélessébougou, Mali en 2018 avec (76,3%) [26]

La fréquence des EI était similaire dans le bras ayant reçu le placebo (34,82%) en comparaison avec les deux bras ayant reçu le vaccin (bras 1= $9,0 \times 10^5$ et bras 2= $1,8 \times 10^6$) avec respectivement (33,93%) et (31,25%). Dans la presque totalité des cas, ces EI étaient de grade Léger et modéré. Un résultat similaire à celui retrouvé en Tanzanie en 2016. [24]

Au total 64 cas d'anomalies de laboratoires ont été observés dans les 07 jours après les vaccinations. L'anomalie de laboratoire la plus fréquente était la leucopénie dont 24 cas, suivi respectivement de 19 cas de neutropénie et de 7 cas d'anémie. Ils étaient classés à majorité comme probablement et possiblement liés au vaccin. Un résultat supérieur à ceux retrouvés dans l'étude menée en Tanzanie où la diminution du taux de neutrophile était la plus fréquente avec 13 cas [22] et au Mali en 2014 qui a retrouvé 3 cas d'augmentation du taux d'alanine transférase [25].

Dans le bras placebo, un évènement indésirable de grade 3 était survenu dans les 7 jours. C'était un cas d'HTA de grade 3 survenu chez une participante dans les 30 min après sa première vaccination

sans signe clinique apparent. Une consultation cardiaque faite était revenue normale avec un bilan biologique sans particularité. Il a été instruit le retrait de sa contraception qui pourrait expliquer ses chiffres tensionnels. Peu de temps après l'évènement s'est résolu après le retrait de celle-ci. La participante a été suivie pour la tolérance et n'a plus reçu les autres doses du vaccin.

Concernant la sévérité et de la relation de causalité, la majorité des évènements indésirables survenus au cours de l'étude étaient légers (grade 1) dont 88.11% ont été jugés non liés au produit de l'étude. Ces taux élevés d'évènements indésirables légers et de leur liaison avec les produits d'investigation témoignent de la bonne tolérance de ces produits, une tendance largement soutenue par les études menées au Mali en 2014 [25], et 2018[26], et en Tanzanie [24].

Nous avons enregistré au total treize (13) évènements indésirables de grade 3 repartis entre les 3 bras d'intervention au cours du suivi. Ces grades 3 étaient plus fréquents dans le bras ayant reçu le placebo. Ils s'agissaient de 3 cas de paludisme clinique, 4 cas de rhinobronchite, 1 cas de salmonellose, 1 cas d'hypertension artérielle, 1 cas de mastite, 1 cas de gastroentérite, et 2 cas d'augmentation du nombre de globules blancs. Ces EIs ont été temporaires et tous se sont résolus au cours du suivi. Les études menées au Mali par Sissoko et ses collaborateurs [8] et en Tanzanie [23] ont rapporté des résultats inférieurs avec respectivement 9 et 0 cas de grade 3. Cette différence pourrait s'expliquer par des tailles d'échantillon plus petites dans ces études.

Les cas de paludisme et de rhinobronchite élevés de grade 3 s'expliquent par le fait que la sévérité était gradée en fonction du signe ou du symptôme le plus gradé.

Tous les évènements de grade 3 n'avaient aucune relation de causalité avec les produits de l'étude.

Contrairement à l'étude menée au Mali a Ouélessébougou en 2018 qui n'avait enregistré aucun EIG [25], nous avons observé 26 cas d'EIG dont 19 étaient des avortements spontanés du premier trimestre survenu chez les femmes qui sont tombé enceinte après le délai pour la contraception. Tous ces EI graves n'étaient pas liés au produit de l'étude, mais étaient des complications liées aux grossesses. Un résultat comparable à celui du registre des grossesses à Ouélessébougou.

Notre observation diffère de toutes les études antérieures car tous nos évènements indésirables sérieux ont été classés comme non liés au produit de l'étude.

7 CONCLUSION

Notre travail a évalué la tolérance du vaccin PfSPZ administré à la dose de $9,0 \times 10^5$ et $1,8 \times 10^6$ chez les femmes en âge de procréer de 18 à 38 ans. Aucune différence significative entre le bras placebo et les bras ayant reçu le vaccin PfSPZ n'a été observée, quant à la survenue des événements indésirables. Le vaccin PfSPZ de Sanaria Inc. administré en IVD chez les femmes en âge de procréer de 18 à 38 ans à Ouélessébougou a été bien toléré.

