



Ministère de l'Enseignement supérieur
et de la Recherche Scientifique
Foi

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une

Université des Sciences, des Techniques
et des Technologies de Bamako

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

DER de Santé Publique et Spécialités

N° DERSP/FMOS/USTTB

Mémoire

Master en Santé Publique
Option Epidémiologie

Année Universitaire 2019 - 2020

Innocuité et Tolérance du vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01, un vaccin bloquant la transmission de *Plasmodium falciparum*, dans le cadre d'un essai par désescalade d'âge chez les enfants et chez les membres de la famille à Doneguebougou, au Mali du 01 Mars 2019 au 30 Aout 2020

Présenté et soutenu le

Par :
Dr KONE Mamady

Président :
Membre :
Directeur : Pr Issaka SAGARA
Co-directeur :

Sponsor M2 : National Institut for Health of USA à travers le programme Fogarty

Dedicaces

Je dédie cet événement marquant de ma vie :

❖ **A la mémoire de ma très chère mère Yenoumana dite Maimouna SANOU et celle de mon très cher père Sobwa KONE** partis se reposer très tôt. J'espère que, du monde qui est les siens maintenant est meilleur pour vous qu'ici-bas, vous appréciez cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'un fils qui a toujours prié pour le salut éternel de vos âmes. Puisse Allah Le Tout Puissant vous pardonner et vous accepter dans Sa sainte miséricorde.

❖ **A ma chère épouse Mariam CAMARA** aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour d'une épouse dont elle ne cesse de me combler. Qu'Allah vous procure bonne santé, longue vie et meilleurs à vous.

❖ **A mes princes et princesses héritiers Amadou, Maimouna, Issiaka, Oumou, et Lassa na dit Tieoumakan** vous me donnez la joie de vivre. Je vous souhaite une longue et pieuse vie dans la santé, le succès, le courage tout couronné par une réussite ici-bas accompagné d'une très belle carrière professionnelle. Qu'Allah vous bénisse et vous protège contre tout mal, je vous aime très fort.

❖ **A mes chers frères et sœurs** qui m'ont soutenue tout au long de cette formation. Je vous souhaite le meilleur pour la vie.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord je rends grâce à Allah le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux, qui est au début et à la fin de toute chose, je Le remercie pour tous les bienfaits sans lesquels nul ne saura exister. Je prie sur Son bien aimé, le sceau des prophètes, la meilleure des créatures Mohammad (PSL), sur sa famille, ses nobles compagnons et tous ceux qui le suivront jusqu'à la fin du temps.

Mes sincères remerciements vont à :

❖ **Pr Seydou DOUMBIA, MD, PhD**

Vous n'avez pas hésité un seul moment à nous soutenir et à nous transmettre votre savoir-faire tout au long de cette formation. Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude, particulièrement **Fogarty D43** pour le financement du master 2.

❖ **Tout le corps professoral du DERSP**

Pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles. Merci pour l'enseignement reçu.

❖ **Pr Hamadoun SANGHO chef du DERSP**

Je ne pourrais vous remercier assez. Votre soutien de longue date ainsi que votre appui ont été bénéfiques. Votre sens de l'écoute, vos précieux conseils et vos encouragements tout au long de ce parcours ont été très utiles.

❖ **Le Pr Mahamadou Soumana SISSOKO**

Mr le directeur adjoint du MRTC je ne pourrais vous remercier assez. Votre soutien de longue date ainsi que votre appui ont été bénéfiques. Votre sens de l'écoute, vos précieux conseils et vos encouragements tout au long de ce parcours ont été très utiles.

❖ **Dr Abdoulaye KATILE, MD**

Merci d'avoir accepté de nous accompagner au cours de ce travail. Votre détermination et vos précieux conseils nous ont permis d'approfondir largement nos connaissances en épidémiologie. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.

➤ **MES ENCADREURS :**

✚ **Pr Issaka SAGARA**

Vous avez accepté très spontanément d'encadrer ce travail et de m'accueillir dans votre unité. Pendant ces quatre mois, vos conseils, vos remarques et vos encouragements m'ont permis d'acquérir une grande autonomie dans le travail. Merci de m'avoir permis de profiter de votre expérience, de votre sens élevé du travail bien fait et de vos connaissances scientifiques.

✚ **Toute l'équipe de parasitologie du MRTC**

Merci pour votre soutien et encore merci à Dr KAMATE, Dr Mahamadoun Hamady ASSADOU et à Dr Moussa DJIMDE, Dr Kourane SISSOKO pour votre franche collaboration.

Je remercie vivement les étudiants de Master Santé publique promotion 8M2 durant les deux années de formation particulièrement Dr Mahamadou GUINDO; Mme KONE Aminata mes amis de la Guinée Conakry et Dr pour leurs courages, leurs esprits d'équipe et leurs générosités.

A tous ceux qui de loin ou de près n'ont cessé de m'apporter leur soutien pendant mes années d'étude particulièrement à toute ma famille en général et une mention spéciale à ma très chère épouse pour ses encouragements, sa patience, son soutien moral et ses prières à ma faveur ; trouvez ici à travers ce modeste travail l'expression de ma profonde gratitude

Liste des figures

Liste des figures	Pages
Figure 1 : Pourcentage d'événements sollicités après les doses 1, 2 et 3, RTS, S .	8
Figure 2: Carte montrant l'emplacement de Doneguebougou, Mali (A) En référence à d'autres pays d'Afrique de l'Ouest et au Mali; (B) Contexte de localisation de Doneguebougou et Sirababougou l'un à l'autre.	10
Figure 3 : Profil de l'essai.	21
Figure 4: Comparaison de l'incidence des anomalies systémiques par rapport à la vaccination 1	52
Figure 5 : Comparaison de l'incidence des anomalies biologiques par rapport à la vaccination.	53
Figure 6: Comparaison de l'incidence des anomalies du site d'injection par rapport à la vaccination.	54

Liste des Tableaux

Liste des tableaux	Pages
Tableau 1 : Les caractéristiques sociodémographiques des participants à l'étude lors de l'inscription au sein de chaque groupe vaccinal.	22
Tableau 2 : Répartition de l'incidence des événements indésirables sollicités après chaque vaccination au cours du suivi prolongé.	23
Tableau 3 : Incidence des événements indésirables biologiques par bras de vaccination au cours du suivi prolongé.	24
Tableau 4 : Répartition de la fréquence des Effets indésirables Biologiques sollicités par cohorte.	25
Tableau 5 : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans après chaque vaccination.	26
Tableau 6 : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 19ans et plus après chaque vaccination.	27
Tableau 7 : Fréquence des effets indésirables locaux par cohorte chez les 5 à 8 ans après chaque vaccination	28
Tableau :8 Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.	28
Tableau : 9 Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus.	29
Tableau : 10 Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans	30
Tableau : 11 Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.	31

Liste des Tableaux suites

Liste des tableaux	Pages
Tableau : 12 Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 19 ans et plus.	32
Tableau 13 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans.	33
Tableau 14 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.	34
Tableau 15 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus.	35
Tableau 16 : Incidence des événements indésirables graves selon la vaccination.	36
Tableau 17 : Fréquence des effets indésirables sérieux par Groupe et Causalité et par Bras et le lien avec la vaccination.	36
Tableau 18 : Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 5-8 ans.	37
Tableau 19 : Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans.	38
Tableau 20: Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 ans.	39
Tableau 21: Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 ans.	40
Tableau 22 : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 an.	41
Tableau 23 : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte après chaque vaccination chez les Bras ≥ 19 ans.	43

Liste des Tableaux suites

Liste des tableaux	Pages
Tableau 24 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination dans Bras Bras 3e/3f (≥ 19 ans).	44
Tableau 25 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 5-8 ans.	44
Tableau 26 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 9-18 ans	45
Tableau 27 : Incidence des évènements indésirables sollicités par vaccination par bras de vaccination au cours du suivi.	45
Tableau 28 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection en par tranches d'âge.	46
Tableau 29 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection en fonction de la sévérité au cours du suivi.	47
Tableau 30 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et par la tranche d'âge au cours du suivi.	48
Tableau 31 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et en fonction de la sévérité de l'évènement indésirable au cours du suivi	49
Tableau 32 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques par vaccination et en fonction de la tranche d'âge au cours du suivi	51
Table 33: Résumé sur le paludisme et la parasitémie en fonction de la vaccination.	51
Tableau 34: Facteurs associés aux évènements indésirables sollicités chez les participants à l'étude.	55

Liste des acronymes et des abréviations

Sigle	Description
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Acide Deoxyribonucleique
AGC	absolute granulocyte count
AL	artemether/lumefantrine
ALT	alanine transaminase
ANC	absolute neutrophil count
AR	adverse reaction
AS01	Adjuvant System AS01
BPC	Bonne Pratique Clinique
CBC w/diff	complete blood count with differential
CE	Comité d'éthiques
CFR	Code of Federal Regulations
cGMP	current Good Manufacturing Practices
Cr	Creatinine
CRF	case report form
CSO	Clinical Safety Office
CSP	circumsporozoite protein
CT	computerized tomography
DEAP	Epidemiology Department of Parasitic Diseases (FMPOS/USTTB)
DSF	<i>Direct skin feeds</i> /Gorgement direct sur peau
ECG	Electrocardiogramme
EIs	Evénements indésirables
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ELISPOT	enzyme-linked immunosorbent spot assay
EPA	ExoProtein A

Liste des acronymes et des abréviations suites

Sigle	Description
EPI	Expanded Programme on Immunization
FDA	Food and Drug Administration
FMPOS	Faculté de Médecine Pharmacie d'OdontoStomatologie
FWA	Assurance à l'échelle fédérale
GE	Goutte Epaisse
GEE	Generalized estimating equation
GSK	GlaxoSmithKline
HBsAg	antigène de surface de l'hépatite B
HBV	virus de l'hépatite B
HCV	virus de l'hépatite C
HIV	virus de l'immunodéficience humaine
HRPP	Human Research Protection Program
ICH	Conseil international de l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des produits pharmaceutiques à usage humain
Ig	immunoglobuline
IM	intramusculaire
IND	Investigational New Drug application
IRB	Comité institutionnel de la revue
ISM	moniteur indépendant de la sécurité
IV	intraveineuse
LMIV	Laboratoire d'immunologie et de vaccinologie du paludisme (du NIAID)
LMVR	Laboratoire de recherche sur le paludisme et les vecteurs
MPL	lipide monophosphorylé

Liste des acronymes et des abréviations suites

Sigle	Description
MRTC	Centre de recherche et de formation sur le paludisme (Mali)
MVI	Initiative de vaccin contre le paludisme
n	nombre (se réfère généralement aux participants)
NIAID	Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIH)
NIH	Institut national de la santé
NOCI	nouvelle apparition d'une maladie chronique
OCRPRO	Bureau des politiques de recherche clinique et des opérations réglementaires
OHRP	Office de la protection des humains participant à la recherche
OHSRP	Office de la protection des volontaires humains participant à la recherche
PBS	solution saline tamponnée au phosphate
PCR	réaction en chaîne de la polymérase
Pfs25/Pfs230	surface antigens of zygotes and ookinetes in the mosquito stage of <i>Plasmodium falciparum</i>
PI	principal investigator
qPCR	quantitative polymerase chain reaction
RVF	rift valley fever
SAE	serious adverse event
SAR	suspected adverse reaction
SD	standard deviation
SERF	Safety Expedited Report Form
SMC	Seasonal malaria chemoprophylaxis
SMFA	standard membrane feeding assay
SOP	standard operating procedure

Liste des acronymes et des abréviations suites

Sigle	Description
SRCP	Safety Review and Communications Plan
SUSAR	serious and unexpected suspected adverse reaction
TBA	transmission-blocking activity
TBS	TRIS-buffered saline
TBV	transmission-blocking vaccine
TRA	transmission-reducing activity
T-TBS	TRIS-buffered saline containing Tween-20
UP	unanticipated problem
UPnonAE	unanticipated problem that is not an adverse event
USD	United States dollar
USTTB	University of Sciences, Techniques, & Technologies of Bamako
VIMT	vaccine to interrupt malaria transmission
WBC	white blood cell
WHO	World Health Organization
WMW	Wilcoxon Mann Whitney test
WSRT	Wilcoxon signed rank test
β-hCG	beta human choriogonadotropin
μg	micrograms

Table des matières

Dedicaces.....	I
Liste des figures	III
Liste des Tableaux.....	IV
Liste des acronymes et des abréviations	VII
Résumé.....	XIII
I. Introduction.....	1
II. Objectifs	4
2.1. Objectif general	4
2.2. Objectifs spécifiques	4
2.3. Hypothèse de recherche	4
III. Revue de la littérature	4
3.1. Epidémiologie	4
3.1.1. Information de base et justification scientifique	4
3.1.2. Justification de l'étude.....	6
3.1.3. Justification de la conception de l'étude: Vaccination des enfants d'âge scolaire	6
3.1.4. Justification de la conception de l'étude: dose et schéma de vaccin	7
3.1.5. Données de sécurité et immunologiques complémentaires issues de l'expérience RTS, S / AS01E.....	7
IV. Méthodologie.....	9
4.1. Conception de l'étude et participants	9
4.2. Cadre de l'étude	9
4.3. Randomisation et l'aveugle	10
4.4. Critères d'inclusion	11
4.5. Critères de non inclusion.....	11

4.6.	Procédures de l'étude	12
4.7.	Taille de l'échantillon	15
4.8.	Outils de collectes des données	16
4.9.	Variables	16
4.10.	Définition des termes	16
Traitement		18
4.11.	Les considérations éthiques et administratives éventuelles	18
4.12.	Plan d'analyse	18
V. Résultats.....		20
5.1.	Description de la population d'étude	20
5.2.	Facteurs associés aux évènements indésirables sollicités	55
VI. Discussions		56
6.1.	Approches méthodologiques	56
6.2.	Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude	57
Conclusion		61
Limites et difficultés de l'étude		61
Annexe A: Programme journalier par bras		62
Annexe B: Tableaux de toxicité		90
Annexe C: Valeurs de laboratoire normales institutionnel.....		97
Références		99

Résumé

Introduction

Dans un premier temps sur le terrain nous avons évalué la sécurité du vaccin Pfs230-EPA/AS01 chez les adultes maliens et il indique que le vaccin est bien toléré(1). Ces premiers résultats suggèrent que Pfs230D1M-EPA/AS01 peut être utilisé dans un essai à l'échelle de la communauté pour évaluer sa tolérance dans la communauté.

Méthodologie nous avons évalué la tolérance et la sécurité du Pfs230-EPA/AS01 dans un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par comparateur (ClinicalTrials.gov numéro NCT03917654) chez les 5 ans et plus à Donegubougou, au Mali.

Résultats Un grand nombre d'EI sollicités rapportés dans les 7 jours post vaccination, en particulier les fièvres élément d'intérêt, a augmenté en fréquence et en gravité par rapport à la vaccination 1 (2,3 % ; de grade 1) à la vaccination 2 (8,6 % ; de grade 1 à 3) et à la vaccination 3 (3,3 % ; de grade 1 à 3). Des EI de grade 3 ont été signalés chez 23 sujets (5,8 %) avec seulement 3 EI de grade 3 liés au vaccin, dont la fièvre de grade 3, n=1 et la neutropénie de grade 3, n=2. Le paludisme de grade 3 non lié signalé par 5 sujets (5/213, 2,3 %). Une créatinine de grade 4 a également non liée à la vaccination signalée.

Compte tenu de nos résultats, nous pensons que l'immunogénicité et l'activité biologique de Pfs230D1M EPA/AS01 devrait être évaluée dans des essais plus importants.

Mots clés : Innocuité, Tolérance, Pfs230D1M-EPA / AS01, enfants, Famille.

Abstract

Introduction In a first field trial we evaluated the safety of Pfs230-EPA/AS01 vaccine in Malian adults and found it to be well tolerated(1) These initial results suggest that Pfs230D1M-EPA/AS01 can be used in a community-wide trial to assess its tolerance in the community. **Methodology** We evaluated the safety and tolerability of Pfs230-EPA/AS01 in a double-blind, randomized, comparator-controlled trial (ClinicalTrials.gov number NCT03917654) in children 5 years and older in Donegubougou, Mali.

Results A large number of solicited AEs reported within 7 days post-vaccination, particularly fevers of interest, increased in frequency and severity compared to vaccination 1 (2.3%; grade 1), vaccination 2 (8.6%; grade 1-3) and vaccination 3 (3.3%; grade 1-3). Grade 3 AEs were reported in 23 subjects (5.8%) with only 3 vaccine-related grade 3 AEs, including grade 3 fever, n=1 and grade 3 neutropenia, n=2. Unbound grade 3 malaria was reported by 5 subjects (5/213, 2.3%). Grade 4 creatinine was also unrelated to reported vaccination.

Based on our results, we believe that the immunogenicity and biological activity of Pfs230D1M EPA/AS01 should be evaluated in larger trials.

Key words: Safety, Tolerance, Pfs230D1M-EPA / AS01, children, Family

I. Introduction

Le fardeau du paludisme reste élevé dans les pays subsahariens malgré le déploiement important d'outils de lutte existants, tels que les matériaux traités par insecticide, le traitement préventif intermittent et la thérapie combinée à base d'artémisinine (ACT) (2). La morbidité et la mortalité dues au paludisme entraînent également des coûts importants directement et indirectement sur l'économie des pays en voie de développement, dans lesquels la maladie est endémique(3,4). Ces facteurs, ainsi que la résistance croissante du parasite aux médicaments, la résistance généralisée des moustiques aux insecticides et le nombre croissant de voyages, ont nécessité de nouvelles méthodes d'élimination du paludisme.

La mise au point d'un vaccin efficace contre le paludisme pourrait grandement contribuer à la lutte contre les maladies. Ces dernières années, les efforts déployés pour mettre au point un vaccin efficace contre le paludisme ont permis à un certain nombre de candidats vaccins antipaludiques d'atteindre le stade des tests effectués dans les populations exposées au paludisme. La plupart des vaccins testés sont soit des candidats au vaccin antipaludique préérythrocytique ou en phase sanguine.

Une stratégie pour concevoir un VIMT utilise des composants qui bloquent la transmission du paludisme aux moustiques, dont l'un des principaux candidats est le Pfs230. Pfs230, un antigène de surface des gamétocytes intracellulaires, ainsi que des gamètes et des zygotes extracellulaires au stade moustique de *Plasmodium falciparum*, est actuellement le principal candidat aux essais cliniques du vaccin bloquant la transmission du paludisme.

Les chercheurs du LMIV ont conjugué chimiquement Pfs230D1M à l'EPA, une protéine recombinante mutante et détoxifiée de *Pseudomonas aeruginosa*. L'EPA n'est un composant d'aucun vaccin autorisé, mais a été largement étudié en tant que composant des vaccins conjugués typhoïde et shigellose(5–7) et des études antérieures de phase 1 TBV de LMIV / MRTC impliquant PFS25H, Pfs25M et Pfs230D1M, formulées avec du TBA fort induit par Alhydrogel ou AS01 chez les souris, les lapins et les singes Aotus.

Lorsqu'ils ont été formulés en AS01, les résultats d'un premier essai récent chez l'homme ont démontré que Pfs230-EPA induit une activité réduisant le risque de transmission et, chez une proportion significative des vaccinés, une activité sérique bloquant la transmission pouvant être mesurée pendant des mois. - tolérés et sûre chez les adultes, et nos récentes données sur

l'histoire naturelle indiquent clairement que les enfants jouent un rôle disproportionné dans la transmission du paludisme.

La protéine recombinante Pfs230 domaine 1 (Pfs230D1M) a été développée à LMIV et sélectionnée pour le développement clinique. Pfs230 contient diverses substitutions d'acides aminés dans la protéine; Cependant, la fonction de ces changements est inconnue. La Pfs230D1M recombinante, qui comprend environ 10% de la protéine Pfs230 entière, contient des variants alléliques mineurs(8).

L'étude de phase 1 Pfs230D1M-EPA / AS01 chez l'adulte (protocole NIAID n ° 17-IN006) indique que le vaccin est bien toléré, immunogène et offre une activité de blocage de la transmission élevée et durable. Ces premiers résultats suggèrent que Pfs230D1M-EPA / AS01 peut être utilisé dans un essai à l'échelle de la communauté pour évaluer sa tolérance et son efficacité dans la réduction des infections par le paludisme dans la communauté.

Une étude de phase 1 à doses croissantes évaluant l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et l'activité fonctionnelle de Pfs230D1M-EPA avec adjuvant avec Alhydrogel a été menée en 2014-2017 aux États-Unis et à Bancoumana au Mali (protocole NIAID n ° 15-I-0044; essais cliniques).gov: NCT02334462). Un autre candidat au TBV, Pfs25M-EPA / Alhydrogel, a également été évalué en tant que vaccin autonome et co-administré avec Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel.

Aux États-Unis et au Mali, avec l'augmentation de la dose de sécurité du Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel, les vaccinations à doses croissantes ont été bien tolérées, avec une réactogénicité locale et systémique minimale. La majorité des EI signalés étaient légers (grade 1) ou modérés (grade 2). Globalement, la réactogénicité locale rapportée par la vaccination et la dose semble augmenter en fréquence et en durée des symptômes avec l'augmentation de la dose d'antigène de Pfs230, mais pas avec les vaccinations ultérieures.

Des symptômes systémiques sollicités ont été signalés dans tous les groupes de traitement et leur fréquence, leur gravité et leur durée n'ont pas augmenté avec l'augmentation de la dose d'antigène. Différentes anomalies de laboratoire, la majorité étant de grade 1, ont été notées dans les bras de dosage. Comparé à un vaccin de contrôle au Mali, Pfs230 semblait présenter une augmentation des valeurs de laboratoire anormales, bien qu'un seul ait été considéré lié à la

vaccination par Pfs230. Au Mali, un seul participant vacciné par Pfs230 a signalé une gastro-entérite de grade 3, associée à des anomalies de laboratoire de grade 4 (leucocytose, augmentation de la créatinine dans le sang), toutes considérées comme étant improbables liées à la vaccination et toutes résolues peu après la résolution des symptômes de la gastro-entérite. Hormis celui mentionné ci-dessus, il n'y a pas eu d'EI de 3e ou 4e année. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans les bras vaccinés avec Pfs230.

