

# Des soins de base à la recherche clinique ... des dilemmes et des choix pour MSF ...une vue globale de notre intervention

19 Novembre 2015

58<sup>ème</sup> Journée de l'Hôpital Claude Bernard Paris

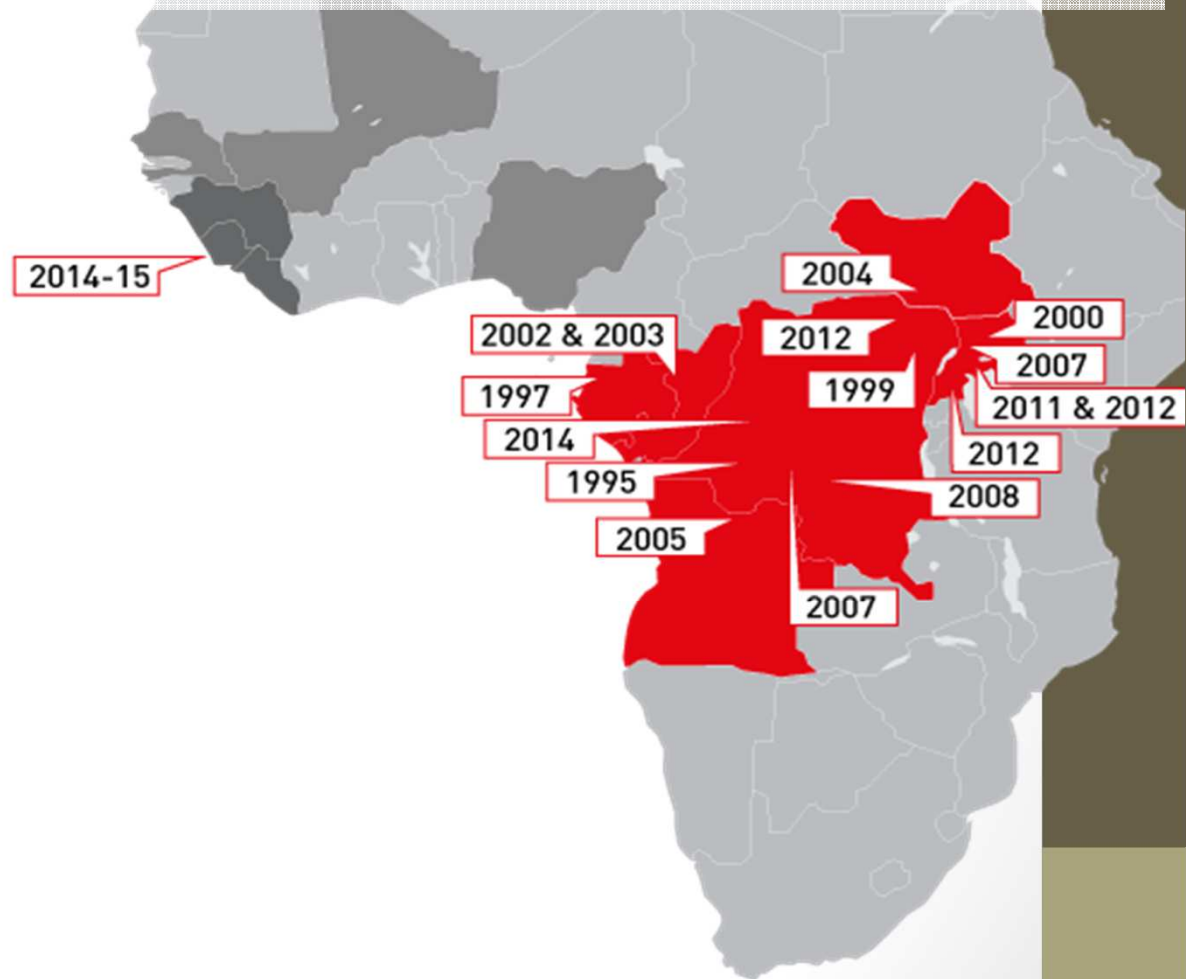
Dr Bertrand Draguez

Directeur Médical MSF



# MSF: Ebola et épidémie Filoviroses 1995-2015

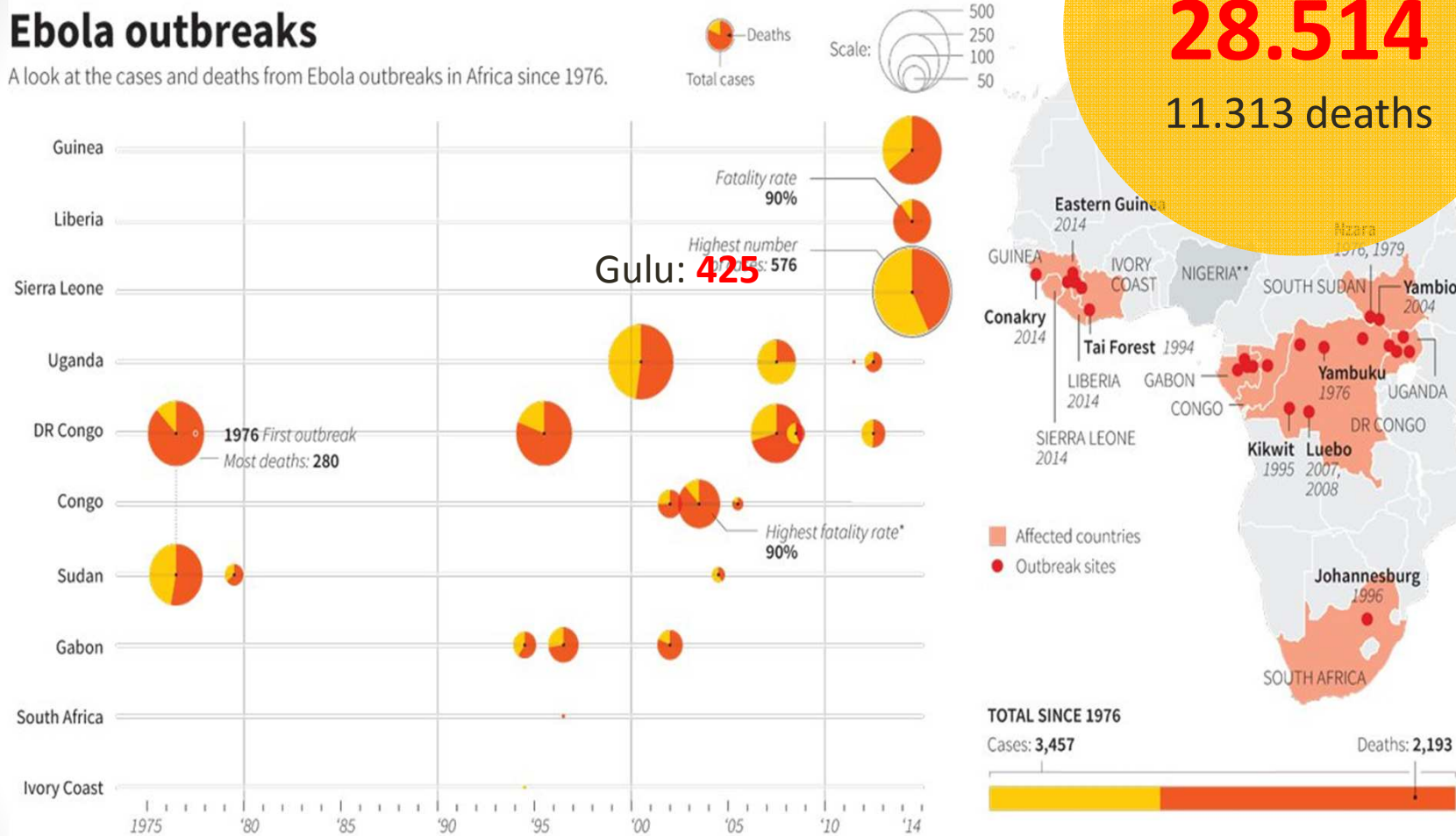
<b>MSF</b>	<b>Interventions</b>	
Year	Country	N. of Cases
1995	<u>DRC</u>	315
1997	Gabon	60
1999	DRC	154
2000	<u>Uganda</u>	<b>425</b>
2002	Congo B	57
2003	Gabon & CB	178
2004	South Sudan	17
2005	<u>Angola</u>	252
2007	DRC	264
2007	Uganda	149
2008	DRC	32
2011	Uganda	1
2012	<u>3 x Uganda</u>	15
2012	DRC	36