8 RECOMMANDATIONS

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

Aux Chercheurs

- Poursuivre les études de phase III du vaccin PfSPZ chez les femmes en âge de procréer avec une large population dans les zones de forte transmission du paludisme
- Focaliser les essais futurs sur la phase I du vaccin PfSPZ chez les femmes enceintes afin de mieux tester la tolérance.

Aux autorités administratives

- Faciliter l'obtention des ressources financières et matérielles, provenant des organismes de financement impliqué dans le domaine de la recherche contre le paludisme.
- S'impliquer davantage dans les recherches expérimentales sur le paludisme

Aux autorités coutumières et religieuses

- Continuer à faciliter l'adhésion de la population aux essais cliniques dans la communauté.
- Continuer à exiger la prise en compte des principes éthiques qui régissent les essais de vaccin.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization: world malaria report 2021. Geneve;2021
2. PNL (Programme nationale de lutte contre le paludisme. Rapport sur le paludisme 2020,2020.
3. DNS (direction nationale de la santé). Annuaire statistique du système local d'information (SLIS) 2013. Mali ; 2018
4. Fried M, Duffy PE. Malaria during Pregnancy, Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jun 1;7(6) 10.1101
5. INSTAT, CPS/SS-DS-PF . EDSM-V, enquête démographique et de santé du mali (EDSM-V) 2018.
6. Mahamar A, Andemel N, Swihart B, Sidibe Y, Gaoussou S, Barry A et al. Malaria Infection Is Common and Associated With Perinatal Mortality and Preterm Delivery Despite Widespread Use of Chemoprevention in Mali : An Observational Study 2010 to 2014. Ppublish SO - Clin Infect Dis. 2021 Oct 20;73(8): 1355-61
7. Andemel N, Gaoussou S, Barry A, Issiaka D, Mahamar A, Traore M et al. Adverse pregnancy outcomes among women presenting at antenatal clinics in Ouelessebouougou, Mali. Epublish SO - Reprod Health. 2020 Mar 17;17(1):39.
8. Sissoko MS, Healy SA, Katile A, Omaswa F, Zaidi I, Gabriel EE, et al. Safety and efficacy of PfSPZ Vaccine against Plasmodium falciparum via direct venous inoculation in healthy malaria-exposed adults in Mali: a randomised, double-blind phase 1 trial. Lancet Infect Dis. mai 2017;17(5):498-509
9. White, N.J. Plasmodium knowlesi : the fifth human malaria parasite. ClinInfectDis. 2008; 46:172-3
10. Cent. hosp. Régional, spécialiste Hôpitaux, CIV, H D, M H. Paludisme congenital. Médecine tropicale. 1992; 52 (2):175-8
11. Darie H, Haba M. Congenital malaria. Ppublish. Med Trop (Mars). 1992 Apr-Jun;52(2):175-8.
12. Rich SM, Leendertz FH, Xu G, Lebreton M, Djoko CF, Aminake MN, Takang EE, et al. (2009). "The origin of malignant malaria". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (35):14902-907
13. Perlmann P, Troye-Blomberg M (2000). "Malaria blood-stage infection and its control by the immune system". *Folia biologica* 46 (6): 210–8. PMID 11140853.