Une analyse de l'innocuité de la dose élevée (40 µg) de Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel a montré que de nombreux effets indésirables signalés étaient bénins (Grade 1; 708/1431; 49%), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au point d'injection, les céphalées, le paludisme, neutropénie, rhinopharyngite et rhinite. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la réactogénicité au site d'injection (douleur, induration, prurit et œdème), la leucopénie, la neutropénie et les céphalées, tous de grade 1 ou 2. La plupart des effets indésirables rapportés étaient des douleurs au point d'injection, dont la fréquence n'a pas augmenté avec la vaccination ultérieure. Globalement, en comparaison avec les groupes comparateur, les vaccinés Pfs230D1M, seuls ou en combinaison, ont signalé davantage d'EI apparentés, la majorité d'entre eux était une réactogénicité locale de grade 1 ou 2. Au cours de la période d'étude, trois événements indésirables graves ont été rapportés dans les bras recevant la dose élevée; Pfs230D1M: une morsure de serpent; Pfs230D1M: abcès périamygdalien; Pfs25M + Pfs230D1M: accident vasculaire cérébral ayant entraîné la mort - tous ont été déterminés comme étant sans rapport avec la vaccination. Tous ces participants ont terminé les quatre vaccinations. Aucun participant n'a été retiré de la participation à l'étude en raison d'un événement indésirable lié, quelle que soit sa gravité. L'accident vasculaire cérébral qui a entraîné le décès était une femme en bonne santé de 51 ans inscrite à un essai mené entre 2014 et 2016 qui avait développé les symptômes d'un accident vasculaire cérébral environ une semaine après avoir reçu son quatrième et dernier vaccin de l'étude.

Elle est décédée le lendemain de l'accident vasculaire cérébral. Cet événement grave a été examiné par le sponsor, l'IRB, le FMPOS EC, le DSMB et la FDA et a été déterminé sans rapport avec le vaccin qu'elle a reçu.

II. Objectifs

2.1. Objectif general

Evaluer la sécurité, la tolérabilité et la réactogénicité de l'administration de Pfs230D1M-EPA/AS01.

2.2. Objectifs spécifiques

- Evaluer l'incidence et la gravité des EI sollicités, locaux, laboratoires et systémiques survenant dans un délai de 7 jours ou 28 jours pour Eis non sollicités après chaque vaccination
- Evaluer l'incidence des effets indésirables graves (SAEs) après chaque vaccination.
- Comparer les effets indésirables par rapport à la vaccination
- Identifier les facteurs associés à l'incidence des événements indésirables (EI) de laboratoire, locaux et systémiques après chaque vaccination.

2.3. Hypothèse de recherche

Basé sur nos résultats antérieurs d'essai de ce candidat vaccin chez les adultes maliens la question formelle et objective est de savoir si le Vaccin Pfs230D1M-EPA / AS01 peut être utilisé dans un essai à l'échelle de la communauté afin d'évaluer sa tolérance et sa réactogénicité ?

III. Revue de la littérature

3.1. Epidémiologie

3.1.1. Information de base et justification scientifique

Le paludisme est une maladie infectieuse causée par des parasites Plasmodium et transmise par la piqûre de moustiques Anophèles infectés(9). Le déploiement à grande échelle d'interventions efficaces, notamment de médicaments antipaludiques et d'insecticides pour la lutte contre les vecteurs, au cours des deux dernières décennies, a permis de réduire considérablement la charge du paludisme. En 2018, l'OMS a estimé à 228 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde, entraînant 405 000 décès, contre 262 millions de cas et 839 000 décès liés au paludisme en 2000(10). Ces chiffres ont toutefois stagné au cours des trois dernières années, ce qui indique que la réponse mondiale au paludisme ne suffit pas pour parvenir à l'éradication. De nombreux vaccins ont été développés comme outils supplémentaires pour prévenir le paludisme (11–13).

Toutefois, l'absence de vaccin efficace, ainsi que l'émergence de parasites résistants aux médicaments et de moustiques résistants aux insecticides sont des menaces importantes pour les

progrès récents et soulignent la nécessité de stratégies nouvelles pour contrôler la transmission du paludisme et, à terme, éliminer la maladie.

La fécondation du plasmodium a lieu dans l'intestin moyen du moustique et les zygotes se développent en ookinètes, qui traversent l'épithélium de l'intestin moyen du moustique et se différencient en oocystes (9). Les premiers stades du Plasmodium sont principalement extracellulaires. Les molécules effectrices antiplasmodiques, telles que les anticorps de l'hôte et le complément présents dans le sang ingéré, ainsi que le complément du moustique, entrent en contact direct avec le parasite, ce qui entraîne des pertes spectaculaires de parasites et un goulot d'étranglement naturel de la population de Plasmodium. Par conséquent, les moustiques naturellement infectés dans les zones endémiques sont généralement porteurs de cinq oocystes ou moins (14). Cela fait des stades du moustique des cibles attrayantes pour perturber la transmission du paludisme.

Récemment, plusieurs vaccins prometteurs bloquant la transmission (TBV) pour prévenir la transmission des parasites du paludisme de l'homme aux moustiques ont été signalés. La plupart des TBV reposent sur les anticorps de l'hôte ingérés pendant l'alimentation sanguine, ainsi que sur les parasites Plasmodium, qui se lient aux protéines à la surface du parasite et bloquent la transmission en inhibant le développement du parasite (15,16). Au cours des 20 dernières années, un certain nombre d'antigènes, dont le Pfs230 (17,18), le Pfs48/45 (6,19–21), et Pfs25 chez Plasmodium falciparum ainsi que son orthologue Pvs25 chez Plasmodium vivax (18, 21–25), ont été identifiés comme des cibles vaccinales potentielles. Des études précliniques et cliniques ont montré que les TBV sont prometteurs pour réduire la transmission du paludisme et ouvrent la perspective de fournir un outil supplémentaire efficace pour l'éradication du paludisme (27,28).

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les efforts mondiaux de lutte contre le paludisme ont entraîné une réduction du nombre de décès depuis 2000. On estime qu'environ 445 000 personnes sont décédées des suites du paludisme en 2016, soit une baisse de 37% depuis 2010 dans régions OMS d'Afrique.

Toutefois, selon les rapports mondiaux sur le paludisme dans le monde publiés par l'OMS en 2017 et 2018, les progrès en matière de lutte antipaludique ont stagné, aucune réduction du nombre de cas de paludisme dans le monde n'ayant été enregistrée au cours des deux dernières années. La morbidité et la mortalité dues au paludisme entraînent également des coûts importants

directement et indirectement sur l'économie des pays en voie de développement, dans lesquels la maladie est endémique.

Ces facteurs, ainsi que la résistance croissante du parasite aux médicaments, la résistance généralisée des moustiques aux insecticides et le nombre croissant de voyages, ont nécessité de nouvelles méthodes d'élimination du paludisme. Un vaccin interrompant la transmission du paludisme, ciblant l'interruption de la transmission du parasite chez l'homme et le moustique, constituerait une ressource supplémentaire précieuse dans la lutte contre cette maladie(29,30). Le TBV induit des anticorps anti-sporogoniques qui interrompent la transmission du parasite au moustique, interrompant ainsi la transmission à un autre hôte humain. Pfs230, une protéine parasitaire exprimée par les gamétocytes au stade humain de *P. falciparum* et un antigène de surface des gamètes et des zygotes au stade moustique, est une cible des anticorps polyclonaux et monoclonaux anti-TBA dans les SMFA(8,31,32). Le précurseur Pfs230 de 360 kDa de longueur complète est exprimé dans les gamétocytes des érythrocytes et est transformé en une protéine mature d'environ 300 kDa lors de la translocation à la surface des gamètes émergés à partir d'érythrocytes. 8 populations exposées au paludisme acquièrent des anticorps anti-Pfs230, ce qui suggère qu'un vaccin à base de Pfs230 pourrait être renforcé par une infection palustre naturelle.

3.1.2. Justification de l'étude

L'étude de phase 1 en cours sur Pfs230D1M-EPA / AS01 chez l'adulte (protocole NIAID n ° 17-I-N006) indique que le vaccin est sans danger, tolérable, immunogène et offre une activité de blocage de la transmission élevée et durable. Ces premiers résultats suggèrent que Pfs230D1M-EPA / AS01 peut être utilisé dans un essai à l'échelle de la communauté pour évaluer son efficacité dans la réduction des infections par le paludisme dans la communauté(1).

3.1.3. Justification de la conception de l'étude: Vaccination des enfants d'âge scolaire

L'infectivité et l'exposition aux moustiques sont les principaux déterminants de la contribution d'un individu à la transmission du paludisme. Les écoliers constituent en général le groupe d'âge le plus contagieux, représentent environ 35% de la population et sont plus souvent piqués par des moustiques que par les tout-petits.

Une étude récente réalisée au Burkina Faso et au Kenya confirme qu'après avoir pris en compte l'infectiosité de base (mesurée par des tests de gorgement de moustiques), l'exposition réelle des moustiques (en utilisant le typage moléculaire des repas de sang) et la démographie, la contribution des écoliers à la transmission est comparable à celle des adultes.(7) En particulier,

dans cette étude, les auteurs ont estimé qu'entre 40 et 75% des infections par les moustiques provenaient d'écoliers..

3.1.4. Justification de la conception de l'étude: dose et schéma de vaccin

La dose et le calendrier de vaccination ont été sélectionnés et ensuite ajusté sur la base des résultats initiaux de l'essai de phase 1 Pfs230D1M-EPA / AS01 et d'un autre TBV expérimental, Pfs25M-EPA / AS01, chez des adultes maliens (Protocole NIAID n ° 17-I-N006). La phase principale de cette étude (#17-I-N006) a évalué Pfs230 titres et la fonction des anticorps en utilisant une dose de 40 µg administrée selon les jours d'étude 0, 28, 168 jours, qui est la même dose proposée être utilisée pour cette étude chez les enfants et les adultes(1).

3.1.5. Données de sécurité et immunologiques complémentaires issues de l'expérience RTS, S / AS01E

Outre ces arguments épidémiologiques, une étude clinique sur un vaccin antipaludique utilisant le même adjuvant que celui utilisé dans cet essai (AS01E) montre qu'un calendrier vaccinal de 0, 1 et 2 mois est à la fois sûre et immunogène.

Dans un essai pédiatrique de phase 2 sur RTS, S, un vaccin antipaludique utilisant le même adjuvant (AS01E), utilisé dans le cadre de ce protocole avec Pfs230D1M-EPA, différents schémas posologiques ont été comparés (0, 1 versus 0, 1, 2 contre 0, 1, 7 mois), les critères d'évaluation principaux étant la survenue des EIG jusqu'à 10 mois après l'administration de la dose 1(33). Pour les schémas de vaccination comportant trois vaccinations (0, 1, 2 mois et 0, 1, 7 mois), des études précédentes ont observé un nombre similaire d'EI entre les deux schémas de vaccination(32,34). La proportion de participants à l'étude ayant développé une douleur au site d'injection, un gonflement ou une fièvre était similaire dans les deux schémas de vaccination.

La survenue d'au moins un effet indésirable grave, à 10 mois après la première vaccination et 19 mois après la vaccination, était également similaire dans le groupe recevant le schéma vaccinal à 0, 1 et 2 mois (14,4%, 7,9 à 23,4; 24,4%, 16,0 à 34,6) le groupe sous régime de vaccination de 0, 1, 7 mois (15,6%, 8,8 à 24,7; 18,9%, 11,4 à 28,5) (33).

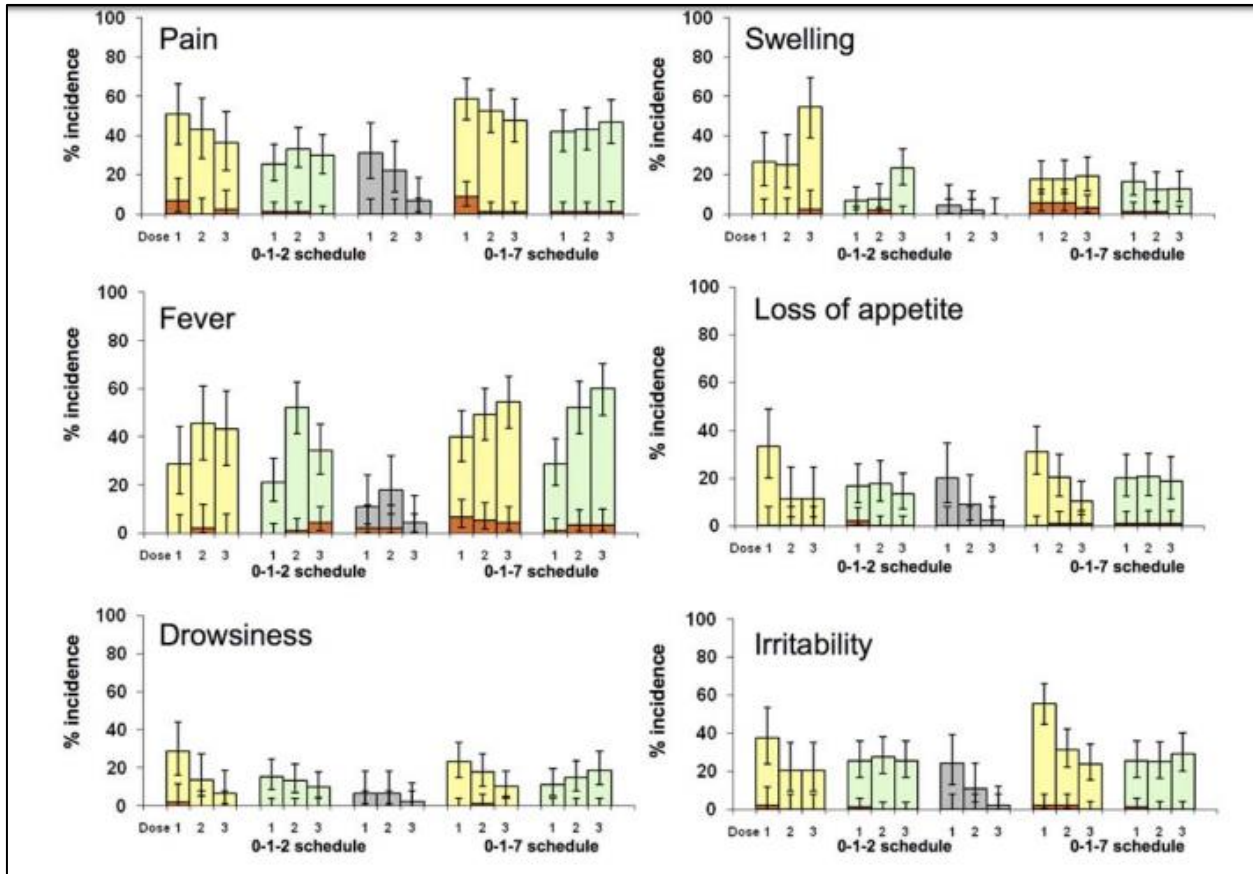


Figure1. Pourcentage d'événements sollicités après les doses 1, 2 et 3, RTS, S .

Jaune = RTS, S / AS02D; Vert = RTS, S / AS01E; 1; Gris = vaccin antirabique; Orange = 3^{ème} année; Les barres représentent des intervalles de confiance de 95%(33).

Globalement, il n'y a pas eu de différence significative dans la réactogénicité locale ou systémique sollicitée ni dans les anomalies de laboratoire entre Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel seul, Pfs25M EPA / Alhydrogel seul et la co-administration de Pfs25M-EPA / Alhydrogel et de Pfs230D1M EPA / Alhydrogel. En conclusion, chez les adultes naïfs et exposés au paludisme, Pfs25M-EPA / Alhydrogel administré seul, Pfs230D1M EPA / Alhydrogel administré seul ou la co-administration de Pfs25M-EPA / Alhydrogel et de Pfs230D1M EPA / Alhydrogel est bien toléré(1).

IV. Méthodologie

4.1. Conception de l'étude et participants

Il s'agissait d'un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par un comparateur chez des personnes âgées de 5 ans et plus en bonne santé résidents durant la période d'étude à Doneguebougou et dans ses environs dans le district sanitaire de Kati, au Mali et était menée de mars 2019 à Aout 2020.

4.2. Cadre de l'étude

Cette étude s'est déroulée à Doneguebougou dans le district sanitaire de Kati dans la région de Koulikoro en collaboration entre le LMIV / Instituts Nationaux de la Santé (NIH) et le MRTC, dont le siège est à Bamako, au Mali, en Afrique de l'Ouest. Doneguebougou est un village situé à 30 km au nord de Bamako et compte environ 2 000 habitants, avec 2 000 autres habitants dans les villages environnants. Aux fins des essais de vaccins et des études épidémiologiques, des installations adéquates ont été mises en place à Doneguebougou, à distance de marche du domicile des résidents. A Doneguebougou, la transmission du paludisme est très saisonnière, la saison de transmission se déroulant de juin à décembre. Doneguebougou est situé dans une zone de forte transmission, avec des taux d'inoculation entomologique (déterminés par captures sur humain) pouvant aller de 137 à 167 piqûres infectantes par personne pendant une saison de transmission. Le taux de participation à l'étude par famille à Doneguebougou est élevé; ce site correspond donc parfaitement à l'objectif d'une stratégie de vaccination à l'échelle de la communauté, telle que celle proposée pour ces vaccins TBV.

Le village supplémentaire situé à proximité de Doneguebougou, nommé Sirababougou, sera également contacté pour l'inscription. Sirababougou est situé à environ 5 km au nord-est du village de Doneguebougou, site principal (**voir la figure.2**). La population de Sirababougou est d'environ 700 habitants, selon le recensement effectué au début de cette année par l'équipe d'étude. La population est principalement paysanne et le comportement socioculturel du village de Sirababougou est semblable à celui de Doneguebougou. L'intensité de la transmission du paludisme devrait être similaire à celle du village de Doneguebougou.

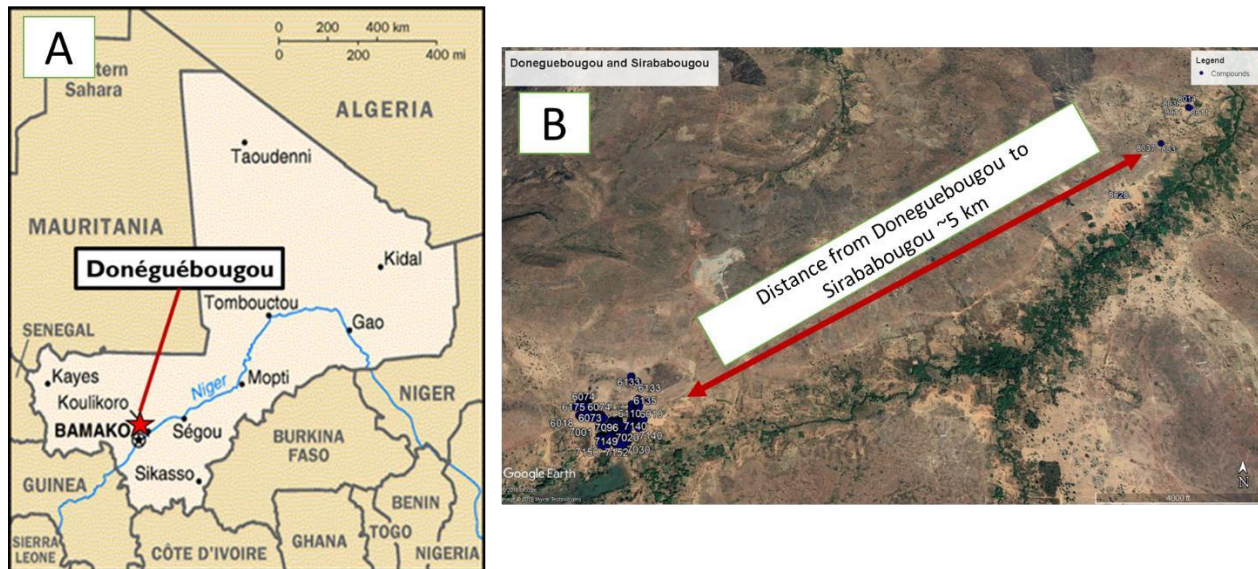


Figure 2: Carte montrant l'emplacement de Doneguebougou, Mali (A) En référence à d'autres pays d'Afrique de l'Ouest et au Mali; (B) Contexte de localisation de Doneguebougou et Sirababougou l'un à l'autre.

4.3. Randomisation et l'aveugle

Pour la sécurité, l'essai s'est déroulé en deux phases : cohorte pilote de sécurité échelonnée en deux groupes de vaccination, puis une principale cohorte. Dans les deux cohortes, les sujets ont fait l'objet d'une randomisation par blocs de famille/unité vaccin (1:1) pour étudier le vaccin (pilote et principal: Pfs230D1M-EPA/AS01 40µg ou un comparateur (HAVRIX®) pour la vaccination #1 ; Pfs230D1M-EPA/AS01 40µg ou un comparateur (TYPHIM Vi®) pour vaccination # 2 et Pfs230D1M-EPA/AS01 40µg ou un comparateur (Menactra®) pour la vaccination # 3. Tous les trois vaccins comparateurs seront également proposés aux participants randomisés dans les bras Pfs230 à la fin de l'étude..

Les participants étaient considérés comme randomisés lorsque leur famille/unité de vaccination est randomisée collectivement au moment de la première vaccination de son premier membre de la famille.

L'étude était un essai en double aveugle pour le receveur du vaccin et leurs parents/tuteurs, ainsi que les responsables de l'évaluation des critères d'innocuité et de réactogénicité, ignorant l'affectation de traitement de chaque participant à l'étude jusqu'à la fin de l'étude. Le seul personnel de l'étude au courant de l'affectation du vaccin était le statisticien, et le pharmacien de l'étude et ils n'ont joué aucun autre rôle dans l'étude.

Les seringues contenant les produits pour injection étaient recouvertes d'un ruban opaque et étiquetés avec numéro de randomisation du participant.

Le double aveugle des investigateurs du receveur du vaccin et leurs parents/tuteurs est maintenu après un amendement du protocole pour une quatrième dose dont le suivi est en cours.

4.4. Critères d'inclusion

Tous les critères suivants devraient être remplis pour qu'un volontaire puisse participer à cet essai:

1. Etre âgé de 5 ans et plus ;
2. Etre disponible pour la durée de l'essai ;
3. Résident connu de la famille ou résident de longue durée (plus d'un an) de Doneguebougou, Mali ou des villages environnants ;
4. En bonne santé générale et sans antécédents médicaux cliniquement significatifs de l'avis de l'investigateur.
5. Les femmes en âge de procréer doivent être disposées à utiliser une contraception fiable (telle que définie ci-dessous) 21 jours avant le jour 0 de l'étude et jusqu'à un mois après la dernière vaccination.
6. Accepter la conservation des échantillons de son sang pour des recherches futures.

4.5. Critères de non inclusion

1. Etre âgé de moins de 5 ans ;
2. Enceinte, déterminée par un test positif de choriogonadotropine humaine (β -hCG) dans les urines ou le sérum ;
3. Femmes en menstruation âgées de 11 ans ;
4. Maladie comportementale, cognitive ou psychiatrique qui, de l'avis de l'enquêteur, affecte la capacité du participant à comprendre le protocole d'étude et à s'y conformer ;
5. L'hémoglobine, les globules blancs, les neutrophiles absolus ou les taux de plaquettes en dehors des limites de la normale définies par le laboratoire ;
6. Alanine transaminase (ALT) ou créatinine (Cr) supérieure à la limite supérieure de la normale définie par le laboratoire ;

NB : (Les participants peuvent être inclus à la discrétion de l'enquêteur pour les valeurs «non cliniquement significatives» en dehors de la plage normale et \leq grade 2.)