# 2013-en cours ...sans précédent

## Ebola outbreaks

A look at the cases and deaths from Ebola outbreaks in Africa since 1976.



**28.514**  
11.313 deaths

Data are annual totals and only includes confirmed cases and case deaths (2014 data as of August 4). \*For the January to April outbreak. Fatality rate is 83% for the Nov-Dec outbreak. \*\*With probable/suspected cases  
Source: World Health Organization

# 20 années d'intervention et de réflexion

De Kikwit (RDC) en 1995: d'une approche d'assainissement et d'anthropologie médicale (gestions des corps/rites funéraires/promotion des messages préventifs)

A Gulu (Ouganda) en 2000 : protection du personnel

DRC 2007: mettre une voie veineuse est possible

Afrique de L'Ouest 2014 ...approche centré sur les patients et sur le contrôle de l'épidémie.



# Ebola épidémie 2014-15

MSF intervention in Africa ouest  
Leçons apprises Santé Publique et  
Médical



Médecins Sans Frontières





Ebola Outbreak 2014-  
Phase I:  
The virus goes **undetected**

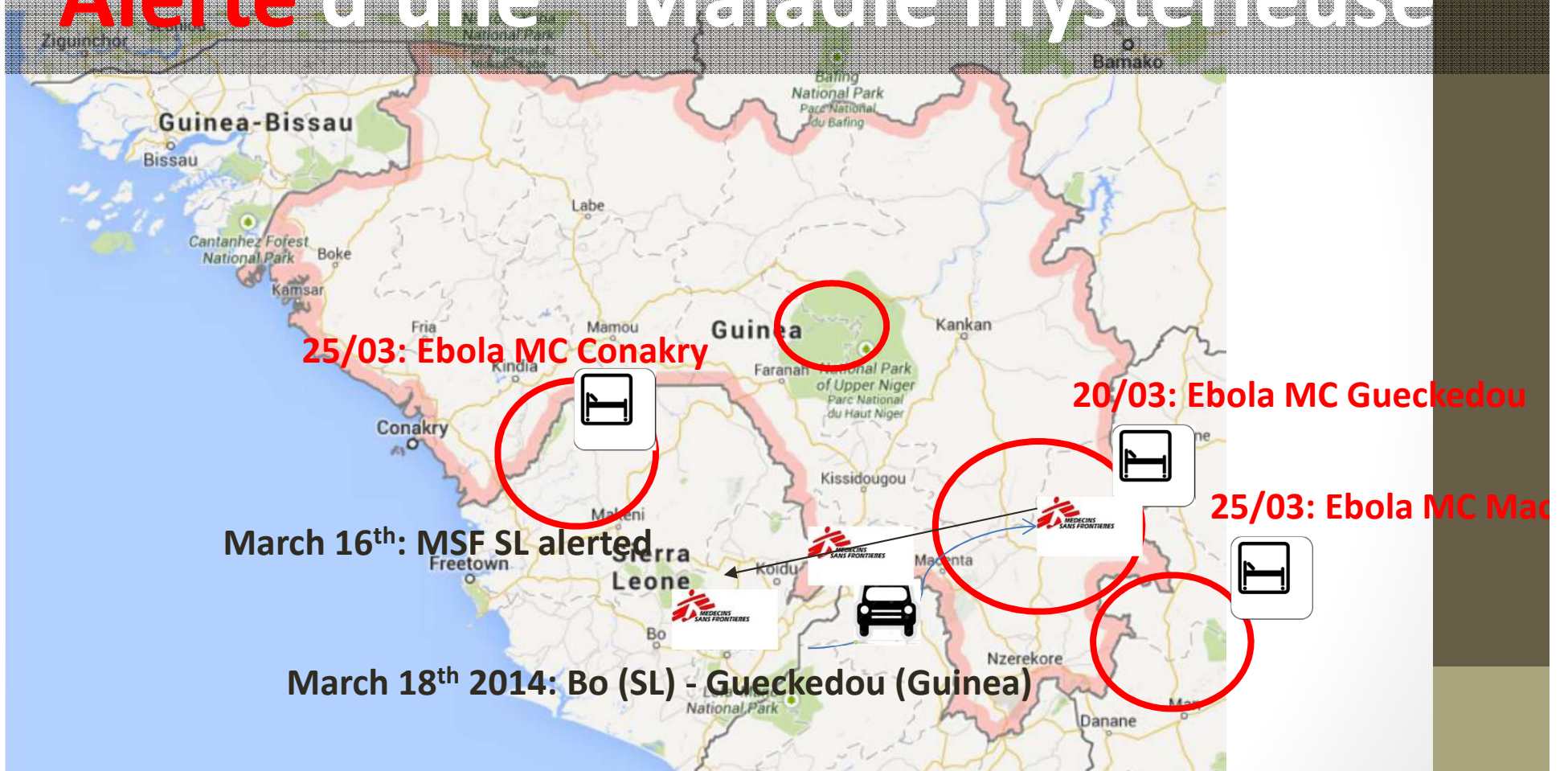


December 2013 – March 2014

Village of Meliandou, Guinée Forestière © New York Times

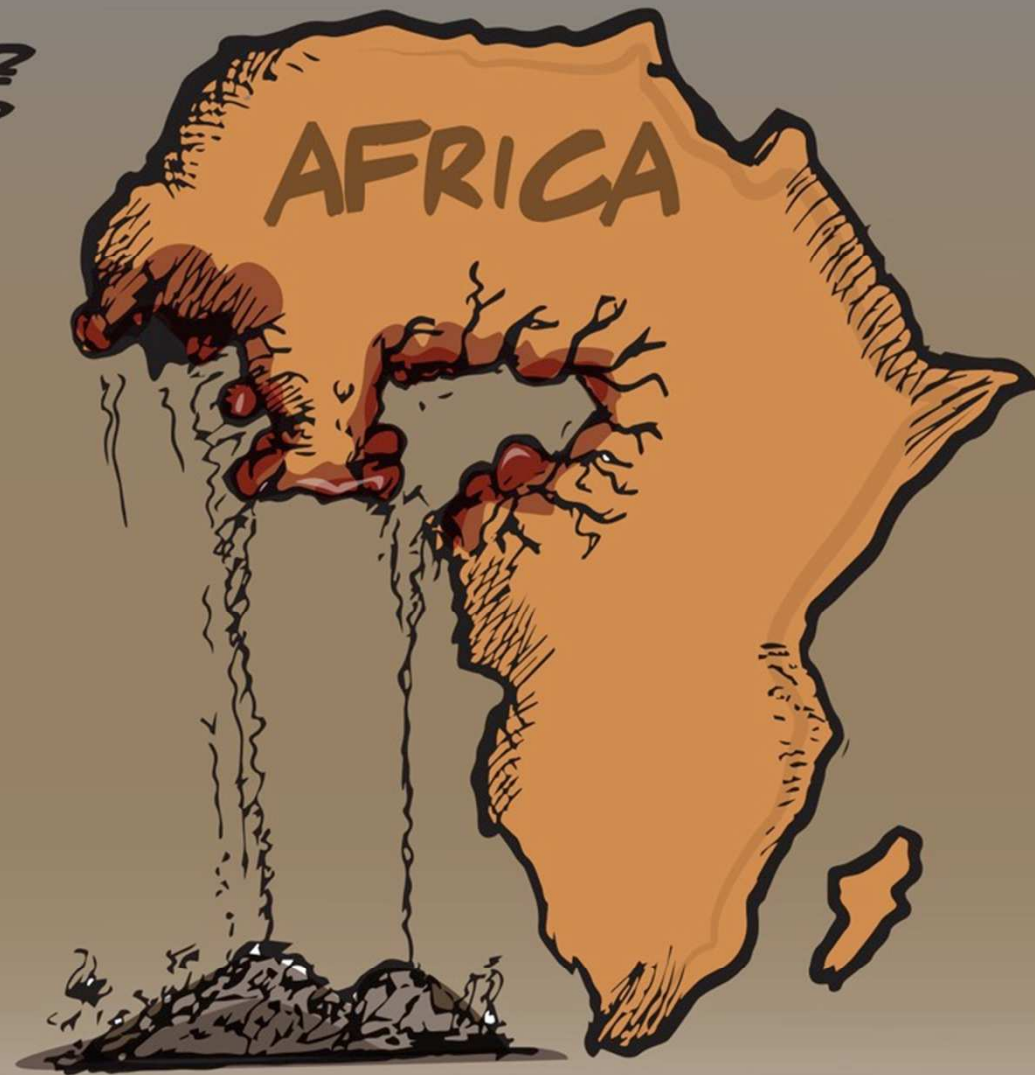
Phase II:

# Alerte d'une "Maladie mystérieuse"





HELLO?...HELP! WE  
NEED YOUR ... HELLO?  
CAN YOU HEAR ME?  
HELLOOOO?



EBOLA FATALITIES:  
**1000 +**

THINK  
AHEAD  
COMICS

THE  
DAILY  
VOX





# Phase III: d'une peur globale à l'action

Monrovia (ELWA 3) August 2014  
250 bed isolation ward too small to  
admit everyone

August 2014 – November 2014

© John Moore Getty Images



# Challenges pour le personnel médical

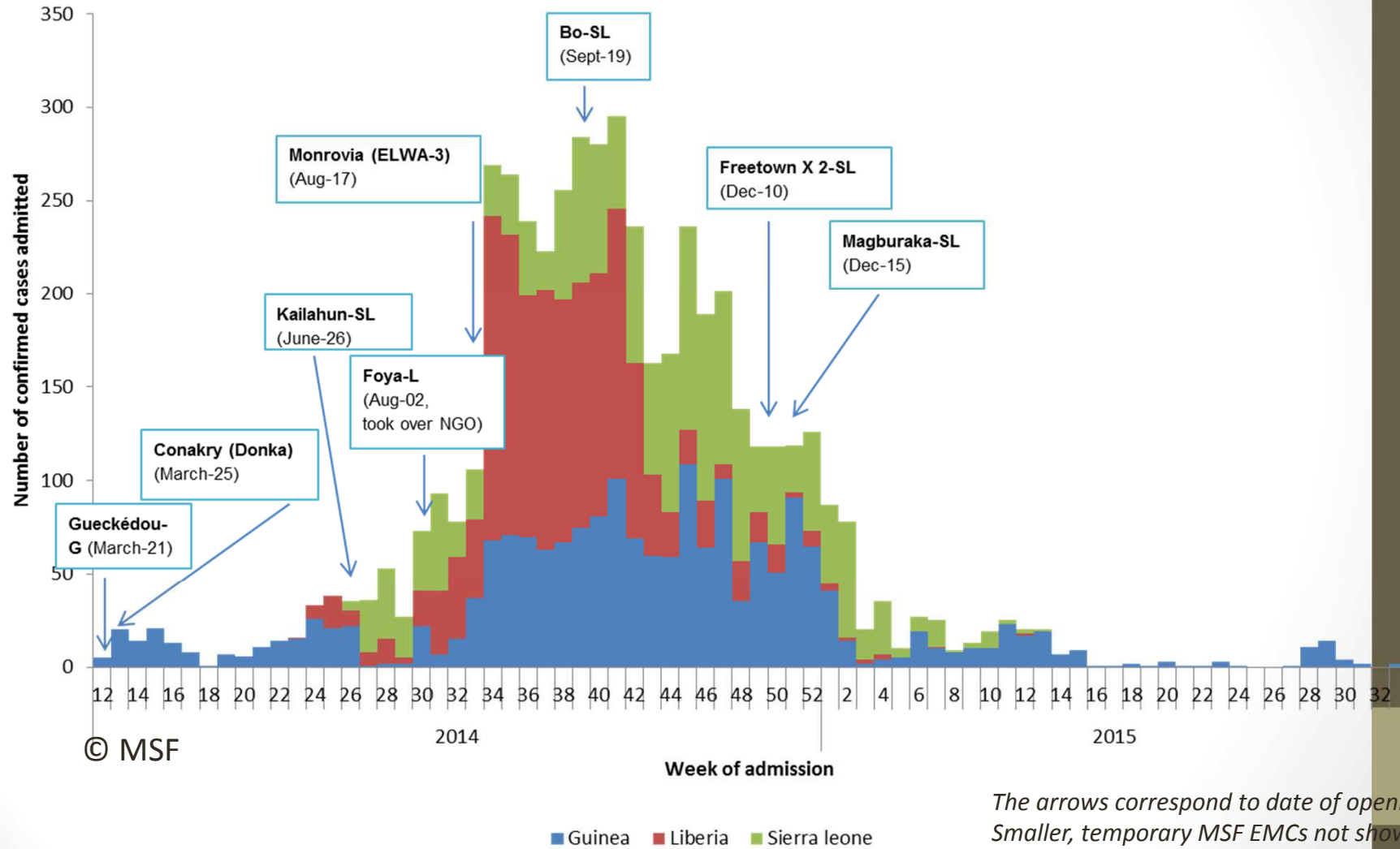
- On paie le prix de **l'inaction** de la communauté scientifique....depuis 40 ans
- **Environnement**
  - Faible capacité structurel dans la région
  - Pas de BSL4/P4
  - Peu de capacité RH
- **Besoins des patients et charge de travail:**
  - besoin 24/07 soins, soins spécifique femmes enceintes/enfants ...
  - 5-10 >> 450 patients/semaine
  - Stress émotionnel

