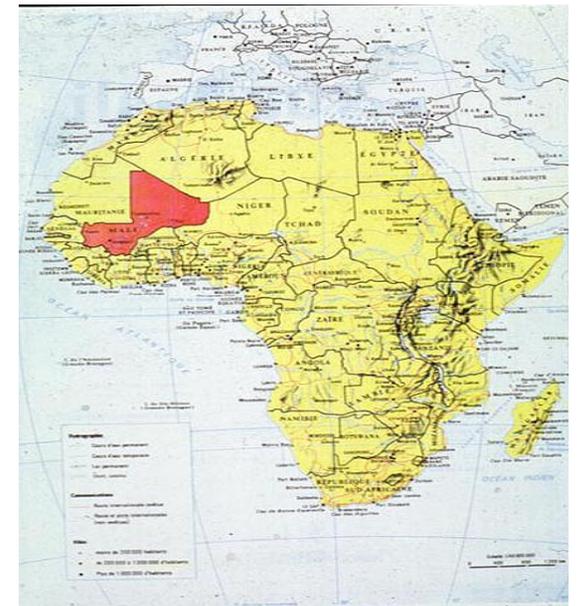




CONTRIBUTION DU MALI AUX PROGRAMMES DE DÉVELOPPEMENT DE VACCINS ANTI-PALUDIQUES.

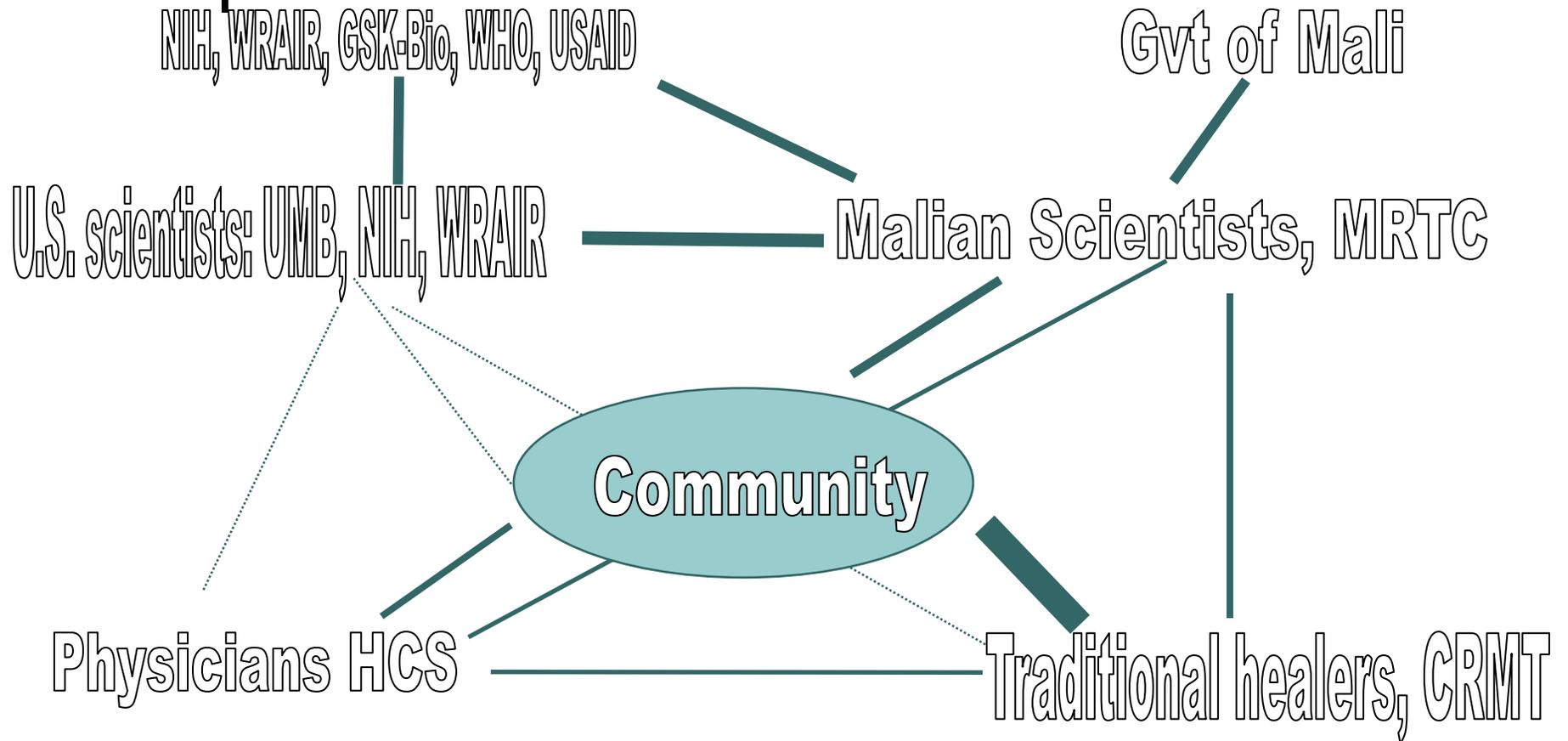
***M.A. THERA, A.A. DICKO, I. SAGARA
& O.K. DOUMBO***