7. Volontaire infecté par le VIH
8. Preuve d'une maladie neurologique, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocrinienne, rhumatologique, auto-immune, hématologique, oncologique ou rénale cliniquement significative ;
9. QTc prolongé cliniquement significatif (>450 millisecondes) lors du dépistage ECG
10. Historique de réception de tout produit expérimental au cours des 30 derniers jours.
11. Antécédents de réaction allergique grave ou d'anaphylaxie.

4.6. Procédures de l'étude

a) Les vaccins de l'étude

Les vaccins PpPfs230D1M et EcEPA, tous deux fabriqués dans l'installation de bioproduction de Walter Reed (Silver Spring, Maryland) dans le respect des normes de bonnes pratiques de fabrication (BPF), ont été utilisés pour la fabrication du conjugué (Pfs230D1M-EPA). Le Pfs230D1M-EPA a été formulé sous forme de Pfs230D1M conjugué dans du PBS 4 mM à une dilution 2X de la dose élevée (160 µg/mL dans un volume de 0,5 mL).

L'adjuvant AS01B a été fabriqué pour être utilisé dans le vaccin SHINGRIX par GSK sous forme de MPL à 100 µg/mL et de QS21 à 100 µg / mL dans une formulation liposomale, dans un volume de 0,625 mL.

Les participants de la phase pilotes ont reçu une dose finale de 0,5 mL de 40 µg de PFS230D1M conjugué, 31 µg ou 36 µg d'EPA conjugué dans AS01 (25 µg de MPL + 25 µg de formulation liposomale QS21). aux jours 0, 28 et 112 ; pour la cohorte principale les participants ont reçu des injections de 0,5 mL de 40 µg de PFS230D1M conjugué, 31 µg ou 36 µg d'EPA conjugué dans AS01 (25 µg de MPL + 25 µg de formulation liposomale QS21) aux jours 0, 28 et 56.

Les vaccins comparateurs (HAVRIX® et TYPHIM Vi® et Menactra®)

Le vaccin HAVRIX (vaccin contre l'hépatite A; VHA) est produit par GlaxoSmithKline et consiste en une suspension stérile de virus inactivé pour administration intramusculaire.

Chez les enfants et les adolescents (âgés de 5 à 18 ans), une dose unique de 0,5 mL a été administrée au jour 0. Chez l'adulte (19 ans et plus), une dose unique de 1 mL a été administrée au jour 0.

Le vaccin TYPHIM Vi (vaccin polysaccharidique typhoïde Vi), produit par Sanofi Pasteur SA, à usage intramusculaire, est une solution stérile contenant le polysaccharide Vi à la surface des

cellules extrait de Salmonella enterica sérovar Typhi, souche Typhi Ty2 (vaccin inactivé sous-unité). La dose immunisante pour les adultes et les enfants a été une injection unique de 0,5 mL le Jour 28.

Le vaccin Menactra® (Sanofi Pasteur) est un vaccin stérile administré par voie intramusculaire qui contient les antigènes polysaccharidiques capsulaires de Neisseria meningitidis des sérogroupes A, C, Y et W-135 conjugués individuellement à la protéine anatoxine diphtérique. Une dose unique (0,5 mL) a été administrée à jour 112 pour la cohorte Pilote et le Jour 56 pour la cohorte principale.

Les pédiatres locaux ont effectué les vaccinations dans les muscles deltoïdes en alternant les bras.

Les cliniciens de l'étude ont effectué un suivi et une évaluation des effets indésirables (EIs).

Les participants ont été considérés comme enrôlés dès la première vaccination.

Les participants ont été suivis 30 minutes après la vaccination pour détecter les EIs puis évalué pour la sécurité les jours 1, 3, 7, 14 et 28, puis tous les mois jusqu'à la levée de l'aveugle. Le personnel clinique de l'étude étaient toujours disponibles pour des visites imprévues.

Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités ont été enregistrés pendant 7 jours après la vaccination. Les EI non sollicités, notamment un paludisme symptomatique, des EI graves (SAE) et de nouvelles maladies chroniques ont été enregistrés tout au long de l'étude. Les EI graves (SAE) ont inclus le décès, l'événement mettant la vie en danger, l'hospitalisation, une incapacité persistante ou importante, une anomalie congénitale ou un événement important sur le plan médical.

b) Les analyses de laboratoire

Des analyses de laboratoires spécifiées par le protocole, y compris l'hémogramme complet avec différentiel, la créatinine, alanine aminotransférase, et les analyses d'urine ont été effectuées au dépistage avant et les jours 3 et 14 après la vaccination. Le classement EIs en grade de sévérité était basé sur les directives de la FDA américaine pour les essais cliniques de vaccins(35) et adapté aux plages de référence normales locales (Annexes tableaux1, 2, 3)

Des gouttes épaisses (GE) et frottis sanguins (FS) ont été réalisés avant chaque vaccination, et au moins une fois par mois après la vaccination, ou lorsque cela est cliniquement indiqué. Deux semaines après la troisième vaccination, les FS étaient préparés à chaque visite avant le DSF. Le paludisme symptomatique a été défini comme une parasitemie asexuée avec une température axillaire d'au moins 37,5°C, des signes et symptômes cliniques du paludisme, ou les deux.

L'artéméther/luméfántrine a été fourni pour le paludisme symptomatique ; conformément à la directives du programme national de lutte contre le Paludisme (PNLP), la parasitémie asymptomatique n'a pas été traitée. Les Gouttes épaisses ont été lues par des techniciens formés et certifiés aux procédures standard.

c) Evaluation des critères d'évaluation de l'étude

✓ **Sécurité et réactogénicité**

A chaque visite de vaccination, les participants ont subi un examen physique avant de recevoir l'injection. Après chaque vaccination, les participants sont restés au centre de recherche pendant au moins une demi-heure pour évaluer les effets indésirables immédiats. Ils ont ensuite été invité a visités le centre de recherche le jour suivant le jour 3 et jour 7 et jour 14 après chaque dose pour enregistrer toute réaction locale et systémique sollicitée ou non sollicitée.

✓ **Les effets indésirables locaux sollicités au site d'injection comprenaient** : Douleur au site d'injection/sensibilité, Erythème au site d'injection/rougeur, Œdème au site d'injection, Induration au site d'injection, Prurit au site d'injection et Limitation du mouvement des bras.

✓ **Les réactions systémiques sollicitées comprenaient** : Fièvre (température ≥ 38.0 °C) Céphalées, Nausée/Vomissement, Diarrhée, Douleur Abdominale, Fatigue Myalgie, Arthralgie et Urticairé.

✓ **Evénements indésirables de Laboratoire sollicités comprenaient** :

Hémoglobine – diminution du taux d'hémoglobine, GB – leukopenie, leukocytose, ANC/AGC – Neutropénie/granulocyte count, Plaquette – thrombocytopenie, ALAT – ALAT élevé et Créatinine – Créatinine élevé.

Tous les autres symptômes non inclus dans la liste des symptômes ciblés ci-dessus ont été enregistrés comme symptômes non sollicités par les investigateurs.

Une échelle de classement d'intensité a été utilisée pour évaluer la gravité des événements indésirables.

La gravité des réactions au site d'injection (autres que la douleur et le prurit) a été notée en fonction de la mesure du plus grand diamètre de surface en mm. Le classement était le suivant : 0 = absent, 1 = 0–5 mm, 2 = ≥ 5 –20 mm, 3 = >20 mm. La température axillaire a été mesurée à

l'aide d'un thermomètre numérique et le classement de la fièvre a été fait comme suit: 0 = <37.5°C, 1 = 37.5–38°C, 2 = 38.1°C–39°C, 3 = >39°C.

La douleur, le prurit et d'autres réactions systémiques sollicitées et non sollicitées ont été classés comme suit : 0 = absent/aucun, 1 = (Benin) Aucune interférence avec l'activité, peut utiliser 1 dose d'un médicament en vente libre, 2 = (Modéré) Utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou interfère avec l'activité normale, 3 = (Sévère) Activités de la vie quotidienne limitées à <50% du niveau de référence, évaluation / thérapie médicale requise.

Les événements indésirables répondant à l'un des critères de gravité (décès, danger pour la vie, nécessitant une hospitalisation) ont été signalés comme des événements indésirables graves

Des échantillons de sang veineux ont été obtenus au dépistage et les jours 0, 3, 14, 28, 31, 42, 168, 171 et 182 pour surveiller l'innocuité biologique du vaccin candidat. Les paramètres hématologiques [hémoglobine, hémocrite, plaquettes, globules rouges (RBC) et globules blancs (WBC)], et biochimiques [créatinine, bilirubine totale, et alanine transaminase (ALAT)] ont été évalués.

Les gammes locales de références de laboratoire pour les enfants âgés de 5 à 15 ans et les ≥ 15 ans sont présentées. Un frottis sanguin a été préparé et un test diagnostique rapide pour le paludisme a été effectué si un participant à l'essai s'est présenté avec une température axillaire $\geq 37,5$ °C ou des antécédents de fièvre dans les dernières 24 heures. Les résultats des tests diagnostiques rapides ont été utilisés pour guider le traitement rapide en attendant les résultats de l'examen de goutte épaisse. Les épisodes de paludisme ont été traités avec Coartem[®] conformément aux directives nationales pour les soins au Mali.

4.7. Taille de l'échantillon

Les bras sont suffisamment dimensionnés pour la sécurité. Pour chaque niveau de dose (n = 15) dans les bras 1a et 2a, la vaccination de 15 participants donne une probabilité d'au moins 0,90 pour la détection d'au moins un effet indésirable grave ou sévère avec une probabilité de 0,142 ou plus par participant.

Si nous combinons tous les groupes traités (bras 1a et 2a), 30 participants, nous avons une puissance de 95% pour détecter un ou plusieurs EI graves ou sévère avec une probabilité de 0,095 ou plus par participant.

Au total, 60 participants ont été vaccinés au cours de la phase pilote d'essai de désescalade de l'âge. Au moment de recrutement, tous les enfants recevaient un traitement d'AL avant la première vaccination et randomisés au moment de la première vaccination. Etant donné que les enfants pouvaient être remplacés s'ils sont recrutés mais pas randomisés, un plus grand nombre de participants pouvaient être recruté au départ, mais pas plus de 60 participants recevaient au moins un vaccin. Jusqu'à 80 participants ont été examinés pour tenir compte d'éventuels échecs de dépistage.

Pour la phase principale de l'étude, approximativement 137 familles/unité vaccinale au total sont approchés pour l'enrôlement pour environ 1500 participants vaccinés âgés de 5 ans et plus.

Etant donné que chaque famille appartient à une population d'âge variable (allant de 5 à 90 ans et plus), il s'agissait d'une estimation du nombre d'enrôlement, le nombre d'enrôlement prévu pour la phase principale totale étant d'environ 1500 participants +/- 15%. Jusqu'à 2380 personnes sont dépistées pour tenir compte d'éventuels échecs de dépistage.

La sécurité de l'étude a été contrôlée par un conseil indépendant de contrôle des données et de la sécurité (DSMB) et un moniteur médical local. Cet essai est enregistré sur le site ClinicalTrials.gov, au numéro NCT03917654(36).

4.8. Outils de collectes des données

Les données ont été saisies directement sur logiciel DFExplore 5.1.0.

4.9. Variables

-Description de la population d'étude (caractéristiques sociodémographiques, localisation et description des sites d'étude) ;

La fréquence des événements indésirables sollicités après chaque vaccination

Fréquence de la prise en charge médicamenteuses de ces événements indésirables sollicités

4.10. Définition des termes

Un questionnaire électronique (ecrf) a été utilisé pour la collecte des données

a) Variable quantitative

Age : Il s'agit de l'âge révolu en années au moment de l'inclusion. Il a été reparti en 3 groupes d'âge pour l'étude descriptive et l'étude analytique (5 à 8 ans, 9 à 18 ans, 19 ans et plus).

b) Quelques variables qualitatives

Sexe Masculin=1, féminine=2

L'évènement indésirable sollicité ou non sollicité le numéro de l'évènement indésirable son nom, sa date de début et de fin si la date de début est le même jour que la date de la vaccination précision était faite si l'évènement était présent avant la vaccination.

Sévérité classée :

Bénin ou Grade 1 (Aucune interférence avec l'activité, peut utiliser 1 dose d'un médicament en vente libre) ; **Modérée ou Grade 2** (Utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou interférence avec l'activité) ; **sévère** ou grade 3 (Activités de la vie quotidienne limitées à <50% du niveau de référence, évaluation / thérapie médicale requise) ; **Menace potentielle de la vie ou grade 4** (Limitation extrême de l'activité, assistance importante requise; intervention médicale ou thérapie immédiate requise pour prévenir la mort), **grade 5** la Mort

Causalité

La causalité (la probabilité que l'évènement soit causé par le ou les agents de l'étude) a été évaluée en fonction des facteurs énumérés dans les catégories suivantes:

Définitivement lié relation temporelle raisonnable, suit un modèle de réponse connu, preuves claires suggérant une relation de cause à effet, il n'y a pas d'étiologie alternative

Probablement lié relation temporelle raisonnable, suit un schéma de réponse suspecté (basé sur des agents similaires), aucune preuve d'une étiologie alternative plus probable

Peut-être lié relation temporelle raisonnable, peu de preuves d'une étiologie alternative plus probable.

Peu probable lié n'a pas de relation temporelle raisonnable ou bonne preuve d'une étiologie alternative plus probable

Pas de lien n'a pas de relation temporelle ou certainement dû à une étiologie alternative

Traitement Oui Non si oui nom générique du médicament la posologie, la voie et la fréquence d'administration la date de début et de fin du traitement le lien avec l'évènement indésirable

4.11. Les considérations éthiques et administratives éventuelles

Le protocole d'essai, les formulaires de consentement éclairé et d'autres informations relatives à l'étude à compléter par les volontaires, telles que des questionnaires, des antécédents médicaux et tout matériel de publicité / recrutement proposé ou des lettres aux participants de même que tous les amendements du protocole ont été approuvés par le comité d'éthique de la FMOS/FPHA/USTTB et par le comité d'éthique (IRB) du NIH des Etats Unis d'Amérique. L'essai a été mené conformément aux principes énoncés par la Conférence internationale sur l'harmonisation des bonnes pratiques cliniques, la Déclaration d'Helsinki et les exigences réglementaires du Mali. La permission communautaire a été obtenue des anciens du village, des chefs de famille et d'autres membres de la communauté après une explication et une discussion de l'étude.

Le consentement individuel a été obtenu de tous les volontaires et de tous les parents ou représentants légaux des enfants, en présence d'un témoin impartial pour les volontaires et les parents/représentants légaux analphabètes.

Après la première vaccination du groupe des volontaires plus âgées (groupe 1: bras 1a/1b), le DSMB et le moniteur médicale local ont procédé à un examen provisoire de la sécurité de toutes les données de sécurité collectées à ce jour et ont fourni aux investigateurs, par l'entremise du sponsor, l'autorisation écrite de procéder à la première vaccination des enfants plus jeunes (groupe 2: Bras 2a/2b) et la deuxième vaccination dans le groupe plus âgé (groupe 1: bras 1a/1b) respectivement. Le DSMB et le moniteur médicale local ont examiné également les données de sécurité collectées à ce jour avant l'administration de la deuxième vaccination dans le groupe des plus jeunes (groupe 2: bras 2a/2b).

4.12. Plan d'analyse

Des analyses descriptives et statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.6.0.

Analyse descriptive:

Nous avons décrit:

- Les caractéristiques sociodémographiques des participants de l'étude qui sont le groupe d'âge, le sexe, le village de résidence,
- La fréquence des effets indésirables systémiques, biologiques et locaux.
- Résumer la fréquence chaque effet indésirable classé sollicité (systémique, de laboratoire et local, dans des tableaux stratifiés par groupe de vaccination).
- Les EI par gravité et par rapport à la vaccination.

Analyse statistique :

Tous les participants ayant reçu au moins une dose de vaccin ont été inclus dans les analyses de sécurité, y compris la cohorte de pilote sécurité. Les signaux de sécurité ont été étudiés par la proportion de les sujets et les rapports de comptage en général, et pour un AE donné d'un grade spécifique et le rapport avec la vaccination.

Nous avons utilisé les tests le test de Chi² de Pearson avec $\alpha=5\%$ pour comparer les proportions pour l'analyse uni-variée, pour mesurer l'association entre les différents événements indésirables et les facteurs sociodémographiques.

Pour l'analyse multi variée, une régression logistique binaire a été utilisée lorsque l'on cherchait à étudier la relation entre une variable dépendante binaire Y et des variables explicatives X1, X2, ..., Xp ; qui sont qualitatives ou quantitatives, avec l'objectif d'« expliquer » la variation de Y en fonction des variables explicatives. La formule générale de cette régression s'écrit comme suit : **logit [Variable dépendante] = $\beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \dots + \beta_pX_p$** . Dans notre contexte nous avons comme variable dépendante Evènement indésirable sollicité (codée en oui= présent dans les 7 jours après vaccination et non=Absent). Les variables indépendantes mises dans le modèle étaient (Sexe, tranche d'âge vaccination, traitement la sévérité)

Les résultats ont été exprimés sous forme d'Odds ratio ajustés (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95% et les valeurs de p.

La régression logistique binaire a été conduite avec la méthode de pas descendant (**Back Ward**) pour donner un modèle pour chaque groupe de facteurs. Le critère d'information d'Akaike ou en anglais *Akaike Information Criterion* (AIC) est une mesure de la qualité d'un modèle. Le meilleur modèle étant celui qui la plus petite valeur de l'AIC.

V. Résultats

5.1. Description de la population d'étude

Conformément aux exigences d'âge pour les bras de l'enrôlement, 137 unités vaccinales volontaires ont été invitées au dépistage, dont 90 dépistés soit 1560 volontaires dont 1227 dépistés pour 1108 enrôlés. Parmi ceux-ci, les 30 premiers enfants âgés de 9 à 18 ans qui venaient le jour de la vaccination étaient vaccinés. Les raisons communes d'exclusion après vaccination comprenaient le cas de voyage 41,5% (22/53) et les retraits de consentement 24,5% (13/53) dont la plupart après la troisième dose et il n'y a pas eu de retrait en raison d'effets indésirables du vaccin. Nous avons enregistré deux cas de grossesse qui ne sont pas des événements indésirables mais plutôt un critère de retrait de l'étude.

1078 participants ont reçu trois doses de leur vaccin soit le Pfs230-EPA /AS01 soit les comparateurs et ont été suivis jusqu'au jour 182. Aucun décès n'a été enregistré au cours de cette période de suivis.

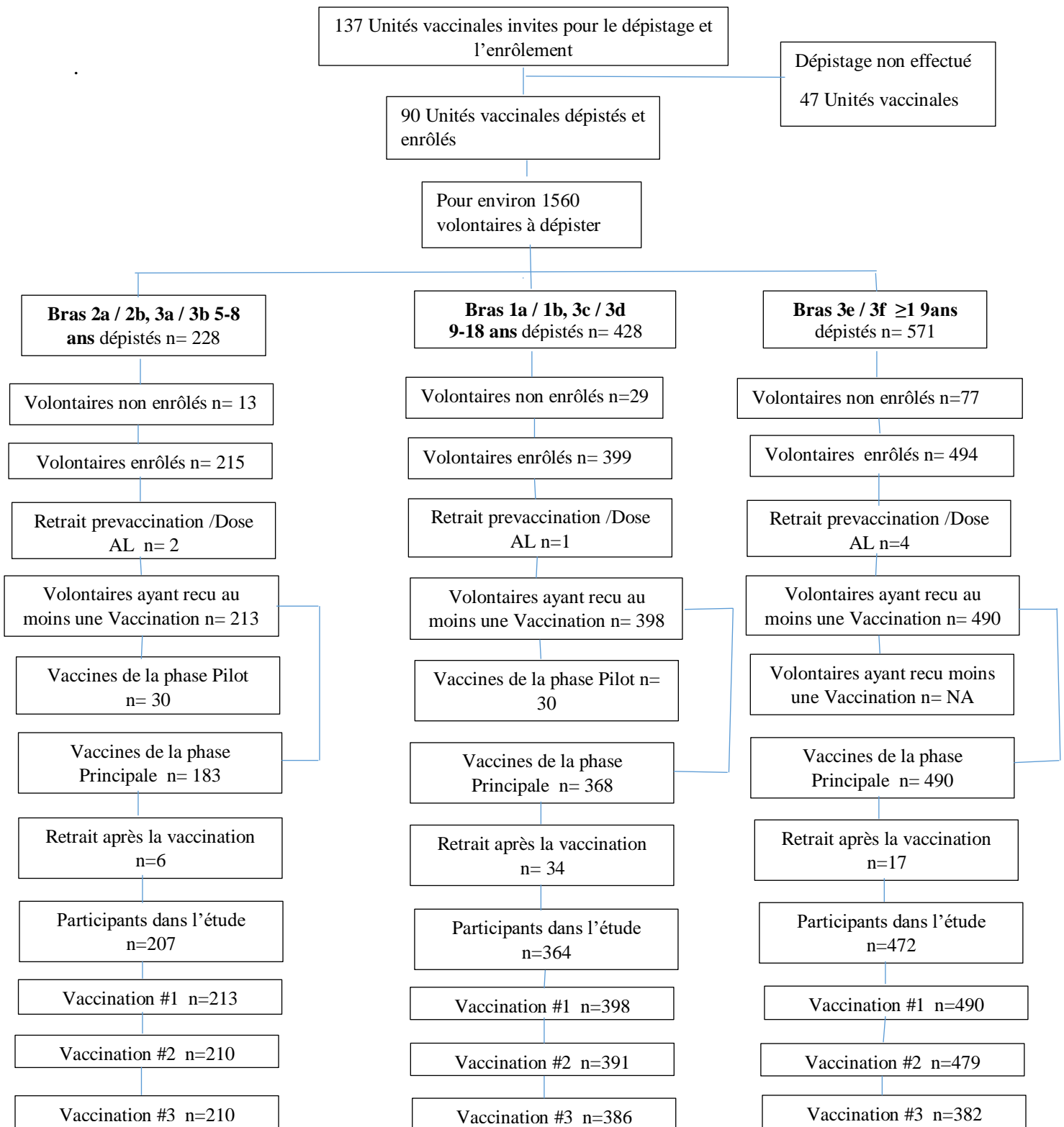


Figure 3 : Profil de l'essai

Tableau 1 : Les caractéristiques sociodémographiques des participants à l'étude lors de l'inscription au sein de chaque groupe vaccinal.