Fréquentes entrées/longue (chaud!): **physiquement exténuant**

- Travail Clinique mais aussi coaching-supervision
- **Isolation & PPE**

# Charge de travail

## Cas confirmés - MSF centres





# Intervention massive et douloureuse



4500 personnels nationaux, 300 expatriés  
Plus de 10000 patients admis, dont 5200 patients confirmés  
2600 décès ...mais 2600 guéris



Phase IV  
les cas diminuent...le marathon  
commence pour arriver à 0 CAS



Fevrier 2015 - ...

© Anna Surinyach

# Formation et transfert de connaissance

- Centre de formation/simulation  
Bruxelles...Amsterdam/Genève/Berlin...WHO/CDC/IMC/SPurs/...
- Formation des différents acteurs sur le terrain : réplique du projet formation sur le terrain
- Participation à plus de 50 conférences/symposiums à travers le monde
- Participation à la rédaction de document de guidance OMS/CDC....
- .....



# Les 6 piliers de notre intervention

- 1) L'isolement et les soins médicaux supportifs
- 2) Sécuriser la gestion des corps dans les centres et dans la communauté
- 3) Changer des comportements et la promotion de la santé
- 4) Gestion des alertes et la surveillance dans la communauté
- 5) Traçabilité des contacts. Le plus difficile, mais sans doute le plus efficace pour contrôler l'épidémie
- 6) Accès aux soins de santé pour les patients non-affectés par la maladie.

# Niveau de soins

Approche standardisée mais adaptable

- Soins hygiénique du patient
- Support nutritionnel
- Support hydratation ORS ou IV line
- Médication orale OU IV: antiémétique-antibiothérapie-antipaludéens-antidouleurs....
- Monitoring visuel et électrolytique



# Innovations & Améliorations

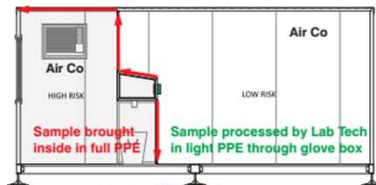
## How to increase EBOLA patient care ?

Laboratory tests in a secure laboratory inside ETC  
*...From idea to reality*

Pascale CHAILLET - Laboratory Advisor  
 pascale.chaillet@brussels.msf.org



Container placed between High Risk & Low Risk :  
 1 entry door High Risk  
 1 entry door Low Risk



Two lab containers set up :  
 Liberia - Elwa 3  
 Guinea - Donka

Inside physical separation between HR & LR

### SAFE LABORATORY TESTING



- Biochemistry : I-STAT (< 30°C)
- Malaria : RDT
- Urine : Strips
- Diagno PCR : GenXpert Ebola (under MSF feasibility protocol / Guinea)