***Malaria Research and Training Center,
FMPOS, Université de Bamako, Mali***





Mali-MRTC Réseau de Partenaires





Current status: FMP1/AS02A

- Developed by U.S. Army and GlaxoSmithKline
- Supported by USAID, Gates Foundation and US National Institutes of Health
- Based on Merozoite Surface Protein-1 (MSP-1)
- Designed to prevent disease and death
- Potential to be added to RTS,S/AS02A



Current status: FMP2.1/AS02A

- Developed by U.S. Army and GlaxoSmithKline
- Supported by USAID and US National Institutes of Health
- Based on Apical Membrane Antigen-1 (AMA-1)
- Designed to prevent infection, disease and death
- Potential to be added to FMP1/AS02A and RTS,S/AS02A



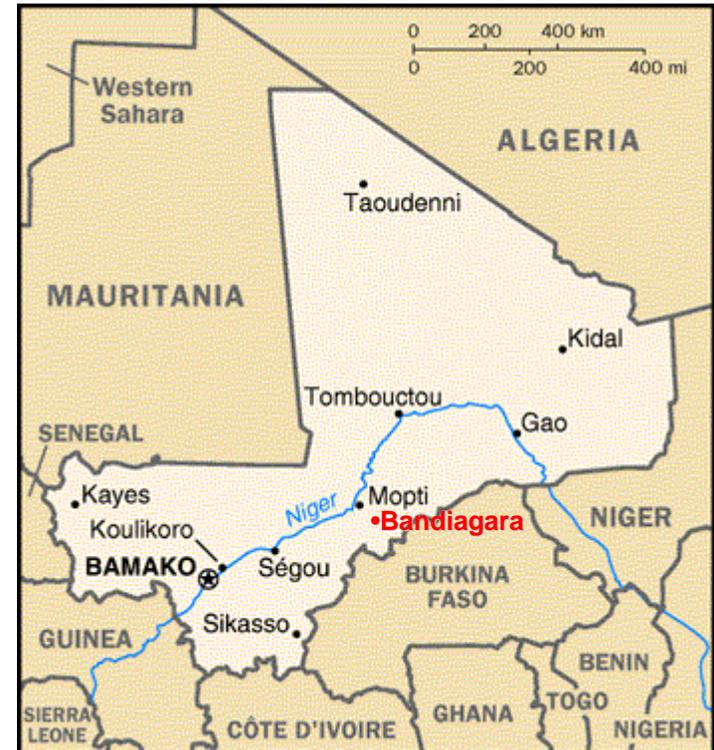
FMP2.1/AS02A clinical trials Planned 2006 - 2007

Site	Trial outcome	Age of subjects	Number of subjects receiving FMP2.1/AS02A
Bandiagara, Mali	Safety & immune response	2-6	75
Bandiagara, Mali	Safety & efficacy	2-6	200
Total			275



Site d'étude

- Bandiagara
 - 700 km NE de Bamako
 - ~12,500 habitants
 - Depuis 1998, préparation pour essais de vaccins antipaludiques
- Transmission du paludisme:
 - Hyper endémie
 - Saisonnier