Caractéristiques	Sous categories	Bras 2a / 2b, 3a / 3b	Bras 1a / 1b, 3c / 3d	Bras 3e / 3f	Total
		5-8 ans (N=215) n(%)	9-18 ans (N=399) n(%)	>=19 ans (N=494) n(%)	(N=1108) n(%)
SEXE	Masculin	111(52)	210(53)	221(45)	542(49)
	Feminin	104(48)	189(47)	273(55)	566(51)
AGE	5-8 ans	215(100)	0(0)	0(0)	215(19)
	9-18 ans	0(0)	399(100)	0(0)	399(36)
	>=19 ans	0(0)	0(0)	494(100)	494(44)
	Mean ± SD	6,7±1,3	13,2±2,6	40,6±14,7	23,4±18,2
	Médiane	6,89	13,06	37,98	15
Ethnie	Malinké	1(1)	3(0,7)	6(1)	10(0, 9)
	Bazo	0(0)	1(0,3)	0(0)	1(0, 1)
	Bambara	92(43)	155(39)	254(51)	501(45)
	Peulh	5(2)	13(3)	12(2)	30(3)
	Sonrhai	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	Sarakolé	115 (53)	223(56)	220(45)	558(50)
	Other	2(1)	4(1)	2(1)	08(1)
	Doneguebougou	195(91)	374(94)	462(94)	1031(93)
Village	Sirababougou	20(9)	25(6)	32(6)	77(7)

La plupart des participants dans l'étude étaient des femmes 51% (566/1108) étaient plus fréquentes que les hommes (49%, 542/1108) avec un sex ratio égal à 0,95. Le sexe masculin était plus représenté chez les enfants de 5 à 8 ans (52%) et chez les 9 à 18 ans (53%) tandis que le sexe féminin était plus représenté chez les adultes (55%). L'âge médian des participants était de 15 ans avec des extrêmes variant de 5 à 83 ans, l'âge moyen 23,4 ans (SD ±18-2). Les sujets de 5 à 18 ans ont représenté 55% (614/1108) de la population d'étude. De façon générale, une proportion de 50% (558/1108) des participants était sarakolés et 93% (1031/1108) était de Doneguebougou (tableau 1).

Tableau 2 : Répartition de l'incidence des événements indésirables sollicités après chaque vaccination au cours du suivi prolongé.

	Vaccination 1	Vaccination 2	Vaccination 3	Total des Eis
	Evènement indésirables sollicités			
	n (%) [IC _{95%}] N= 1101	n (%) [IC _{95%}] N=1080	n (%) [IC _{95%}] N=978	n (%) [IC _{95%}] 3159
Biologiques	49(4,5) [0,6 - 14,5]	128 (11,9) [6,8 - 18,8]	263 (26,9) [21,6 - 32,6]	440 (13,9) [10,8-17,4]
Du site d'injection	254 (23,1) [0,7 - 4,7]	387 (35,8) [31,0 - 40,8]	338 (34,6) [29,5 - 39,9]	979 (30,9) [28,0 - 33,9]
Systémiques	114 (10,3) [5,4 -17,3]	244 (22,6) [17,5-28,4]	376 (38,4) [33,4- 43,5]	734 (23,2) [20,2 -26,4]

Sur l'ensemble des injections au cours des trois vaccinations les évènements indésirables du site d'injection ont été enregistrés chez 30,9% (979/3159 volontaires) contre 13,9% (440/3159 volontaires) d'évènements indésirables biologiques.

Globalement Ces chiffres sont également très différents si l'on compare le nombre et le taux (nombre/temps à risque) par sujet. Ces différences entre les vaccinations ont augmenté avec l'augmentation du nombre de doses.

Tableau 3 : Incidence des événements indésirables biologiques par bras de vaccination au cours du suivi prolongé.

	Bras 2a / 2b, 3a / 3b (5-8 ans)	Bras 1a / 1b, 3c / 3d (9-18 ans)	Bras 3e / 3f (19 ans et Plus)	Total des Eis
	Evènement indésirables biologiques sollicités			n (%)
	n (%) [IC _{95%}]	n (%) [IC _{95%}]	n (%) [IC _{95%}]	[IC _{95%}]
ALAT Elevés	9(18,4) [1,7-56,2]	7(5,5) [0,0-48, 1]	16(6,1) [0,1-30,0]	32 (7,2) [1,1-22,1]
Créatinémie Elevée	0 (0,0) -	3(2,3) -	34 (13,0) [3,9-28,9]	37(8,4) [1,8-22,3]
Hemoglobine Bas	8 (16,3) [0,8-57, 7]	9 (7,0) [0,0-43, 3]	9 (3,4) [0,0-38,5]	26 (5,9) [0,5-22,6]
Leucocytose	2 (4,1) -	11 (8,6) [0,2-40,7]	8 (3,1) [0,0-41,3]	21 (4,7) [0,1-23,7]
Leucopénie	5 (10,2) [0,0-63, 1]	28 (21,9) [8,6-41,5]	72 (27,5) [17,6-39,3]	105 (23,9) [0,1-23,5]
Neutropénie	16 (32,6) [11,9-59,9]	58 (45,3) [32,2-58,9]	104 (39,7) [30,2-49,7]	178 (40,5) [33,2-48,1]
Thrombocytopénie	9 (18,4) [1,7-56,2]	12 (9,4) [0,3-39,8]	19(7,3) [0,4-28,8]	40 (9,1) [2,3-22,5]
Total	49(100)	128(100)	262(100)	439(100)

n= effectif, IC_{95%}= Intervalle de confiance à 95%, Eis= évènement indésirables

La neutropénie était signalée enregistrée à 40,5%(178/439) de l'ensemble des anomalies biologiques enregistré et était de 45, 3%, 32,6% et 39,7% respectivement chez les 9-18 ans (**Bras 1a / 1b, 3c / 3d**), les 19 ans et Plus (**Bras 3e / 3f**).

Tableau 4: Répartition de la fréquence des Effets indésirables Biologiques sollicités par cohorte et dans les 7 jours après chaque vaccination chez les 5 à 8 ans

Bras 2a/2b/3a/3b						
	Phase Pilot			Phase principale		
EI Biologiques	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=29) n(n')%	Vax1(N=183) n(n')%	Vax2(N=180) n(n')%	Vax3(N=181) n(n')%
Leucocytose	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)0,5	0(0)0	2(2)1,1
Leucopenie	0(0)0	0(0)0	1(1)3,4	3(3)1,6	1(1)0,6	1(1)0,6
Neutropenie	1(1)3,3	3(3)10	1(1)3,4	5(5)2,7	4(4)2,2	5(5)2,8
Thrombocytopenie	0(0)0	0(0)0	0(0)0	3(3)1,6	5(5)2,8	2(2)1,1
ALAT élevé	0(0)0	0(0)0	0(0)0	5(5)2,7	3(3)1,7	1(1)0,6
hemoglobine bas	0(0)0	0(0)0	0(0)0	3(3)1,6	3(3)1,7	2(2)1,1

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination

% = Pourcentage

La neutropénie était plus fréquente dans les deux cohortes et par vaccination comparativement aux autres effets indésirables de laboratoires qui étaient nuls dans la cohorte pilot avec une tendance à l'augmentation dans la cohorte principale probablement due aux nombre de participant

Tableau 5 : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans après chaque vaccination

Bras 1a/1b/3c/3d						
Phase Pilot				Phase principale		
EI Biologiques	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=27) n(n')%	Vax1(N=368) n(n')%	Vax2(N=361) n(n')%	Vax3(N=359) n(n')%
Leucocytose	1(1)3,3	0(0)0	0(0)0	6(5)1,4	4(4)1,1	1(1)0,3
Leucopénie	1(1)3,3	0(0)0	1(1)3,7	5(4)1,1	12(12)3,3	14(13)3,6
Neutropénie	1(1)3,3	2(2)6,7	2(2)7,4	18(18)4,9	21(20)5,5	19(16)4,5
Créatinémie élevée	1(1)3,3	0(0)0	0(0)0	1(1)0,3	1(1)0,3	0(0)0
Hémoglobine bas	0(0)0	0(0)0	0(0)0	4(4)1,1	4(4)1,1	1(1)0,3
Thrombocytopenie	1(1)3,3	1(1)3,3	0(0)0	5(5)1,4	3(3)0,8	3(3)0,8
ALAT élevé	0(0)0	1(1)3,3	0(0)0	2(2)0,5	4(4)1,1	0(0)0

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

La neutropénie était plus fréquente après chaque vaccination variant entre 3,3% à 7,4% dans la cohorte pilot et 4,5% à 5,5% dans la cohorte principale. Aucune baisse de l'hémoglobine dans phase pilot.

Tableau 6 : Fréquences des Effets indésirables de laboratoire en fonction de la cohorte chez les 19ans et plus après chaque vaccination.

Ei Bilogoques	Bras 3e/3f		
	Vax1(N=490) n(n')%	Vax2(N=479) n(n')%	Vax3(N=482) n(n')%
Leucocytose	3(3)0,6	4(4)0,8	1(1)0,2
Leucopénie	27(25)5,1	29(26)5,4	28(27)5,6
Neutropénie	33(30)6,1	44(41)8,5	42(39)8,1
THrombocytopénie	8(7)1,4	8(6)1,3	4(4)0,8
ALAT Elévé	5(5)1,0	8(8)1,7	5(5)1,0
Créatinémie Elévée	6(6)1,2	16(16)3,3	13(12)2,5
Hemoglobine Bas	5(5)1,0	3(3)0,6	1(1)0,2

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

La neutropénie occupait la première place au cours de chaque vaccination avec une tendance à l'augmentation de la vaccination 1 (6,1%) à la vaccination 2 (8,5%) puis baisse de 0,4% à la vaccination 3 Elle est suivi de la Leucopénie variant entre 5,1% à la vaccination 1 à 5,6% à la vaccination 3.

Tableau 7: Fréquence des effets indésirables locaux par cohorte chez les 5 à 8 ans après chaque vaccination

Arms 2a/2b/3a/3b						
Phase Pilote				Phase principale		
EI Locaux	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=29) n(n')%	Vax1(N=183) n(n')%	Vax2(N=180) n(n')%	Vax3(N=181) n(n')%
Douleur du site d'injection	19(19) 63%	20(20) 67%	10(10) 34%	75(75) 41%	78(78) 43%	51(51) 28%

n = Ei total, n'= Ei répondant au critère de grade, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination

%= Pourcentage

Le seul effet indésirable local enregistré dans ce bras était la douleur du site d'injection avec une fréquence à l'augmentation dans la phase pilote passant de 63% à 67% de vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de moitié soit 34% à la vaccination 3. La tendance était similaire dans la phase principale avec une augmentation de 41% à 43% de la vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de presque la moitié 28% à la vaccination 3.

Tableau 8: Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.

Bras 1a/1b/3c/3d						
Pase Pilote				Phase principale		
EI Locaux	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=27) n(n')%	Vax1(N=368) n(n')%	Vax2(N=361) n(n')%	Vax3(N=359) n(n')%
Douleur du site d'injection	22(22) 73%	20(20) 67%	12(12) 44%	132(132) 36%	127(127) 35%	71(71) 20%

n = Ei total, n'= Ei répondant au critère de grade, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination

%= Pourcentage

Le seul effet indésirable local enregistré dans ce bras était la douleur du site d'injection avec une fréquence à la diminution progressive dans la phase pilote passant de 73% à 44% de vaccination 1 à la vaccination 3.

La tendance était similaire dans la phase principale avec une diminution progressive de 36% à 20% de la vaccination 1 à la vaccination 3.

Tableau 9: Fréquences des Effets indésirables locaux en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus

Eis locaux	Arms 3e/3f		
	Vax1(N=490) n(n')%	Vax2(N=479) n(n')%	Vax3(N=482) n(n')%
Induration du site injection	0(0)0	1(1)0,2	1(1)0,2
Limitation des mouvements du membre	0(0)0	1(1)0,2	0(0)0
Oedeme du site d'injection	0(0)0	0(0)0	1(1)0,2
Douleur du site d'injection	124(124) 25	127(127) 26	78(78) 16
Prurit du site d'injection	2(2)0.4	1(1)0,2	1(1)0,2

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

L'effet indésirable local le plus fréquemment enregistré dans ce bras était la douleur du site d'injection avec une fréquence passant de 25% à 26% de vaccination 1 à la vaccination 2 puis diminue de 10% à la vaccination 3. Au moins un prurit du site d'injection a été signalé après chaque vaccination. Nous avons noté une limitation des mouvements du membre vacciné à la vaccination 2.

Tableau 10: Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans

Bras 2a/2b/3a/3b						
Phase Pilote				Phase Principale		
EI Systémiques	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=29) n(n')%	Vax1(N=183) n(n')%	Vax2(N=180) n(n')%	Vax3(N=181) n(n')%
Douleur abdominale	0(0)0	0(0)0	4(3) 10	2(2)1,1	6(4)2,2	15(12)6,6
Vomissement	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	2(2)1,1	2(2)1,1
Fièvre	0(0)0	4(4) 13	6(5) 17	8(8)4,4	19(18) 10	15(14)7,7
Céphalée	0(0)0	2(2)6,7	2(2)6,9	1(1)0,5	10(10)5,6	13(11)6,1
Prurit	0(0)0	0(0)0	1(1)3,4	0(0)0	0(0)0	0(0)0
Urticaire	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)0,5	0(0)0	1(1)0,6

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Aucun effet indésirable systémique signalé l'or de la vaccination 1 à la phase pilote. L'effet indésirable le plus fréquent était la fièvre élément d'intérêt de notre étude et cela à partir de la vaccination 2 avec une tendance à l'augmentation dans la phase pilote passant de 13% à 17% et de 4,4% à 10% de la vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de 0,3% à la vaccination 3 dans la phase principale. Elle est suivie par la céphalée qui passe de 6,7% à la vaccination 2 à 6,9% à la vaccination 3 à la phase pilote et une augmentation progressive passant de 0,5% à la vaccination 1 à 6,1% à la vaccination 3 Le prurit et l'urticaire étaient moins signalés apres chaque vaccination.

Tableau 11: Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.

Bras 1a/1b/3c/3d						
EI Systémiques	Phase Pilote			Phase principale		
	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=27) n(n')%	Vax1(N=368) n(n')%	Vax2(N=361) n(n')%	Vax3(N=359) n(n')%
Nausées	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	2(2)0,6
Vomissements	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	3(3)0,8
Asthénie	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)0,3	1(1)0,3
Fatigue	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)0,3	0(0)0
Fièvre	0(0)0	3(3)10	0(0)0	5(5)1,4	22(21)5,8	26(24)6,7
Douleur abdominale	0(0)0	0(0)0	1(1)3,7	2(2)0,5	2(2)0,6	26(26)7,2
Anorexie	0(0)0	0(0)0	1(1)3,7	0(0)0	0(0)0	5(5)1,4
Arthralgie	0(0)0	0(0)0	1(1)3,7	0(0)0	0(0)0	0(0)0
Myalgie	0(0)0	0(0)0	2(1)3,7	0(0)0	1(1)0,3	0(0)0
Malaise	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	3(3)0,8
Céphalées	4(4) 13	8(7) 23	6(5) 19	16(16)4,3	38(35)9,7	75(63) 18
Urticaire	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	3(3)0,8	0(0)0

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination

% = Pourcentage

L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée renseignée à partir de la vaccination 1 avec une tendance à l'augmentation dans la phase pilote passant de 13% à 23% vaccination 1 à la vaccination 2 et une diminution de 4% à la vaccination 3 et une augmentation progressive passant de 4,3% à 18% de la vaccination 1 à la vaccination 3 dans la phase principale. Elle est suivie par l'élément d'intérêt qui est la fièvre qui était de 10% à la vaccination 2 à la phase pilote et une augmentation progressive de 1,4% à la vaccination 1 à 6,7% à la vaccination 3 Le prurit, nausées, vomissement, arthralgie, Myalgie et l'urticaire étaient moins signalés après chaque vaccination.

Tableau 12: Fréquences des Effets indésirables Systémiques en fonction de la cohorte chez les 19 ans et plus.

Ei Systémiques	Bras 3e/3f		
	Vax1(N=490) n(n')%	Vax2(N=479) n(n')%	Vax3(N=482) n(n')%
Douleur abdominale	1(1)0,2	3(3)0,6	10(10)2,1
Diarrhée	0(0)0	0(0)0	3(3)0,6
Nausée	0(0)0	1(1)0,2	6(6)1,2
Vomissement	1(1)0,2	2(2)0,4	4(4)0,8
Asthénie	1(1)0,2	3(3)0,6	4(4)0,8
Fatigue	4(4)0,8	4(4)0,8	9(9)1,9
Fièvre	12(12)2,4	19(19)3,9	31(31)6,4
Anorexie	1(1)0,2	6(6)1,3	19(18)3,7
Myalgie	4(4)0,8	6(6)1,3	9(9)1,9
Malaise	2(2)0,4	0(0)0	12(12)2,5
Céphalées	27(27)5,5	63(61) 13	130(110) 23
Urticaire	1(1)0,2	0(0)0	3(3)0,6

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère d'Ei, Ei = Effet indésirable, Vax = vaccination
% = Pourcentage

L'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée renseignée à partir de la vaccination 1 avec une augmentation progressive passant de 5,5% à 23% vaccination 1 à la vaccination 3. Elle est suivie par l'élément d'intérêt qui est la fièvre qui augmente progressivement de 2,4% à la vaccination 1 à 6,4% à la vaccination 3.

Tableau 13 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 5 à 8 ans

Bras 2a/2b/3a/3b						
	Pilot			Main		
EI non sollicités	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=29) n(n')%	Vax1(N=183) n(n')%	Vax2(N=180) n(n')%	Vax3(N=181) n(n')%
Gastroentérite	1(1)3,3	1(1)3,3	1(1)3,4	0(0)0	2(2)1,1	12(11)6,1
Paludisme	0(0)0	3(3) 10	19(11) 38	6(6)3,3	22(21) 12	126(88) 49
Rhinites	0(0)0	3(2)6,7	11(8) 28	7(7)3,8	12(12)6,7	59(48) 27
Rhinobronchite	1(1)3,3	0(0)0	1(1)3,4	1(1)0,5	1(1)0,6	6(5)2,8
Toux	0(0)0	2(2)6,7	1(1)3,4	1(1)0,5	1(1)0,6	4(4)2,2
Otite	1(1)3,3	0(0)0	2(2)6,8	3(3)1,1	0(0)0	0(0)0
Plaie	0(0)0	0(0)0	1(1)3,4	1(1)0,5	1(1)0,6	6(6)3,3
Bronchite	0(0)0	0(0)0	3(2)6,9	2(2)1,1	4(4)2,2	12(12)6,6
Pharyngite	0(0)0	2(2)6,7	3(3) 10	0(0)0	0(0)0	7(7)3,9
Autres	1(1)3,3	1(1)3,3	1(1)3,4	5(5)2,7	8(8)4,6	12(12)6,6

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

L'effet indésirable le plus fréquent était le paludisme avec une augmentation progressive dans la phase pilote passant de 0% après la vaccination 1 à 38% après la vaccination 3 à la vaccination 2 et une augmentation progressive passant de 3,3% après la vaccination 1 à 49% après la vaccination 3 dans la phase principale. Elle est suivie par les rhinites qui était en nettes augmentation de 6,7% après la vaccination 2 à 28% après la vaccination 3 dans la phase pilote et une augmentation progressive de 3,3% après la vaccination 1 à 27% après la vaccination 3. Au moins un des autres Ei non sollicités était enregistré après chaque Vaccination

Tableau 14 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 9 à 18 ans.

Bras 1a/1b/3c/3d						
EI non sollicités	Pilot			Main		
	Vax1(N=30) n(n')%	Vax2(N=30) n(n')%	Vax3(N=27) n(n')%	Vax1(N=368) n(n')%	Vax2(N=361) n(n')%	Vax3(N=359) n(n')%
Rhinite	0(0)0	4(4) 13	7(7) 26	12(12)3,3	21(20)5,5	86(76) 21
Rhinobronchite	0(0)0	1(1)3,3	0(0)0	0(0)0	3(3)0,8	8(8)2,2
Bronchite	1(1)3,3	0(0)0	0(0)0	1(1)0,3	4(4)1,1	14(14)3,9
Gastrite	0(0)0	0(0)0	0(0)0	2(2)0,5	2(2)0,6	12(12)3,3
Pharyngite	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)0,3	0(0)0	9(8)2,2
Toux	0(0)0	1(1)3,3	2(2)7,4	2(2)0,5	5(5)1,4	5(5)1,4
Autres	1(1)3,5	3(3)10	3(3)11,1	12(12)3,3	14(14)3,8	23(23)6,4

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

L'effet indésirable le plus fréquent était le paludisme avec une augmentation progressive dans la phase pilote passant de 0% après la vaccination1 à 56% après la vaccination vaccination3 à la vaccination 2 et une augmentation progressive passant de 3,5% après la vaccination 1 à 53% après la vaccination 3 dans la phase principale. Elle est suivie par les rhinites qui était en nettes augmentation de 13% après la vaccination 2 à 26% après la vaccination 3 dans la phase pilote et une augmente progressivement de 3,3% après la vaccination 1 à 21% après la vaccination 3. Au moins un des autres Ei non sollicités était enregistré après chaque Vaccination

Tableau 15 : Fréquences des Effets indésirables non sollicités en fonction de la cohorte chez les 19 ans et Plus.

Eis non sollicités	Arms 3e/3f		
	Vax1(N=490) n(n')%	Vax2(N=479) n(n')%	Vax3(N=482) n(n')%
Paludisme	2(2)0,4	22(22)4,6	135(122) 25
Gastroentérite	1(1)0,2	7(7)1,5	25(24)5,0
Bronchite	0(0)0	1(1)0,2	15(14)2,9
Dysenterie	2(2)0,4	4(4)0,8	3(3)0,6
Rhinite	21(21)4,3	27(25)5,2	95(86) 18
Arthralgie	2(2)0,4	4(4)0,8	5(5)1,0
Rhinobronchite	1(1)0,2	2(2)0,4	10(10)2,1
Pharyngite	2(2)0,4	2(2)0,4	4(4)0,8
Infection genio urinaire	1(1)0,2	2(2)0,4	6(6)1,2
Douleur lombaire	0(0)0	2(2)0,4	5(5)1,0
Toux	4(4)0,8	4(4)0,8	4(4)0,8
Carie dentaire	3(3)0,6	4(4)0,8	3(3)0,6
Autres	19(19)3,8	16(16)3,3	30(30)6,2

n = Ei total, n'= Ei répondant au critère de grade, Ei =Effet indésirable Vax= vaccination
%= Pourcentage

L'effet indésirable le plus fréquent était les rhinites avec une augmentation progressive passant de 4% après la vaccination1 à 18% après la vaccination vaccination3. Elles sont suivies et même dépassées par le paludisme 25% à la vaccination 3. Les autres effets indésirables viennent en troisième position avec respectivement 3,8%, 3,3% et 6,2% après la vaccination 1, 2 et 3.