### LABORATORY CONTAINER LOCALLY MADE !



- Favipiravir
- Convalescent plasma
- Brincidofovir
- VSV-EBOV vaccine



### Survivor care

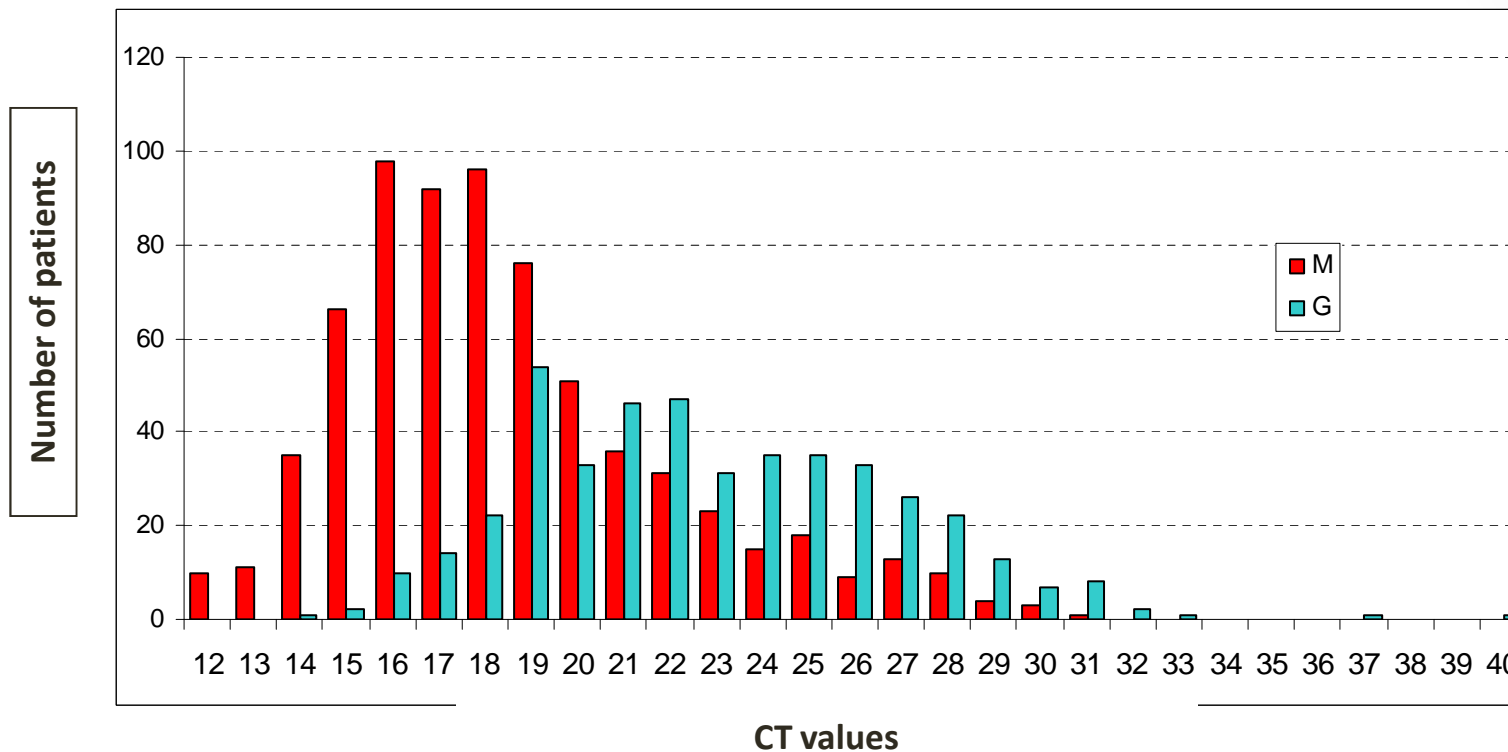
© Sylvain Cherkaoui/Cosmos

Thanks to David M., Igor D., Anibal O., Gay H., Sima N., Charlotte V., Eric G. and all the field teams who believed in this lab concept.