14. Tandina F, Doumbo O, Yaro AS, Traore SF, Parola P, Robert V. Mosquitoes (Diptera: Culicidae) and mosquito-borne diseases in Mali, West Africa. *EpubliSO - Parasit Vectors*. 2018 Aug 13;11(1):467
15. Yamauchi LM, Coppi A, Snounou G, Sinnis P. Plasmodium sporozoites trickle out of the injection site. *Cell Microbiol*. May 2007;9(5):1215-22.
16. Mota MM, Pradel G, Vanderberg JP, Hafalla JC, Frevert U, Nussenzweig RS, et al. Migration of Plasmodium sporozoites through cells before infection. *Science*. 5 Jan 2001; 291(5501):141-4
17. Tavares J, Formaglio P, Thiberge S, Mordelet E, Van Rooijen N, Medvinsky A, et al. Role of host cell traversal by the malaria sporozoite during liver infection. *J Exp Med*. 6 May 2013; 210(5):905-15
18. Murray CJL, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 4 Feb 2012; 379 (9814):413-31
19. Bakken L, Iversen PO. The impact of malaria during pregnancy on low birth weight in East-Africa: a topical review. *Malar J*. 2021 Aug 24;20(1):348.
20. World Health Organization: world malaria report 2011,2011
21. Lynch M, Korenromp E, Eisele T, Newby H, Steketee R, Kachur SP . R. New global estimates of malaria deaths. *Lancet* . 2012 Aug 11;380(9841):559.
22. Abdulla S, Olotu A, Urbano V, Hamad A, Eka M, Chemba M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Assessment of Safety, Tolerability, and Immunogenicity of PfSPZ Vaccine for Malaria in Healthy Equatoguinean Men. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jan;98(1):308-318.
23. Jongo SA, Shekalaghe SA, Church LWP, Ruben AJ, Schindler T, Zenklusen I, et al. Safety, Immunogenicity, and Protective Efficacy against Controlled Human Malaria Infection of Plasmodium falciparum Sporozoite Vaccine in Tanzanian Adults. *Am J Trop Med Hyg*. août 2018;99(2):338-49.
24. Jongo SA , Preston CW , Mtoro AT, Chakravarty S, Ruben AJ et al. Safety and Differential Antibody and T-Cell Responses to the Plasmodium falciparum Sporozoite Malaria Vaccine, PfSPZ Vaccine, by Age in Tanzanian Adults, Adolescents, Children, and Infants. *Am j trop med hyg* 2019 jun;100(6):1433-44
25. Maguiraga O.S. Tolerance de la primo vaccination avec le candidat vaccin a base de sporozoites de plasmodium falciparum NF54 attenuées par irradiation (vaccin PFSPZ) chez des adultes ages de 18 a 35 ans a Ouelessebouougou,Mali. Thèse de médecine Bamako 2021 .

26. Barry A, Issiaka D, Traore T, Mahamar A, Diarra B et al (2018). Optimal mode for delivery of seasonal malaria chemoprevention in Ouelessebougou, Mali: A cluster randomized trial. PLoS One. 2018 Mar 5;13(3):e0193296

10 ANNEXES

Annexe I : Grade de toxicité des événements indésirables systémiques

Événements indésirables systémiques ¹	Legère (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sevère (Grade 3)	Potentiellement mortelle (Grade 4)
Fébrile	Aucune interférence avec l'activité	Certaines interférences avec l'activité nécessitant d'intervention médicale ou l'utilisation de 1-2 doses d'antipyrétiques	Prévient l'activité quotidienne ou l'utilisation de > 2 doses d'antipyrétiques en 24 heures	Visite ER ou hospitalisation
Frissons / Rigeurs	Aucune interférence avec l'activité ou 1 - 2 épisodes / 24 heures	Une certaine interférence avec l'activité ou > 2 épisodes / 24 heures	Empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation pour choc hypotenseur
Sueurs	Aucune interférence avec l'activité	Certaines interférences avec l'activité nécessitant d'intervention médicale	Empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Diarrhée	2 - 3 selles molles ou <400 g / 24 heures	4 - 5 selles ou 400 - 800 gms / 24 heures	6 selles liquides ou plus ou > 800gms / 24 heures ou nécessite une hydratation IV en ambulatoire	Visite ER ou hospitalisation
Maux de tete	Aucune interférence	Utilisation répétée de analgésiques non	Important; toute utilisation de	Visite ER ou hospitalisation

TOLERANCE DU VACCIN A **PLASMODIUM FALCIPARUM NF54 SPOROZOITES ATTENUÉ PAR LA RADIATION (VACCIN PFSPZ)** CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER A OUELESSEBOUGOU, MALI

	avec l'activité	narcotiques> 24 heures ou une certaine interférence avec l'activité	analgésiques narcotiques ou empêche l'activité quotidienne	
Fatigue / Malaise	Aucune interférence avec l'activité	Certaines interférences avec l'activité ne nécessitant pas d'intervention médicale	Empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Mal au dos	Aucune interférence avec l'activité	Une certaine interférence avec l'activité;l'utilisation de 1-2 doses de médicament	Empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Événements indésirables systémiques ¹	Legère (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sevère (Grade 3)	Potentiellement mortelle (Grade 4)
Douleur thoracique (non musculo-squelettique)	Douleur thoracique transitoire (<24 heures) ou intermittente sans ou avec une interférence minimale	Douleur thoracique persistante entraînant une interférence plus que minime avec les activités habituelles	Douleur thoracique persistante entraînant l'incapacité d'effectuer des activités habituelles secondaires à une douleur thoracique	Visite ER ou hospitalisation
Myalgie	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée de analgésiques non narcotiques> 24 heures ou une	Toute utilisation de analgésiques narcotiques ou empêche l'activité	Visite ER ou hospitalisation