Objectifs

- Objectif primaire:
 - Évaluer la tolérance clinique des candidats vaccin FMP1/AS02A et FMP2.1/AS02A
- Objectif secondaire:
 - Évaluer la réponse immune humorale induite par les deux produits dans une population adulte semi immune à Bandiagara



Dépistage, sélection, rétention

- FMP1:
 - 106 participants
 - 40 participants inclus
 - 3 doses administrées à chacun
 - A J364 pas de perdus de vue
- FMP2.1:
 - 175 participants
 - 60 inclus (30 par cohorte)
 - 3 doses par cohorte administrée, sauf 1 cas
 - A J364: deux perdus de vue:
 - 1 homme à J62 voyage hors pays
 - 1 femme après J272 mariée



Conclusion

- Les deux candidats vaccins FMP1/AS02A et FMP2.1/AS02A ont été bien tolérés dans ces études.
- Les candidats vaccins ont entraîné une réponse immune significative



Collaborateurs:

- DEAP/MRTC, Université de Bamako, Mali
- CVD, University of Maryland
- Division of Microbiology & Infectious Diseases, NIAID
- Department of Immunology, WRAIR
- GlaxoSmithKline Biologicals
- Malaria Vaccine Development Branch, NIAID
- Malaria Vaccine Program, USAID
- Statistics Collaborative, Inc.
- Hôpital du Point G
- Hôpital Gabriel Touré



AMA1-C1

- Vaccin AMA1-C1: mélange de la portion de l'ectodomaine correctement pliée de AMA1 recombinant FVO et 3D7
- Protéines AMA1 FVO et AMA1 3D7
 - exprimées séparément
 - sécrétées dans *Pichia pastoris*
 - purifiées et combinés en quantité égale
- Choix du vaccin combiné est lié
 - polymorphisme du parasite
 - probabilité de protection spécifique de clone
- Phase 1 chez 30 adultes non exposés au paludisme a montré est bien toléré
- *Phase 1 chez les adultes en zone d'endémie palustre*



OBJECTIFS

○ Objectif principal

- Estimer la fréquence des évènements indésirables (EIs) en relation avec la vaccination, classés par sévérité pour chaque dose

○ Objectifs secondaires

- Déterminer la dose de AMA1-C1 qui génère la concentration la plus élevée d'anticorps au jour 42, par la technique d'ELISA
- Evaluer et comparer la durée de la réponse des anticorps à AMA1 FVO et 3D7



SITE DE L'ETUDE

○ Donéguébougou:

- 30 km NE de Bamako
- 1300 habitants dont et 29,5% âgés de 18 à 45 ans
- Depuis 1998:
 - Etudes épidémiologiques
 - Mise en place d'infrastructure et équipements en vue des essais de vaccin contre le paludisme
 - Equipe clinique du MRTC



Conception de l'étude

- Adultes en zone d'endémie palustre
- 18-45 ans
- Bonne santé:
 - Examen clinique normal
 - Examen de laboratoire pour dépistage normal
- Non enceinte & non allaitante



Conception de l'étude

- Phase 1, Dose-croissante en 3 cohortes de 18 (total =54)
- Randomisés 2:1 AMA1-C1/Alhydrogel[®] vs. Recombivax HB[®]
- Dose of AMA1-C1:
 - 5 µg (cohorte 1)
 - 20 µg (cohorte 2)
 - 80 µg (cohorte 3)



Conception de l'étude

- Calendrier d'immunisation: J0, J28 & J360
- Voie d'administration: IM dans le deltoïde
- Suivi: 78 semaines
- Inclusion
 - Cohorte 1: 24 Mai, 2004
 - Cohorte 2: 13 Juin, 2004
 - Cohorte 3: 3 Juillet, 2004



Evaluation de reactogénicité et de la tolérance

- Suivi à 30 minutes & Jours 1, 2, 3, 7, & 14 après vaccination puis chaque mois
- Signes et symptômes recherchés:
 - Locaux: douleur , oedème, érythème au site d'injection
 - Généraux et systémiques: céphalées, fièvre, frissons, nausées, prurit, arthralgie & malaise
- Évaluation Labo:
 - Créatinine & ALAT jours de vaccination, Jours 3 et 14 après vaccination
 - Hémogramme: jours de vaccination, jours 3, 7 et 14 après vaccination puis mensuel



