



Recherche appliquée en conditions de ressources limitées

Expérience d'Epicentre / MSF

Emmanuel Baron





Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Emmanuel Baron

Titre : Recherche clinique en conditions de ressources limitées. L'expérience d'Epicentre / Médecins sans frontières

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Présentation (rapide) d'Epicentre

Présentation d'Epicentre

- **Groupe recherche de MSF (association Loi 1901)**
- **Objectif de définir de nouvelles stratégies de soins et de soutenir la prise de parole publique de MSF**
- **2 spécificités structurelles**
 - Connexion aux équipes soignantes déployées sur le terrain
 - Financement par collecte de fonds public de MSF

Contextes d'intervention

- **Les projets de MSF**
 - Epidémies, déplacements de population, catastrophes naturelles
 - Endémies (VIH, tuberculose), accès aux soins, programmes spécifiques (chirurgie, soins psys, gynéco-obst, cardio etc.)
- **2 centres de recherche**
 - Au Niger à Maradi
 - En Ouganda à Mbarara

Exemples de projets conduits

- Mortalité réfugiés centrafricains au Tchad
- Efficacité de la bédaquilline en Arménie et Géorgie
- Vaccin choléra en réponse à une épidémie en Guinée
- Charge virale VIH au lit du malade en périphérie
- Place de l'antibiothérapie systématique chez les malnutris aigus sévères suivis en ambulatoire
- Candidat vaccin Ebola parmi le personnel exposé

Principes

- **Identification d'une contrainte pour les soignants**
 - TPP d'un produit de santé, facilité d'emploi pour le personnel, stratégie de délivrance complexe, climat, insécurité
- **Formulation en une question de recherche**
 - Efficacité, tolérance, stratégie de déploiement, facilité d'utilisation, intégration dans un algorithme clinique
- **Expression d'un enjeu de santé publique**
 - Populations vulnérables, accès (coût, disponibilité), R&D

Exemple

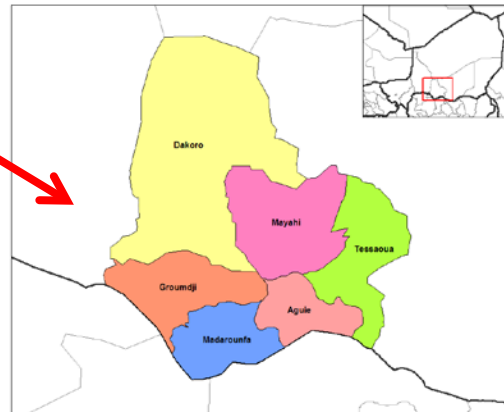
Etude de phase III d'enregistrement d'un nouveau vaccin contre le rotavirus



Niger



- Pays avec IDH le plus faible au monde (2016)
- Pays classé dernier pour le développement des enfants (rapport SCF 2017)



Le rotavirus

- **1^{ère} cause de mortalité infantile par diarrhée en Afrique sub-saharienne**
- **2 vaccins disponibles (GSK et Merck) mais peu adaptés aux contextes africains**
 - Chaîne de froid, volume important, disponibilité insuffisante, coût élevé (même si subventionné), faible efficacité dans les essais d'enregistrement (17 à 63%, contre-indiqués si VIH ou malnutrition)



Objectif de l'étude

- **Efficacité et tolérance du vaccin BRV-PV contre la gastro-entérite sévère à rotavirus au Niger**
 - Vaccin développé par le Serum Institute of India Limited, 1^{er} fabricant mondial de vaccins pour les PVD (via UNICEF)
- **Montrer une autre voie possible de développement**
 - Influence sur le développement avant enregistrement
 - Challenger la dominance de la recherche pharma/publique

Contraintes d'un tel essai

- **Durée de l'étude**
- **Oppositions "politiques"**
- **Expérience du personnel**
- **Surveillance des événements cliniques**
- **Laboratoire GCLP**
- **Insécurité**
- **Ethique**

Durée de l'étude

- **Choix du design**
 - Event-driven trial : analyse de l'outcome principal après 117 cas de gastro-entérite sévère survenus plus de 28 jours après la 3ème dose (7 770 enfants prévus d'être inclus)
- **Un seul centre (Maradi), plusieurs sites**
 - 2 hôpitaux, 5 centres de santé et 12 postes de santé, pour 128 villages concernés

Oppositions “politiques”

- **Oppositions latentes au projet**
 - Opposition de l’OMS au Niger (argument du placebo)
 - Scepticisme sur notre capacité à conduire un tel essai
- **Recherche de soutiens stratégiques**
 - Autorités médicales et politiques au Niger, OMS à Genève, Gates Foundation, DSMB
 - Choix du laboratoire pour le génotypage des souches et le contrôle de qualité

Expérience du personnel

- **Expérience du centre de recherche**
 - Plusieurs essais déjà conduits par notre équipe
- **Mars à Juillet 2014**
 - Formation sur le protocole, les CRF et les SOP
 - Renforcement du data management et monitoring
 - Remise à niveau sur les GCP
 - Discussions avec autorités traditionnelles et religieuses, et avec la population