Tableau 16 : Incidence des événements indésirables graves selon la vaccination.

Evènements indésirables graves	Vaccination 1	Vaccination 2	Vaccination 3	Total
	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)
OUI	2(16,6)	1(8,3)	9(75,0)	12(100)
NON	4123(33,5)	4089(33,3)	4081(33,2)	12304(100)
Total	4125(100)	4090(100)	4092(100)	12307(100)

n = effectifs

75,0% (9/12) de l'ensemble des événements indésirables graves ont été après la vaccination 3 étaient tous non sollicités

Tableau 17 : Fréquence des effets indésirables sérieux par Groupe et Causalité et par Bras et le lien avec la vaccination.

Bras	SAE	Non lié n (%)	Lié n (%)
2a/2b/3a/3b (5-8 ans)	Fracture du péroné	1(1)1	0(0)0
1a/1b/3c/3d (9-18 ans)	Fracture du Pelvis	1(1)0.3	0(0)0
	Retention placentaire	1(1)0.3	0(0)0
Arm 3e/3f (≥19 ans) -	Créatinémie élevée	1(1)0.2	0(0)0
	Coup de fusil	1(1)0.2	0(0)0
	Septicémie	1(1)0.2	0(0)0

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination

% = Pourcentage

Au mois un SAE a été enregistré dans chaque groupe de traitement et tous classés n'ayant aucun lien avec les vaccinations

Tableau 18 : Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 5-8 ans.

Eis locaux	Arms 2a/2b/3a/3b (5-8 ans)					
	Pilot			Main		
	Vax1(N=3 0) n (%)	Vax2(N=3 0) n (%)	Vax3(N=2 9) n (%)	Vax1(N=18 3) n (%)	Vax2(N=18 0) n (%)	Vax3(N=18 1) n (%)
Douleur du site d'injection						
Aucune	10(44)	10(33)	16(62)	112(61)	103(57)	103(72)
Leger	20(66)	19(64)	10(38)	71(39)	75(42)	51(28)
Moderée	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	2(1)	0(0)
Erythème du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)
Induration du site d'injection						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)
Prurit du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (100)	181(100)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Le seul effet indésirable local enregistré dans ce bras était la douleur du site d'injection avec une sévérité majoritairement légère respectivement 66%, 64% et 38% des vaccinés après la vaccination 1, 2 et 3 dans la phase pilote et respectivement de 39%, 42% et 28% des vaccinés après la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3 ; Par ailleurs nous avons enregistré un cas douleur du site d'injection modéré et 2 cas de douleur du site d'injection modéré après vaccination 2 respectivement dans la phase pilote et dans la phase principale.

Tableau 19 : Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les 9-18 ans.

Sévérité des effets indésirables locaux	Arms 1a/1b/3c/3d (9-18 ans)					
	Pilot			Main		
	Vax1(N=30)) n (%)	Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=27)) n (%)	Vax1(N=368) n (%)	Vax2(N=361) n (%)	Vax3(N=359) n (%)
Douleur du site d'injection						
Aucune	9(30)	10(33)	15(55)	244(66)	234(65)	288(80)
Leger	21(70)	20(67)	12(45)	123(33.8)	125(34)	69(19)
Modéré	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.2)	2(1)	2(1)
Erytheme du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Induration du site d'injection						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Prurit du site d'injection						
Aucun	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Le seul effet indésirable local par les 70%, 64% et 45% des participants de ce bras avaient signalé une douleur du site d'injection avec une sévérité légère respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 dans la phase pilote et 33,8%, 34% et 19% des vaccinés de ce bras avaient signalé une douleur du site d'injection avec une sévérité légère respectivement après la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3 ; Par ailleurs nous avons enregistré un cas douleur du site d'injection modéré et 2 cas de douleur du site d'injection modéré respectivement après la vaccination 1 et La vaccination 2 et 3 dans la phase principale.

Tableau 20: Résumé de la réactogénicité locale en fonction de la cohorte chez les Bras ≥ 19 ans.

Sévérité de la réactogénicité locale	Arms 3e/3f (≥ 19 ans)		
	Vax1(N=490) n (%)	Vax2(N=479) n (%)	Vax3(N=482) n (%)
Douleur du site d'injection			
Aucune	378(77)	348(72)	403(84)
Legère	112(23)	128(27)	76(15.7)
Moderée	0(0)	4(1)	3(0.3)
Erythème du site d'injection			
Aucun	490(100)	480(100%)	481(100)
Induration du site d'injection			
Aucun	490(100)	479(99,8)	481(99,7%)
Leger	0(0)	1(0,2)	1(0.3)
Prurit du site d'injection			
Aucun	489(99.7)	479(99,8)	482(100)
Leger	1(0.3)	1(0,2)	0(0)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Les 23%, 27% et 15,7% des participants de ce bras avaient signalé une douleur du site d'injection avec une sévérité légère respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3. 0,2% des vaccinés de ce bras avaient signalé une légère induration du site d'injection et un léger prurit du site d'injection après la vaccination 2. 0,3% des vaccinés avaient signalés une légère induration du site d'injection après la vaccination 3 ; Par ailleurs nous avons enregistré quatre et trois cas de douleur du site d'injection modéré respectivement après la vaccination 2 et La vaccinatio 3.

Tableau 21: Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants ≥ 19 ans.

Sévérité des Ei Systémiques	Bras: 3e/3f ou ≥ 19 ans		
	Vax1(N=490) n (%)	Vax2(N=479) n (%)	Vax3(N=482) n (%)
Fièvre			
Aucune	487(99)	467(97)	480(99,6)
Légère	2(0,5)	10(2)	2(0,4)
Modéré	1(0,5)	3(1)	0(0)
Céphalées			
Aucune	472 (96)	438(91)	456(95)
Légère	14(2)	29(6)	22(4)
Modérée	4(1)	13(3)	4(1)
Nausées			
Aucune	490(100)	478(99,5)	482(100)
Légère	0(0)	2(0,5)	0(0)
Diarrhée			
Aucune	490(100)	479(99,7)	481(99,7)
Légère	0(0)	1(0,3)	1(0,3)
Douleur abdominale			
Aucune	489(99,7)	479(99,7)	482(100)
Légère	1(0,3)	1(0,3)	0(0)
Fatigue			
Aucune	487(99,3)	475(99)	473(98)
Légère	3(0,7)	5(1)	9(2)
Arthralgie			
Aucune	489(99,7)	480(100)	481(99,7)
Légère	1(0,3)	0(0)	1(0,3)
Urticaire			
Aucune	489(99,7)	480(100)	481(100)
Légère	1(0,3)	0(0)	0(0)
Myalgie			
Aucune	489(99,7)	480(100)	479(99,3)
légère	1(0,3)	0(0)	3(0,7)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination

% = Pourcentage

Globalement les effets indésirables systémiques signalés par les participants de ce bras étaient de sévérité légère à modéré dont la céphalée venant en tête de liste dont 2%, 6% et 4% légère contre 1%, 3% et 1% modéré respectivement après la vaccination 1, 2 et 3.

La fièvre d'intensité légère était signalée par 0,5%, 2% et 0,4% des participants de ce bras respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3 contre 0,5% et 1% à la vaccination 1 et 2 Une légère fatigue avait été signalée par 0,7%, 1 et 2% des vaccinés respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3

Tableau 22 : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte chez les participants de 5-8 ans.

Sévérité Eis systémiques	Bras 2a/2b/3a/3b (5-8 ans)					
	Phase pilot			Phase principale		
	Vax1(N=30) n (%)	Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=29) n (%)	Vax1(N=183) n (%)	Vax2(N=180) n (%)	Vax3(N=181) n (%)
Fièvre						
Aucune	30(100)	28(93)	26(90)	177(97)	161(89)	171(94)
Légère	0(0)	2(7)	0(0)	5(2,7)	6(4)	9(5)
Modéré	0(0)	0(0)	2(7)	1(0,3)	10(6)	1(1)
Sévère	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	3(1)	0(0)
Cephalées						
Aucune	30(100)	29(97)	28(97)	183(100)	171(95)	179(99)
Légère	0(0)	1(3)	1(3)	0(0)	8(4)	2(1)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Nausée						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180 (99)	181(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Diarrhea						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	190 (99)	180(99)
Légère	0(0)	0(0%)	0(0)	0(0)	1(1)	1(1)
Douleur abdominale						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	180(99)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
Fatigue						
Acune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	181(100)
Arthralgia						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100%)	180(100)	181(100)
Urticaria						
aucun	30(100)	30(100)	29(100)	183(100%)	180(100)	181(100)
Myalgia						
Aucune	30(100)	30(100)	29(100)	183(100)	180(100)	181(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Globalement les effets indésirables systémiques signalés par les participants de ce bras étaient de sévérité légère à modéré dont la fièvre occupe la tête de liste dont 7%, d'intensité légère signalés après la vaccination 2 de la phase Pilote contre 2,7%, 4% et 5% respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 de la phase principale. Nous avons noté 7%, 0,3%, 6% et 1% de fièvre d'intensité modérée était signalée respectivement après les vaccinations 3 de phase pilote 1, 2 et 3 de la phase principale contre 3% et 1% d'intensité sévère après la vaccination 3 de la phase pilote et de la vaccination 2 de la phase principale.

Tableau 23 : Résumé de la sévérité des effets indésirables systémiques en fonction de la cohorte après chaque vaccination chez les Bras ≥ 19 ans.

Sévérité des Ei Systémiques	Arms 1a/1b/3c/3d (9-18 ans)					
	Phase Pilot			Phase principale		
	Vax1(N=30) n (%)	Vax2(N=30) n (%)	Vax3(N=27) n (%)	Vax1(N=368) n (%)	Vax2(N=361) n (%)	Vax3(N=359) n (%)
Fièvre						
Aucune	30(100)	28(93)	27(100)	366(99)	340(94)	347(96,6)
Légère	0(0)	2(7)	0(0)	2(1)	9(2,5)	9(2)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	11(3)	2(1)
Sévère	0(0)	0(0)	0(0%)	0(0)	1(0,5)	1(0,3)
Céphalée						
Aucune	26(87)	23(77)	24(88)	357(97)	340 (94)	336(94)
Légère	4(13)	7(23)	2(8)	11(3)	12(3)	21(5)
Modéré	0(0)	0(0)	1(4)	0(0)	9(3)	2(1)
Nausée						
Aucne	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	359(99)	358(99,7)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	1(0,3)
Modérée	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,5)	0(0)
Diarrhée						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Douleur abdominale						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(99,7)	360(99,7)	358(99,7)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	1(0,3)
Fatigue						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	360(99,7)	359(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)
Arthralgie						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100%)	368(100)	361(100)	359(100)
Urticaire						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100)	368(100)	361(100)	359(100)
Myalgie						
Aucune	30(100)	30(100)	27(100%)	368(100%)	360(99,7)	359(100)
Légère	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0,3)	0(0)

n = Ei total, n' = Ei répondant au critère de grade, Ei = Effet indésirable Vax = vaccination
% = Pourcentage

Globalement les effets indésirables systémiques signalés par les participants de ce bras étaient de sévérité légère à modéré dont la fièvre occupe la tête de liste dont 7%, d'intensité légère signalés après la vaccination 2 de la phase Pilote contre 1%, 2,5% et 2% respectivement après la vaccination 1, 2 et 3 de la phase principale. Nous avons noté 3%, et 1% de fièvre d'intensité modérée était signalée respectivement après les vaccinations 2 et 3 de la phase principale contre 0,5% et 0,3% d'intensité sévère après la vaccination 2 et 3 de la phase principale.

Tableau 24 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination dans le Bras 3e/3f (≥19 ans).

Bras 3e/3f (≥19 ans)						
Vax1(N=490) n (%)			Vax2(N=479) n (%)		Vax3(N=482) n (%)	
Ei d'interet	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié
Fièvre	0(0)0	1(1)0,2	1(1)0,2	0(0)0%	1(1)0,2	1(1)0,2

Au Total nous avons enregistré 4 cas de fièvre au cours des trois vaccinations dont deux liés à la vaccination1 et à la vaccination 3 et deux non liés à la vaccination. Et le deux cas de fièvre liés à la vaccination tous inférieur ou égal à grade 2.

NB : la règle était toute fièvre est le grade 3 ou plus ayant un lien avec la vaccination était synonyme d'arrêt de la vaccination

Tableau 25 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 5-8 ans.

Ei d'intéret	Phase Pilote (Bras 2a/2b)						Phase principale (Bras 3a/3b)					
	Vax1(N=30) n (%)		Vax2(N=30) n (%)		Vax3(N=29) n (%)		Vax1(N=183) n (%)		Vax2(N=180) n (%)		Vax3(N=181) n (%)	
	Non lié	Lié	Non Lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié
Fièvre	0(0)0	0(0)0	0(0)0	1(1)3	0(0)0	3(3)12	0(0)0	0(0)0	1(1)1	8(8)4	2(1)1	0(0)0

Au Total nous avons enregistré 12 cas de fièvre liés à la vaccination et trois cas non liés à la vaccination. Et le douze cas de fièvre liés à la vaccination tous inférieurs ou égal à grade 2.

Tableau 26 : Fréquence des fièvres de grade 2 ou supérieur par groupe et en lien avec la vaccination chez les 9-18 ans.

Ei d'intéret	Phase Pilot (Bras 1a/1b)						Phase principale (Bras 3c/3d)					
	Vax1(N=30) n (%)		Vax2(N=30) n (%)		Vax3(N=27) n (%)		Vax1(N=368) n (%)		Vax2(N=361) n (%)		Vax3(N=359) n (%)	
Fièvre	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié	Non lié	Lié
		0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	0(0)0	2(2)1	6(5)2	4(4)1

Au Total nous avons enregistré 12 cas de fièvre dont la moitié lié à la vaccination et l'autre moitié non lié aucun cas de fièvre n'a été enregistré à la phase pilote.

Tableau 27 : Incidence des évènements indésirables sollicités par vaccination par bras de vaccination au cours du suivi

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables sollicités						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Tranches d'âge							
5 – 8 ans	359 (23,9)	526 (20,0)	363 (24,2)	515 (19,9)	293 (19,5)	572 (22,1)	2628 (21,4)
9 – 18 ans	574 (38,2)	999 (38,1)	547 (36,4)	981 (37,9)	533 (35,5)	912 (35,2)	4546 (36,9)
≥ 19 ans	568 (37,8)	1099 (41,9)	592 (39,4)	1092 (42,2)	677 (45,0)	1105 (42,7)	5133 (41,7)
Total	1501 (100)	2624 (100)	1502 (100)	2588 (100)	1503 (100)	2589 (100)	12307 (100)
P ; Chi2	0,0051 ; 10,53		0,0054 ; 10,41		0.1181 ; 4,27		0.0454 ; 6,18

n = effectifs, Eis = Evenements indésirables

Au cours de la vaccination 1 38,2% des évènements indésirables sollicités ont été enregistrés chez les 9-18 ans Chi2=10,53, P=0,005.

Ce constat a été faite chez les adultes de 19 ans et plus à la deuxième vaccination et à la troisième vaccination respectivement 39,4% Chi2=10,41, P=0,005 et 45% Chi2=4,27, P=0,11

Tableau 28 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection par tranches d'âge.

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables du site d'injection						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Tranches d'âge							
5 – 8 ans	271 (26,6)	611 (19,3)	272 (27,0)	619 (19,7)	270 (26,7)	613 (19,5)	2656 (21,3)
9 – 18 ans	394 (38,7)	1147 (36,2)	391 (38,8)	1138 (36,2)	390 (38,6)	1138 (36,2)	4598 (36,8)
≥ 19 ans	353 (34,7)	1407 (44,5)	345 (34,2)	1385 (44,0)	350 (34,7)	1396 (44,4)	5236 (41,9)
Total	1018 (100)	3165 (100)	1008 (100)	3142 (100)	1010 (100)	3147 (100)	12490 (100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 38,32		<0,0001 ; 37,91		0,0001 ; 37,34		<0,0001 ; 113,57

n = effectifs, Eis = évènements indésirables

(38,7%, 38,8% et 38,6%) des évènements indésirables du site d'injection ont été enregistrés respectivement après les vaccinations 1, 2 et 3 dans la tranche d'âge de 9-18 ans.

La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,000$

Tableau 29 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables du site d'injection en fonction de la sévérité au cours du suivi.

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables du site d'injection						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Sévérité de l'évènement indésirables							
Grade 1	1003 (98,5)	2520 (81,3)	993 (98,5)	2500 (81,1)	995 (98,5)	2512 (81,3)	10523 (85,5)
Grade 2	15 (1,5)	500 (16,1)	15 (1,5)	503 (16,3)	15 (1,5)	499 (16,1)	1547 (12,6)
Grade 3	0 (0,0)	75 (2,4)	0(0,0)	75 (2,4)	0 (0,0)	75 (2,4)	225 (1,8)
Grade 4	0 (0,0)	3(0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	9 (0,1)
Grade 5	0(0,0)	1(0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
Total	1018 (100)	3099 (100)	1008 (100)	3082 (100)	1010 (100)	3090 (100)	12307 (100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 184,5		<0,0001 ; 185,05		<0,0001 ; 96,88		<0,0001 ; 552,68

n = effectifs, Eis = évènements indésirables

L'incidence des évènements indésirables du site d'injection de grade1 était de 98,5% au cours de chacune des trois vaccinations. La différence dans la répartition des évènements indésirables du site d'injection par grade et par vaccination était très statistiquement significative $P < 0,0001$

n = effectifs, Eis = évènements indésirables

Les 94,8% des évènements indésirables du site d'injection n'ont pas été traités au cours de chacune des trois vaccinations. La différence dans la répartition de la prise en charge était très très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$

Tableau 30 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et par la tranche d'âge au cours du suivi

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables Systémiques						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Tranches d'âge							
5 – 8 ans	121 (14,9)	761 (22,6)	120 (15,1)	771 (23,0)	118 (14,7)	765 (22,8)	2656 (21,3)
9 – 18 ans	267 (32,9)	1274 (37,8)	263 (33,0)	1269 (37,8)	265 (32,9)	1263 (37,7)	4601 (36,8)
≥ 19 ans	423 (52,2)	1337 (39,7)	413 (51,1)	1317 (39,2)	422 (52,4)	1324 (39,5)	5236 (41,9)
Total	811 (100)	3372 (100)	796 (100)	3357 (100)	805 (100)	3352 (100)	12493 (100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 46,63		<0,0001 ; 47,36		0,0001 ; 50,18		<0,0001 ; 144,15

n = effectifs, Eis = évènements indésirables

Plus de la moitié des évènements indésirables systémiques était enregistrés chez les adultes de 19 ans et plus au cours des trois vaccinations 1, 2 et 3 respectivement 52,2%, 51,1% et 52,4% alors que les enfants âgés de 5-8ans moins évènements indésirables systémiques ont été enregistrés au cours des trois vaccinations 1, 2 et 3 respectivement 14,9%, 15,1% et 14,7%. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$

Tableau 31 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques par vaccination et en fonction de la sévérité de l'évènement indésirable au cours du suivi

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables Systémiques						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui N (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Sévérité de l'évènement indésirable							
Grade 1	731 (90,1)	2792 (84,4)	716 (89,9)	2777 (84,3)	726 (90,2)	2781 (84,4)	10523 (85,5)
Grade 2	73 (9,0)	442 (13,4)	73 (9,2)	445 (13,5)	72 (8,9)	442 (13,4)	1547 (12,6)
Grade 3	7 (0,9)	68 (2,1)	7 (0,9)	68 (2,1)	7 (0,9)	68 (2,1)	225 (1,8)
Grade 4	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,1)	9 (0,1)
Grade 5	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	3 (0,0)
Total	3307 (100)	811 (100)	3295 (100)	796 (100)	805 (100)	3296 (100)	12310 (100)
P ; Chi2	0,002 ; 18,71		<0,002 ; 18,04		<0,001 ; 19,11		<0,0001 ; 55,86

n = effectifs, Eis = évènements indésirables (%)= pourcentage

La proportion des évènements indésirables systémiques de grade 1 au cours des vaccinations 1, 2 et 3 était respectivement de 90,1%, 89,9% et 90,2%. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables systémiques et non systémiques par vaccination et par grade était significative avec des $P \leq 0,002$

Tableau 32 : Répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques par vaccination et en fonction de la tranche d'âge au cours du suivi.

	Vaccination 1		Vaccination 2		Vaccination 3		Total des Eis n (%)
	Evènement indésirables Biologiques						
	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	Oui n (%)	Non n (%)	
Tranches d'âge							
5 – 8 ans	50 (9,2)	811 (23,0)	54 (9,9)	819 (23,5)	52 (9,6)	811 (23,2)	2597 (21,4)
9 – 18 ans	164 (30,2)	1341 (38,1)	164 (30,0)	1332 (37,8)	164 (30,1)	1333 (38,1)	4498 (37,0)
≥ 19 ans	329 (60,6)	1368 (38,9)	329 (60,1)	1340 (39,2)	328 (60,3)	1358 (38,8)	5052 (41,6)
Total	543 (100)	3520 (100)	547 (100)	3491 (100)	805 (100)	3352 (100)	12147 (100)
P ; Chi2	<0,0001 ; 103,55		<0,0001 ; 103,10		0,0001 ; 101,11		<0,0001 ; 307,68

n = effectifs, Eis = évènements indésirables

Plus de 60% de la proportion de l'ensemble des évènements indésirables ont été enregistrés chez les adultes de 19 ans et plus contre moins de 10% chez les 5-8 ans au cours de chaque vaccination. La différence dans la répartition de l'incidence des évènements indésirables biologiques est très statistiquement significative au cours de chaque vaccination $p < 0,0001$.

Par contre entre les différentes vaccinations on ne note pas de différence apparente significative dans fréquence d'apparition des Effets indésirables sollicités et pas de différence apparente significative dans fréquence d'apparition des Effets indésirables non sollicités.

Table 33: Résumé sur le paludisme et la parasitémie en fonction de la vaccination

	Bras 2a/2b/13a/3b 5-8 ans	bras 1a/1b/3c/3d 9-18 ans	Bras 3e/3f ≥19 ans
	AL Jour -7 + AL day 42 ou 112 n(%)	AL jour -7 n(%)	AL jour -7 n(%)
Vaccination #1	n=213	n=398	n=490
Paludisme EI	6 (2,8)	13 (3,3)	3 (0,6)
Positive <i>P. falciparum</i>	17 (8,0)	28 (7,0)	19 (3,9)
Vaccination #2	n=210	n=391	n=479
Paludisme EI	25 (11,9)	45 (11,5)	21(4,4)
Positive <i>P. falciparum</i>	30 (14,3)	83 (21,2)	43 (9,0)
Vaccination #3	n=210	n=386	n=482
Paludisme EI	135 (64,3)	282 (73,1)	129 (26,8)
Positive <i>P. falciparum</i>	109 (51,9)	275 (71,2)	163 (33,8)

Les cas de paludisme globalement augmente progressivement de la vaccination 1 à la vaccination 3 et cela est en corrélation avec la positivité des frottis minces et cela est observé dans les trois bras de vaccination.

