

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple – Un But – Une Foi**



**U.S.T.T-B**

**FACULTE DE PHARMACIE**



**ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018**

**N°.....**

**THESE**

**TITRE**

**Problématique de la gestion et de l'administration des candidats vaccins  
antipaludiques dans les sites d'essai clinique au Mali**

**Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2018  
Devant la Faculté de Pharmacie**

**Par : M. Balla DIARRA**

**Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en pharmacie  
(Diplôme d'Etat).**

**JURY:**

**Président: Pr Mahamadou A. THERA**

**Membres: Dr Issaka SAGARA**

**Dr Mahamadou Soumana SISSOKO**

**Codirecteur: Dr Amadou NIANGALY**

**Directeur de thèse: Pr Amagana DOLO**

Louange à **ALLAH**, Seigneur de l'univers.

Que la paix et la bénédiction d'**ALLAH** soient sur le sceau des prophètes, Mohamed, sa famille, ses compagnons et tous ceux qui le suivront jusqu'au jour du jugement dernier.

Je dédie ce travail:

**A mon père, Moussa DIARRA**

Avec ta patience dans le travail et ton esprit de sacrifice pour le bien être des autres tu restes un exemple pour nous. Qu'**ALLAH** le tout **Puissant** t'accorde sa miséricorde et te mette au nombre des honorés du paradis. Ameen.

**A ma mère, Nana TANGARA**

Tu as subi pour nous peine sur peine, et tu nous as soutenu avec grand amour et sans cesse. Qu'**ALLAH** le tout **Clément** t'accorde sa miséricorde et te mette au nombre des honorés du paradis.

**A mon oncle : Dr. Zanké DIARRA**

Tes conseils m'ont guidé à suivre le chemin dont l'aboutissement heureux est le travail ci-présent. Qu'**ALLAH** le **Tout puissant** vous récompense en bien.

**A mes frères DIARRA : Seydou, Madou, Sékou, Modibo, Mamary, et Brema.**

Vous m'aviez assisté et accepté de vous sacrifier pour ma formation, je vous en suis chaleureusement reconnaissant. Qu'**ALLAH** le **Tout puissant** vous récompense en bien.

**A ma Marraine Magne DIARRA et mon Parrain et Nakounté DIAKITE**

L'affection et le soutien que vous m'avez donné resteront toujours dans mon cœur.

Nous prions **ALLAH** le Tout Clément de vous pardonner et vous mettre avec les honorés du paradis.

## **REMERCIEMENTS**

A tous les Professeurs responsables de cours à la Faculté de pharmacie, pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont donné.

A mes maîtres: Feu Pr Ogobara K DOUMBO, Pr Amagana DOLO, Pr Mahamadou Aly THERA, Pr. Bourema KOURIBA, Pr Alassane DICKO, Dr Issaka SAGARA, Dr Mahamadou SISSOKO, Dr Kassoum KAYENTAO, Dr Charles ARAMA.

A mon défunt Maitre Dr. Modibo Dao nous ne saurions jamais vous remercier assez pour votre soutien et votre engagement, nous avons commencé ce travail ensemble mais Allah vous a rappelé à Lui avant son terme. Nous prions pour qu'Allah vous pardonne et vous fasse rentrer dans son paradis éternelle et bénit votre postérité.

Au Dr Drissa COULIBALY sans votre soutien et votre engagement ce travail n'aurait pu être réalisé, les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre reconnaissance, nous vous disons un grand merci.

Au Dr Amadou NIANGALY nous ne saurions jamais vous remercier assez de votre soutien et votre engagement. Recevez ici l'expression de toute notre reconnaissance, soyez rassurés de notre fidèle attachement.

Au Dr Zanké DIARRA pour votre soutien et votre affection, je vous remercie pour tout le sacrifice que vous et votre famille avez consentit pour ma formation.

Aux Docteurs Daniel BOUARE, Moussa SAMAKE pour le rôle que vous avez joué dans ma formation je ne saurais jamais vous remercié assez, recevez l'expression de mes sincères reconnaissances.

Aux docteurs: Agnès GUINDO, Youssouf Tolo, pour votre soutien, et votre sympathie. Ce travail est le vôtre. Je vous en suis sincèrement reconnaissant.

Aux coordinateurs clinique des sites d'essais : Dr Drissa COULIBALY, Dr. Abdoulaye KATILE, Dr. Mahamadoun Hamady ASSADOU, Dr. Mamady KONE, pour la qualité de votre collaboration et votre soutien. je vous suis éternellement reconnaissant.

Aux docteurs: Amatigue Baba ZEGUIME, Cheick Oumar GUINDO, Nana CISSE, Fanta KOITA, Kalifa DIARRA, Karim BENGALY, Mohamed MAIGA, Seydou GORO, pour la réussite de ce travail. Retrouvez ici notre profonde gratitude. Ce travail est le vôtre.

A mes cadets: Hinda DOUCOURE, Modibo TRAORE, Adam WATARA, Sidi Mohamed NIAMBELE, Barace COULIBALY.

A tous les camarades de la 5ème année pharmacie de l'année universitaire 2015-2016 de la Faculté de Pharmacie de l'université des Sciences de Techniques et des Technologies de Bamako, Mali.

**Aux gestionnaires et comptables:**

Mr Sékouba MARIKO, Mr Issa COULIBALY et Sékou DOUMBO.

A toute l'équipe de l'unité de gestion des données du DEAP.

A tout le personnel du MRTC/DEAP.

A tous les chauffeurs du MRTC / DEAP

A nos partenaires : DMID, WRAIR, NIH, NIAID, GSkBio.

A nos guides locaux et tous les membres de l'équipe BMP de Bandiagara, Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.

A tout le personnel du centre de santé de référence de Bandiagara, et des centres de recherche de Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.

A tous les volontaires qui ont bien voulu prendre part aux essais.

Aux autorités, notabilités et à toute la population de la ville de Bandiagara des villages de Bancoumana et de Donéguébougou et zone périurbaine de Sotuba.

A ma mamans Nana TANGARA et sa petite sœur Bah TRAORE je manque de mots pour vous faire le témoignage de toutes mes reconnaissances puisse ALLAH le tout puissant vous faire miséricorde comme vous m'avez élevé tout petit.

A Mon Papa Moussa, merci cher père pour la protection et le soutien que vous m'avez donné puisse Allah le tout clément vous faire miséricorde comme vous m'avez élevé tout petit. Chers parents soyez rassurés de mon assistance et de mon affection tant que je vivrais.

A mes oncles : Abdoulaye Diarra, Daouda Diarra, Bakary Diarra, Issa DIARRA

A ma marraine et mon parrain Feu Magne DIARRA et Feu Nakounté DIAKITE je vous remercie pour toute l'affection et le soutien que vous m'avez donné, nous prions pour qu'Allah le tout miséricordieux vous pardonne et vous accepte dans son paradis.

Aux familles DIARRA de Dioni, Tamani et Bamako, et à tous mes cousins pour tous les efforts consentis. Recevez ici l'expression de toute ma reconnaissance, soyez rassurés de mon profond attachement.

A mes frères Seydou, Madou, Sekou, Modibo, Mamary, Brema je vous remercie tous pour votre affection et vos soutiens indéfectibles.

A ma sœur cadette Oumou pour ton affection

A Barou KEITA, sa femme Awa DIALLO et toute leur famille pour leur sympathie, je n'oublierais jamais le soutien et le réconfort que vous m'avez donné lors des moments difficiles puisse Allah le tout généreux vous récompensez en bien.

A ma fiancée Kadidia Mah DEMBELE pour l'accompagnement et le soutien.

A mes amis : Talata THINTA, Yaya TEMBELY, Laye SANGARE, Djeneba DIALLO, Malado BOKOUM, Sally Diallo Bourema CISSE, Diakalia TRAORE, Ousmane YOSSI, Sidiki PEROU, Salif YIRAMPO, Mahamane TANGARA, Amadou DJIENGUE, Je vous en suis profondément reconnaissant et soyez rassurés de mon Attachement.

A toutes et à tous qui de près ou de loin m'ont soutenu, les mots me manquent pour vous exprimer toute ma joie, ma reconnaissance et tout mon respect.

Je vous dis un grand merci.

**A notre Maître et Président du jury :**

**Professeur Mahamadou Ali THERA**

- ❖ Professeur Titulaire de Parasitologie-Mycologie, DEAP/FMOS,
- ❖ Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project),
- ❖ Chef, de l'Unité de Développement Clinique du Vaccin Antipaludique (MVDU).

Permettez-nous de vous remercier cher maître de la confiance que vous nous avez faite en nous acceptant dans votre équipe.

Veillez agréer le témoignage de notre sincère et profonde gratitude.

**A notre maître et juge :**

**Docteur Issaka SAGARA**

- ❖ Enseignant-chercheur en biostatistique/recherche clinique,
- ❖ Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS-FAPH,
- ❖ Chef de l'unité biostatistique et data management au MRTC/DEAP/FMOS de Bamako

Cher maître, c'est un grand honneur pour nous de travailler avec vous.

Permettez-nous de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre profond respect.

**A notre maître et juge:**

**Docteur Mahamadou Soumana SISSOKO**

- ❖ Chargé de recherche à la (FMOS) et à la Faculté de Pharmacie (FAPH).
- ❖ Médecin chercheur au MRTC/DEAP/FMOS/FAPH,

Cher Maître, c'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury, Permettez-nous de vous exprimer notre reconnaissance et notre profond respect.



**A notre Maitre et directeur de thèse**

**Professeur Amagana DOLO**

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

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

**A notre Maître et co-directeur**

**Docteur Amadou NIANGALY**

- ❖ Assistant en Parasitologie-Mycologie à la FAPH
- ❖ Pharmacien chercheur au MRTC/DEAP

Cher maître, c'est un grand plaisir pour nous de travailler avec vous.

Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

## Liste des figures:

<b>Fig. 1:</b> Antigènes candidats vaccins antipaludiques selon le stade du cycle biologique du Plasmodium.....	23
<b>Fig. 2:</b> Photo d'un Dry Shipper.....	32
<b>Fig. 3:</b> Carte du Mali avec les sites d'étude Bandiagara, Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.....	34
<b>Fig. 4:</b> Fréquence des essais cliniques selon leurs Phases. ....	38
<b>Fig. 5:</b> Fréquence des candidats vaccins selon leur voie d'administration. ....	41
<b>Fig. 6:</b> Fréquence des essais cliniques selon la catégorie d'âge des volontaires. ....	41
<b>Fig. 7:</b> Fréquence des déviations de protocole selon leurs lieux de survenu. ....	43

## Liste des tableaux:

<b>Tableau I:</b> Fréquence des essais cliniques selon les sites. ....	38
<b>Tableau II:</b> Fréquence des candidats vaccins utilisés lors des essais cliniques. ....	39
<b>Tableau III:</b> Fréquence des adjuvants selon leur utilisation dans les essais cliniques.....	40
<b>Tableau IV:</b> Fréquence des vaccins comparateurs selon leur utilisation dans les essais cliniques. ....	40
<b>Tableau V:</b> Fréquence des essais cliniques selon le dispositif utilisé pour l'importation des candidats vaccins.....	42
<b>Tableau VI:</b> Fréquence des essais cliniques selon le dispositif utilisé pour le transport des candidats vaccins Bamako-Sites-Bamako.....	42
<b>Tableau VII:</b> Fréquence des déviations de protocole selon leurs types.....	44
<b>Tableau VIII:</b> Fréquence des déviations de protocole selon leurs causes. ....	44
<b>Tableau IX:</b> Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées au cours de l'importation selon l'année.....	45
<b>Tableau X:</b> Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées pendant la conservation à Bamako selon l'année. ....	45
<b>Tableau XI:</b> Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées sur le site d'étude selon l'année. ....	46
<b>Tableau XII:</b> Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées selon les lieux de survenu. ....	46
<b>Tableau XIII:</b> Perte en candidats vaccins survenu lors des essais cliniques. ....	47
<b>Tableau XIV:</b> Fréquence de détérioration des candidats vaccins selon les dispositifs de transport utilisés pendant l'importation.....	47
<b>Tableau XV:</b> Fréquence des déviations selon le dispositif de transport Bamako-Sites-Bamako.....	48
<b>Tableau XVI:</b> Points forts enregistrés au cours des monitorages ....	49
<b>Tableau XVII:</b> Points faibles enregistrés au cours des monitorages. ....	50

## Liste des abréviations:

21 CFR 211: *Part 211 - Code of Federal Regulations Title 21*

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

ADN: Acide Désoxyribonucléique

AMA1: *Apical Membrane Antigen 1*

AS01E: Adjuvant System 1 de GlaxoSmithklineBiological

AS02A: Adjuvant System 2 de GlaxoSmithklineBiological

ASC : Agents de Santé Communautaire

BCG: Bacille de Calmette-Guérin

BMP: *Bandiagara Malaria Project*

BPF: Bonnes Pratiques de Fabrication

CPG: Cytosine-Phosphate-Guanine

CPS: Chimio-prévention du Paludisme Saisonnier

CTA : Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine

DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires

*E. Coli : Escherichia coli*

EcoTherm™ R11: conteneur de 11 litres

EDTA: Ethylène Diamine Tetraacetate Acid.