TOLERANCE DU VACCIN A **PLASMODIUM FALCIPARUM NF54 SPOROZOITES ATTENUÉ PAR LA RADIATION (VACCIN PFSPZ)** CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER A OUELESSEBOUGOU, MALI

		certaine interférence avec l'activité	quotidienne	
Arthralgie	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée de analgésiques non narcotiques > 24 heures ou une certaine interférence avec l'activité	Toute utilisation de analgésiques narcotiques ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Nausées Vomissements	Aucune interférence avec l'activité ou 1 - 2 épisodes / 24 heures	Une certaine interférence avec l'activité ou > 2 épisodes / 24 heures	Prévient l'activité quotidienne, nécessite une hydratation IV ambulatoire	Visite ER ou hospitalisation pour choc hypotenseur
Douleur abdominale	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée de analgésiques non narcotiques > 24 heures ou une certaine interférence avec l'activité	Toute utilisation de analgésiques narcotiques ou empêche l'activité quotidienne	Visite ER ou hospitalisation
Evénements indésirables systémiques ¹	Legère (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sevère (Grade 3)	Potentiellement mortelle (Grade 4)
Urticaire / Rash	Aucune interférence avec l'activité	Exiger une PO ou un traitement topique > 24 heures ou des médicaments IV ou des stéroïdes pendant ≤ 24 Heures	Exiger des médicaments IV ou des stéroïdes pendant > 24 heures	Visite ER ou hospitalisation
Œdème	Aucune	Certaines	Empêche l'activité	Visite ER ou

TOLERANCE DU VACCIN A **PLASMODIUM FALCIPARUM NF54 SPOROZOITES ATTENUE PAR LA RADIATION (VACCIN PFSPZ)** CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER A OUELESSEBOUGOU, MALI

	interférence avec l'activité	interférences avec l'activité ne nécessitant pas d'intervention médicale	quotidienne	hospitalisation
Prurit	Aucune interférence avec l'activité	Exiger une PO ou un traitement topique > 24 heures ou des médicaments IV ou des stéroïdes pendant ≤ 24 heures	Exiger des médicaments IV ou des stéroïdes pendant > 24 heures	Visite ER ou hospitalisation

Annexe II: Grade de Toxicité des signes vitaux

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

Annexe III: Grade de toxicité de la réactogénicité locale

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

Annexe IV: Grade de Toxicité des éléments de laboratoires

Hémoglobine (Homme) - gm/dL	9.5 – 10.3	8.0 – 9.4	6.5 – 7.9	< 6.5 et / ou nécessitant une transfusion
Hémoglobine (Femme) gm/dL	8.0 – 9.0	7.0 – 7.9	6.0 – 6.9	< 6 et / ou nécessitant une transfusion
GB Augmentation – $10^3/\mu\text{L}$	11.5– 15.0	15.1 – 20.0	20.1 – 25.0	> 25.0
GB Diminution - $10^3/\mu\text{L}$	2.5 – 3.3	1.5 – 2.4	1.0 – 1.4	< 1.0 avec de la fièvre
Granulocyte ou Neutrophile Diminution - $10^3/\mu\text{L}$	0.8 – 1.0	0.5 – 0.7	< 0.5	< 0.5 avec de la fièvre
Plaquettes Diminution – $10^3/\mu\text{L}$	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Creatinine (Homme) $\mu\text{mol/L}$	124.00 – 150.99	151.00 – 176.99	177.00-221.00	> 221.00 et nécessite une dialyse
Creatinine (Femme) $\mu\text{mol/L}$	107.00 – 132.99	133.00 – 159.99	160.00–215.99	> 216.00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique –ALT U/L	75.0 – 150.9	151.0 – 300.9	301.0 – 600.0	> 600.0

Annexe V: Normes de références des valeurs hématologiques

Hématologie¹	Valeurs de référence
Hémoglobine (Femme) - g/dL	9.1 – 13.8
Hémoglobine (Homme) - g/dL	10.8 – 15.8
GB – $10^3/\mu\text{L}$	3.6 – 9.0
Nombre absolu de granulocytes ou de neutrophiles - $10^3/\mu\text{L}$	1.3 – 4.4
Nombre absolu de lymphocytes - $10^3/\mu\text{L}$	1.3 – 4.4
Nombre des plaquettes (Femme)- $10^3/\mu\text{L}$	144 – 413
Nombre des plaquettes (Homme)- $10^3/\mu\text{L}$	114 – 335

Fiche signalétique

Nom : N 'DIAYE

Année de soutenance : Juillet 2022

Prénom : OULEMATOU

Directeur de thèse : Pr Alassane Dicko

Email : ouleyndiaye0@gmail.com

Nationalité : Malienne

TITRE : Tolérance du vaccin a *plasmodium falciparum* NF54 sporozoites atténue par la radiation (vaccin PfSPZ) chez les femmes en âge de procréer a Ouéléssébougou, MALI.