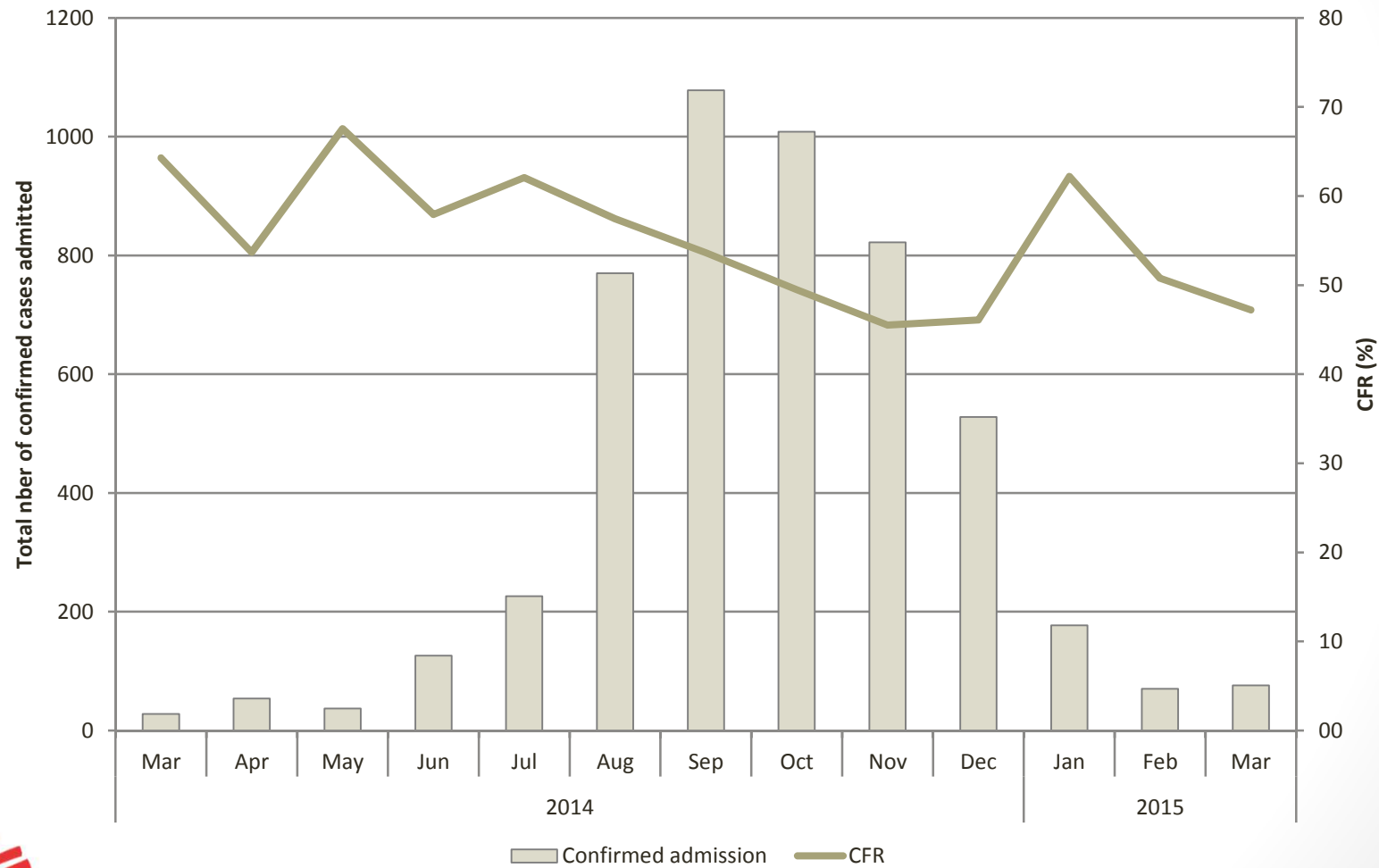


# Clinical knowledge - Preliminary results: CT value/viremia – a clear predictor of outcome ex. Gueckedou EMC

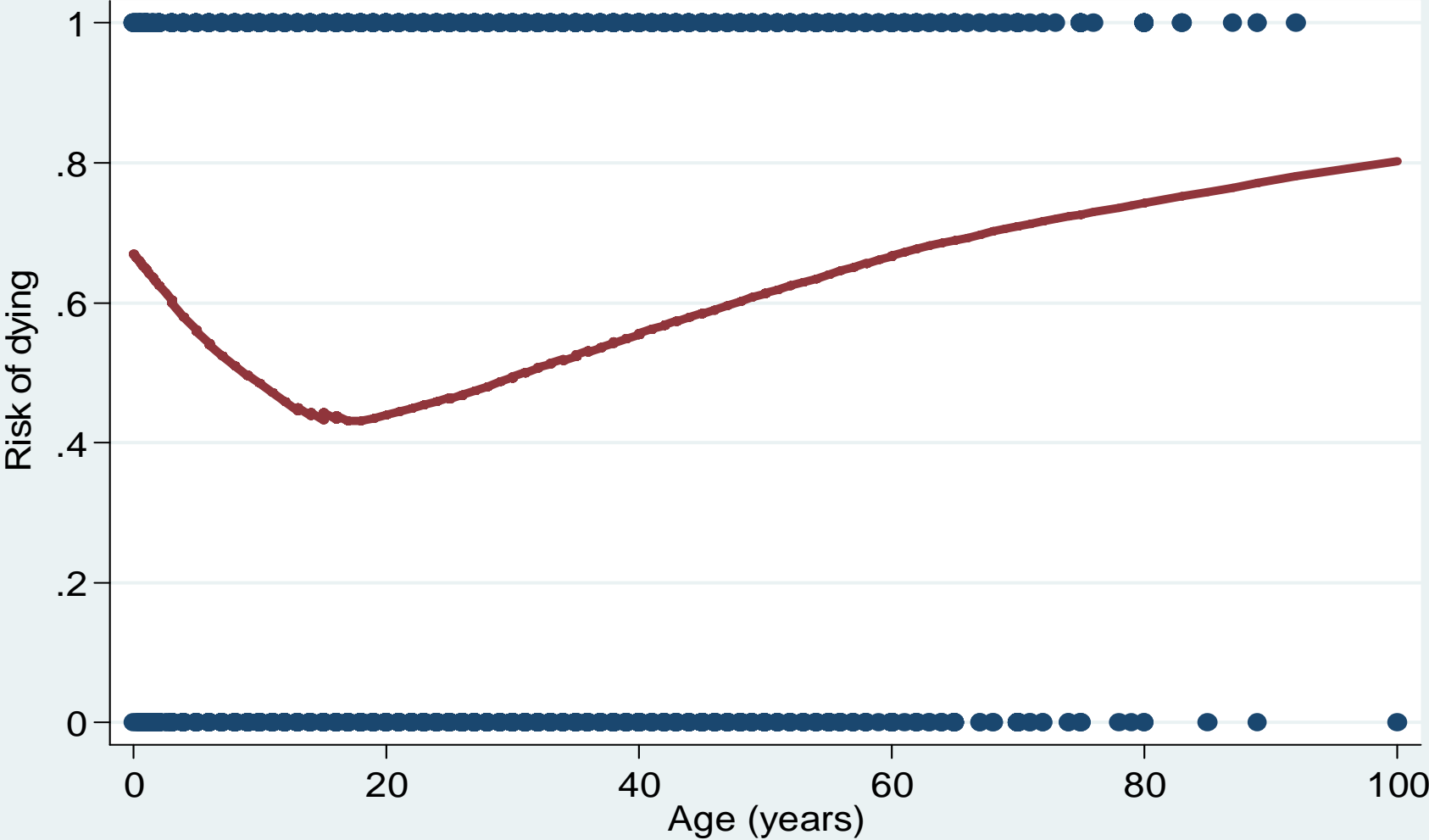


CT value	CFR
< 18	95%
18-22	60%
> 22	25%

# Taux de mortalité évolue dans le temps



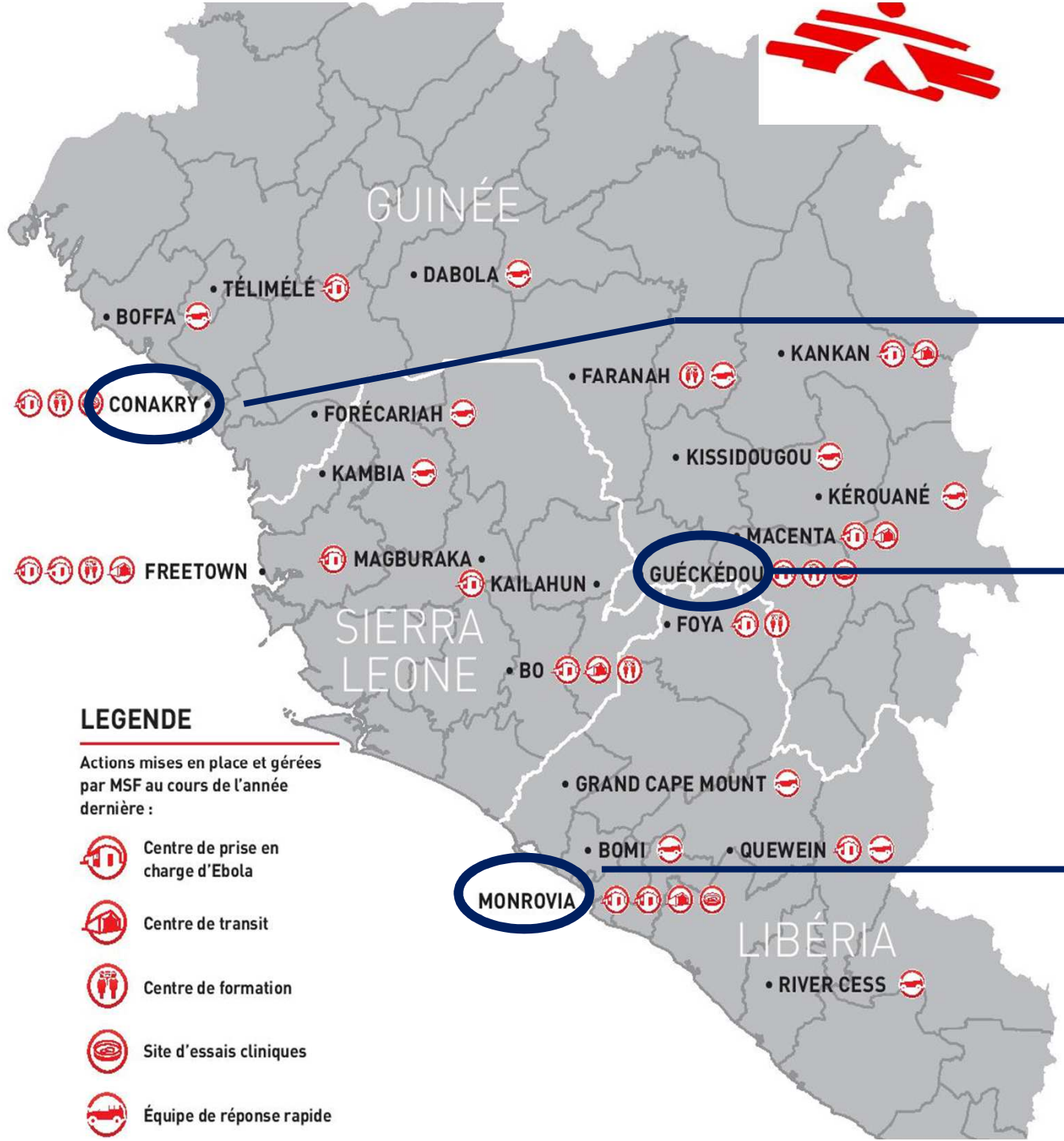
(LOWESS estimate)