EPA: *Pseudomonas aeruginosa* ExoProtein A

FDA: Food and Drug Administration

FMP1: *Falciparum Malaria Protein 1*

*H. influenzae: Haemophilus influenzae*

HBsAG: Antigène de Surface du virus de l'hépatite B

HSA: *Human Serum Albumin*

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineuse

J: Jour

KDa : KiloDalton

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

MRTC: *Malaria Research and Training Center*

MSP1: *Merozoite Surface Proteine 1*

MSP3: *Merozoite Surface Proteine 3*

NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O : Dihydrogenphosphate dihydraté

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PBS: *Phosphate Buffered Saline*

PfSPZ: *Plasmodium falciparum* sporozoites

PID : Pulvérisation Intra Domiciliaire

SP: Sulfadoxine/ Pyriméthamine

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SSI: Staten Serum Institute

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

USA: *United States of America*

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

WRAIR: *Walter Reed Army Institute of Research*

## **Table des matières :**

1	INTRODUCTION:	16
2	OBJECTIFS	18
2.1	Objectif général	18
2.2	Objectifs spécifiques :	18
3	GENERALITES	19
3.1	Les vaccins :	19
3.2	Les différents types de vaccin :	19
3.3	Adjuvants :	20
3.4	Essai clinique en recherche biomédicale	20
3.5	Vaccination antipaludique	21
3.6	Les vaccins antipaludiques :	22
3.6.1	Les vaccins pré-érythrocytaires:	23
3.7	Les candidats vaccins antipaludiques testés au Mali par le MRTC de 2003 à 2017	25
3.8	Dispositifs de transport des vaccins au cours des différents essais	31
3.9	Systèmes d'enregistrement de température utilisés	33
4	METHODOLOGIE	34
4.1	Lieux d'étude :	34
4.2	Type d'étude :	36
4.3	Période de l'étude :	36
4.4	Population d'étude :	36
4.5	Critères d'inclusion :	36
4.6	Collecte des données :	36
4.7	Saisie et analyse des données.	37
5	RESULTATS	38
5.1	Caractères généraux des essais cliniques	38
5.2	Caractéristiques des déviations de protocole enregistrées :	43
5.3	Conséquences des déviations de protocole :	45

5.4	Etude descriptive des déviations : .....	47
5.5	Synthèse des rapports de monitoring .....	49
6	DISCUSSIONS .....	52
7	CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS .....	54
7.1	Conclusion.....	54
7.2	Recommandations .....	54
8	BIBLIOGRAPHIE .....	57

## **1 INTRODUCTION:**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante, causé par le développement et la multiplication d'abord dans le foie puis dans les globules rouges d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis à l'Homme par la piqûre infectante des moustiques femelles du genre *Anopheles* (1).

En 2016, le paludisme était la première endémie parasitaire mondiale. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime qu'environ 216 Millions de cas de paludisme sont survenus dans le monde. La région Afrique de l'OMS supporte une part très importante de ce fléau avec 90 % des cas d'accès palustre et 91% des cas de décès (2).

Au Mali, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique. Selon Les statistiques sanitaires ainsi que les rapports fournis par les agents de santé communautaire (ASC) en 2017, le paludisme a constitué 32% des motifs de consultation dans la population générale(3). Environ 2.097.797 cas cliniques ont été enregistrés dans les structures de santé (3). Toutefois, ces données ne représentent que la partie submergée de l'iceberg.

Les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes, les populations déplacées qui constituent la frange la plus vulnérable payent le plus lourd tribut face à cette maladie (3).

Le paludisme contribue au cycle de la pauvreté. La maladie se concentre dans les populations vulnérables et celles qui ont peu d'accès aux services de santé. Cette parasitose est responsable de conséquences cognitives de l'anémie chronique et des impacts négatifs sur l'éducation en raison des journées d'absence scolaire (4).

Les stratégies de lutte antipaludique actuelles au Mali sont basées sur les interventions efficaces en matière de prise en charge et de prévention de la maladie. La prise en charge des accès de paludisme non compliqués est assurée avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

La prévention utilise les « Moustiquaires Imprégnées d'insecticide Longue Durée d'Action » (MILD), la pulvérisation intra domiciliaire (PID), le traitement préventif intermittent du paludisme au cours de la grossesse (TPIp) à l'aide de la sulfadoxine/ pyriméthamine (SP), la chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) chez les enfants de 3 à 59 mois (5).

Ces mesures ont apporté un recul de la morbidité et de la mortalité due au paludisme (5). Cependant la maladie persiste en raison de l'émergence et la propagation des phénomènes de résistance par des parasites aux antimalariques d'une part, et les vecteurs aux insecticides d'autre part.



Pour le contrôle voir l'élimination du paludisme, les vaccins antipaludiques constituent un outil majeur qui devrait venir compléter l'arsenal des stratégies actuelles et palier aux limites des outils disponibles (4). La mise au point d'un vaccin antipaludique efficace se heurte non seulement à la complexité du parasite par son polymorphisme et de sa variation antigénique, mais aussi à la complexité des interactions entre le parasite et le système immunitaire de l'hôte (6). De même, le développement clinique des candidats vaccins contre le paludisme nécessite des ressources humaines qualifiées, des structures et des équipements adéquats. Une chaîne de froid appropriée indispensable pour le stockage et la gestion des produits de l'étude constitue un défi majeur, particulièrement sur les sites d'essai clinique en zones d'endémie. A cela s'ajoute les conditions de transport, de la préparation et de l'administration des vaccins en répondant strictement aux normes requises.

Au Mali, entre 2003 et 2017, le Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme (MRTC) de l'Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) en collaboration avec ses partenaires a mené le développement clinique de plus d'une quinzaine de candidats vaccins antipaludiques dans différentes zones de transmission du paludisme, notamment, la ville de Bandiagara, les villages de Bancoumana et Donéguébougou et la zone périurbaine de Sotuba.

Au cours de ces différents essais, certaines difficultés inattendues liées à la conservation, à la gestion et à la préparation des produits d'étude ont été enregistrées sur les sites. Nous avons effectué cette étude dans le but d'identifier les problèmes majeurs et de proposer des solutions visant à améliorer la gestion des vaccins d'essais cliniques dans le futur.

## **2 OBJECTIFS**

### **2.1 Objectif général**

Etudier les problèmes liés à la gestion des candidats vaccins antipaludiques testés par le *MRTC* de 2003 à 2017 au Mali

### **2.2 Objectifs spécifiques :**

- ❖ Déterminer la fréquence des déviations de protocole ;
- ❖ Déterminer les fréquences de la détérioration des candidats vaccins antipaludiques survenue au cours du transport, pendant la conservation à Bamako et sur les sites d'étude ;
- ❖ Déterminer la fréquence des erreurs enregistrées au cours de la préparation et de l'administration des candidats vaccins antipaludiques ;
- ❖ Effectuer la synthèse des rapports de monitoring ;
- ❖ Enoncer des recommandations pertinentes pour améliorer dans le futur la gestion des produits d'essai.

### **3 GENERALITES**

#### **3.1 Les vaccins :**

##### **3.1.1 Définition**

Les vaccins sont des préparations d'origine microbienne introduites dans l'organisme afin de provoquer la formation d'anticorps (ou de cellules tueuses) contre le microbe en cause. La présence de ces anticorps (ou de ces cellules) crée une immunisation spécifique contre l'infection ou la toxine due à l'agent infectant correspondant.

Les vaccins sont obtenus par un traitement adapté, biologique, physique ou chimique, des germes pathogènes. Des vaccins entièrement synthétiques, substances uniquement composées des sous-unités d'un germe, sont disponibles (hépatite B, coqueluche, infections à méningocoque, par exemple) (7).

#### **3.2 Les différents types de vaccin :**

Les vaccins peuvent être classés en quatre groupes (7) :

##### **3.2.1 Les vaccins vivants atténués :**

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

##### **3.2.1.1 Les vaccins tués :**

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

Exemple : le vaccin contre le choléra, vaccin anticoquelucheux

##### **3.2.1.2 Les anatoxines :**

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

Exemples : vaccin antitétanique, vaccin antidiphtérique

##### **3.2.1.3 Les fractions antigéniques :**

Les fractions antigéniques contiennent des sous-unités des antigènes du pathogène. Ces vaccins sont en général peu immunogènes et nécessitent l'utilisation d'adjuvant et des doses de rappel. Exemples : le vaccin anti-Haemophilus b, et le vaccin anti-hépatite B

### **3.3 Adjuvants :**

#### **3.3.1 Définition :**

Le terme adjuvant dérive du latin « adjuvare » qui signifie «aider». Il désigne toute substance incorporée dans l'antigène ou injectée en même temps que lui et qui par définition potentialise la réponse immunitaire (8).

Il existe une multitude d'adjuvants de nature et d'origine extrêmement diverses. On distingue parmi les adjuvants les agents « immunostimulants » et les « véhicules ».

Les premiers activent directement les cellules de l'immunité en se liant à différents récepteurs. Les seconds contiennent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire. Cependant, les véhicules ont souvent eux-mêmes des propriétés immunostimulantes, simplement parce qu'ils constituent des corps étrangers (9).

### **3.4 Essai clinique en recherche biomédicale**

#### **3.4.1 Définition**

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques portant sur les vaccins ont pour objectif, selon le cas, d'établir ou de vérifier d'abord l'innocuité et l'immunogénicité puis l'efficacité protectrice du vaccin. Pour débiter, l'essai doit avoir obtenu un avis favorable d'un comité d'éthique.

#### **3.4.2 Phases des essais cliniques des candidats vaccins antipaludique :**

Les conclusions des études précliniques sur les modèles animaux ne peuvent être directement extrapolées à l'homme. Les candidats vaccins antipaludiques passent par le développement clinique qui vise déterminer leur tolérance, la réponse immunitaire induite, le schéma de vaccination et leur efficacité. Au terme du développement clinique, le candidat vaccin antipaludique répondant aux critères définis dans les différentes phases devient un vaccin aux indications précises.

Les évaluations avant la mise sur le marché comportent classiquement trois phases:

- ❖ **Les essais de Phase I :** Ils correspondent à la première administration du candidat vaccin chez l'Homme. Ces essais évaluent la tolérance et l'immunogénicité du candidat vaccin. Le nombre de volontaires est réduit : environ 10-120 personnes, d'abord chez les adultes puis chez les enfants. Pendant la phase I, différentes doses et différents schémas de vaccination peuvent être testés. Les essais en phase I portant sur des participants non exposés au paludisme ont été dénommés essais de phase Ia et

ceux chez les participants vivant en zone d'endémie et naturellement exposés au paludisme ont été dénommés essai de phase Ib.

- ❖ **Les essais de Phase II** : Le but de ces essais est d'établir la preuve de la protection conférée par le candidat vaccin. Un effectif plus important est inclus (200-600 volontaires); cette phase évalue l'efficacité, l'immunogénicité et continue d'évaluer la tolérance du vaccin. On distingue les essais de phase IIa, où la protection est évaluée suite à « un challenge artificiel » ; c'est-à-dire à une épreuve d'infection expérimentale des participants. Les essais de phase IIb portent sur les populations réellement à risque et exposées à l'infection parasitaire naturelle. Dans le processus du développement clinique, la décision critique de poursuivre ou non le développement du vaccin est prise suite aux résultats obtenus en phase II.
- ❖ **Les essais de Phase III** : Ils confirment l'efficacité du candidat vaccin qui a donné ses preuves en phase II. Ces essais portent sur un grand échantillon (1200-15000 volontaires) Les critères de jugement peuvent comprendre la mortalité liée au paludisme ou l'incidence des formes graves et compliquées. La phase III permet aussi d'évaluer le niveau et la durée de protection, l'importance des effets secondaires dans une plus large population. Les résultats de phase III sont critiques pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché(10).
- ❖ **Les essais de Phase IV** : ils constituent la phase de pharmacovigilance qui cherchera de mettre en évidence les éventuels effets secondaires rares et évalueront la stratégie d'utilisation du nouveau vaccin.

### **3.5 Vaccination antipaludique**

#### **3.5.1 Historique**

Nous avons plusieurs arguments en faveur de la faisabilité du développement d'un vaccin antipaludique tels que :

- Premièrement, face à l'agression des parasites et, en particulier, de *P.falciparum* les sujets vivant en zone d'endémie développent des défenses d'autant plus solides et précoces qu'ils sont régulièrement soumis aux piqûres infectantes des anophèles. Cette prémunition, une situation de paix armée entre le parasite et son hôte, se traduit par la présence d'un nombre très important de porteurs, sans signes cliniques, dans les régions de forte transmission. Elle s'établit au prix d'une mortalité infanto-juvénile élevée ensuite, les adultes prémunis échappent plus ou moins aux effets pathologiques du paludisme (11). Ce constat est considérable pour un vaccin visant à réduire la

mortalité et la morbidité du paludisme, une priorité en santé publique. L'immunité contre les formes non compliquées s'acquière plus lentement, après un grand nombre d'infections. Ce long apprentissage reflète probablement la nécessité pour le système immunitaire de contrôler un grand nombre de souches du parasite.

- Deuxièmement, les expériences de transfert qui démontrent l'efficacité de transfert passif d'immunité: un transfert passif d'immunoglobulines prélevées chez des individus semi-immuns a permis le traitement de la malaria clinique (12).
- Troisièmement, il s'agit d'un modèle dans lequel des sporozoïtes irradiés ont été administré via des piqûres de moustique à des volontaires. Lorsque, par la suite, ces mêmes volontaires ont été exposés à des piqûres de moustiques infectés, les volontaires étaient protégés (13). Ce type de vaccin, qui ne nécessite aucun adjuvant, mais seulement des sporozoïtes viables, capables de pénétrer dans les hépatocytes, mais incapable de s'y multiplier, serait idéal pour les voyageurs ou les situations épidémiques.