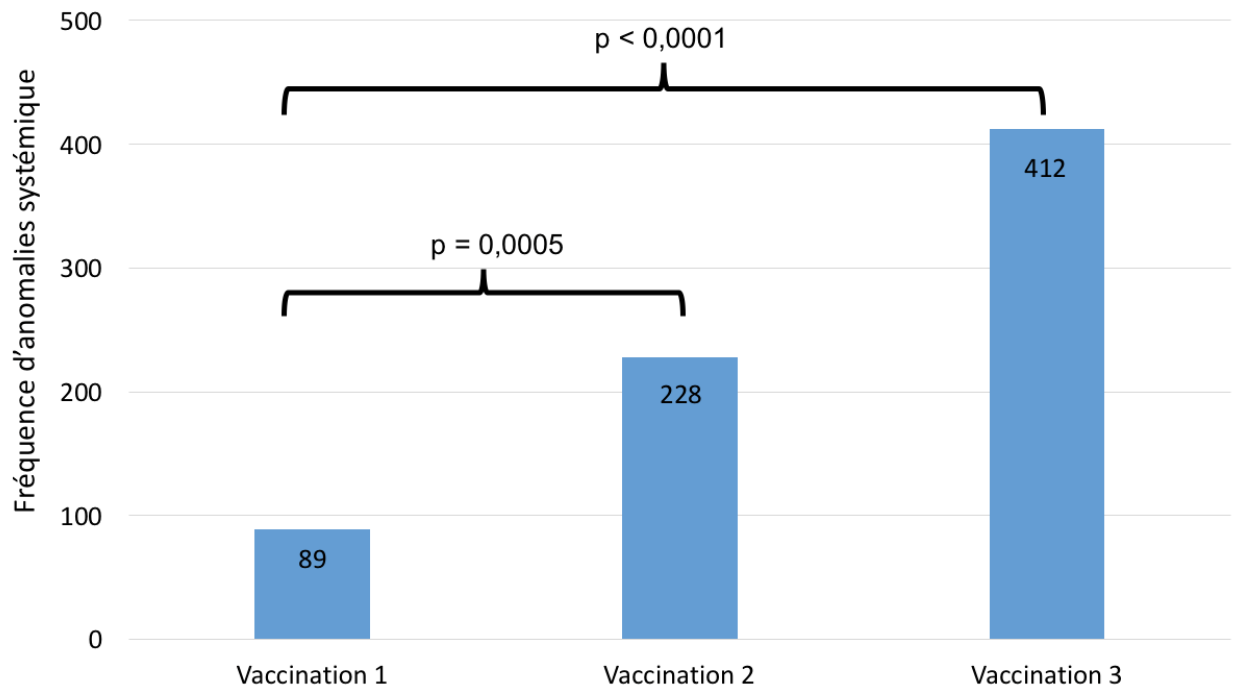


Figure 4: Comparaison de l'incidence des anomalies systémiques par rapport à la vaccination 1

La proportion des anomalies systémiques était 12,2% (89/729), 31,3%(228/729) et 56,5%(412/729) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3

La différence entre la vaccination 1 et la vaccination 2 était de 19,1% [8,96-27,30].

Statistiquement significative P=0,0005 ; Chi2=12,118 à 1 ddl

Cette même différence entre la vaccination 1 et la vaccination 3 était 44,3% [34,61-51,36].

Très statistiquement significative P<0,0001 ; Chi2=57,382 à 1 ddl

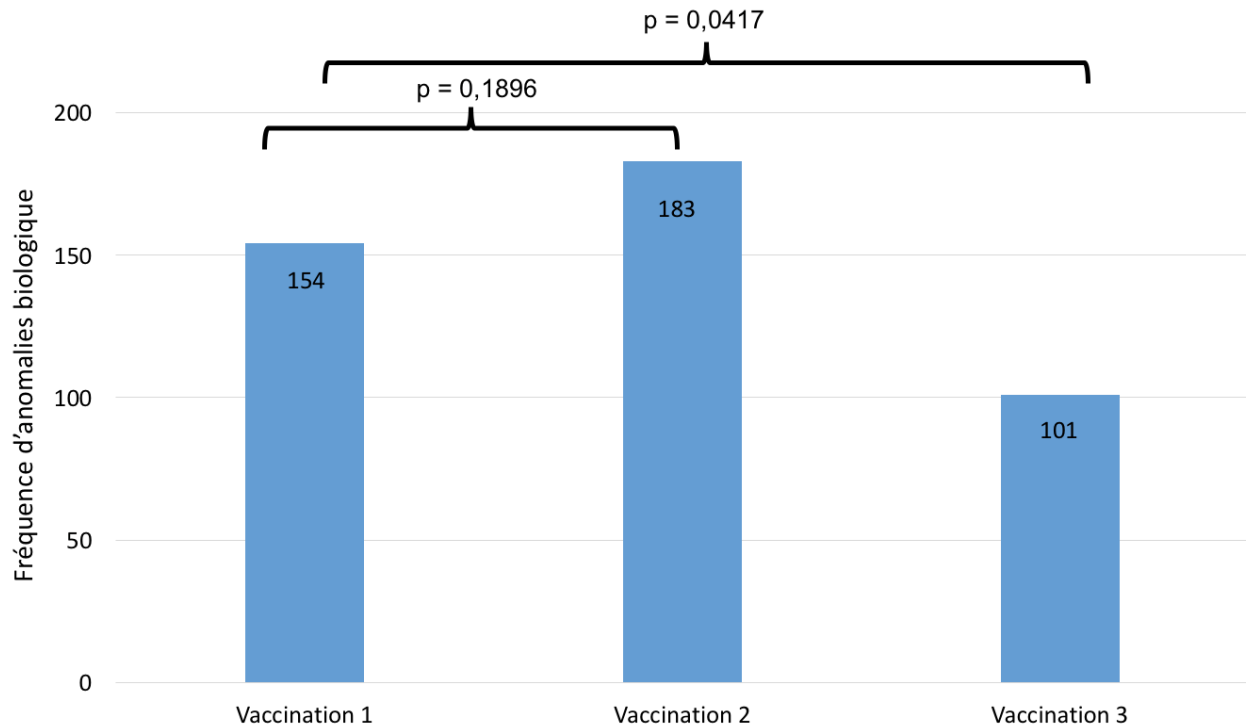


Figure 5 : Comparaison de l'incidence des anomalies biologiques par rapport à la vaccination

La proportion des anomalies biologiques était 35,2% (154/438), 41,8% (183/438) et 23,0% (101/438) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3

Aucune différence entre la vaccination 1 et la vaccination 2 était de 6,6% [3,83-16,74]. $P=0,189$; $\text{Chi}^2=1,53$ à 1 ddl

Cette différence entre la vaccination 1 et la vaccination 3 était 12,2% [0,65-22,78].

Statistiquement significative $P=0,0417$; $\text{Chi}^2=4,277$ à 1 ddl

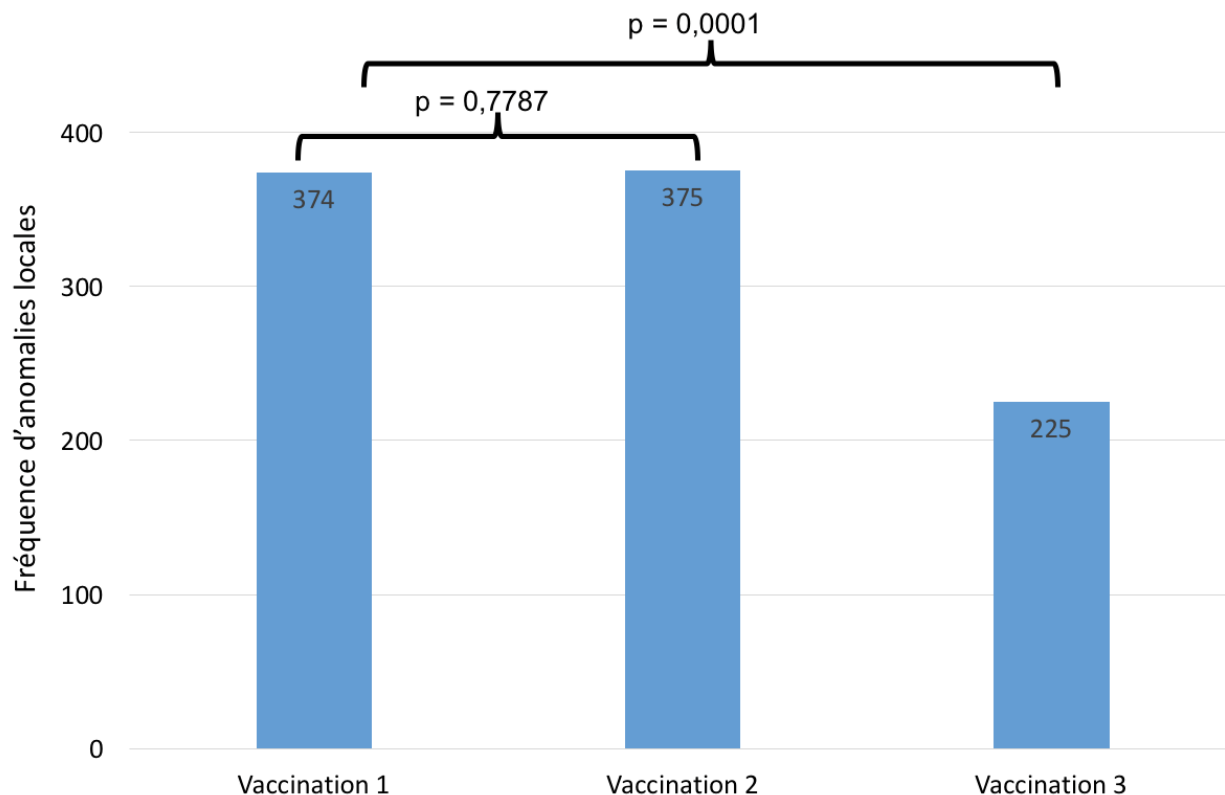


Figure 6: Comparaison de l'incidence des anomalies du site d'injection par rapport à la vaccination

L'incidence des anomalies du site d'injection était 38,4% (374/974), 38,5% (225/974) et 23,0% (101/438) respectivement à la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3

Aucune différence entre la vaccination 1 et la vaccination 2 était de 0,1% [-6,83-7,03].

P=0,7787 ; Chi2=0,001 à 1 ddl

Cette différence entre la vaccination 1 et la vaccination 3 était 15,3% [7,67-22,41].

Très statistiquement significative P=0,0001 ; Chi2=4,277 à 1 ddl

Régression logistique décrivant l'association entre les AE sollicité et le sexe, la catégorie d'âge, le type de vaccination, la sévérité de l'AE et le bras vacciné

5.2. Facteurs associés aux évènements indésirables sollicités

Tableau 34 : Facteurs associés aux évènements indésirables sollicités chez les participants à l'étude.

Facteurs	OR ajusté (IC 95 %)	LR test
Facteurs socio démographiques		
Sexe		
Féminin (référence)	1	
Masculin	0,55 (0,41 – 0,74)	< 0,001
Groupe d'âge		
19 ans et plus (référence)	1	
de 5-8ans	0,49 (0,32 – 0,74)	< 0,001
de 9-18 ans	0,41(0,29 – 0,58)	
Vaccinations		
Vaccination 1	1	
Vaccination 2	6,70 (1,51 – 21,65)	0,003
Vaccination 3	0,89 (0,62 – 1,26)	0,52
La sévérité de l'évènement		
Non (référence)	1	
Oui	0,71 (0,48 – 1,00)	0,07
Bras vaccinés		
Bras droit (référence)	1	
Bras gauche	6,87 (1,54 – 22,24)	0,001
Relation avec la vaccination		
Non (référence)	1	
Oui	112,73 (54,34 – 392,62)	<0,0001
Valeur AIC = 1821,4		
OR= Odds ratio		
LR= Likelihood Ratio (Rapport de vraisemblance)		

Dans ce modèle de régression logistique binaire, nous avons utilisé comme variable dépendante évènement indésirable sollicité pour mesurer la relation avec les variables sociodémographiques (sexe, et tranche d'âge), et les variables vaccination, relation avec la vaccination sévérité de l'évènement et le bras vacciné.

Après ajustement sur les autres variable, les hommes étaient 0,45 fois moins susceptibles de faire des évènements indésirables sollicités que les femmes; les participants âgés de 5-8 ans et 9-18 ans étaient respectivement 0,51 et 0,59 fois moins susceptibles de faire des évènements indésirables

sollicités que ceux de 19 ans et plus; les participants à la vaccination 2 étaient 6,70 fois plus de faire des événements indésirables sollicités qu'à la vaccination 1 alors qu'à la vaccination 3 le risque faire un événement indésirable sollicité était similaire à celui de la vaccination 1; les participants étaient 0,29 fois moins susceptible de faire des événements indésirables sollicités sévères que non sévères Les participants avaient 6,87 fois, plus de chance d'avoir des événements indésirables sollicités avec le bras droit vaccines que le bras gauche ; Les événements indésirables sollicités étaient 112,73 fois plus associés à la vaccination que les autres événements.

VI. Discussions

6.1. Approches méthodologiques

L'objectif de cette étude était d'évaluer la réactogénicité, la sécurité du Pfs230D1M-EPA avec le AS01 comme adjuvant et d'étudier les facteurs associés aux effets indésirables sollicités dans les 14 jours après chaque vaccination et au cours du suivi chez les enfants d'âge 5-8 ans, 9-18 ans et les adultes de plus de 19 ans à Donegoubougou dans le district sanitaire de Kati.

L'étude de phase 2 sur la sécurité, l'immunogénicité, l'activité et l'efficacité du vaccin Pfs230D1M-EPA/AS01 contre le paludisme à Plasmodium falciparum dans des unités de vaccination (UV) à Donegoubougou, au Mali, et dans les villages environnants a débuté par la phase pilote de désescalade des âges en avril 2019 (9-18 ans) et mai 2019 (5-8 ans), suivie de la phase principale d'enrôlement et de vaccinations en juin 2019.

Pour les premiers bras de sécurité de la phase pilote, 30 sujets de chaque groupe d'âge ont reçu les vaccination 1 et 2 selon un calendrier de 0 et 28 jours, puis ont été programmés pour recevoir la vaccination 3 avec la majorité des membres de leur unité vaccinale, ce qui a donné un calendrier de vaccination final de Jour 0, Jour 28 et jour 126.

L'enrôlement des participants de la phase principale (bras 3a- 3f) a commencé en juin 2019 et terminé en septembre 2019.

Les participants de cette phase principale ont été vaccinés selon un calendrier de jour 0, jour 28 et jour 56.

Toutes les vaccinations de l'étude ont été achevées le 30 novembre 2020. La vaccination 3 a été effectuée et achevée chez 97,9 %(1078/1101) des participants qui avaient reçu la vaccination 1.

Au cours de la vaccination l'évaluation de la tolérance et de la sécurité du vaccin est un aspect crucial car les vaccins sont des médicaments. Ils répondent donc aux mêmes exigences en matière d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) et de sécurité d'emploi ainsi qu'aux mêmes conditions de surveillance que les autres médicaments(37). Avant qu'un vaccin puisse être utilisé, sa qualité pharmaceutique, son profil de sécurité d'emploi et son efficacité doivent être démontrés et validés.

Tout au long du processus de la vaccination et jusqu'à 7 jours après chaque vaccination, les effets secondaires sollicités, encore appelés effets indésirables sollicités, sont répertoriés et étudiés avec précision afin de faire la liaison entre l'effet indésirable et la vaccination. Ainsi, au cours des différentes vaccinations et du suivi clinique, les volontaires participants à l'étude transmettaient à l'équipe d'investigation tous les effets ressentis et observés de même que les anomalies biologiques sont transmises aux investigateurs cliniques par l'équipe du Laboratoire clinique.

6.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Sexe : Le sexe féminin était prédominant chez les adultes avec 55,0%. Ce résultat est inférieur à celui de Susanne H sheehy et al. A Oxfort qui trouvent 56, 3% (38); et de celle de Jessica et al. à the Optimal Research, Accelovance Inc. (Rockville, Maryland) aux USA qui trouve 59,1% de sexe Masculin contre 40,9% de femmes(27). Cette proportion est différente à celle de Sodiomon B Siriman et al. au burkina Faso qui trouvent 100% de genre masculin âgés de 18 à 40 ans (39). Cette proportion à doneguebouougou et environ est en phase avec celle un peu plus élevée des femmes au Mali (40). D'autre part, la polygamie joue un rôle important d'autant plus que l'enrôlement a été fait sur la base de ménage. Cependant, le sexe masculin était prédominant chez les enfants de 9-18 ans avec 53,0%, et chez les enfants de 5- 8 ans 52,0%.

Tranche d'âge : Les enfants âgés de 5-8 ans et 9-18 ans totalisent 56,0% de l'ensemble des participants de notre étude contre 44,0% pour les 19 ans et plus. Ces chiffres pourraient s'expliquer par le fait que la population malienne est très jeune (40).

Globalement l'étude a fournit des preuves de la sécurité et de la tolérabilité de la Pfs230D1M-EPA lorsqu'elle est administrée à des enfants et à des adultes ayant déjà été exposés au paludisme au Mali.

Nous avons opté pour une conception à âges décroissantes car c'était la première fois que ce vaccin était administré à de jeunes enfants.

Dans l'ensemble, par rapport à d'autres essais récents de vaccins antipaludiques dans lesquels des réactions d'hypersensibilité graves (22, 23, 31) ou des réactions systémiques marquées (41) ont été signalées, les réactions observées dans notre étude étaient principalement locales et définitivement liées aux vaccins. étaient bénins à modérés et acceptables, contrairement aux EI observés avec le vaccin contenant l'adjuvant Montanide (six réactions locales inacceptables)

Bras 2a/2b, 3a/3b (5-8 ans ; Phase Pilote + phase principal)

Globalement un total 213 sujets âgés de 5 à 8 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 210 ont reçu 2 doses et 210 3 doses.

Comme précédemment observé avec des vaccins similaires avec l'adjuvant AS01 chez les jeunes enfants (34) et notre expérience antérieure chez les adultes(1), le nombre d'EI sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination, en particulier les fièvres d'intérêt, a augmenté en fréquence et en gravité par rapport à la vaccination 1 (5/213 participants, 2,3 % ; tous de grade 1) à la vaccination 2 (18/210 sujets, 8,6 % ; de grade 1 à 3), puis a diminué après la vaccination 3 (7/210 sujets, 3,3 % ; de grade 1 à 3). Ces fièvres ont tendance à se produire dans les 24 heures suivant la vaccination et se résorbent dans les soixante douze heures. La plupart des fièvres enregistrées sont légères à modérées, par ailleurs des fièvres de grade 3 ont été observées après la vaccination, mais globalement dans une petite proportion des participants de l'étude (4/213, 1,9 %).

Aucune variation significative dans le profil de la tolérance et de la sécurité n'a été observé au cours du suivi après la vaccination 3. Dans cette tranche d'âge aucun SAE ni aucun EI de grade 4 ou supérieur n'a été signalé. Par contre des EI de grade 3 ont été signalés chez 16 participants (16/213, 7,5 %) au cours de l'étude, avec seulement 4 EI de grade 3 liés, qui étaient tous des fièvres de grade 3 (4/213, 1,9 %).

Comme on pouvait s'y attendre, le paludisme a été l'EI de grade 3 non lié à la vaccination le plus souvent signalé par les participants (5/213, 2,3 %). nos résultats obtenus sont similaires à ceux de de Simon J. Draper et Al. De l'université d'Oxford et Olotu et al.(34,41)

Bras 1a/1b, 3c/3d (9-18 ans ; Pilote + Principal)

Globalement 398 sujets âgés de 9 à 18 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 391 ont reçu 2 doses et 386 les 3 doses. , aucun changement significatif du profil de sécurité n'a été observé au cours du suivi à long terme après la troisième vaccination. Des Effets Indésirables de grade 3 ont été signalés chez 23 sujets (23/398, 5,8 %) au cours de l'étude, avec seulement 3 Effets

Indésirables de grade 3 liés au vaccin, dont la fièvre de grade 3, n=1 et la neutropénie de grade 3, n=2 (3/398, 0,8 %). Comme on pouvait s'y attendre, le paludisme est l'EI de grade 3 non lié le plus souvent signalé par 5 sujets (5/213, 2,3 %) nos résultats obtenus sont similaires à ceux de de Simon J. Draper et Al. De l'université d'Oxford et Olotu et al(34,41).

Un Effet Indésirable de grade 4, qui a également été signalé comme un SAE a été la rétention du placenta ou des membranes ; sans lien avec la vaccination, chez une participante.

Bras 3e/3f (≥19 ans)

490 sujets âgés de ≥19 ans ont reçu au moins une vaccination, dont 479 ont reçu 2 doses et 482 3 doses. Aucun changement significatif du profil de sécurité n'a été observé au cours à long terme après la troisième vaccination. Cependant des effets indésirables de grade 3 ont été signalés chez 11 sujets (11/490, 2,2 %) au cours de l'étude et un effet indésirable de grade 3 (neutropénie) a été signalé.

Une augmentation de la créatinine, non liée à la vaccination de grade 4 a également été signalé chez un participant après la vaccination 3.

Paludisme clinique et parasitémie

Résumé des EI de paludisme signalés et des sujets uniques positifs par frottis sanguin pour les parasites asexués présentés ci-dessous par groupe d'âge dans le tableau 2 ; données jusqu'au 2 avril 2020.

Les données sur l'innocuité biologique n'ont montré aucune différence importante dans le nombre de participants ayant des valeurs hors référence dans les trois périodes de vaccination. Aucune des valeurs hors-gamme n'a été jugée liée à la vaccination, et aucune n'a été considérée cliniquement importante. Globalement la proportion des anomalies systémiques était 12,2% (89/729), 31,3%(228/729) et 56,5%(412/729) respectivement après la vaccination 1, la vaccination 2 et la vaccination 3 La différence entre la vaccination 1 et la vaccination 2 était de 19,1% [8,96-27,30]. Statistiquement significative P=0,0005 ; Chi2=12,118 à 1 ddl

Cette même différence entre la vaccination 1 et la vaccination 3 était 44,3% [34,61-51,36].