bandwidth = .8



	Admitted	Died	%	Univariate analysis	Multivariate analysis
				IRR [95% CI]	IRR [95% CI]
<b>Month of admission</b>	–	–	–	0.93 [0.90–0.96]	0.93 [0.90–0.96]
<b>Age (years)</b>					
<5	176	120	68.2	1.96 [1.57–2.45]	1.82 [1.43–2.30]
<b>5-14</b>	520	215	41.3	1.00 –	1.00 –
<b>15-54</b>	2471	1259	51.0	1.37 [1.19–1.59]	1.37 [1.18–1.59]
<b>55+</b>	287	204	71.1	2.30 [1.89–2.78]	2.06 [1.69–2.51]
<b>Time to admission (days)</b>					
<b>0-3</b>	1131	634	56.1	1.00 –	1.00 –
<b>4-7</b>	1557	803	51.6	0.98 [0.89–1.09]	1.04 [0.94–1.16]
<b>8-13</b>	473	225	47.6	0.96 [0.83–1.13]	1.14 [0.97–1.33]
<b>14+</b>	152	66	43.4	0.96 [0.74–1.24]	1.20 [0.93–1.55]
<b>Cycle threshold</b>					
<18	517	474	91.7	7.29 [6.28–8.46]	7.28 [6.24–8.50]
<b>18-22</b>	1009	642	63.6	2.40 [2.14–2.69]	2.47 [2.19–2.79]
<b>22+</b>	1969	711	36.1	1.00 –	1.00 –
<b>Sex</b>					
<b>Female</b>	1789	918	51.3	1.00 –	1.00 –
<b>Male</b>	1703	906	53.2	1.05 [0.96–1.15]	1.06 [0.96–1.17]



**LEGENDE**

Actions mises en place et gérées par MSF au cours de l'année dernière :

-  Centre de prise en charge d'Ebola
-  Centre de transit
-  Centre de formation
-  Site d'essais cliniques
-  Équipe de réponse rapide

Convalescent plasma



Favipiravir



Brincidofovir



# Challenges études cliniques dans une épidémie

- Identification des différentes intervention (STAC-EE)
- Dessin de l'étude: RCT/historical control
- Partenariat....médecins versus chercheurs
- Impact sur l'épidémie actuelle
- Composante éthique

Sans cette collaboration, ces études n'auraient pas été possible....



# Favipiravir:

JIKI

- Antiviral oral actif sur plusieurs virus ARN
- INSERM/MSP/MSF....
- Gueckedou (MSF) , Guinea
- Nzérékoré(Alima), Macenta (FRC), Conakry (Armée française)
- Début 17 Décembre 14, STOP 26 May 15
  - *Diminution de la mortalité chez les enfants plus de 6 ans et adultes dans le groupe des patients avec un CT > 20*
  - *Pas d'amélioration de la mortalité chez les patients < 6 ans et ceux avec un CT < 20.*
- Pas d'effets secondaires enregistrés
- Publication NEJM

# Brincidofovir:

# Rapide

- Médicament antiviral Phase 3-4 pour CMV
- Oxford university/ ISARIC/MSP/MSF
- Elwa 3 – Monrovia – Liberia
- Début 2<sup>nd</sup> Janvier 15, stop le 3 Février 2015
- 4 patients inclus, pas de survivants
- Publication “Clinical Infectious Diseases journal” ...en attente

# Convalescent plasma Ebola Tx

- Transfusion de sang prélevé chez les survivants Ebola
  - ITM/MSP/MSF
  - Donka / Nongo , Conakry, Guinea
  - Started 17 Février 15 et finalisé 7 juillet 15
  - Publication dans NEJM en attente
- 
- 99 patients inclus dans le CP, 84 patients première analyse (10 ont reçu favipiravir)
  - Compilation des analyses avec les autres études CP dans les autres pays....



# Etudes cliniques vaccinales

Guinée: MSP/OMS/MSF-Epicentre /NIPH/WT/Marburg Inst../ ....