### **3.6 Les vaccins antipaludiques :**

Les parasites du paludisme subissent un développement cyclique au cours duquel ils doivent passer par certaines phases chez l'hôte invertébré (par exemple, la fécondation et la sporogonie chez les moustiques *anopheles*) et par d'autres chez l'hôte vertébré (par exemple, la schizogonie exo-érythrocytaire, la schizogonie sanguine et gamétocytogenèse). La sporogonie produit des sporozoïtes infectants pour l'hôte vertébré. La schizogonie exo-érythrocytaire (tissulaire) donne des mérozoïtes qui infectent les érythrocytes et déclenchent la schizogonie sanguine laquelle est responsable des manifestations cliniques du paludisme. La gamétocytogenèse produit des gamétocytes, formes du parasite qui, lorsqu'elles sont présentes dans le sang, entraînent l'infection du moustique vecteur. Les sporozoïtes, les mérozoïtes et les gamètes sont des parasites libres, tandis que les schizontes exo-érythrocytaires et érythrocytaires vivent à l'intérieur de cellules de l'hôte.

Compte tenu des nombreux stades de développement différents des plasmodies, plusieurs possibilités s'offrent pour les vaccins antipaludiques.

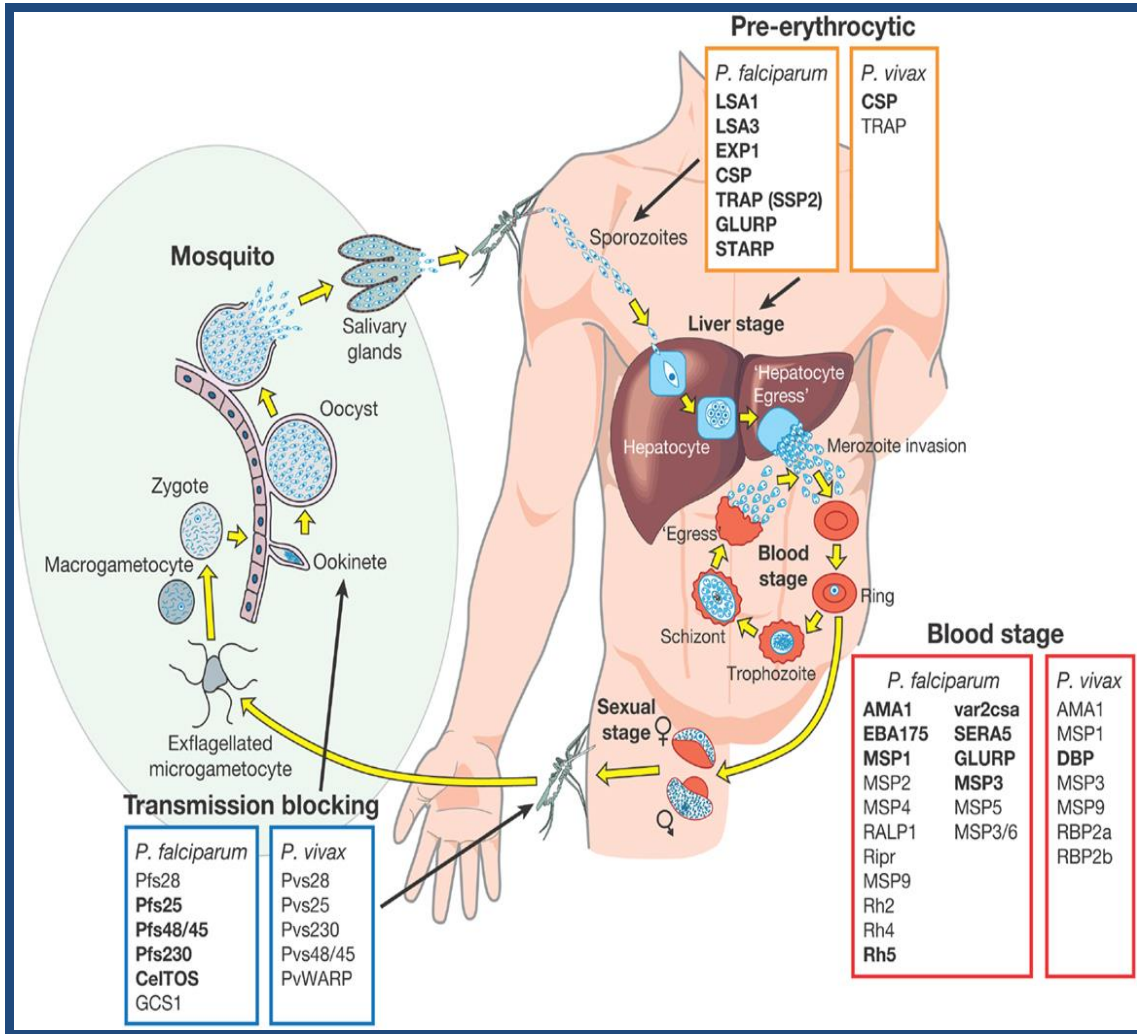


Fig. 1: Antigènes candidats vaccins antipaludiques selon le stade du cycle biologique du Plasmodium.

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

### 3.6.1 Les vaccins pré-érythrocytaires:

Un vaccin dirigé contre les sporozoïtes vise à induire une protection contre l'invasion des hépatocytes par les sporozoïtes ou entraîner la destruction des parasites dans les hépatocytes infectés. Idéalement, ce type de vaccin devrait empêcher la progression de l'infection vers le stade sanguin.

Toutefois, les sujets immunisés contre les stades pré-érythrocytaires pourraient être sensibles à une transmission accidentelle des stades érythrocytaires asexués du parasite (par exemple à la suite d'une transfusion de sang) (14).

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

- CSP (circumsporozoïte) dont le candidat vaccin Mosquirix est actuellement en phase III des essais à travers l'Afrique.
- Les sporozoïtes entiers irradiés ou non irradiés sont également en cours d'essais comme le candidat vaccin PfSPZ (*Plasmodium falciparum* sporozoïtes) produit par Sanaria Inc contient des sporozoïtes de *P. falciparum* NF54 atténué par irradiation, aseptiques, en flacons, purifiés, cryoconservés (15). Ces sporozoïtes irradiés peuvent infecter les hépatocytes mais n'évoluent pas au stade sanguin.

### **3.6.2 Les vaccins du stade sanguin :**

Les vaccins dirigés contre les stades sanguins empêcheraient l'infection des érythrocytes par les mérozoïtes et préviendraient les manifestations cliniques de la maladie. Un vaccin érythrocytaire pleinement efficace conduirait à une immunité stérilisante (16).

### **3.6.3 Les vaccins bloquant la transmission :**

Un vaccin bloquant la transmission vise à rompre le cycle de transmission du parasite en empêchant le développement des stades sexués.

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

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

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

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

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



### **3.7 Les candidats vaccins antipaludiques testés au Mali par le MRTC de 2003 à 2017**

#### **3.7.1 FMP1/AS02A :**

La protéine de surface du mérozoïte 1 (MSP-1) est un antigène de 195 kDa trouvé à la surface des mérozoïtes de *P. falciparum*. Cette protéine est essentielle pour l'invasion des érythrocytes par les mérozoïtes. La MSP-1<sub>195</sub> se clive pour donner un fragment de 42 kDa (MSP-1<sub>42</sub>). De nombreuses études ont montré que la région C-terminale de MSP-1<sub>42</sub> est la cible des réponses immunes chez les individus exposés en zone d'endémie.

La FMP1 est une version recombinante de la portion C-terminale du fragment 42kDa de la MSP-1<sub>42</sub> (Merozoite Surface Proteine 1), provenant de la souche 3D7 de *P. falciparum*. L'antigène FMP-1<sub>42</sub> est constitué de 392 acides aminés. Cet antigène est marqué par l'histidine et exprimé dans *E. Coli* (*Escherichia coli*). Un processus efficace de fermentation et de purification compatible avec les normes de l'industrie pharmaceutique a été développé **(1)**.

L'adjuvant AS02A a été fabriqué par la firme pharmaceutique GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgique) selon les bonnes pratiques de fabrication et fourni en seringues pré-remplies. Une dose unique de FMP1 / AS02A contenait 50 µg de l'antigène dissous dans 0,5 ml d'adjuvant AS02A immédiatement avant injection **(17)**.

Ce candidat vaccin a été testé en juillet 2003 en début de la saison de transmission du paludisme dans un essai clinique de phase Ib randomisé en double aveugle avec groupe contrôle chez des adultes sains à Bandiagara.

L'essai a porté sur 40 volontaires adultes âgés de 18-55 ans, ils ont été répartis en deux cohortes de 1 :1 pour recevoir trois doses du vaccin FMP1/AS02A ou le vaccin comparateur IMOVAX® (le vaccin contre le virus de la rage); l'administration a été faite en injection intramusculaire aux jours J0 ; J30 et J60 **(17)**.

Le vaccin FMP1/AS02A était stocké entre 2°C et 8 °C mais la température de 0.5°C à 9 °C était acceptable lors du transport.

#### **3.7.2 AMA1-C1/Alhydrogel® :**

L'antigène AMA1 de *P. falciparum* est localisé dans le micronème du mérozoïte, organe contenant les molécules impliquées dans l'invasion des globules rouges par les mérozoïtes, ce qui suggère qu'AMA1 pourrait jouer un rôle dans ce processus. La plupart des personnes exposées au *Plasmodium* produisent des anticorps anti-AMA1, avec un taux qui augmente avec l'âge **(6)**.

Le vaccin AMA1-C1 contient un mélange à part égal de la portion de l'ectodomaine d'AMA1 recombinant de deux clones de *P. falciparum* (FVO et 3D7).

Les protéines AMA1 FVO et AMA1 3D7 ont été exprimé séparément comme protéines du recombinant sécrétées dans *P. pastoris* (*Pichia pastoris*), purifiées et combinées en quantité égale. Ce candidat vaccin a été testé à Donéguébougou en 2004-2005 dans un essai de phase Ib en double aveugle randomisé et contrôlé. Le vaccin contre hépatite B, Recombivax a été utilisé comme vaccin comparateur.

L'essai a porté sur 54 volontaires sains âgés de 18 à 45 ans. Au sein de chacun des 3 cohortes, les participants ont été randomisés pour recevoir soit AMA1-C1 / Alhydrogel (n = 12) ou Recombivax (n = 6). Chaque dose de 0.5ml du vaccin contenait 5 µg, 20 µg ou 80µg d'AMA1-C1 et 800 µg d'Alhydrogel® a été administré en injection intramusculaire aux jours J0 ; J28 et J360.

Ce candidat vaccin a été utilisé par la suite en 2006 à Donéguébougou et Bancoumana dans un essai de phase Ib et IIb chez les enfants 2 à 3 ans [(18) ;(19)].

L'essai de phase Ib de Donéguébougou a constitué la phase pilote de l'étude avec 36 enfants qui ont été répartis en deux cohortes. La première cohorte de 18 enfants randomisés 2:1 pour recevoir 20 µg d'AMA1-C1/ l'Alhydrogel® ou le vaccin anti *H. influenzae* (*Haemophilus influenzae*) type b Hiberix® (GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK).

Les deux vaccins ont été administrés par voie intramusculaire dans la cuisse aux jours J0 et J28, en alternant les jambes. La deuxième cohorte de 18 enfants randomisés 2:1 ont reçu 80 µg d'AMA1-C1/ l'Alhydrogel® ou le vaccin Hiberix®.

Les résultats obtenus dans la phase pilote de l'étude ont permis de déterminer la dose de 80 µg du vaccin AMA1-C1/ Alhydrogel® comme dose effective pour l'étude principale de phase IIb réalisée chez 300 enfants à Bancoumana (19).

Les 300 enfants ont été répartis en deux cohortes :

La cohorte 1 (60 volontaires) a reçu sa première dose en mai-juin 2006, et la cohorte 2(240 volontaires) a reçu sa première dose en juillet-août 2006.

La seconde dose de chaque cohorte a été administrée 28 jours après la première dose.

Le vaccin consistait en une suspension d'AMA1-C1 adsorbé sur l'Alhydrogel® et conservé entre 2°C à 8°C.

### **3.7.3 FMP2.1/AS02A**

L'antigène FMP2.1 est constitué de 83-531 d'acides aminés correspondant à l'ectodomaine d'AMA-1 dérivé du Clone 3D7 de *P. falciparum*. La protéine a été produite au *Walter Reed Army Institute of Research* (WRAIR) (20).

Le vaccin a été fabriqué par WRAIR et fourni dans des flacons contenant environ 50µg de protéines lyophilisées (21).

Le candidat vaccin FMP2.1/AS02 a été testé dans un essai de phase Ib en double aveugle en accroissant la dose avec du groupe contrôle chez les volontaires adultes sains à Bandiagara entre 2004-2005. Soixante volontaires ont participé à l'essai et ont reçu en injection intramusculaire dans le deltoïde gauche trois doses du vaccin FMP2.1/AS02A ou le vaccin comparateur RabAvert aux jours J0; J30 et J60.

RabAvert, est un vaccin antirabique et se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée stérile. Le vaccin était fourni en seringues pré-remplies contenant l'antigène lyophilisé auquel 1 ml d'eau stérile était ajouté comme diluant avant l'injection.

Les volontaires ont été assignés séquentiellement à deux cohortes de 30 chacune. Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés selon un mode 2:1 pour recevoir le vaccin FMP2.1 / AS02A ou le vaccin antirabique. Après reconstitution, la dose de FMP2.1/AS02A était d'environ 25 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,25 ml d'AS02A dans la cohorte 1 (demi-dose), et environ 50 µg de FMP2.1 dans un volume final de 0,5 ml Cohorte 2 (dose complète). Les vaccins ont été administrés J0, J30 et J60. La première vaccination a eu lieu au début Décembre 2004 à la fin de la saison de transmission du paludisme. La seconde et la troisième dose ont été administrées respectivement en Janvier et Février 2005 loin de la saison de forte transmission (21).