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

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

RESUME

Nous avons mené une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo pour évaluer la tolérance du candidat vaccin de sporozoïtes de *Plasmodium falciparum* appelé (vaccin PfSPZ) chez 300 participantes, adultes de 18 à 38 ans à Ouéléssébougou, entre Juin 2019 et Septembre 2020. Les volontaires éligibles devaient être négatifs au HIV et au test beta HCG (test de grossesse pour les femmes), avoir un taux de ALAT, CREAT dans la limite normale. Trois séries de vaccination ont été effectuées de façon échelonnée suivant le calendrier et le groupe d'intervention. Les participantes étaient suivies cliniquement et/ou biologiquement 7 jours après chaque vaccination puis une ou deux fois par mois et cela jusqu'à 6 mois après la dernière vaccination.

Les vaccinations ont été globalement bien tolérées, aucun évènement indésirable grave engageant le pronostic vital n'a été enregistré au cours de l'étude.

La plupart des évènements indésirables survenus dans les 07 jours après les vaccinations étaient légers de grade 1.

La réactogénicité locale survenue dans les 7 jours étaient des douleurs du site d'injection.

Les évènements indésirables systémiques les plus retrouvés dans les 07 jours étaient des céphalées. Tous ont été temporaires et résolus au cours du suivi.

Les anomalies des paramètres biologiques ont été étroitement surveillées avant chaque vaccination et les jours 3 et 7 suivant chaque vaccination. Il n'y a eu que 64 cas d'anomalies

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

Dans l'ensemble des évènements indésirables survenus, la majorité a été classé légers (grade 1) et 88,11% de ces évènements n'avaient aucun lien de causalité avec le vaccin PfSPZ. Seulement 11,89% étaient jugé lié au vaccin et au placebo de l'étude.

Conclusion : le vaccin PfSPZ était facile à administrer par IVD et était sûre et bien toléré à Ouélessébougou au Mali.

Mots clés : *P. falciparum*, trophozoïtes, tolérance, fréquence, Mali

First name: OULEMATOU

Last name: N'DIAYE

Graduation year: July 2021

Thesis supervisor: Pr Alassane Dicko

Email: ouleyndiaye0@gmail.com

Nationality: Malian

Title: Tolerance of plasmodium falciparum NF54 sporozoite vaccine attenuated by radiation (PfSPZ vaccine) in women of childbearing age in Ouélessébougou, MALI.

Field of interest: Public health, epidemiology, parasitology

Deposit local : Library of 'Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Abstract

We conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the tolerance of the Plasmodium falciparum sporozoite vaccine candidate called (PfSPZ vaccine) in 300 female participants, adults aged 18 to 38 in Ouélessébougou, between June 2019 and September 2020 .Eligible volunteers should be negative for HIV and the beta HCG test (pregnancy test for women), have an ALT,CREAT level within the normal limit .Three series of vaccinations were carried out in a staggered manner according to the intervention group. The participants were followed clinically and/or biologically 7 days after each vaccination then once or twice a month and this until 6 months after the last vaccination.

Vaccinations were generally well tolerated, no serious life-threatening adverse events were recorded during the study.

Most adverse events occurring within 07 days after vaccinations were mild grade 1.

The local reactogenicity occurring within 7 days was pain at the injection site.

The most common systemic adverse events found within 07 days were headaches. All were temporary and resolved during follow-up.

Laboratory abnormalities were closely monitored before each vaccination and on days 3 and 7 following each vaccination. There were only 64 cases of laboratory abnormalities. We did not note a significant difference in laboratory abnormalities between those who received the PfSPZ vaccine and those who received the placebo.

In all the adverse events that occurred, the majority were classified as mild (grade 1) and 88.11% of these events had no causal link with the PfSPZ vaccine. Only 11.89% were judged to be related to the study vaccine and placebo.

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

Key words: *P. falciparum*, trophozoïtes, tolerance, frequency, Mali

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

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

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

JE LE JURE !