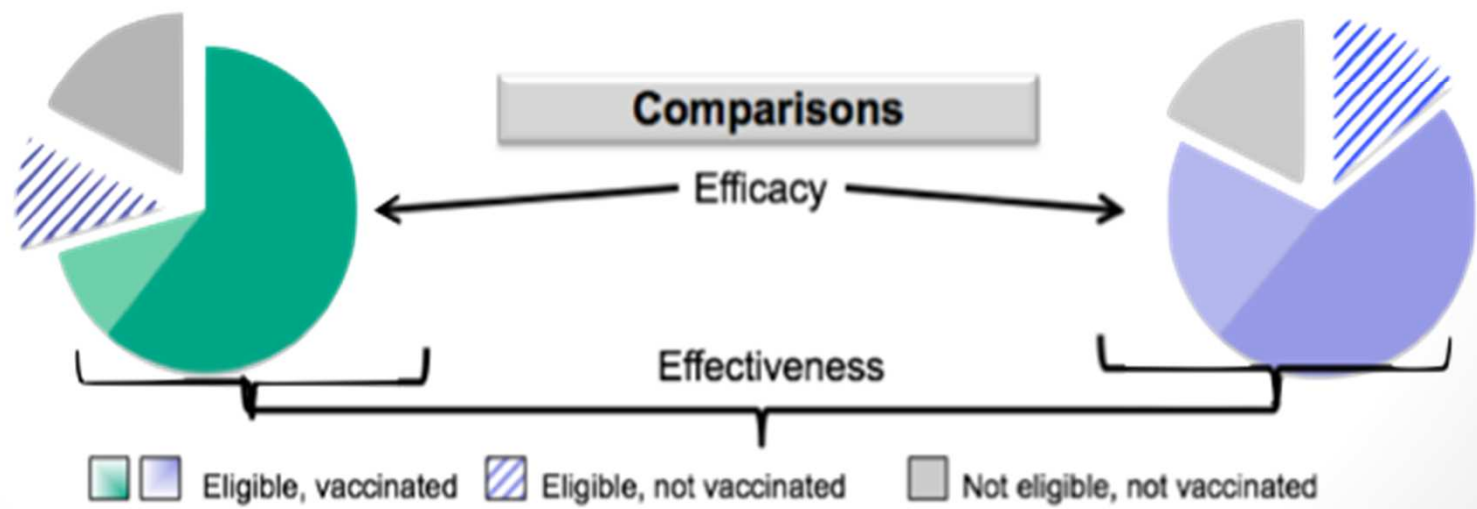
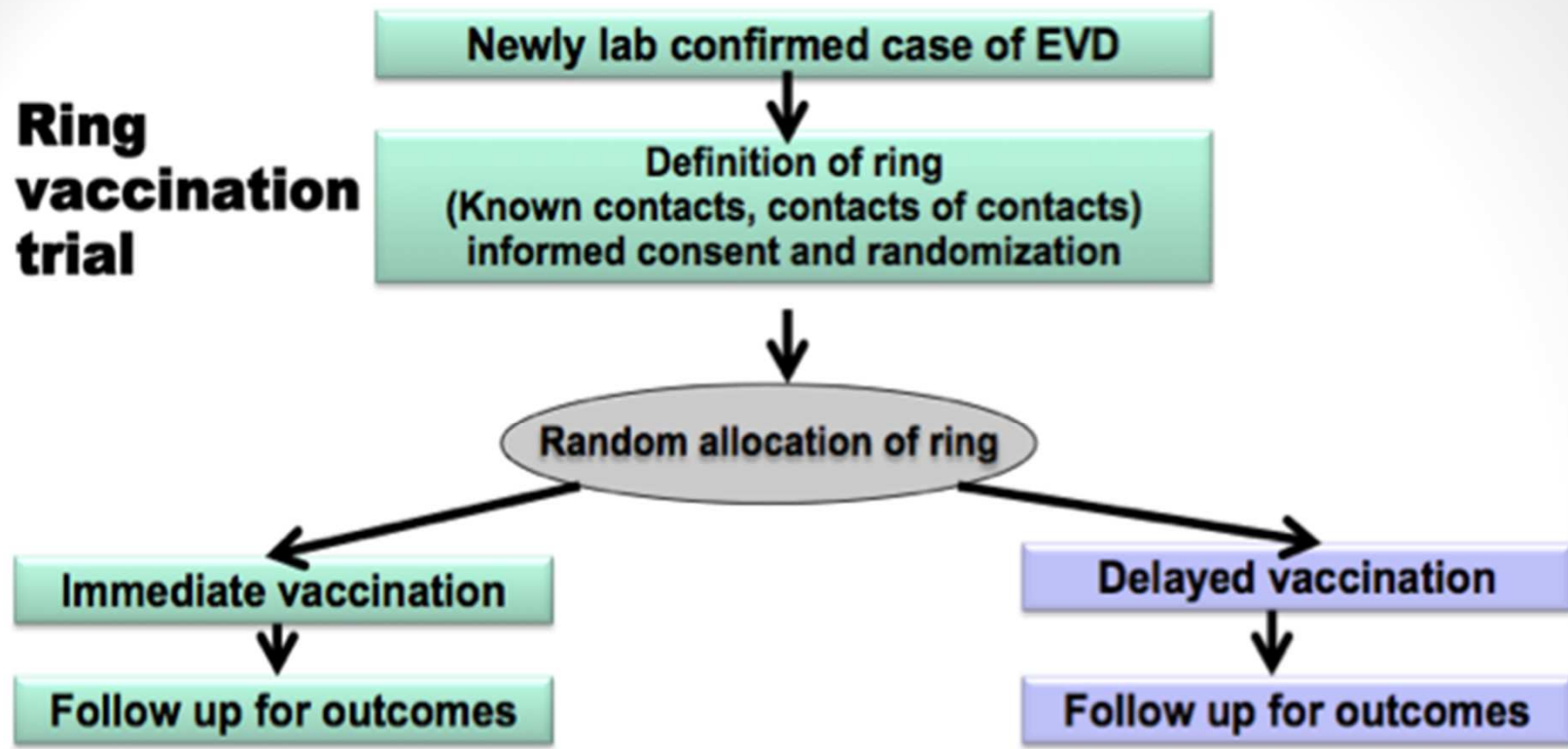
## **Vsv-Zebov**

Phase 2 chez le personnel en première ligne: tolérance et immunogénicité



Phase 3 : étude vaccinale en anneau: étude d'efficacité et tolérance

# Ring vaccination trial



# Résultats intermédiaires

- 90 anneaux (immédiats 48, postposés 42), 7651 personnes (immediate 4123, delayed 3528) ont été incluses dans cette analyse.
  - 0 cas Ebola cases  $\geq 10$  days after dans le groupe “immédiat”
  - 17 cas dans 11 anneaux différents dans le groupe “postposé”
  - 0 Ebola cases chez les personnes vaccinées dans les 2 groupes après 6 jours post-vaccination.
  - Vaccine Efficacité 76.3% ( $p=0.3351$ ).
- Les résultats de cette analyse préliminaire indique que rVSV-ZEBOV est efficace pour prévenir la contamination individuelle et sans doute aussi efficace au niveau de la propagation de l'épidémie en utilisant l'approche en anneau



# Etude de tolérance et d'immunogénicité de VSV/ZEBOV-chez le personnel de première ligne

## Objectif principal

Explorer le niveau AC spécifiques ZEBOV-GP lié à une exposition professionnelle antérieure et si cela affecte la réponse immunitaire de l'injection intramusculaire rVSVΔG-EBOV-GP vaccine.

## Objectifs secondaires

- Caractériser la réponse humorale immunologique et la persistance d'AC après administration intramusculaire d'une dose de rVSVΔG-EBOV-GP chez l'ensemble des participants.
- Etudier la différence de la réponse humoral immunologique chez les participants qui ont contracté la maladie après 6 mois et les participants qui n'ont pas contracté la maladie
- Caractériser la réponse cellulaire immune après administration intramusculaire d'une dose de rVSVΔG-EBOV-GP chez une partie des participants durant les 6 mois après la période de vaccination.

# Résultats intermédiaires

- Inclusions complétées 8/8/2015: 1200 personnels de première ligne
- Pas de cas Ebola diagnostiqués
- Tolérance en ligne avec les rapports antérieurs sur rVSV-ZEBOV...
- Analyses immunogénicité est en cours

## Etude de faisabilité Gen-expert pour un diagnostique plus rapide

Pour un diagnostique plus rapide mais aussi plus facile à déployer pour les épidémies futures, 2.5 heures/5 heures avec même sensibilité





## 65...recherches opérationnelles

- Études d'infectivité
- Facteurs de risques
- Description de patients spécifiques
- Etudes anthropologiques
- .....

**<http://fieldresearch.msf.org/msf/>**

## Il y aura un avant et un après Ebola au sein du mouvement MSF

- Approche normative
- Rôle dans Coordination
- Participation Recherche et Développement

Merci pour votre attention