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

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

Au sein de chaque cohorte, les participants ont été randomisés au mode 3: 1 pour recevoir 10 µg, 25 µg ou 50 µg du vaccin FMP2.1 avec un volume proportionnel de l'adjuvant AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert (22).

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

Les enfants ont été repartit au hasard dans deux cohortes à la proportion 1:1 pour recevoir 50µg de l'antigène FMP2.1 lyophilisée remises en suspension peu de temps avant la vaccination dans 0,5 ml de AS02A ou le vaccin antirabique RabAvert aux jours J0 ; J30 et J60 (23). L'antigène FMP2.1 et l'adjuvant AS02A étaient conservés entre 2°C à 8°C.

#### **3.7.4 AMA1-C1 Alhydrogel® /CPG 7909:**

Chaque dose du vaccin AMA1-C1 Alhydrogel® /CPG 7909 contenait 80 µg de l'antigène AMA1-C1 adsorbé dans 424 µg d'Alhydrogel®. Le second adjuvant CPG 7909 a été conditionné dans des seringues à dose unique de 0,08 ml à 10mg/ml dans du chlorure de sodium(24).

Ce candidat vaccin a été testé à Donéguébougou chez 24 volontaires adultes en bonne santé d'Octobre 2007 à Mai 2008 dans un essai de phase Ib randomisé en double aveugle et contrôlé.

Les volontaires ont été repartit au hasard à la proportion 1:1 en bloc de 6 pour recevoir le vaccin AMA1-C1 l'Alhydrogel® avec ou sans le second adjuvant CPG 7909 aux jours J0 et J28 (24).

Le vaccin AMA1-C1 l'Alhydrogel® et le second adjuvant CPG 7909 étaient conservés entre 2°C et 8°C.

#### **3.7.5 PfAMA1-FVO [25-545] / Alhydrogel®**

L'antigène PfAMA1 comprend 25-545 acides aminés correspondant à l'ectodomaine d'AMA1 dérivé de la Clone FVO de *P. falciparum*. Le vaccin a été fabriqué par Eurogentec SA, Belgique, et fournis sous forme de flacons lyophilisés à dose unique contenant 62,5µg de protéine AMA1 + 23,3 µg d'EDTA + 25 mg de saccharose + 187µg de Sodium dihydrogenphosphate dihydraté (NaH<sub>2</sub>P0<sub>4</sub>.2H<sub>2</sub>O), 226 µg de disodium hydrogèno phosphate (Na<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub>).

L'adjuvant Alhydrogel® est un hydroxyde d'aluminium cristallin fourni en suspension de 0,2% par Staten Serum Institute (SSI), Danemark.

Une étude de phase Ib contrôlée randomisée en double aveugle a été menée chez 40 adultes en bonne santé âgés de 18-55 ans à Bandiagara en Mai 2007 à Avril 2008. Les volontaires ont été randomisés 1 :1 pour recevoir 50 µg du vaccin antipaludique ou le vaccin témoin, l'anatoxine tétanique. Trois doses de vaccin ont été données aux jours J0, J28 et J56 et les participants ont été suivis pendant année.

Les flacons ont été reconstitués en ajoutant 625 µL de suspension à 0,2% d'Alhydrogel® à la poudre lyophilisée. Le vaccin reconstitué a ensuite été incubé pendant 60 minutes à la température ambiante pour faciliter l'adsorption sur l'Alhydrogel® et une dose de 0,5 mL contenant 50 µg de l'antigène AMA1 et environ 0,5 mg d'aluminium ont été utilisés pour injection (25).

Le candidat vaccin et l'adjuvant l'Alhydrogel® étaient conservés entre 2°C à 8°C.

### **3.7.6 BSAM-2/ Alhydrogel® +CPG 7909 :**

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

L'essai a été conduit à Bancoumana de 2009 à 2012 chez 30 adultes sains. Les 30 volontaires ont été répartis au hasard dans deux (2) groupes à la proportion 1:1 pour recevoir trois (3) doses du vaccin BSAM-2 Alhydrogel® /CPG 7909 ou le vaccin comparateur Euvax B aux jours J0, J60 et J120.

Le vaccin BSAM-2 / Alhydrogel® et le CPG 7909 étaient fournis séparément dans des flacons à usage unique. Le vaccin BSAM-2 / Alhydrogel® ainsi que l'adjuvant CPG 7909 étaient conservés entre 2°C et 8°C.

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

L'antigène Pfs25, est une protéine de 25 kDa exprimée à la surface des zygotes et des ookinètes chez le moustique.

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

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

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

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

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

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

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

### **3.7.8 Pfs 230 D1M-EPA/ Alhydrogel® :**

L'antigène Pfs230, est une protéine de 230 kDa exprimée chez le gamétocyte de *P. falciparum* (26). Cet antigène est impliqué dans la fécondation des macrogamètes par les microgamètes.

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

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

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

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

L'étude de Sotuba a constitué la phase pilote avec 65 volontaires adultes âgés de 18 à 50 ans. Dans cet essai les vaccins Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA étaient conservés entre -80 et -60°C. L'adjuvant AS01B et le vaccin comparateur étaient conservés entre 2°C et 8°C.

### **3.7.9 PfSPZ: Plasmodium falciparum Sporozoïtes**

Le candidat vaccin PfSPZ contient des sporozoïtes de *P. falciparum* de la souche NF54 atténués par irradiation, dans les conditions aseptiques, purifiés, conditionnés dans des flacons et cryoconservés. Le produit final est distribué dans des flacons à bouchon à vis qui sont stockés dans l'azote liquide en phase de vapeur entre -196°C et -150°C.

Une étude pilote, a d'abord été conduit à Donéguébougou et dans les villages environnants en 2014.Cette étude a été conduit chez les adultes sains de 18-35 ans qui ont été repartit au hasard (1:1), avec stratification par village et randomisation en bloc, pour recevoir soit cinq

doses de  $2,7 \times 10^5$  PfSPZ soit une solution de chlorure de sodium en injection intra veineuse aux jours J0, J28, J56, J84 et J140 de janvier à juillet .

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

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

### **3.8 Dispositifs de transport des vaccins au cours des différents essais**

#### **3.8.1 Caisses isothermes en polystyrène :**

Les caisses isothermes en polystyrène sont constituées de la mousse dure de polystyrène extrudée .Ils sont utilisés pour le transport des vaccins en raison de ses bonnes caractéristiques d'isolation thermique ainsi que son insensibilité à l'humidité.

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

#### **3.8.2 Conteneur EcoTherm™ R11:**

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

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

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

On peut mettre un Data Logger dans le conteneur pour enregistrer la température pendant toute la durée du transport.

#### **3.8.3 Dry Shipper:**

Le dry Shipper sert à transporter les produits dans de l'azote liquide en phase de vapeur.

Il comprend les parties suivantes :

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

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

Lors du transport le Dry Shipper est préalablement rechargé 24 heures en avance pour permettre l'absorption de l'azote liquide par les parois.

La température peut être enregistrée à l'aide d'un data Logger.



**Fig. 2:** Photo d'un Dry Shipper.

**Source:** <https://www.labreco.com/data/catalog/products/1920/main/CryoShipper.png>



### **3.9 Systèmes d'enregistrement de température utilisés**

#### **3.9.1 Thermomètres graphiques et numériques :**

Les appareils utilisés pour le stockage des candidats vaccins (chambre froide, réfrigérateurs et les congélateurs) étaient équipés d'un capteur de température qui a évolué au cours des essais. Les enregistreurs de température de sept jours ont été progressivement remplacés par les thermomètres numériques intégrés à l'appareil et les thermomètres numériques portables qui affichent les températures.

#### **3.9.2 Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours :**

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

#### **3.9.3 Data Logger :**

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

Les data Logger utilisés étaient de types Vaisala et HOBO.

#### **3.9.4 Libero data Logger :**

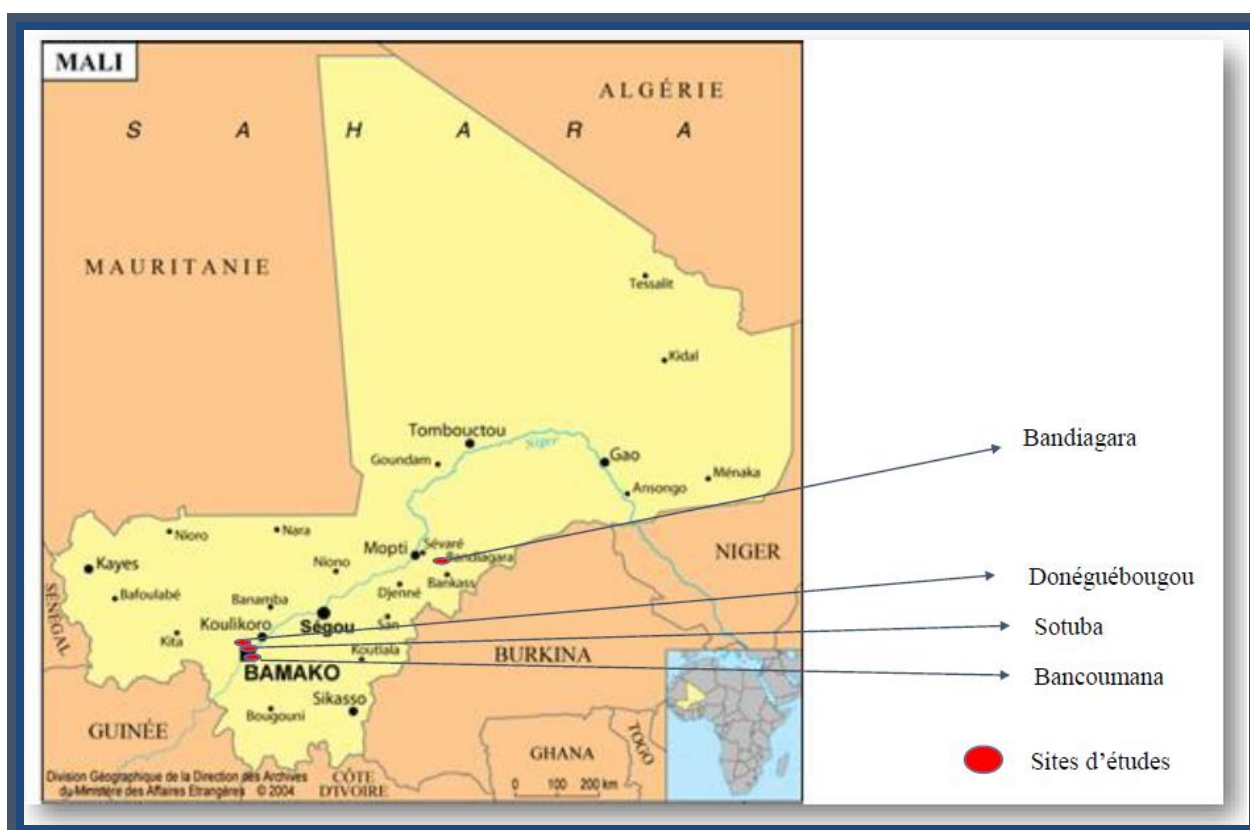
Le Libero data Logger établit automatiquement et indépendamment un fichier PDF et génère un rapport d'évaluation prédéfini. Il fonctionne comme une clé USB qui peut être lu par un ordinateur sans aucun problème.

Les instruments utilisés devaient être en accord avec les exigences du chapitre 21 du CFR partie 11 c'est à dire assurée une garantie de sécurité par rapport aux enregistrements et signatures électroniques.

## 4 METHODOLOGIE

### 4.1 Lieux d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur les sites d'essai clinique des candidats vaccins antipaludiques à Bandiagara, Bancoumana, Donéguébougou, Sotuba et au lieu de conservation des archives de gestion des candidats vaccins au MRTC sise au Point G, Bamako, Mali.



**Fig. 3:** Carte du Mali avec les sites d'étude Bandiagara, Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba.

**Source:**

[https://www.google.ml/search?q=carte+du+mali+avec+les+villes&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=JZ7eSalAJft2bM%253A%252CqM6DwM1c4mwFPM%252C\\_&usg=AFrqEzfEiMtyonkCxq9nRwcB0uPKey5lvQ&sa=X&ved=2ahUKEwj884qB8OzcAhUEUBoKHV21DgYQ9QEwAXoECAAQBg#imgrc=o66AuKRk8vF0gM](https://www.google.ml/search?q=carte+du+mali+avec+les+villes&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=JZ7eSalAJft2bM%253A%252CqM6DwM1c4mwFPM%252C_&usg=AFrqEzfEiMtyonkCxq9nRwcB0uPKey5lvQ&sa=X&ved=2ahUKEwj884qB8OzcAhUEUBoKHV21DgYQ9QEwAXoECAAQBg#imgrc=o66AuKRk8vF0gM)

#### **4.1.1 Ville de Bandiagara**

La ville de Bandiagara, chef-lieu de cercle est située au cœur de la région de Mopti sur le plateau Dogon. Elle s'étend de l'isohyète 200 mm à l'isohyète 700 mm (Fig. 3). La ville est irriguée par un affluent du fleuve Niger: le "Yamé" qui constitue un gîte pour le développement des anophèles pendant une bonne partie de l'année.

Le climat est caractérisé par une courte saison de pluie allant de juin -juillet à août-septembre, et une saison sèche plus longue (1).

La transmission du paludisme y est saisonnière, faible en saison sèche avec moins d'une piqure infectante de moustique et plus intense de juin à décembre. Le pic de la transmission est observé en Août-Septembre avec environ 60 piqures infectantes de moustiques. La formule parasitaire est dominée à 97% par *P. falciparum* suivi de *P. malariae* 3% ; *P. ovale* est rarement observé [(27),(28)].