Surveillance des événements cliniques

- **Passive**
 - Référence par les parents en cas de diarrhée et si survenue de tout autre symptôme
 - Prélèvement de selles devant chaque épisode de diarrhée
- **Active**
 - Agents de santé et infirmières dans chaque village responsable de la surveillance de 20-30 enfants
 - Visite hebdomadaire à domicile par un médecin

Laboratoire GCLP

- Echantillon de selles collectés jusqu'à 7 j après la résolution de l'épisode
- Transportés le jour même (entre 2 et 8°C) dans notre laboratoire de Maradi pour ELISA
- Echantillons congelés à – 80°C
- Génotypage au Cincinnati Children's Hospital Medical Center (RT-PCR et séquençage)



Insécurité

- **Tension politico-militaire au Sahel**
- **Personnel international de l'étude « profilé »**
 - Expérience antérieure dans de tels contextes
- **Veille politique**
- **Visites de supervision régulières mais non planifiées**
- **Contacts téléphoniques, partage online d'information**

Ethique

- **Questions éthiques**
 - Vulnérabilité des familles, explication et compréhension de l'étude, question du placebo
- **Revue par plusieurs comités**
 - Comité Consultatif National d'Ethique, Niger
 - Comité de Protection des Personnes Ile-de-France, France
 - Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse
 - Western Institutional Review Board, USA
 - Organisation Mondiale de la Santé, Suisse

Design

- **Randomisation (1:1), double aveugle, contre placebo**
- **Intervention: 3 doses du BRV-PV**
- **Délivrance à 6, 10 et 14 semaines (calendrier du PEV)**
- **Chaîne de froid**
 - 2-8°C du transport à l'arrivée à Maradi
 - Stockage à des T° < 25°C à Maradi
 - T° ambiante vers les sites de vaccination



Résultats : efficacité

	BRV-PV		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% CI)
	Cases (n)	Rate (per 100 child-years)	Cases (n)	Rate (per 100 child-years)	
Per-protocol population					
All RVGE	121	8.71	172	13.29	34.5 (17.3 – 48.1)
Severe	31	2.14	87	6.44	66.7 (49.9 – 77.9)
Very severe	6	0.41	27	1.93	78.8 (48.6 – 91.2)
Intention-to-treat population					
All RVGE	165	7.76	271	11.59	33.0 (18.7 – 44.8)
Severe	35	1.56	125	5.05	69.1 (55.0 – 78.7)
Very severe	7	0.31	35	1.37	77.4 (49.0 – 89.9)

Isanaka S, N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1121-1130.

18^{es} JNI, Saint-Malo, du 21 au 23 juin 2017

Résultats : tolérance

	BRV-PV N = 2044	Placebo N = 2047	P Value
Infants with ≥ 1 Serious Adverse Event (SAE)			
Hospitalization	149	175	0.15
Death	27	22	0.48
Confirmed Intussusception	0	0	NA
Infants with ≥ 1 SAE, by system organ class			
Infections or infestations	140	166	0.14
Blood and lymphatic system disorders	28	66	<0.001
Metabolism and nutrition disorders	52	57	0.70

Isanaka S, N Engl J Med. 2017 Mar 23;376(12):1121-1130.

Limites de l'étude

- **Autres étiologies non recherchées**
- **Soins préventifs et curatifs à tous les participants**
 - Peu de décès, limites des extrapolations de coût-efficacité
- **Manque de puissance pour détecter les invaginations**

Étapes suivantes

- **Préqualification du vaccin par l'OMS**
 - Achat possible par les agences Nations Unies
- **Achat via le mécanisme de GAVI**
- **Surveillance des effets indésirables à large échelle**
- **Travail de modélisation de l'introduction à large échelle**
- **Effet de la supplémentation nutritionnelle pendant la grossesse sur la réponse immunitaire de l'enfant**

Conclusions

- **La recherche de qualité en condition de ressources limitées est possible**
- **La maîtrise de la chaîne opérationnelle est essentielle**
 - Différence avec CRO, avec le modèle universitaires-ONG
- **La publication ne peut pas être le seul objectif**

Critères inclusion / exclusion

Critères d'inclusion

- Age 6-8 semaines of age
- Résident dans la zone d'étude
- Prête à rester 2 ans
- Capable d'avaler le vaccin
- Consentement éclairé écrit

Critères d'exclusion

- Vomissements dans les dernières 24h
- Affection sévère
- Troubles abdominaux congénitaux
- ATCD d'invagination ou de chirurgie abdominale
- Vaccination antérieure contre le rota.
- Corticothérapie
- ATCD de transfusion

Définitions

- **Gastro-entérite**
 - Plus de 3 selles molles / 24h avec ou sans vomissements
- **Rotavirus : confirmé en ELISA**
 - Sévère : ≥ 11 sur l'échelle de Vesikari (très sévère si ≥ 15)
- **Effets indésirables immédiats (< 30 mn), jusqu'à 28 j après la 3ème dose, sévères jusqu'à l'âge de 2 ans**
 - Surveillance active et passive invaginations intestinales aiguës

Surveillance 2010 - 2012