Conclusion

- AMA1-C1/Alhydrogel[®] 5, 20, 80 μ g administré à J0, J28, J360 a montré une excellente tolérance chez les sujets sains exposés au risques du paludisme
 - Très peu EI (léger à modéré) reliés à la vaccination
 - Pas EI grade 3 lié à la vaccination
 - Pas de EIG lié à la vaccination
- Augmentation significative du niveau d'anticorps anti-AMA1 FVO et anti-AMA1 3D7 chez les participants qui ont reçu la dose de 80 μ g AMA1-C1/Alhydrogel[®]
- L'évaluation de la réponse immunitaire après 3^{ème} immunisation (j360) est en cours.



Conception de l'étude

- Phase 2: Bancoumana
 - 300 participants en deux cohortes
 - Une première cohorte de 60
 - Une deuxième cohorte 240
 - Randomisés en ratio 1:1 pour recevoir soit
 - AMA1-C1/Alhydrogel®
 - Heberix®
 - Dose de AMA1-C1: 20 ou 80 µg
- Durée de l'étude: 52 semaines au maximum
- Calendrier de vaccination: J0, J28
- Voie d'administration: face latéro-externe de la cuisse
- Dose de Alhydrogel®: 800 µg



SITE DE L'ETUDE

○ Bancoumana

- 60 km Sud -Ouest de Bamako
- Village: ~8,000 habitants
- Aire de santé: 22,000 habitants
- Depuis 1996:
 - Etudes épidémiologiques
 - Mise en place d'infrastructure et équipements vue des essais de vaccin contre le paludisme
 - Équipe clinique du MRTC
- Surveillance démographique



Conception de l'étude

- Observation pendant 30 minutes après la vaccination
- Suivi après vaccination et à J1, 2, 3, 7, et 14 après chaque dose pour évaluation de la tolérance
- Tolérance:
 - Clinique
 - Biologique (NFS, Créatinémie, Transaminases)



Perspectives

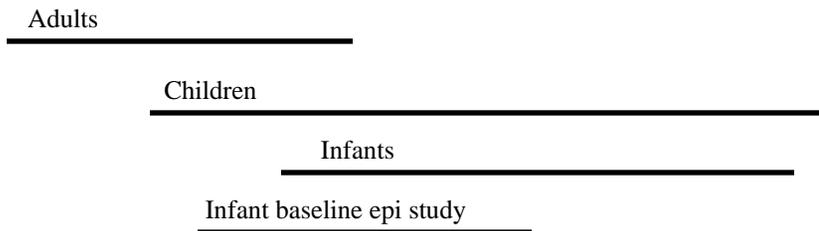
- AMA1-C1/Alhydrogel + CPG
 - Phase 1 chez les adultes: Decembre 2006
 - Phase 1 chez les enfants en Avril 2007



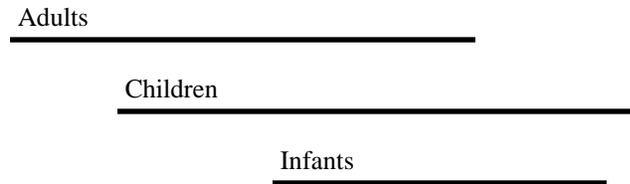
MVDB-Mali Clinical Trials Planning

10/06 12/06 3/07 5/07 7/07 2/08

AMA1
+
CPG
Phase I



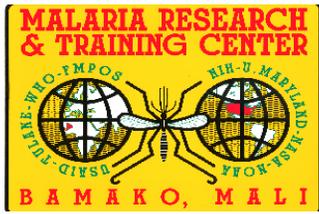
BSAM1
(AMA1-
C1&MSP1
Alhydrogel)
+
CPG
Phase 1



Phase II
Children +/-
Infants



? AMA1/CPG
? BSAM/CPG



Avec le vaccin anti-paludique, l'espoir est permis