Les essais sur les candidats vaccins antipaludique ont été menés dans les locaux du centre de sante de référence de Bandiagara.

#### **4.1.2 Village de Bancoumana**

Le village de Bancoumana est situé à 60 km au Sud-ouest de Bamako à 8°20 longitudes Ouest et à 12°20 latitude Nord (Fig. 3). La moyenne pluviométrique annuelle est de 961,9 mm (29).

Bancoumana est limité au Nord-est par les villages de Kollé et Bally, au Nord par le village de Sibi, au Nord-ouest par le village de Samako, au Sud-ouest par le village de Nanguilabougou et au Sud-est par le fleuve Niger avec une vaste plaine rizicole.

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

Les essais cliniques se sont déroulés dans les locaux du centre de santé communautaire.

#### **4.1.3 Village de Donéguébougou**

Le village de Donéguébougou est situé dans la préfecture de Kati, à 30 km au Nord-ouest de Bamako et 17 km au nord-est de Kati (Fig. 3). Il est limité au Nord par le village de N'gara et ses hameaux, au Sud par le village de Sikoro, à l'Est par les villages de Sirababougou et de Torodo, à l'Ouest par le village de Banambani. Ses coordonnées géographiques sont 759'5'' longitude Ouest et 1248'38'' latitude Nord.

Le relief est composé par des collines de nature gréseuse, des plaines et des dépressions où coulent des ruisseaux.

Le climat est du type soudanien avec une pluviométrie moyenne voisinant 1800 mm de pluies par an (30). L'année se divise en une saison de pluies s'étendant de Juin à octobre, avec le maximum de pluies en Août et une forte densité anophélienne en septembre et la transmission est en cette période intense (30).

La saison sèche se divise en une saison sèche fraîche de novembre à février et une saison sèche chaude de mars à juin avec une faible transmission du paludisme.

Les études se sont déroulées dans le centre de recherche du MRTC.

#### **4.1.4 Village de Sotuba :**

Sotuba est un village périurbain, situé à la périphérie de Bamako en commune I du district, en bordure du fleuve Niger (Fig. 3).

La transmission du paludisme y est principalement saisonnière de juin à décembre. Le taux d'inoculation entomologique est bas (<15 piqûres infectantes/an/personne). L'incidence du paludisme varie de 1,02 à 2,06 épisodes/personne/an chez les 0-20 ans (31).

Les études se sont déroulées dans un centre de recherche construit par l'équipe du DEAP.

#### **4.2 Type d'étude :**

Nous avons mené une étude d'observation descriptive et rétrospective pour évaluer la problématique de la gestion et de l'administration des candidats vaccins antipaludiques dans les sites d'essai clinique au Mali.

#### **4.3 Période de l'étude :**

Notre étude s'est déroulée de décembre 2015 à janvier 2018 dans la ville de Bandiagara, dans les villages de Bancoumana et Donéguébougou et la zone périurbaine de Sotuba.

#### **4.4 Population d'étude :**

Notre population d'étude est constituée de dossiers de gestion de 14 études cliniques.

#### **4.5 Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre étude tous essais cliniques clôturés effectués par le MRTC sur ces sites de Bandiagara, Bancoumana, Donéguébougou et Sotuba de 2003 à 2017.

#### **4.6 Collecte des données :**

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

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

- Protocoles d'étude ;
- Fiches de gestion des vaccins d'étude ;
- Rapports de déviation de protocole ;

- Fiches de destruction/retour des vaccins d'étude ;
- Rapports de monitoring.

#### **4.7 Saisie et analyse des données.**

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

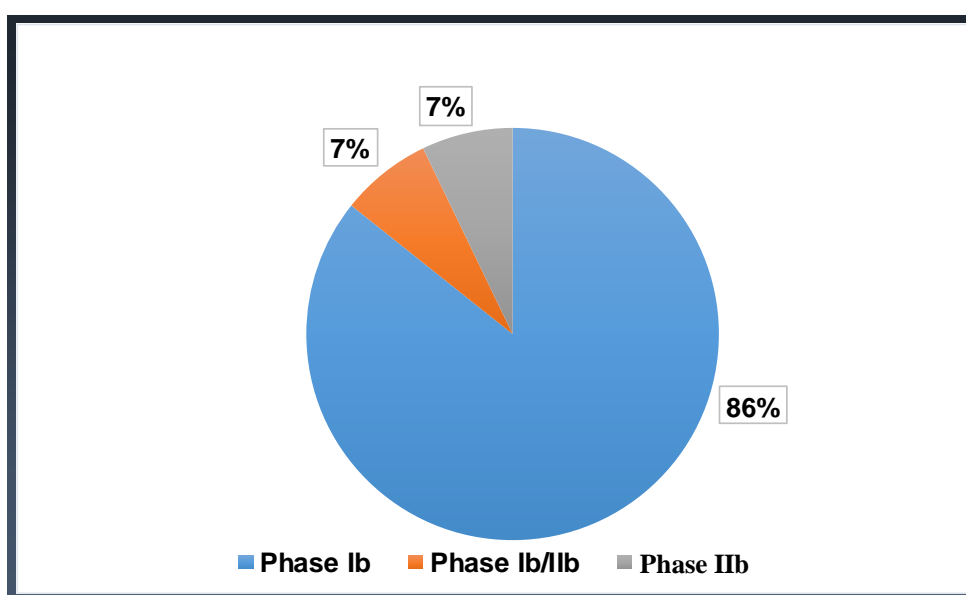
## 5 RESULTATS

### 5.1 Caractères généraux des essais cliniques

**Tableau I:** Fréquence des essais cliniques selon les sites.

Sites d'essai clinique	Nombre essais	Pourcentage (%)
Bandiagara	5	35,7
Donéguébougou	4	28,6
Bancoumana	3	21,4
Donéguébougou et Bancoumana	1	7,1
Donéguébougou, Bancoumana et Sotuba	1	7,1
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

Parmi les 14 essais cliniques inclus dans notre étude, cinq (5) essais (35,7%) ont été réalisés à Bandiagara en zone sahélienne et huit (8) essais (57,1%) ont été réalisés en zone de savane soudanienne que sont les villages de Bancoumana et de Donéguébougou. Un seul essai a été conduit conjointement sur la zone péri-urbaine de Sotuba et les villages de Bancoumana et de Donéguébougou.



**Fig. 4:** Fréquence des essais cliniques selon leurs Phases.

Sur les 14 essais cliniques 12 essais (85,7%) étaient des études de phase Ib, une étude de phase Ib/IIb et une étude de phase IIb.

**Tableau II:** Fréquence des candidats vaccins utilisés lors des essais cliniques.

Candidats antipaludiques	vaccins	Nombre essais	Pourcentage (%)
AMA1-C1		3	21,4
FMP2.1		3	21,4
Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA		2	14,3
PfSPZ		2	14,3
FMP1		1	7,1
PfAMA1-FVO[25-545]		1	7,1
BSAM-2		1	7,1
Pfs25-EPA		1	7,1
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100</b>

Sur les 8 candidats vaccins utilisés lors des essais, les candidats vaccins AMA1-C1 et FMP2.1 ont été chacun testés dans 3 essais (42,8%) suivi par les candidats vaccins Pfs25M-EPA associé à Pfs230D1M-EPA et le candidat vaccin PfSPZ testé chacun dans 2 essais (28,6%). Les deux premiers ont été testés chez les enfants dans des essais de phase IIb.

**Tableau III:** Fréquence des adjuvants selon leur utilisation dans les essais cliniques.

Adjuvants	Nombre essais	Pourcentage (%)
Alhydrogel®	5	41,7
AS02A	4	33,3
Alhydrogel® et CPG 7909	2	16,7
AS01B	1	8,3
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

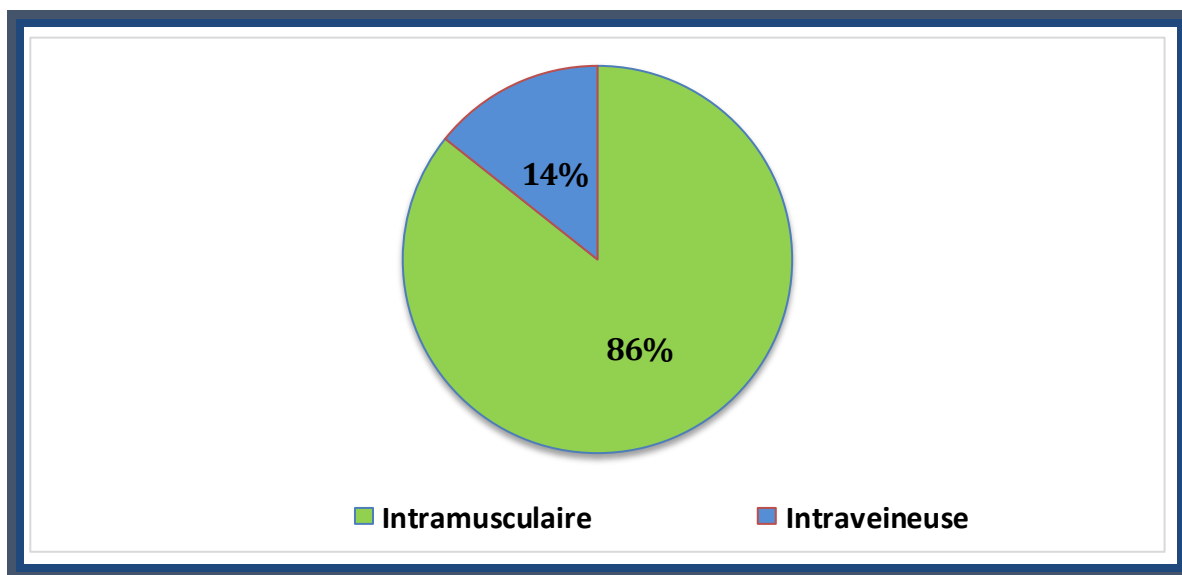
L'Alhydrogel® et l'AS02A ont été adjuvants les plus souvent employés dans respectivement 41,7% et 33,3% des cas. L'Alhydrogel® et CPG 7909 a été utilisé dans deux (2) essais cliniques.

**Tableau IV:** Fréquence des vaccins comparateurs selon leur utilisation dans les essais cliniques.

Indications du vaccin comparateur	Nombre essais	Pourcentage (%)
Anti rabique	4	25
Anti hépatite B	4	25
NaCl 0.9%	3	18,8
Anti méningocoque	2	12,5
Anti hépatite A et B	1	6,3
Antitétanique	1	6,3
Anti <i>Haemophilus influenzae</i> type b	1	6,3
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

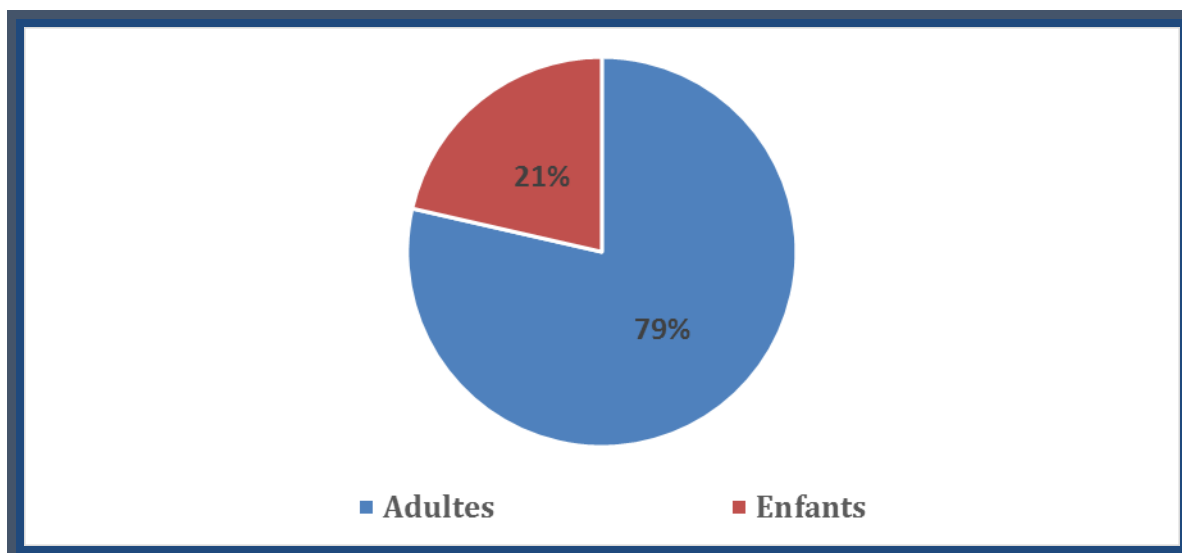
Le vaccin antirabique et le vaccin contre l'hépatite B ont été utilisés chacun quatre (4) fois comme vaccins comparateurs (25% des cas chacun) suivi par le sérum physiologique utilisé trois (3) fois comme placebo (18,8%) et le vaccin contre le méningocoque de groupe A, C, Y et W 135 a été utilisé dans deux 2 essais cliniques (12,5%).





**Fig. 5:** *Fréquence des candidats vaccins selon leur voie d'administration.*

Au total 12 candidats vaccins (85,7%) étaient administrés par la voie intramusculaire et deux (2) candidats vaccins (14,3%) étaient administrés par voie intraveineuse.



**Fig. 6:** *Fréquence des essais cliniques selon la catégorie d'âge des volontaires.*

Au total 11 essais cliniques (78,6%) ont porté sur des volontaires adultes et trois (3) essais (21,4%) ont concerné les enfants.