Très statistiquement significative P<0,0001 ; Chi2=57,382 à 1 ddl

Notre étude est dans la même dynamique des défis posés par le développement du TBV et les caractéristiques d'un TBV idéal comme récemment été décrits [30, 31]. Afin de rompre le cycle

de transmission du paludisme, les vaccins bloquant la transmission peuvent nécessiter une administration massive à une large population, y compris les nourrissons, les enfants et les femmes en âge de procréer. Ainsi, le profil de sécurité d'un TBV doit être très favorable, et une formulation présentant moins de risques perçus est un avantage pour un développement clinique rapide. Les résultats de cette étude ont montré que la formulation Pfs230-EPA/AS01 est bien tolérée dans tous les tranches d'âges et groupes de vaccination, la plupart des effets indésirables locaux, et systémiques et biologiques étant de gravité légère, on note une augmentation apparente de l'incidence des effets indésirables systémiques, de laboratoires et du site d'injection avec des vaccinations successives et aucun participant ne s'étant retiré ou retiré par les investigateurs en raison d'effets indésirables.

Les résultats de notre étude sont similaires aux précédentes études réalisées Aux États-Unis et au Mali, avec l'augmentation de la dose de sécurité du Pfs230D1M-EPA / Alhydrogel, les vaccinations à doses croissantes ont été bien tolérées, avec une réactogénicité locale et systémique minimale. La majorité des EI signalés étaient légers (grade 1) ou modérés (grade 2)(1).

Le sexe masculin était 0,45 fois moins susceptible de faire des Effets indésirables sollicités que le sexe féminin ($p < 0,001$). Cette observation prouve que le sexe féminin est plus exposé aux effets indésirables sollicités.

La tranche d'âge de moins de 5-8 ans est 0,51 fois moins susceptible de connaître des effets indésirables que les 19 ans et plus ($p < 0,001$). Cela prouve que plus de 50% des enfants de cette tranche d'âge avaient moins de risque de développer un effet indésirable sollicité.

La vaccination 2 était 6,70 fois plus susceptible d'entraîner des effets indésirables sollicités que la vaccination 1 ($p = 0,003$). Cela pourrait s'expliquer probablement par le comparateur utilisé pour la vaccination 2

La vaccination du bras gauche est 6,87 fois plus susceptible d'entraîner des effets indésirables sollicités que la vaccination du bras droit ($p < 0,001$). Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que ce bras a reçu deux vaccinations la vaccination 1 et la vaccination 3

Les effets indésirables sollicités avaient 112,73 fois plus de lien avec la vaccination que les non sollicités

Conclusion

En conclusion, chez les enfants et les adultes sains et exposés au paludisme, Pfs230D1M EPA / AS01 administré a été globalement sûr et bien toléré. La plupart des effets indésirables signalés étaient bénins (grade 1) (Vax 1 : 1389/1501, 92,5%) , (Vax2 : 1401/1501, 93,3%) et (Ces résultats démontrent l'innocuité et la réactogénicité à court et moyen terme du vaccin Pfs230D1M EPA / AS01 chez les enfants et les membres de leur famille vivant en communauté dans une région caractérisée par une transmission saisonnière stable du paludisme au Mali. L'innocuité et la réactogénicité des trois doses de Pfs230D1M EPA / AS01 était acceptable. Cependant, une diminution de l'incidence de la réactogénicité locale et biologique plus faibles a été observée avec la vaccination 3 comparativement aux réactogénicités systémiques qui croissent avec le nombre d'immunisations.

Compte tenu de nos résultats, nous pensons que la combinaison de Pfs230D1M EPA / AS01 devrait être évaluée dans des essais plus importants afin d'étudier à la fois l'immunogénicité et l'*activité* biologique in vivo comme l'a démontré, par exemple, la protection contre les épisodes de paludisme ou la réduction de la gravité de la maladie du paludisme.

Limites et difficultés de l'étude

Cette étude comme toute autre œuvre humaine est limitée au regard des difficultés rencontrées au niveau de la collecte des données, vue la taille de l'échantillon et vue que cette étude a concerné à la fois les enfants les adultes les femmes et les hommes ce qui a amené les investigateurs à travailler très tôt le matin et très tard dans la nuit.

Comparativement aux études précédentes nous n'avons pas pu faire une étude comparée des EIS entre le vaccin à l'étude (Pfs230D1M EPA / AS01) et les vaccins comparateurs qui aurait pu être très intéressant puisque l'étude a été amendée pour une quatrième dose du vaccin en cours.

Annexe A: Programme journalier par bras

Bras 4a / 4b (1- 4 ans): Pas de vaccination

Jour -14 (± 0 jours; Visite pour traitement; doit s'aligner sur la visite de l'unité de vaccination avant la vaccination n ° 3)

Les évaluations/procédures suivantes seront effectuées avant la vaccination:

1. Effectuer un interrogatoire de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapportez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.
5. Administrer la première dose d'artéméter / luméfantrine (AL).
 - a. Des doses supplémentaires d'AL seront administrées les jours -13, -12

Jour 0 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapportez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 1 (± 0 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapportez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 3 (± 1 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 7 (± 2 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 14 (± 3 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 28 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 42 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme

Jour 56 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme

Jour 70 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme

Jour 84 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme

Jour 98 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme

Jour 112 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 126 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 140 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 154 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 168 (± 7 jour)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Bras 2a/2b(PILOTE), 3a/3b (PRINCIPAL) (5-8 ans): 3 vaccinations (0, 1, 4 mois—PILOTE; 0, 1, 2 mois—PRINCIPAL):

Jour -7 (± 7 jours; Visite pour traitement)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rappporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenir environ 6,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, type d'hémoglobine frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, et analyse transcriptionnelle (NOTE: si le typage de l'hémoglobine n'a pas été obtenu, il peut être obtenu plus tard au cours de l'étude à tout moment lorsqu'un tube EDTA est tiré). Si des laboratoires d'innocuité ont été obtenus pour le dépistage dans les 2 jours ou moins avant le jour 7, ils peuvent être utilisés pour la visite du jour 7 de l'étude et ne nécessitent pas de répétition.
5. Obtenir de l'urine pour le test de recherche de la schistosomiase (il est possible de la collecter n'importe quel jour entre le début du traitement par AL et la première vaccination; phase principale uniquement)
6. Administrer la première dose d'artéméter/luméfantrine (AL).
 - a. Des doses supplémentaires d'AL seront administrées les jours -6, -5

Jour 0 (jour de vaccination # 1)

Les évaluations/procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Vérifiez que le consentement éclairé a été obtenu.
2. Assurez-vous que tous les critères d'inclusion/de non inclusion sont remplis.
3. Assurez-vous que les résultats du dépistage pour le CBC, l'ALT, la créatinine, le VIH et l'urine se situent dans les limites définies par le protocole (voir Critères de non inclusion ci-dessus) avant de vacciner.
4. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé, en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
5. Notez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
6. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude éduquera le sujet sur les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et sur les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
7. Confirmer que tous les critères de vaccination ont été remplis selon les critères d'inclusion / de non inclusion
8. Confirmer le maintien de l'admissibilité à la vaccination
9. Obtenez environ 17,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par alimentation membranaire (SMFA) et l'analyse transcriptionnelle.

10. Obtenir de l'urine pour le test de recherche de la schistosomiase (il est possible de la collecter n'importe quel jour entre le début du dosage de l'AL et la première vaccination; phase principale uniquement)

11. Administrer le vaccin

Les évaluations/procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 1 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination# 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 3 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination#1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6 ml de sang pour le CBC avec différentiel et nombre de plaquettes, ALT et créatinine et l'analyse transcriptionnelle.

Jour 7 (± 2 jour; 7 jours après la vaccination#1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 14 (± 3 jours; 14 jours après la vaccination#1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par alimentation membranaire (SMFA).

Jour 28 (± 7 jours jour de vaccination# 2)

Les évaluations/procédures suivantes seront terminées avant la vaccination:

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et dosage par membrane standard (SMFA).
5. Confirmer le maintien de l'admissibilité à la vaccination
6. Administrer le vaccin.

Les évaluations/procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les antécédents médicaux et un examen physique en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 29 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 31 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination #2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6 ml de sang pour le CBC avec différentiel et nombre de plaquettes, ALT et créatinine et l'analyse transcriptionnelle.

Jour 35 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

PILOTE SEULEMENT

Jour 42 (± 3 jours; 14 jours après la vaccination #2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Rapporter les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et dosage par membrane standard (SMFA).

Jour 56 (± 7 jours; 28 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 84 (± 14 jours; 56 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

LA PHASE PILOTE ET LA PHASE PRINCIPALE SE JOINT AUX PROGRAMMES (JOURS D'ÉTUDE VERS 70 JOURS)

1. **Jour d'étude 112 (PILOTE) + 42 (PRINCIPAL) (± 28 jours; 84 jours après la vaccination n ° 2 dans le pilote; 14 jours après la vaccination n ° 2 dans le programme principal)** Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin et PCR pour le paludisme ELISA anti-anticorps anti-Pfs230 et gorgeage standard sur membrane (SMFA).
1. Administrer la première dose d'artéméther/luméfantrine (AL). (NOTE si D42A, pas AL dose; si D42B AL dose à compléter)
5.
 - a. Pilote : Des doses supplémentaires de AL seront Administrer les jours d'étude 113, 114.
 - b. Pilote: des doses supplémentaires d'AL seront administrées les jours d'étude 43, 44

Jour 126 (PILOTE) +56 (PRINCIPAL) (\pm 56 jours de vaccination # 3)

Les évaluations/procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique, en se concentrant sur les plaintes les plus graves.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par alimentation membranaire (SMFA).
5. Confirmer le maintien de l'éligibilité à la vaccination
6. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 127 (PILOTE) +57 (PRINCIPAL) (\pm 0 jours; 1 jour après la vaccination #3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 129 (PILOTE) +59 (PRINCIPAL) (+ 1 jour; 3 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection) en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, analyse transcriptionnelle.

Jour 133 (PILOTE) +63 (PRINCIPALE) (+ 2 jours; 7 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 140 (PILOTE) + 70 (PRINCIPALE) (+ 7 jours; 14 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par alimentation membranaire (SMFA).

Jour 154 (PILOTE) + 84 (PRINCIPALE) (+ 7 jours; 28 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistre les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 168 (PILOTE) + 98 (PRINCIPALE) (+ 7 jours; 42 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 182 (PILOTE) +112 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 56 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et le dosage standard par alimentation membranaire.

Jour 196 (PILOTE) + 126 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 70 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR pour le paludisme.

Jour 210 (PILOTE) + 140 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 84 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR pour le paludisme.

Jour 224 (PILOTE) + 154 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 98 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme.

Jour 238 (PILOTE) +168 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 112 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

4. Obtenez environ 6,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et le dosage standard par alimentation membranaire.

Jour 252 (PILOTE) +182 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 126 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 226 (PILOTE) +196 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 140 jours après la vaccination #3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 280 (PILOTE) + 210 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 154 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 294 (PILOTE) + 224 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 168 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Procurez-vous environ 7,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et le dosage d'alimentation standard par membrane (SMFA) et l'analyse transcriptionnelle.
5. La levée d'aveugle programmée
 - a. Si il avait reçu Pfs230D1M-EPA / ASO1, proposer des vaccins comparatifs

Bras 1a / 1b (PILOTE), 3c / 3d (PRINCIPALE) (9-18 ans): 3 Vaccinations (0, 1, 4 mois—PILOTE; 0, 1, 2 mois—PRINCIPALE)

Jour -7 (± 7 jours; Visite pour traitement)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
1. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
2. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
3. Obtenez environ 7,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, typage de l'hémoglobine. paludisme et PCR sur le paludisme et analyse transcriptionnelle (REMARQUE: si le typage de l'hémoglobine n'est pas obtenu, peut être obtenu ultérieurement au cours de l'étude à tout moment lorsqu'un tube EDTA est tiré). Si des laboratoires d'innocuité ont été obtenus pour le dépistage dans les 2 jours ou moins avant le jour 7, ils peuvent être utilisés pour la visite du jour 7 de l'étude et ne nécessitent pas de répétition.
4. Obtenir l'urine +/- Échantillon de selles pour le dépistage de la schistosomiase +/- Helminthes (il peut être collecté n'importe quel jour entre le début du traitement par AL et la première vaccination)
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
6. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de prendre AL.
7. Administrer la première dose d'artéméther/luméfántrine (AL).
 - a. Des doses supplémentaires d'AL seront administrées les jours d'étude -6, -5.

Jour 0 (jour de vaccination # 1)

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Assurez-vous que tous les critères d'inclusion / de non inclusion sont remplis.
2. Assurez-vous que les résultats du dépistage pour le CBC, l'ALT, la créatinine, le VIH et l'urine se situent dans les limites définies par le protocole (voir Critères d'exclusion ci-dessus) avant de vacciner.
3. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé, en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
4. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
5. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude éduquera le sujet sur les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et sur les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
6. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.

7. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner.
8. Confirmer que tous les critères de vaccination ont été remplis selon les critères d'inclusion / de non inclusion
9. Confirmer l'éligibilité à la vaccination
10. Obtenez environ 17,5 ml de sang pour le CBC avec numération différentielle et plaquettes, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, ELISA anti-Pfs230, dosage standard par alimentation membranaire et analyse transcriptionnelle.
11. Obtenir des échantillons d'urine +/- de selles pour le test de recherche de la schistosomiase +/- helminthes (il est permis de les prélever avant le jour 0; n'importe quel jour entre le début de la dose AL et la première vaccination).
12. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 1 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 3 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,0 mL de sang pour le CBC avec analyse différentielle et numération plaquettaire, ALT, créatinine et analyse transcriptionnelle.

Jour 7 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 14 (± 3 jours; 14 jours après la vaccination #1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par alimentation membranaire (SMFA).

Jour 28 (± 7 jours de vaccination # 2)

Les évaluations/procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique, en se concentrant sur les plaintes les plus graves.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.
5. Pour les femmes, s'assurer de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner
6. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par membrane.
7. Confirmer l'éligibilité à la vaccination.
8. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique, en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 29 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 31 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,0 mL de sang pour le CBC avec analyse différentielle et numération plaquettaire, ALT, créatinine et analyse transcriptionnelle.

Jour 35 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

PILOTE SEULEMENT

Jour 42 (± 3 jours; 14 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
5. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard avec alimentation par membrane.

Jour 56 (± 14 jours; 28 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 84 (± 7 jours; 56 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).

3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

LA PHASE PILOTE ET LA PHASE PRINCIPALE SE JOIGNENT AUX PROGRAMMES (JOURS D'ÉTUDE VERS 70 JOURS)

1. **Jour d'étude 112 (PILOTE) + 42 (PRINCIPALE) (\pm 28 jours; 84 jours après la vaccination n ° 2 dans le pilote; 14 jours après la vaccination n ° 2 dans le programme principal)** Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Procurez-vous environ 11,5 mL de sang pour CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et le test d'alimentation standard à membrane (SMFA).

Jour d'étude 126 (PILOTE) + 56 (PRINCIPALE) (\pm 56 jours; jour de vaccination n ° 3) Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique, en se concentrant sur les plaintes les plus graves.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.
5. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner.
6. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par membrane d'alimentation.
7. Confirmer l'éligibilité à la vaccination
8. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique, en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 127 (PILOTE) +57 (PRINCIPALE) (\pm 0 jours; 1 jour après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 129 (PILOTE) +59 (PRINCIPALE) (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6 ml de sang pour le CBC avec décompte différentiel et plaquettes, ALT, créatinine, et analyse transcriptionnelle.

Jour 133 (PILOTE) + 63 (PRINCIPALE) (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Procurez-vous environ 6,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et le test d'alimentation standard à membrane (SMFA).

Jour 140 (PILOTE) +70 (PRINCIPALE) (± 7 jours; 14 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test \square -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
5. Obtenez environ 17,5 ml de sang pour le CBC avec numération différentielle et plaquettes, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, ELISA anti-Pfs230, dosage standard par membrane d'alimentation et analyse transcriptionnelle.
6. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer éligible pour DSF

Jour 154 (PILOTE) + 84 (PRINCIPALE) (± 7 jours; 28 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).

3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.
5. Des gorgement direct sur peau (DSF) seront également effectuées lors de cette visite.
 - a. Confirmer l'éligible pour DSF

Jour 168 (PILOTE) + 98 (PRINCIPALE) (± 7 jours; 42 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test \square -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
6. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectuées lors de cette visite.
 - a. Confirmer l'éligible pour DSF

Jour 182 (PILOTE)+ 112 (PRINCIPALE) (± 7 jours; 56 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le test ELISA pour la recherche des anticorps anti-Pfs230, le test standard d'alimentation par membrane (SMFA).
5. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer l'éligible pour DSF

Jour 196 (PILOTE) + 126 (PRINCIPALE) (± 7 jours; 70 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR pour le paludisme
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
6. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer éligible pour DSF

Jour 210 (PILOTE) +140 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 84 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.
5. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer éligible pour DSF

Jour 224 (PILOTE) +154 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 98 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
6. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer éligible pour DSF

Jour 238 (PILOTE) + 168 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 112 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer un historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le test ELISA pour la recherche des anticorps anti-Pfs230, le test standard d'alimentation par membrane (SMFA).
5. Des gorgement directs sur peau (DSF) seront également effectués lors de cette visite.
 - a. Confirmer éligible pour DSF

Jour 252 (PILOTE) + 182 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 126 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.

2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 266 (PILOTE) +196 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 140 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 280 (PILOTE) +210 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 154 jours après la vaccination #3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 1,5 mL de sang pour le frottis sanguin du paludisme et la PCR du paludisme.

Jour 294 (PILOTE) +224 (PRINCIPALE) (\pm 7 jours; 168 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 7,5 ml de sang pour le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230, le test de dosage standard sur membrane (SMFA) et l'analyse de la transcription.
5. La levée d'aveugle programmée
 - a. Si avait reçu Pfs230D1M-EPA / ASO1, proposer des vaccins comparatifs

Bras 3e / 3f (adultes de 19 ans et plus): 3 Vaccinations (0, 1, 2 mois)

Jour -7 (± 7 jours; Visite pour traitement)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 7,5 ml de sang pour le CBC avec décompte différentiel et plaquettes, ALT, créatinine, typage de l'hémoglobine, frottis sanguin du paludisme et PCR du paludisme, et analyse transcriptionnelle.
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de continuer.
6. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de prendre AL.
7. Administrer la première dose d'artéméter / luméfantrine (AL).
 - a. Des doses supplémentaires d'AL seront administrées les jours d'étude -6, -5

Jour 0 (jour de vaccination # 1)

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Vérifiez que le consentement éclairé a été obtenu.
2. Assurez-vous que tous les critères d'inclusion / de non inclusion sont remplis.
3. Assurez-vous que les résultats du dépistage pour le CBC, l'ALT, la créatinine, le VIH et l'urine se situent dans les limites définies par le protocole (voir Critères d'exclusion ci-dessus) avant de vacciner.
4. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé, en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
5. Notez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
6. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude éduquera le sujet sur les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et sur les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
7. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.
8. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner.
9. Confirmer que tous les critères de vaccination ont été remplis selon les critères d'inclusion / de non inclusion
10. Confirmer l'éligibilité à la vaccination
11. Obtenez environ 17,5 ml de sang pour le CBC avec numération différentielle et plaquettes, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, ELISA anti-anticorps anti-Pfs230, dosage standard de l'alimentation par membrane et analyse transcriptionnelle.

12. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique, en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 1 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 3 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,0 mL de sang pour le CBC avec analyse différentielle et numération plaquettaire, ALT, créatinine et analyse transcriptionnelle.

Jour 7 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 14 d'étude (± 3 jours; 14 jours après la vaccination # 1)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage du dosage standard par membrane.

Jour 28 (± 7 jours ; jour de vaccination # 2)

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique, en se concentrant sur les plaintes les plus graves.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, dosage ELISA des anticorps anti-Pfs230 et dosage par membrane standard.
5. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.
6. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner.
7. Confirmez l'éligibilité à la vaccination.
8. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique, en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 29 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 31 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,0 mL de sang pour le CBC avec analyse différentielle et numération plaquettaire, ALT, créatinine et analyse transcriptionnelle.

Jour 35 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 42 (± 28 jours; 14 jours après la vaccination # 2)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Procurez-vous environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et nombre de plaquettes, ALT, créatinine, le frottis sanguin du paludisme, la PCR du paludisme, le test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et le test d'alimentation standard à membrane (SMFA).

Jour 56 (± 56 jours de vaccination # 3)

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées avant la vaccination:

1. Effectuer des antécédents médicaux et un examen physique, en se concentrant sur les plaintes les plus graves.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Au cours de l'examen physique, le personnel de l'étude expliquera au sujet les signes et symptômes d'événements indésirables éventuels et les indications relatives à l'utilisation d'antipyrétiques en cas de fièvre, de maux de tête ou de malaises.
4. Pour les femmes, prélevez un échantillon d'urine ou de sérum pour le test β -hCG. Assurez-vous que le test est négatif avant de vacciner.
5. Pour les femmes, assurez-vous de l'accord et du respect de la prévention de la grossesse avant de vacciner.
6. Obtenez environ 11,5 ml de sang pour le CBC avec différentiel et numération plaquettaire, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et dosage standard par membrane d'alimentation.
7. Confirmer l'éligibilité à la vaccination
8. Administrer le vaccin.

Les évaluations / procédures suivantes seront réalisées après la vaccination:

1. Observez le sujet au moins 30 minutes après la vaccination pour évaluer les effets indésirables immédiats.

2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Réalisez des antécédents médicaux et un examen physique, en vous concentrant sur les plaintes les plus graves.
4. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 57 (± 0 jours; 1 jour après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 59 (± 1 jour; 3 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,0 mL de sang pour le CBC avec décompte différentiel et plaquettes, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme et analyse transcriptionnelle.

Jour 63 (± 2 jours; 7 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé (y compris le site d'injection), en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Procurez-vous environ 5,0 ml de sang pour le test ELISA pour anticorps anti-Pfs230 et pour le dosage standard sur membrane (SMFA).

Jour 70 (± 7 jours; 14 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 17,5 mL de sang pour le CBC avec numération différentielle et plaquettes, ALT, créatinine, frottis sanguin du paludisme, PCR du paludisme, ELISA anti-Pfs230, dosage standard par membrane d'alimentation (SMFA) et analyse transcriptionnelle.

Jour 84 (± 7 jours; 28 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen des plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 112 (± 7 jours; 56 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,5 mL de sang pour la goutte épaisse de paludimse, PCR de paludisme, le test ELISA d'anticorps anti-Pfs230, dosage d'alimentation par membrane standard (SMFA).

Jour 140 (± 7 jours; 84 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 168 (± 7 jours; 112 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 6,5 mL de sang pour la goutte épaisse de paludimse, PCR de paludisme, le test ELISA d'anticorps anti-Pfs230, dosage d'alimentation par membrane standard (SMFA).