**Tableau V:** Fréquence des essais cliniques selon le dispositif utilisé pour l'importation des candidats vaccins.

<b>Moyens d'importation des vaccins</b>	<b>Nombre essais</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Caisses isothermes en polystyrène</b>	8	57,1
<b>Conteneur EcoTherm™ R11</b>	4	28,6
<b>Dry Shipper</b>	2	14,3
<b>Total</b>	14	100

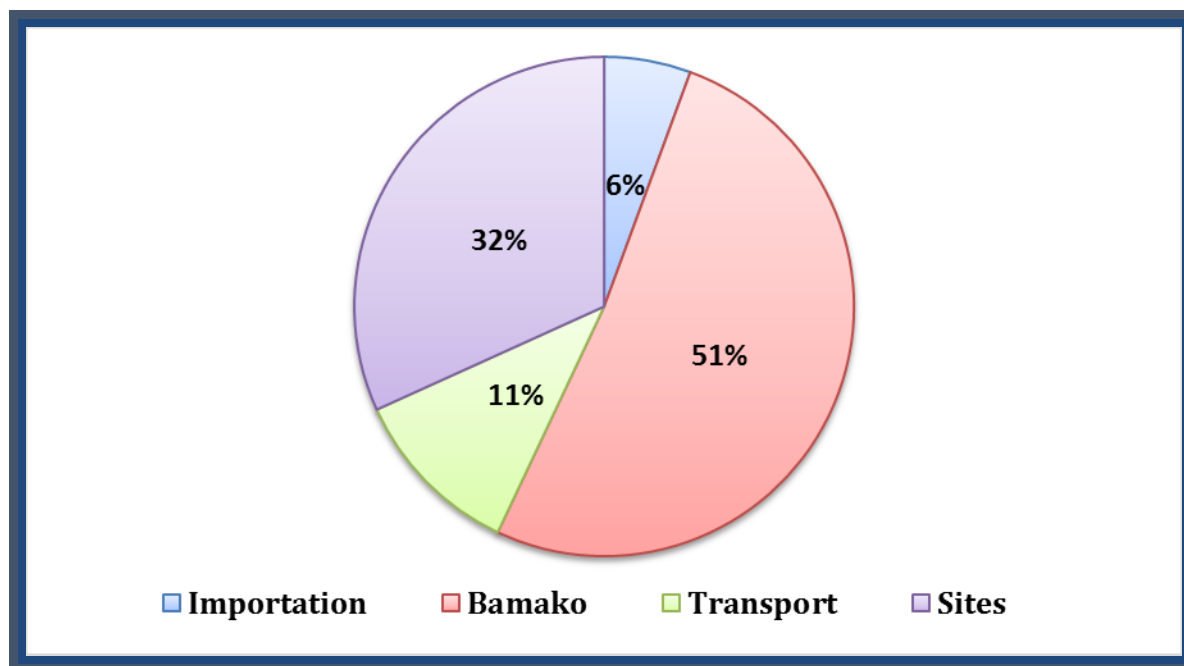
Les caisses isothermes en polystyrène ont été le plus souvent utilisées pour l'importation des candidats vaccins (57,1%) suivi par les conteneurs EcoTherm™ R11 (28,6%).

**Tableau VI:** Fréquence des essais cliniques selon le dispositif utilisé pour le transport des candidats vaccins Bamako-Sites-Bamako.

<b>Dispositifs de transport</b>	<b>Nombre essais</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Caisses isothermes en polystyrène</b>	8	57,1
<b>Conteneur S-OGH</b>	4	28,6
<b>Dry Shipper</b>	2	14,3
<b>Total</b>	14	100

Les caisses isothermes en polystyrène ont été le moyen de transport des candidats vaccins le plus souvent utilisé pour Bamako-site d'étude-Bamako dans (57,1%) des essais cliniques.

## 5.2 Caractéristiques des déviations de protocole enregistrées :



**Fig. 7:** *Fréquence des déviations de protocole selon leurs lieux de survenu.*

Plus de la moitié des déviations sont survenues pendant la conservation des candidats vaccins à Bamako (51,4%) et le tiers des déviations pendant la conservation sur le site (31,8%).

**Tableau VII:** Fréquence des déviations de protocole selon leurs types.

<b>Types de déviations</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Temperature de conservation</b>	<b>83</b>	<b>77,6</b>
<b>Reconstitution</b>	13	12,1
<b>Administration</b>	6	5,6
<b>Arrêt d'enregistrement du moniteur température</b>	2	1,9
<b>Absence de documentation de l'heure d'emballage et de déballage</b>	1	0,9
<b>Erreur de configuration de l'heure</b>	1	0,9
<b>Oubli d'envoi de l'adjuvant avec le vaccin</b>	1	0,9
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

Les déviations de conservation sont les plus importantes (77,6%) suivi par les déviations de reconstitution (12,1%) et les déviations d'administration (5,6%).

**Tableau VIII:** Fréquence des déviations de protocole selon leurs causes.

<b>Cause des déviations</b>	<b>Nombre déviations</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Elévation de température</b>	<b>61</b>	<b>57</b>
<b>Diminution de temperature</b>	18	16,8
<b>Erreur de formulation</b>	7	6,5
<b>Erreur d'identification du volontaire</b>	5	4,7
<b>Absence d'enregistrement de la température du Logger</b>	5	4,7
<b>Délai d'administration expiré</b>	3	2,8
<b>Erreur de suivi du SOP</b>	3	2,8
<b>Erreur d'enrôlement selon la tranche d'âge</b>	1	0,9
<b>Erreur de la date d'administration du vaccin</b>	1	0,9
<b>Erreur documentation de l'envoi</b>	1	0,9
<b>Causes indéterminées</b>	2	1,9
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100</b>

Les élévations de température sont les premières causes des déviations (57%) suivit par les diminutions de température (16,8%).

### 5.3 Conséquences des déviations de protocole :

**Tableau IX:** Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées au cours de l'importation selon l'année.

Nom du candidat vaccin	Années des déviations	Nombre d'ampoules détériorées	Pourcentage (%)
AMA1-C1	2004	30	6,9
	2006	180	41,4
	2007	60	13,8
Pfs25M-EPA/ Pfs230D1M-EPA	2017	165	37,9
<b>Total</b>		435	100

Le candidat vaccin AMA1-C1 a subi (62,1%) des pertes pendant l'importation suivi par les candidats vaccin Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA (37,9%).

**Tableau X:** Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées pendant la conservation à Bamako selon l'année.

Nom du candidat vaccin	Années des déviations	Nombre d'ampoules détériorées	pourcentage (%)
AMA1-C1	2007	120	20,9
	2008	9	1,6
FMP2.1	2008	32	5,6
BSAM-2	2010	51	8,9
Pfs25M-EPA/Pfs230D1M-EPA	2016	38	6,6
	2017	325	56,5
<b>Total</b>		575	100

Les candidats vaccin Pfs25M-EPA et Pfs230D1M-EPA ont enregistré (63,1%) des pertes soit 363 ampoules lors de la conservation à Bamako suivi par le candidat vaccin AMA1-C1 avec 129 ampoules détériorées soit (22,4%).

**Tableau XI:** Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées sur le site d'étude selon l'année.

Nom du candidat vaccin	Années des déviations	Nombre d'ampoules détériorées	Pourcentage(%)	Sites
<b>PfAMA1-FVO</b>	2007	9	22,0	Bandiagara
<b>BSAM-2</b>	2010	6	14,6	Bancoumana
<b>PfSPZ</b>	2014	24	58,5	Donéguébougou
	2016	2	4,9	
<b>Total</b>		41	100	

Le candidat vaccin PfSPZ a connu le plus de perte sur le terrain (63,4%) soit 26 ampoules essentiellement dû à des déviations de décongélation et de formulation ; ensuite vient le candidat vaccin PfAMA1-FVO avec (22,0%) soit 9 ampoules dû à des déviations de température à Bandiagara.

**Tableau XII:** Nombre d'ampoules de candidats vaccins détériorées selon les lieux de survenu.

Lieux de déviation	Nombre d'ampoules détériorées	Pourcentage (%)
<b>Bamako</b>	575	54,7
<b>Importation</b>	435	41,4
<b>Sites d'étude</b>	41	3,9
<b>Total</b>	<b>1051</b>	<b>100</b>

Au total 575 ampoules des candidats vaccins ont été perdues (54,7%) pendant leur conservation à Bamako et 435 ampoules (41,4%) se sont détériorées au moment de l'importation.

**Tableau XIII:** Perte en candidats vaccins survenu lors des essais cliniques.

Quantité de candidats vaccin importés	5942
Quantité de candidats vaccins détériorés	1051
Taux de perte	17,7%

Presque 1/5 des vaccins d'études importés (17,7%) ont subi des déviations qui ont compromis leur utilisation.

#### 5.4 Etude descriptive des déviations :

**Tableau XIV:** Fréquence de détérioration des candidats vaccins selon les dispositifs de transport utilisés pendant l'importation.

Dispositifs de transport	Détérioration vaccin +	Détérioration vaccin -	Total importer
Caisses isothermes en polystyrène	375 (16,1%)	1959 (83,9%)	2334
Conteneur EcoTherm™ R11	60 (4,4%)	1317 (95,6%)	1377
Dry Shipper	0 (0%)	2131 (100%)	2131
Dispositif de transport non déterminé	0 (0%)	100 (100%)	100
<b>Total</b>	435 (7,3%)	5407(92,7%)	5942

$\chi^2 = 4,572$  ;  $p < 10^{-3}$ .

Ce tableau montre que la détérioration des candidats vaccins est fortement liée à l'utilisation des caisses isothermes en polystyrène  $p < 10^{-3}$ .

**Tableau XV:** Fréquence des déviations selon le dispositif de transport Bamako-Sites-Bamako.

<b>Dispositifs de transport</b>	<b>Ampoule sous déviation +</b>	<b>Ampoule sous déviation -</b>	<b>Total transporter</b>
<b>Caisses isothermes en polystyrène</b>	119 (8.2%)	1335 (91.8%)	1454
<b>Conteneur S-OGH</b>	0 (0%)	2297 (0%)	2297
<b>Dry Shipper</b>	0 (0%)	2345 (0%)	2345
<b>Total</b>	119 (8.2%)	5977 (91.8%)	6096

**Chi2 = 3,875 ; p<10<sup>-3</sup>**

Ce tableau montre que les déviations de température survenues pendant le transport des candidats vaccins Bamako et les Sites d'études sont fortement liées à l'utilisation des caisses isothermes en polystyrène **p<10<sup>-3</sup>**.



## 5.5 Synthèse des rapports de monitoring

**Tableau XVI:** Points forts enregistrés au cours des monitorages

<b>Points forts</b>	<b>Nombre de monitoring</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation</b>	22	55,0
<b>Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation + Notification rapide au sponsor des déviations de température survenues.</b>	1	2,5
<b>Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation + Documentation sur la gestion du vaccin complète et bien rangée.</b>	3	7,5
<b>Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation + Notification rapide au sponsor des déviations de température survenues + Documentation sur la gestion du vaccin complète et bien rangée.</b>	6	15,0
<b>Pharmacie non visitée lors du monitoring</b>	7	17,5
<b>Rapport de monitoring non disponible</b>	1	2,5
<b>Total</b>	40	100

La surveillance de la température est le critère de qualité le plus souvent signalé (55,0%) cependant les trois critères de qualités (Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation + Notification rapide au sponsor des déviations de température survenues. + Documentation sur la gestion du vaccin complète et bien rangée) sont réunis seulement dans (15,0%) selon les rapports de monitoring.

**Tableau XVII:** Points faibles enregistrés au cours des monitorages.

<b>Points faibles</b>	<b>Nombre de monitorage</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Documentation sur la gestion du vaccin incomplète et ou mal rangée</b>	9	22,5
<b>Notification tardive ou absente au sponsor des déviations de température survenues.</b>	10	25,0
<b>Documentation sur la gestion du vaccin incomplète et ou mal rangée + Notification tardive ou absente au sponsor des déviations de température survenues</b>	3	7,5
<b>Pharmacie non visitée lors du monitoring</b>	7	17,5
<b>Rapport de monitoring non disponible</b>	1	2,5
<b>Absence de feedback de Sanaria sur la température du retour du vaccin</b>	1	2,5
<b>Pas de commentaire</b>	9	22,5
<b>Total</b>	40	100

Les points faibles les plus souvent soulignés se rapportent à la notification au sponsor des déviations (25,0%) et la documentation sur la gestion des vaccins (22,5%).

**Tableau XVII:** Principales recommandations faites au cours des monitorages

<b>Recommandations</b>	<b>Nombre de monitorage</b>	<b>Pourcentages (%)</b>
<b>Notifier rapidement au sponsor les déviations de température qui surviennent</b>	8	20,0
<b>Assurer la documentation complète et bien rangée sur la gestion du vaccin.</b>	8	20,0
<b>Notifier rapidement au sponsor les déviations de température qui surviennent + Assurer la documentation complète et bien rangée sur la gestion du vaccin</b>	5	12,5
<b>Pharmacie non visité lors du monitorage</b>	7	17,5
<b>Pas de commentaire</b>	8	20,0
<b>Absence de feedback de Sanaria sur la température du retour du vaccin</b>	1	2,5
<b>Demander au sponsor la disposition finale des produits restant</b>	1	2,5
<b>Assurer que la licence d'autorisation d'importation couvre la durée de la vaccination</b>	1	2,5
<b>Rapport de monitorage non disponible</b>	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Les recommandations les plus souvent rapportées concernent la notification rapide des déviations qui surviennent (20,0%) et la gestion optimum de la documentation (20,0%).

## **6 DISCUSSION**

Il s'agit d'un travail original. Nous n'avons pas enregistré un travail similaire dans la littérature dans la sous-région.

Nous avons mené une étude d'observation descriptive rétrospective. Nous avons utilisé les données présentes dans les dossiers de gestion des candidats vaccins, les rapports de monitoring et les protocoles d'étude. Un questionnaire a été élaboré sur la base des données existantes (voir les annexes). Nous avons noté des données manquantes durant la collecte des données essentiellement les rapports de monitoring, le profil du personnel de l'équipe pharmacie et la durée des déviations de température ainsi que les températures extrêmes atteintes.

Sur les 14 essais cliniques faits au Mali, (85,7%) étaient de phase Ib, dont (78,6%) chez les adultes. La voie IM était la voie d'administration la plus utilisée avec (85,7%) des cas. La majorité de ces essais ont été conduite en collaboration avec les instituts nationaux de sante des Etats Unis d'Amérique (NIH) (74,3%); suivi de l'Université de Maryland, Baltimore, USA (35,7%).

La majorité de ces études étaient basées sur des antigènes du stade sanguin (64,3%), suivi par les antigènes du stade sexué (21,4%) et les antigènes du stade pré-érythrocytaire à travers les sporozoïtes vivants atténués (14,3%).

Les vaccins comparateurs utilisés présentaient un intérêt de santé publique dans la population d'étude (antirabique, anti- hépatite, anti - méningocoque, anti - *Haemophilus influenzae*).

Nous avons enregistré 107 déviations de protocole au cours des 14 essais cliniques retenus pour notre étude. La cause principale des déviations (57%) étaient due aux élévations de température. Plus de la moitié (51,4%) des déviations sont survenues à Bamako au lieu de stockage. Le tiers (31,8%) des déviations sont survenues au niveau des sites d'étude. Un système d'alerte par SMS et Email a été mise en place pour réagir vite aux déviations de température. Pour les vaccins conservés entre 2 - 8 ° C, les vaccins ont été d'abord placés dans un conteneur S-OGH lui-même placé dans un réfrigérateur.

Nous avons enregistré (5,6%) de déviations au cours de l'importation. La majorité des déviations (83,3%) engendrant une détérioration des vaccins au cours de l'importation est survenue lors de l'utilisation des caisses isothermes en polystyrène. Le transport des vaccins au cours de l'importation à Bamako s'est nettement amélioré avec l'utilisation du conteneur

EcoTherm™ R11. Ce dispositif assure efficacement le transport des vaccins entre 2 – 8° Celsius à l'importation.

Nous n'avons noté aucune déviation de température avec les vaccins conservés dans l'azote liquide.

Il y avait 12,1% de déviations survenues lors de la préparation des candidats vaccins avant l'administration. Toute fois ces déviations ont considérablement diminuées lors des essais consécutifs.

Les déviations d'administrations étaient rares (5,6%). Elles étaient majoritairement dues à des cas d'erreurs d'identification du volontaire ou de la dose du candidat vaccin à préparer.

Le taux de perte global pour l'ensemble des essais était de 17,7%. La majorité des pertes étaient survenues pendant la conservation à Bamako (54,7%) et lors de l'importation (41,4%). La synthèse des rapports de monitoring souligne les efforts pour améliorer la qualité de la documentation et de la communication rapide des événements de déviations de protocole notamment les déviations de température.

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

## **7 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS**

### **7.1 Conclusion**

- ✓ Cette étude montre la survenue de certaines déviations inattendues lors des essais cliniques des candidats vaccins antipaludique au Mali.
  
- ✓ L'utilisation des dispositifs de conservation de type conteneur S-OGH et conteneur EcoTherm™ R11 ainsi que la mise en place d'un système d'alerte par SMS et Email ont contribué à réduire considérablement les cas de déviations de température lors de la conservation des produits d'étude.

### **7.2 Recommandations**

#### **Aux sponsors et partenaires :**

- Mettre à la disposition du personnel de la pharmacie les moyens matériels pour prévenir les déviations de protocole.

#### **Aux investigateurs principaux**

- Former tous les membres de l'équipe pharmacie sur la gestion des vaccins en général et les vaccins de l'étude en particulier.

#### **Aux responsables de l'équipe Pharmacie**

- S'assurer de la bonne compréhension du processus de randomisation et de la correspondance code de randomisation et produits à formuler avant le début de l'essai.
- Renforcer la documentation à tous les niveaux : réception, comptabilité, transport, conservation, formulation, administration.
- Vérifier toutes les étapes de la formulation par deux personnes ;

**Fiche signalétique**

**Nom:** Diarra

**Prénom:** Balla

**Pays d'origine:** Mali

**Date de soutenance :** 04 Août 2018

**Ville de soutenance :** Bamako

**Titre:** Problématique de la gestion et de l'administration des candidats vaccins antipaludiques dans les sites d'essai clinique au Mali.

**Email:** [ballad@icermali.org](mailto:ballad@icermali.org) / [diarrabmd16@gmail.com](mailto:diarrabmd16@gmail.com).

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

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

**RESUME**

Ce travail avait pour but d'étudier les problèmes liés à la gestion des candidats vaccins antipaludiques testés par le MRTC de 2003 à 2017 au Mali et de faire des recommandations pertinentes pour prévenir les erreurs enregistrées au cours des essais précédents. Nous avons effectué une étude rétrospective sur 14 essais cliniques réalisés sur les sites de recherche de la ville de Bandiagara, des villages de Bancoumana / Donéguébougou et la zone périurbaine de Sotuba. Les données ont été collectées à partir des protocoles d'étude, les fiches de gestion des candidats vaccins, les rapports de déviation de protocole et les rapports de monitoring. Nous avons enregistré 107 déviations de protocole dont 77,6% au cours de la conservation, 12,1% pendant la formulation et 5,6% au cours de l'administration. Les élévations de température (57,0%) étaient la principale cause des déviations de protocole. Un taux de perte de 17,7% des vaccins a été enregistré. Quatre pour cent (40%) des rapports de monitorages recommandaient la notification rapide des déviations de protocole au sponsor et la gestion optimum de la documentation. Nous recommandons la formation et la mise à disposition des matériels adéquats à l'équipe pharmacie pour assurer la bonne gestion des candidats vaccins.

**Mots clés:** essai clinique, déviations de température, candidats vaccins antipaludiques, gestion.

**Name:** Diarra

**Surname:** Balla

**Nationality:** Malian

**Year of defence:** 04 August 2018

**Town of defense :** Bamako

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

**Email:** [ballad@icermali.org](mailto:ballad@icermali.org) / [diarrabmd16@gmail.com](mailto:diarrabmd16@gmail.com).

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

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

## **ABSTRACT**

The purpose of this work was to study the issues related to the management of malaria vaccine candidates tested by the MRTC from 2003 to 2017 in Mali and to make relevant recommendations to prevent errors in previous trials. We conducted a retrospective study of 14 clinical trials carried out on the research sites in the town of Bandiagara, the villages of Bancoumana / Donéguébougou and the peri-urban area of Sotuba. Data were collected from study protocols, vaccine candidate management records, protocol deviation reports, and monitoring reports. We recorded 107 protocol deviations including 77.6% during conservation, 12.1% during formulation and 5.6% during administration. Temperature increases (57.0%) were the main cause of protocol deviations. A 17.7% loss rate of vaccines was recorded. 40% of monitoring contributions recommended prompt notification of protocol deviations to the sponsor and optimum management of documentation. We recommend the training and the provision of the appropriate equipment to the pharmacy team to ensure the proper management of vaccine candidates.

**Keywords:** clinical trial, temperature excursion, malaria vaccines candidats, management.



## 8 BIBLIOGRAPHIE

1. Niangaly A. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité d'un candidat vaccin antipaludique dérivé de la MSP1 (FMP1) associé à l'adjuvant AS02A dans une population adulte semi-immune à Bandiagara, Mali [Thèse Pharmacie]. [Bamako]; 2006.
2. OMS | Points essentiels: Rapport sur le paludisme dans le monde 2017 [Internet]. WHO. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2017/fr/>
3. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Message du MSHP a l'occasion e la célébration de la journée mondiale de lutte contre le paludisme. Bamako; 2018 avr.
4. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030. OMS; 2016.
5. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. Message du MSHP a l'occasion e la célébration de la journée mondiale de lutte contre le paludisme. MALI; 2018 avr.
6. Cyrille B. Réponses immunes humorales et cellulaires dirigées contre les antigènes de *Plasmodium falciparum* candidats vaccins dans une zone d'endémie palustre à transmission saisonnière (Gambie) [Thèse Sciences Biologiques Appliquées]. [Ouagadougou]; 2011.
7. Archive Larousse : Larousse Médical - vaccin - vaccination [Internet]. [cité 27 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/1052#t16831>
8. Ivan R, Arthur R. Immunologie Médicale L'essentiel. MALOINE. 2002. 272 p. (Sciences fondamentales).
9. Vermout S, Denis M, Losson B, MIGNON B. Choix d'un adjuvant lors d'essais de vaccination. *AnnMédVét.* 2003;(147):393-401.
10. Théra MA. Développement clinique d'un vaccin antipaludique de stade sanguin et diversité antigénique de *Plasmodium Falciparum* à Bandiagara, Mali [Internet] [phdthesis]. Institut Supérieur de Formation et de Recherche Appliquée, ISFRA-USJPB, Bamako- Mali; 2015 [cité 23 janv 2018]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01531585/document>
11. Jean Mouchet, Pierre Carnevale, Marc Coosemans, Didier Fontenille, Charles Ravaonjanahary, Alain Richard,, Vincent Robert. Typologie du paludisme en Afrique. 1997;
12. al SA et. Parasitologic and clinical human response to immunoglobulin administration in *falciparum* malaria. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1928564>
13. Rieckmann KH, Beaudoin RL, Cassells JS, Sell KW. Use of attenuated sporozoites in the immunization of human volunteers against *falciparum* malaria. *Bull World Health Organ.* 1979;57 Suppl 1:261-5.
14. Organisation mondiale de la Sante 1986. Principes d' experimentation des vaccins antipaludiques: Memorandum d'une Reunion de l'OMS\*. 1986;64(4):525-46.

15. 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.
16. Organisation mondiale de la Sante 1981. Mise Au point de vaccins antipaludiques: perspectives\*. 1981;59(6):837-44.
17. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Diallo DA, Sagara I, Dicko A, et al. Safety and Allele-Specific Immunogenicity of a Malaria Vaccine in Malian Adults: Results of a Phase I Randomized Trial. *PLoS Clin Trials.* 24 nov 2006;1(7).
18. Dicko A, Sagara I, Ellis RD, Miura K, Guindo O, Kamate B, et al. Phase 1 Study of a Combination AMA1 Blood Stage Malaria Vaccine in Malian Children. *PLoS ONE.* 13 févr 2008;3(2).
19. Sagara I, Dicko A, Ellis RD, Fay MP, Diawara SI, Assadou MH, et al. A Randomized Controlled Phase 2 Trial of the Blood Stage AMA1-C1/Alhydrogel Malaria Vaccine in Children in Mali. *Vaccine.* 18 mai 2009;27(23):3090-8.
20. Dutta S, Lalitha PV, Ware LA, Barbosa A, Moch JK, Vassell MA, et al. Purification, Characterization, and Immunogenicity of the Refolded Ectodomain of the *Plasmodium falciparum* Apical Membrane Antigen 1 Expressed in *Escherichia coli*. *Infect Immun.* juin 2002;70(6):3101-10.
21. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Diallo DA, Kone AK, Guindo AB, et al. Safety and Immunogenicity of an AMA-1 Malaria Vaccine in Malian Adults: Results of a Phase 1 Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE.* 23 janv 2008;3(1).
22. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Kone AK, Guindo AB, et al. Safety and Immunogenicity of an AMA1 Malaria Vaccine in Malian Children: Results of a Phase 1 Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE.* 4 févr 2010;5(2).
23. Laurens MB, Thera MA, Coulibaly D, Ouattara A, Kone AK, Guindo AB, et al. Extended Safety, Immunogenicity and Efficacy of a Blood-Stage Malaria Vaccine in Malian Children: 24-Month Follow-Up of a Randomized, Double-Blinded Phase 2 Trial. *PLoS ONE.* 18 nov 2013;8(11).
24. Sagara I, Ellis RD, Dicko A, Niamele MB, Kamate B, Guindo O, et al. A randomized and controlled Phase 1 study of the safety and immunogenicity of the AMA1-C1/Alhydrogel + CPG 7909 vaccine for *Plasmodium falciparum* malaria in semi-immune Malian adults. *Vaccine.* 9 déc 2009;27(52):7292-8.
25. Thera MA, Coulibaly D, Kone AK, Guindo AB, Traore K, Sall AH, et al. Phase 1 randomized controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of recombinant *Pichia pastoris*-expressed *Plasmodium falciparum* apical membrane antigen 1 (PfAMA1-FVO [25-545]) in healthy Malian adults in Bandiagara. *Malar J.* 30 août 2016;15:442.
26. MacDonald NJ, Nguyen V, Shimp R, Reiter K, Herrera R, Burkhardt M, et al. Structural and Immunological Characterization of Recombinant 6-Cysteine Domains of the *Plasmodium falciparum* Sexual Stage Protein Pfs230. *J Biol Chem.* 16 sept 2016;291(38):19913-22.