Jour 196 (± 7 jours; 140 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Enregistrez les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.

Jour 224 (\pm 7 jours; 168 jours après la vaccination # 3)

1. Effectuer l'historique de base et un examen physique ciblé en insistant sur l'examen de toutes plaintes aiguës.
2. Enregistrez les signes vitaux (pression artérielle, température et fréquence cardiaque).
3. Consigner les effets indésirables et les médicaments concomitants, le cas échéant.
4. Obtenez environ 7,5 mL de sang pour la goutte épaisse de paludimse, PCR de paludisme, le test ELISA pour anticorps anti-Pfs230, le test standard d'alimentation sur membrane (SMFA) et l'analyse transcriptionnelle.
5. Levée d'aveugle prévue
 - a. Si le volontaire avait reçu Pfs230D1M-EPA / ASO1, proposer des vaccins comparatifs

Annexe B: Tableaux de toxicité

Réactogénicité locale

Réaction locale à Produit injectable	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Douleur au site d'injection	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée d'analgésiques non narcotiques > 24 heures ou perturbant l'activité	Toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Erythème/Rougeur au site d'injection²				
<i>> 15 ans</i>	2,5 – 5 cm	5,1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
<i>≤ 15 ans</i>	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)
Induration/Oedème au site d'injection³				
<i>>15 ans</i>	2,5 – 5 cm et n'interfère pas avec activité	5,1 – 10 cm ou interfère avec l'activité	> 10 cm ou empêche l'activité quotidienne	Nécrose
<i>≤ 15 ans</i>	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)
Ecchymose sur le site d'injection²				
<i>>15 ans</i>	2.5 – 5 cm	5.1 – 10 cm	> 10 cm	Nécrose ou dermatite exfoliative
<i>≤ 15 ans</i>	≤ 2,5 cm de diamètre	> 2,5 cm de diamètre avec <50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut bras ou la cuisse)	≥ 50% de la surface du segment d'extrémité impliqué (par exemple, le haut du bras ou la cuisse)	Conséquences potentiellement mortelles (par exemple, abcès, dermatite exfoliative, nécrose du derme ou des tissus plus profonds)

Prurit au site d'injection	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou perturbe l'activité	Empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Limitation of Arm Movement	N'interfère pas avec activité	Utilisation répétée de médicaments > 24 heures ou perturbe l'activité hours or interferences with activity	Empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation

Abréviations: ER, salle d'urgence.

¹Les définitions fournies dans le tableau sont des versions modifiées du Guide de la FDA pour les industries: «Échelle de classification de la toxicité pour des adultes et des volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» datée de septembre 2007 et du tableau DAIDS pour évaluer la sévérité des événements indésirables chez l'adulte et chez l'enfant. version 2.1 juillet 2017.

²Outre le classement de la réaction locale mesurée au plus grand diamètre, la mesure doit être enregistrée en tant que variable continue.

³L'induration / gonflement doit être évalué et classé à l'aide de l'échelle fonctionnelle ainsi que de la mesure réelle.

Signes vitaux	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie(Grade 4)
Fièvre³ (°C)	38.0 – 38.4	38.5 – 38.9	39.0 – 40	> 40
(°F)	100.4 – 101.1	101.2 – 102.0	102.1 – 104	> 104
Tachycardie – pulse par minute; au repos + calme				
Adulte (≥13 ans)	101 – 115	116 – 130	> 130	ER visite ou hospitalisation for arrhythmie
Pédiatrique (≤ 12 ans)	121 – 135	136 -- 150	>150	ER visite ou hospitalisation for arrhythmie
Bradycardie – pulse par minute⁴; au repos + calme				
Adulte (≥13 ans)	50 – 54	45 – 49	< 45	ER visite ou hospitalization for

				arrhythmie
				ER visite ou
				hospitalisation for
				arrhythmie
Hypertension				
(systolique) -mm Hg;				
au repos + calme				
				ER visit or
				hospitalization for
				malignant
				hypertension
				ER visite ou
				hospitalisation pour
				hypertension maligne
Hypertension				
(diastolique) -mm Hg;				
au repos + calme				
				ER visite ou
				hospitalisation pour
				hypertension maligne
				ER visite ou
				hospitalisation pour
				hypertension maligne
Hypotension (systolic)				
-mm Hg; at rest +				
calme				
				ER visit ou
				hospitalisation pour
				hypotensive shock
				ER visite ou

hospitalisation pour
hypotensive shock

Abréviations: ER, salle d'urgence.

¹ Les définitions fournies dans le tableau sont extraites du Guide de la FDA pour les industries «Échelle de classification de la toxicité pour les adultes et les volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» daté de septembre 2007.

² Le participant doit être au repos pour toutes les mesures de signes vitaux.

² température orale; pas de boissons chaudes ou froides récentes ni de tabac.

³ Lorsque la fréquence cardiaque au repos se situe entre 60 et 100 battements par minute. Faites preuve de jugement clinique lors de la caractérisation

bradycardie chez certaines populations de participants en bonne santé, par exemple les athlètes conditionnés.

Graduation EI systémique

EI systémique	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Diarrhée	2 - 3 selles molles ou <400 g / 24 heures	4 - 5 selles ou 400 - 800 gms / 24 heures	6 ou plus selles aqueux ou > 800 g / 24 heures ou nécessite une hydratation IV ambulatoire	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Maux de tête	Aucune interférence avec l'activité	Utilisation répétée d'analgésique non narcotique > 24 heures ou quelques interférences avec activité	Important; toute utilisation d'un analgésique narcotique ou empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Malaise	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Myalgie	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation
Arthralgie	Aucune interférence avec l'activité	Quelques interférences avec l'activité	Important; empêche l'activité quotidienne	Visite à l'urgence ou hospitalisation

EI systémique	Bénin (Grade 1)	Modéré (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Nausée/ Vomissement	Aucune interférence avec l'activité ou 1 – 2 épisodes/24 heures	Quelques interférences avec l'activité ou > 2 épisodes/24 heures	Empêche l'activité quotidienne, nécessite une hydratation IV ambulatoire	Visite à l'urgence ou hospitalisation pour choc hypotenseur
Convulsions - <18 ans; comprend les crises fébriles nouvelles ou préexistantes	Convulsion d'une durée inférieure à 5 minutes avec < 24 heures d'état post-critique	Convulsion d'une durée de 5 à < 20 minutes avec < 24 heures d'état post-critique	Convulsion d'une durée <u>≥ 20 minutes OU</u> > 24 heures d'état post-critique	Convulsion Prolongée et répétitive (e.g., status épileptique) <u>OU</u> Difficile à contrôler (par exemple, l'épilepsie réfractaire)

Abréviations: ER, salle d'urgence; IV, intraveineux; PO, «per os» ou administration orale.

¹ Les définitions fournies dans le tableau sont des versions modifiées du Guide de la FDA pour les industries: «Échelle de classification de la toxicité pour des adultes et des volontaires sains en bonne santé inscrits à des essais cliniques de vaccins préventifs» datée de septembre 2007 et du tableau DAIDS pour évaluer la sévérité des événements indésirables chez l'adulte et chez l'enfant. version 2.1 juillet 2017.

Mali Laboratoire Graduation EI ≥ 15 ans

Valeurs hématologiques et biochimiques ^{1,2}	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme) - mg/dL	9,5 – 10,3	8,0 – 9,4	6,5 – 7,9	<6,5 et / ou nécessitant une transfusion
Hémoglobine (Femme) mg/dL	8,0 – 9,0	7,0 – 7,9	6,0 – 6,9	<6 et / ou nécessitant une transfusion
Augmentation de WBC - 103/μL	11,5 – 15,0	15,1 – 20,0	20,1 – 25,0	> 25,0
Diminution de WBC- 103/μL	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes ³ - 103/μL	0,80 – 1,00	0,50 – 0,79	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - 103/μL	100 – 110	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme) - μmol/L	124,00 – 150,99	151,00 – 176,99	177,00 – 221,00	> 221,00 et nécessite une dialyse
Créatinine (Femme) - μmol/L	107,00 – 132,99	133,00 – 159,99	160,00 – 215,99	> 216,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans les tableaux servent de lignes directrices et dépendent des paramètres normaux de l'établissement. Des plages de référence normales institutionnelles doivent être fournies pour démontrer qu'elles sont appropriées.

² Les signes ou symptômes cliniques associés aux anomalies de laboratoire peuvent conduire à une caractérisation des anomalies de laboratoire comme potentiellement mortelles (Grade 4). Par exemple, une valeur faible en sodium qui relève d'un paramètre de grade 3 doit être enregistrée comme un événement d'hyponatrémie de niveau 4 si le participant a eu une nouvelle crise associée à la valeur de faible en sodium.

³ Remarque, les neutropénies sont classées et suivies, mais sur la base de l'expérience antérieure dans les populations africaines, doivent être interprétées avec prudence, car des valeurs faibles sont plus fréquemment observées chez les personnes d'ascendance africaine. ^{71,72}

Mali Laboratoire Graduation EI, <15 ans

Valeurs hématologiques et biochimiques 1, 2	Bénin (Grade 1)	Moderée (Grade 2)	Sévère (Grade 3)	Menace Potentiellement la vie (Grade 4)
Hémoglobine (Homme/Femme) - mg/dL	7,5 – 8,4	6,1 – 7,4	5,0 – 6,0	< 5,0 g/dL
Augmentation de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	14,5 – 16,0	16,1 – 20,0	20,1 – 30,0	>30,0
Diminution de WBC - $10^3/\mu\text{L}$	2,5 – 3,3	1,5 – 2,4	1,0 – 1,4	< 1,0 avec ou sans fièvre
Diminution des neutrophiles et des granulocytes ³ - $10^3/\mu\text{L}$	0,75 – 0,99	0,50 – 0,74	< 0,50	< 0,50 avec fièvre
Diminution des Plaquettes - $10^3/\mu\text{L}$	100 – 120	70 – 99	25 – 69	< 25
Créatinine (Homme/Femme) - $\mu\text{mol/L}$	95,00 – 119,99	120,00 – 149,99	150,00 – 200,00	> 200,00 et nécessite une dialyse
Tests de la fonction hépatique /ALAT - U/L	75,0 – 150,9	151,0 – 300,9	301,0 – 600,0	> 600,0

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans les tableaux servent de lignes directrices et dépendent des paramètres normaux de l'établissement. Des plages de référence normales institutionnelles doivent être fournies pour démontrer qu'elles sont appropriées.

² Les signes ou symptômes cliniques associés aux anomalies de laboratoire peuvent conduire à une caractérisation des anomalies de laboratoire comme potentiellement mortelles (Grade 4). Par exemple, une valeur faible en sodium qui relève d'un paramètre de grade 3 doit être enregistrée comme un événement d'hyponatrémie de niveau 4 si le participant a eu une nouvelle crise associée à la valeur de faible en sodium.

³ Remarque, les neutropénies sont classées et suivies, mais sur la base de l'expérience antérieure dans les populations africaines, doivent être interprétées avec prudence, car des valeurs faibles sont plus fréquemment observées chez les personnes d'ascendance africaine.^{71,72}

Annexe C: Valeurs de laboratoire normales institutionnal

Chemie ¹	Référence
Créatinine (Femme) - $\mu\text{mol/L}$	< 72
Créatinine (Male) - $\mu\text{mol/L}$	48 – 98
ALAT - U/L	< 41

Abréviations: ALT, alanine transaminase.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens (âgés de 18 à 45 ans).

Hématologie

Hématologie ¹	Référence
Hemoglobine (Femme) - mg/dL	9,1 – 13,8
Hemoglobine (Homme) - gm/dL	10,8 – 15,8
WBC - $10^3/\mu\text{L}$	3,6 – 9,0
Nombre absolu des neutrophiles et des granulocytes - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Nombre absolu de lymphocytes - $10^3/\mu\text{L}$	1,3 – 4,4
Nombre Plaquette (Femme) - $10^3/\mu\text{L}$	144 – 413
Nombre Plaquette (Homme) - $10^3/\mu\text{L}$	114 – 335

Abréviations: ALT, alanine transaminase; WBC, globule blanc.

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens (âgés de 18 à 45 ans).

Analyse d'urine

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

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

¹ Les valeurs de laboratoire fournies dans le tableau sont basées sur Bancoumana, adultes maliens (âgés de 18 à 45 ans).

Enfants (5-15 ans)

Intervalle de référence en hématologie *

Hématologie	Reference Interval	Units
WBC- Leukocytes	4.5 – 10.5	10 ³ /μL
Hemoglobine	9.6 – 13.5	g/dL
Nombre Plaquette	138– 455	10 ³ /μL
Nombre absolute Lymphocyte	1.8 – 5.4	10 ³ /μL
Nombre bsolute Granulocyte**	1.12 – 6.86	10 ³ /μL

Basé sur des enfants âgés de 6 à 14 ans (basé sur un échantillonnage effectué sur le site de Doneguebougou, Mali)

** Basé sur les intervalles de référence pour une population ougandaise,

Intervalles de référence en biochimie *

Chimie	Référence Interval	Unités
ALAT	5,06 – 53,4	U/L
Créatinine	< 48,9	μM/L

Paramètres des tables pédiatriques au Mali; MRTC, Département d'épidémiologie et des maladies parasitaires, Faculté de médecine, pharmacie et odontostomatologie, Université de Bamako, Mali

Références

1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 1 Dose Escalating, Double-Blind, Randomized Comparator Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Pfs25M-EPA/AS01 and Pfs230D1M-EPA/AS01 Vaccines, Transmission Blocking Vaccines Against Plasmodium Falciparum at Full and Fractional Dosing in Adults in Mali [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 28 oct 2020]. Report No.: NCT02942277. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942277>
2. OMS | Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/fr/>
3. Mensah VA, Roetyneck S, Kanteh EK, Bowyer G, Ndaw A, Oko F, et al. Safety and Immunogenicity of Malaria Vectored Vaccines Given with Routine Expanded Program on Immunization Vaccines in Gambian Infants and Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cité 26 oct 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5702785/>
4. Mensah VA, Gueye A, Ndiaye M, Edwards NJ, Wright D, Anagnostou NA, et al. Safety, Immunogenicity and Efficacy of Prime-Boost Vaccination with ChAd63 and MVA Encoding ME-TRAP against Plasmodium falciparum Infection in Adults in Senegal. *PLoS ONE* [Internet]. 15 déc 2016 [cité 26 oct 2020];11(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5158312/>
5. Sattabongkot J, Tsuboi T, Hisaeda H, Tachibana M, Suwanabun N, Rungruang T, et al. BLOCKING OF TRANSMISSION TO MOSQUITOES BY ANTIBODY TO PLASMODIUM VIVAX MALARIA VACCINE CANDIDATES PVS25 AND PVS28 DESPITE ANTIGENIC POLYMORPHISM IN FIELD ISOLATES. :6.
6. Singh SK, Thrane S, Chourasia BK, Teelen K, Graumans W, Stoter R, et al. Pfs230 and Pfs48/45 Fusion Proteins Elicit Strong Transmission-Blocking Antibody Responses Against Plasmodium falciparum. *Front Immunol* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 27 oct 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6560166/>
7. Toure YT, Diallo M, Bagayoko M, Vernick KD, Kaslow DC, Muratova O, et al. Gametocyte infectivity by direct mosquito feeds in an area of seasonal malaria transmission: implications for Bancoumana, Mali as a transmission-blocking vaccine site. *Am J Trop Med Hyg.* 59(3):481-6.
8. Testing Pfs25-EPA/Alhydrogel as a Potential Malaria Transmission Blocking Vaccine - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867463>
9. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsduijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primer.* 3 août 2017;3(1):1-24.

10. World malaria report 2019 | WHO | Regional Office for Africa [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/publications/world-malaria-report-2019>
11. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe*. 11 2018;24(1):43-56.
12. Yenkoidiok-Douti L, Canepa GE, Barletta ABF, Barillas-Mury C. In vivo Characterization of *Plasmodium berghei* P47 (Pbs47) as a Malaria Transmission-Blocking Vaccine Target. *Front Microbiol* [Internet]. 3 juill 2020 [cité 28 oct 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348136/>
13. Wilson KL, Flanagan KL, Prakash MD, Plebanski M. Malaria vaccines in the eradication era: current status and future perspectives. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(2):133-51.
14. Smith RC, Vega-Rodríguez J, Jacobs-Lorena M. The *Plasmodium* bottleneck: malaria parasite losses in the mosquito vector. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. août 2014;109(5):644-61.
15. Sauerwein RW, Bousema T. Transmission blocking malaria vaccines: Assays and candidates in clinical development. *Vaccine*. 22 déc 2015;33(52):7476-82.
16. Schorderet-Weber S, Noack S, Selzer PM, Kaminsky R. Blocking transmission of vector-borne diseases. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017;7(1):90-109.
17. 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 2016;291(38):19913-22.
18. Scaria PV, Rowe CG, Chen BB, Muratova OV, Fischer ER, Barnafo EK, et al. Outer membrane protein complex as a carrier for malaria transmission blocking antigen Pfs230. *NPJ Vaccines*. 2019;4:24.
19. Theisen M, Roeffen W, Singh SK, Andersen G, Amoah L, van de Vegte-Bolmer M, et al. A multi-stage malaria vaccine candidate targeting both transmission and asexual parasite life-cycle stages. *Vaccine*. 7 mai 2014;32(22):2623-30.
20. Singh SK, Thrane S, Janitzek CM, Nielsen MA, Theander TG, Theisen M, et al. Improving the malaria transmission-blocking activity of a *Plasmodium falciparum* 48/45 based vaccine antigen by SpyTag/SpyCatcher mediated virus-like display. *Vaccine*. 27 2017;35(30):3726-32.
21. Cao Y, Hart RJ, Bansal GP, Kumar N. Functional Conservation of P48/45 Proteins in the Transmission Stages of *Plasmodium vivax* (Human Malaria Parasite) and *P. berghei* (Murine Malaria Parasite). *mBio*. 04 2018;9(5).
22. Lee S-M, Wu Y, Hickey JM, Miura K, Whitaker N, Joshi SB, et al. The Pfs230 N-terminal fragment, Pfs230D1+: expression and characterization of a potential malaria transmission-

- blocking vaccine candidate. *Malar J* [Internet]. 8 nov 2019 [cité 17 oct 2020];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839146/>
23. Blagborough AM, Musiychuk K, Bi H, Jones RM, Chichester JA, Streatfield S, et al. Transmission blocking potency and immunogenicity of a plant-produced Pvs25-based subunit vaccine against *Plasmodium vivax*. *Vaccine*. 14 2016;34(28):3252-9.
 24. Thompson EA, Ols S, Miura K, Rausch K, Narum DL, Spångberg M, et al. TLR-adjuvanted nanoparticle vaccines differentially influence the quality and longevity of responses to malaria antigen Pfs25. *JCI Insight* [Internet]. [cité 28 oct 2020];3(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6012510/>
 25. McLeod B, Miura K, Scally SW, Bosch A, Nguyen N, Shin H, et al. Potent antibody lineage against malaria transmission elicited by human vaccination with Pfs25. *Nat Commun*. 24 2019;10(1):4328.
 26. Yusuf Y, Yoshii T, Iyori M, Yoshida K, Mizukami H, Fukumoto S, et al. Adeno-Associated Virus as an Effective Malaria Booster Vaccine Following Adenovirus Priming. *Front Immunol*. 2019;10:730.
 27. Chichester JA, Green BJ, Jones RM, Shoji Y, Miura K, Long CA, et al. Safety and immunogenicity of a plant-produced Pfs25 virus-like particle as a transmission blocking vaccine against malaria: A Phase 1 dose-escalation study in healthy adults. *Vaccine*. 18 sept 2018;36(39):5865-71.
 28. Sagara I, Healy SA, Assadou MH, Gabriel EE, Kone M, Sissoko K, et al. Safety and immunogenicity of Pfs25H-EPA/Alhydrogel, a transmission-blocking vaccine against *Plasmodium falciparum*: a randomised, double-blind, comparator-controlled, dose-escalation study in healthy Malian adults. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):969-82.
 29. WHO | World Malaria Report 2015 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/>
 30. Greenwood B, Targett G. Do we still need a malaria vaccine? *Parasite Immunol*. sept 2009;31(9):582-6.
 31. Phase 1 Clinical Trial of Apical Membrane Antigen 1: an Asexual Blood-Stage Vaccine for *Plasmodium falciparum* Malaria | *Infection and Immunity* [Internet]. [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://iai.asm.org/content/73/6/3677>
 32. Talaat KR, Ellis RD, Hurd J, Hentrich A, Gabriel E, Hynes NA, et al. Safety and Immunogenicity of Pfs25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against *Plasmodium falciparum*: An Open Label Study in Malaria Naïve Adults. *PLoS ONE* [Internet]. 17 oct 2016 [cité 27 oct 2020];11(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066979/>

33. C D, I U, C J, B G, M V, A J, et al. RTS,S/AS01E immunization increases antibody responses to vaccine-unrelated *Plasmodium falciparum* antigens associated with protection against clinical malaria in African children: a case-control study [Internet]. Vol. 17, *BMC medicine*. BMC Med; 2019 [cité 27 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31409398/>
34. Olotu A, Fegan G, Wambua J, Nyangweso G, Leach A, Lievens M, et al. Seven-Year Efficacy of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine among Young African Children. *N Engl J Med*. 30 juin 2016;374(26):2519-29.
35. Regulation and Testing of Vaccines [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152379/>
36. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety, Immunogenicity and Efficacy of Pfs230D1M-EPA/AS01 Vaccine, a Transmission Blocking Vaccine Against *Plasmodium Falciparum*, in an Age De-Escalation Trial of Children and a Family Compound Trial in Mali [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 28 oct 2020]. Report No.: NCT03917654. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03917654>
37. Vaccins - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Vaccins>
38. Sheehy SH, Duncan CJ, Elias SC, Choudhary P, Biswas S, Halstead FD, et al. ChAd63-MVA–vectored Blood-stage Malaria Vaccines Targeting MSP1 and AMA1: Assessment of Efficacy Against Mosquito Bite Challenge in Humans. *Mol Ther*. déc 2012;20(12):2355-68.
39. Sirima SB, Tiono AB, Ouédraogo A, Diarra A, Ouédraogo AL, Yaro JB, et al. Safety and Immunogenicity of the Malaria Vaccine Candidate MSP3 Long Synthetic Peptide in 12–24 Months-Old Burkinabe Children. *PLoS ONE* [Internet]. 26 oct 2009 [cité 1 sept 2020];4(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764341/>
40. eds6-2018_pub.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2020]. Disponible sur: http://www.instat-mali.org/contenu/pub/eds6-2018_pub.pdf
41. Draper SJ, Sack BK, King CR, Nielsen CM, Rayner JC, Higgins MK, et al. Malaria Vaccines: Recent Advances and New Horizons. *Cell Host Microbe*. 11 2018;24(1):43-56.