27. Coulibaly D, Diallo DA, Thera MA, Dicko A, Guindo AB, Djimde A, Doumbo OK, Plowe CV. Impact of pre-season treatment on incidence of *falciparum* malaria and parasite density at a site for testing malaria vaccines in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2002;67:604-10.
28. Lyke KE, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, Cissoko Y, et al. Incidence of severe *Plasmodium falciparum* malaria as a primary endpoint for vaccine efficacy trials in Bandiagara, Mali. *Vaccine.* 13 août 2004;22(23):3169-74.
29. Maïga M. Distribution spatio-temporelle des gîtes larvaires et caractérisation moléculaire du complexe *An. gambiae* s.l dans le village de Bancoumana, Mali [Thèse Médecine]. [Bamako]; 2006.
30. Guindo A. Validation d'une technique ELISA pour l'évaluation de l'immunogénicité en phase Ib du candidat vaccin AMA1-C1/ALHYDROGEL contre le *Plasmodium falciparum* au Mali. [Thèse Pharmacie]. [Bamako]; 2006.
31. Samaké Y. Épidémiologie du paludisme dans la population rurale de Kollé et péri urbaine de Sotuba. [Thèse Médecine]. [Bamako]; 2010.

## Questionnaire

### I. Données générales :

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

2. **Nombre de monitoring effectué sur l'étude :** /\_\_/

3. **Lieu de l'essai:** /\_\_/

1. Bandiagara
2. Donéguébougou
3. Bancoumana
4. Sotuba
5. Donéguébougou et Bancoumana
6. Donéguébougou; Bancoumana et Sotuba

4. **Période de l'essai :**

a. **Année début :** /\_\_/ \_\_/ \_\_/\_\_/

b. **Année Fin** /\_\_/ \_\_/ \_\_/\_\_/

5. **Durée de l'essai en mois:** /\_\_/ \_\_/

6. **Phase clinique de l'essai:** /\_\_/

1. Phase Ia
2. Phase Ib
3. Phase IIa
4. Phase IIb
5. Phase III
6. Phase IV
7. Autre a spécifié: /\_\_\_\_\_/

7. **Nom du candidat vaccin :** /\_\_/

1. FMP1
2. AMA1-C1
3. FMP2.1
4. PfAMA1-FVO [25-545]

5. BSAM-2
6. Pfs25-EPA
7. Pfs25M-EPA et Pfs 230D1M-EPA
8. PfSPZ
9. PfSPZ challenge

**8. Nom(s) de l'adjuvant(s) :** /\_\_\_/

1. AS02A
2. AS01<sub>B</sub>
3. Alhydrogel®
4. Alhydrogel® et CPG 7909
5. Non Applicable

**9. Nom(s) du des diluant(s) :** /\_\_\_/

1. PBS et HSA
2. Saline (Chlorure de sodium)
3. Eau distillée
4. PBS et HSA + Saline (Chlorure de sodium)
5. Non Applicable

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

1. Imovax ®
2. Recombivax®
3. Hiberix®
4. RabAvert®
5. Tetanus toxicoid®.
6. Euvax B ®
7. Menactra®
8. Euvax B et Menactra
9. Twinrix®
10. Menactra® et Twinrix®
11. Menactra et Twinrix et saline
12. Engerix®
13. Saline
14. Autre à spécifier : / \_\_\_\_\_ /
15. Non Applicable

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

1. IM

2. IV

**12. Nombre de volontaires prévu pour l'essai:** /\_\_/\_/\_/\_/

**13. Nombre de volontaires prévu pour l'étude pilote :** /\_\_/\_/\_/\_/

**14. Nombre de volontaires prévu pour l'étude principale :** /\_\_/\_/\_/\_/

**15. Nombre de volontaire recevant le candidat vaccin :** /\_\_/\_/\_/\_/

**16. Nombre de volontaire recevant le vaccin comparateur :** /\_\_/\_/\_/\_/

**17. Catégories d'âge des volontaires:** /\_\_\_/

1: Adultes :

2: Enfants

**18. Fréquence d'administration du candidat vaccin dans le groupe principale:**

1. J0 ; J30 ; J60
2. J0 ; J30 ;
3. J0 ; J28, J168
4. J0 ; J28
5. J0 ; J28, J168 ; J530
6. J0 ; J28 ; J56 ; J84 ; J140
7. J0 ; J14 ;
8. J0 ; J56
9. J0 ; J56 ; J112 ; J480
10. J0 ; j60 ; j180
11. J0 ; J28, j360
12. J1 J57 J113
13. J0 J28 J56

**19. Fréquence d'administration du candidat vaccin dans le Groupe pilote: /\_\_/**

1. J0 ; J30 ; J60
2. J0 ; J30 ;
3. J0 ; J28, J168
4. J0 ; J28
5. J0 ; J28, J168 ; J530
6. J0 ; J28 ; J56 ; J84 ; J140
7. J0 ; J14 ;
8. J0 ; J56
9. Jo ; J56 ; J112 ; J480
10. J0 ; j60 ; j180

11. J0 ; J28, j360

12. J1 J57 J113

13. NA

14. J0 J28 J56

**20. Nombre d'administration du candidat vaccin dans le groupe principal : /\_\_ /**

**21. Nombre d'administration du candidat vaccin dans le groupe pilote: /\_\_ /**

**22. Nombre d'ampoule pour reconstituer une dose du candidat vaccin : /\_\_ /**

1. 1 Ampoule

2. 2 Ampoules

3. 3 Ampoules

4. 4 Ampoules

5. 5 Ampoules

6. 6 Ampoules

**23. Nombre totale de dose du candidat vaccins prévus pour tout l'essai: /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**24. Nombre de dose du candidat effectivement administrés : /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**25. Nombre d'importation du candidat vaccin : /\_/\_ /**

**26. Nombre d'importation de l'adjuvant : /\_/\_ /**

**27. Nombre d'importation du diluant : /\_/\_ /**

**28. Quantité du candidat vaccin importé : /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**29. Quantité d'adjuvant importé : /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**30. Quantité de diluant importé : /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**31. Nombre de transport Bamako-site : /\_/\_/\_/\_ /**

**32. Quantité du candidat vaccin transportée Bamako-site : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

**33. Quantité d'adjuvant transportée Bamako-site : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

**34. Quantité de diluant transportée Bamako-site : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

**35. Nombre de transport site-Bamako : /\_/\_/\_/\_/\_ /**

**36. Quantité du candidat vaccin transporte site-Bamako : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

**37. Quantité d'adjuvant transportée site-Bamako : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

**38. Quantité de diluant transportée site-Bamako : /\_/\_/\_/\_/\_/\_ /**

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

1. +2 °C à +8°C

2. -60 °C à - 80 °C

3. -150 °C à -180 °C

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

1. +2 °C à +8°C

2. +15 °C à +25 °C

3. +15 °C à +30 °C

4. Non Applicable

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

1. +2 °C à +8°C

2. +15 °C à +25 °C

3. +15 °C à +30 °C

4. Non Applicable

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

43. Quantité de vaccin retourné au Sponsor : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

44. Quantité de vaccin Détruit : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

45. Quantité de vaccin Non détruit (disponible à la pharmacie) : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

46. Quantité d'adjuvant retourné au Sponsor : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

47. Quantité d'adjuvant Détruit : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

48. Quantité d'adjuvant Non détruit (disponible à la pharmacie) : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

49. Quantité de diluant retourné au Sponsor : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

50. Quantité de diluant Détruit : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

51. Quantité de diluant Non détruit (disponible à la pharmacie) : /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

## II. Information sur le personnel de l'étude

52. Identifiant de l'étude : NCT/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

53. Nombre total du personnel de la pharmacie : /\_\_\_/\_\_\_/

54. Qualification du personnel de la pharmacie

1. Nombre Pharmacien: /\_\_\_/\_\_\_/

2. Nombre Interne en pharmacie: /\_\_\_/\_\_\_/

3. Nombre de Médecin: /\_\_\_/\_\_\_/

4. Nombre d'interne en Médecine: /\_\_\_/\_\_\_/

5. Autres à spécifier : /\_\_\_/\_\_\_/ /\_\_\_\_\_/

### Déviations enregistrés au cours de l'étude

55. Identifiant de l'étude : NCT/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/



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

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

**58. Type de déviation :** / \_\_/

1. Conservation
2. Reconstitution
3. Administration
4. Autre à spécifier: /\_\_\_\_\_/

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

1. Elévation de température
2. Diminution de température
3. Délai d'administration expiré
4. Erreur d'identification du volontaire
5. Autre à spécifier: /\_\_\_\_\_/

**60. Lieu de déviation :** / \_\_/

1. Lieu de provenance -Bamako
2. Bamako
3. Bamako-Site-Bamako
4. Site

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

**62. Température Maximale atteinte :** /\_\_/\_/\_\_/°C

**63. Température minimale atteinte :** /\_\_/\_/\_\_/\_\_/°C

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

1. Vaccins utilisables
2. Vaccins placés en quarantaine
3. Vaccins non utilisables
4. Changement de groupe d'étude du volontaire
5. Exclusion du protocole du volontaire
6. Autres à spécifier: /\_\_\_\_\_/

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

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

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

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

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

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée
6. Non Applicable

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée
6. Non Applicable

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée
6. Non Applicable

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

1. Chambre froide
2. Frigo
3. Congélateur
4. Nitrogène
5. Chambre climatisée
6. Non Applicable

**75. Lieu de provenance du candidat vaccin : /\_\_\_/**

1. USA
2. Belgique
3. UK
4. Autre à spécifier

**76. Lieu de provenance de l'adjuvant : /\_\_\_/**

1. USA
2. Belgique
3. UK
4. Autre à spécifier
5. Non Applicable

**77. Lieu de provenance du diluant : /\_\_\_/**

1. USA
2. Belgique
3. UK
4. Autre à spécifier :
5. Non Applicable

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

1. Styrofoam (caisses isothermes en polystyrène)
2. S-OGH
3. Dry Shipper
4. Vaccine Green Container
5. Autre a spécifié: \_\_\_\_\_/

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

1. Styrofoam
2. S-OGH
3. Dry Shipper
4. Vaccine Green Container

5. Autre \_\_\_\_\_ à \_\_\_\_\_ spécifié :  
/ \_\_\_\_\_ /

6. Non Applicable

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

1. Styrofoam (caisses isothermes en polystyrène)

2. S-OGH

3. Dry Shipper

4. Vaccine Green Container

5. Autre \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ spécifié :  
/ \_\_\_\_\_ /

6. Non Applicable

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

1. Styrofoam

2. S-OGH

3. Dry Shipper

4. Vaccine Green Container

5. Autre a spécifié: / \_\_\_\_\_ /

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

1. Styrofoam

2. S-OGH

3. Dry Shipper

4. Vaccine Green Container

5. Autre a spécifié : / \_\_\_\_\_ /

6. Non Applicable

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

1. Styrofoam

2. S-OGH

3. Dry Shipper

4. Vaccine Green Container

5. Autre a spécifié : / \_\_\_\_\_ /

6. Non Applicable

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

1. Thermomètres numériques intégrés

2. Thermomètres numériques portable

3. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 7 jours

4. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours
5. Data Logger
6. Libero Data
7. Monitoring physique manuel matin et soir
8. 1+7
9. 2+7
10. 3+7
11. 4+7
12. 5+7
13. 6+7

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

1. Thermomètres numériques intégrés
2. Thermomètres numériques portables
3. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 7 jours
4. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours
5. Data Logger
6. Libero Logger
7. Monitoring physique manuel matin et soir
8. 1+7
9. 2+7
10. 3+7
11. 4+7
12. 5+7
13. 6+7

**86. Type d'équipement de monitoring de la température durant le transport Bamako-site :**

/\_\_\_/

1. Thermomètres numériques intégrés
2. Thermomètres numériques portables
3. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 7 jours
4. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours
5. Data Logger
6. Libero Logger
7. Monitoring physique manuel matin et soir

8. 1+7
9. 2+7
10. 3+7
11. 4+7
12. 5+7
13. 6+7

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

1. Thermomètres numériques intégrés
2. Thermomètres numériques portables
3. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 7 jours
4. Enregistreurs électroniques de température journaliers de 30 jours
5. Data Logger
6. Libero Logger
7. Monitoring physique manuel matin et soir
8. 1+7
9. 2+7
10. 3+7
11. 4+7
12. 5+7
13. 6+7

**IV. Rapport de monitoring**

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

**89. Numéro de monitoring : /\_\_\_/**

Citer les points forts et les points faibles signalés dans le rapport de monitoring

**90. Date du visite de monitoring: /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/**

**91. Points forts : /\_\_\_/**

1. Monitoring de la température de conservation assuré pendant toute la durée de conservation
2. Notification rapide au sponsor des déviations de température survenues.
3. Documentation sur la gestion du vaccin complète et bien rangée.
4. 1+2
5. 1+3
6. 2+3
7. 1+2+3
8. Autres \_\_\_\_\_ à \_\_\_\_\_ préciser : \_\_\_\_\_ -

**92. Points faibles : /\_\_\_/**

1. Monitoring incomplète de la température pendant la conservation du vaccin
2. Documentation sur la gestion du vaccin incomplète et ou mal rangée
3. Notification tardive ou absente au sponsor des déviations de température survenues.

4. 1+2
5. 1+3
6. 2+3
7. 1+2+3
8. Autres à préciser : / \_\_\_\_\_ /

**93. Recommandations du monitoring : /\_\_\_/**

1. Assurer le monitoring de la température de conservation pendant toute la durée de conservation
2. Notifier rapidement au sponsor les déviations de température qui surviennent.
3. Assurer la documentation complète et bien rangée sur la gestion du vaccin.
4. 1+2
5. 1+3
6. 2+3
7. 1+2+3
8. Autres à: / \_\_\_\_\_ /



## **SERMENT DE GALIEN**

- Je jure en présence des maîtres de cette Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes chers condisciples.
- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;
- D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession, avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure !**