



*“De la prise en charge en contexte de crise à la
recherche opérationnelle : quelques exemples
avec des pathogènes émergents”*

Marie Jaspard

CORAL (ALIMA/Inserm 1219)



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

Intervenant : Jaspard Marie

« De la prise en charge en contexte de crise à la recherche opérationnelle : quelques exemples avec des pathogènes émergents »

L'orateur ne souhaite pas répondre

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

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

CORAL (Clinical and Operational Research Alliance)

- Plateforme de collaboration
- Partenaires
 - ALIMA
 - Inserm équipe 1219 IDLIC, Université de Bordeaux
 - PACCI (site ANRS de Côte d'Ivoire)
- Créé en 2017, suite au travail commun réalisé lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'ouest (Essai JIKI)



CORAL (Clinical and Operational Research Alliance)

- Objectif : Allier
 - Les compétences opérationnelles des humanitaires en Afrique (ALIMA)
 - La rigueur scientifique des chercheurs internationaux (Inserm/PACCI)
- Pour réaliser de la recherche opérationnelle de qualité
 - Proche des patients
 - Basée sur des questions de recherche provenant du terrain
 - Répondant aux exigences internationales de qualité de la recherche

CORAL (Clinical and Operational Research Alliance)

- Collaboration internationale
 - BNI, Oxford University/ISARIC, Liverpool University ...
 - Consortium internationaux (ALERRT, WALC, ANTICOV)
 - Autorités sanitaires des pays d'intervention (Nigerian CDC, INRB en RDC, ANSS en Guinée)
 - CHU, hôpitaux généraux, centre de prise en charge spécifique en Afrique sub saharienne
- Lien avec l'ANRS-MIE
 - Animation du groupe de travail sur les FVH
 - Soutien financier et scientifique



CORAL (Clinical and Operational Research Alliance)

- Projets de recherche opérationnelle :
 - Fièvre de Lassa
 - Cohortes observationnelles
 - Essais thérapeutiques phase II et III
 - Maladie à Virus Ebola
 - Cohorte observationnelle
 - Essais thérapeutiques (programme PPE)
 - COVID-19
 - Essai thérapeutique (COVERAGE-Africa)
 - Essai vaccinal (COVICOMPARE-Africa)
 - Autre : fièvre de Marburg, fièvre de Crimée Congo ...



Fièvre de Lassa



22^{es} JNII, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021



Fièvre de Lassa : historique

- Décembre 2017 : début d'une épidémie de FL au sud du Nigeria
 - Réponse humanitaire : mission exploratoire sur les 3 sites, Owo, Irrua et Abakaliki
- Janvier 2018 → ce jour : mise en place d'un projet humanitaire Lassa en soutien à l'hôpital d'Owo (Ondo State, Nigeria)
- Avril 2018 : première inclusion dans la cohorte observationnelle prospective LASCOPE
- Nov 2019 et Mars 2020 : premières inclusions dans les études PK Ribavirine et CVS (évaluation de la tolérance cardio vasculaire chez les patients Lassa)
- Aout 2021 : première inclusion dans l'essai de phase IIA évaluant le favipiravir



Fièvre de Lassa : prise en charge

Centre de prise en charge FL

- ✓ Équipements de protection individuelle
- ✓ Zone suspects / confirmés
- ✓ Capacité (lits) : **30** (2 pedia) hors épidémie et **55** (4 pedia) pendant l'épidémie

Soins gratuits pour les patients

- ✓ Ribavirine
- ✓ Remplissage, électrolytes
- ✓ Antibiotiques, antipaludiques
- ✓ Oxygène, Transfusion, Dialyse
- ✓ Suivi des grossesses et des enfants

Sensibilisation des communautés et suivi des contacts (Ondo State)

Formation des soignants



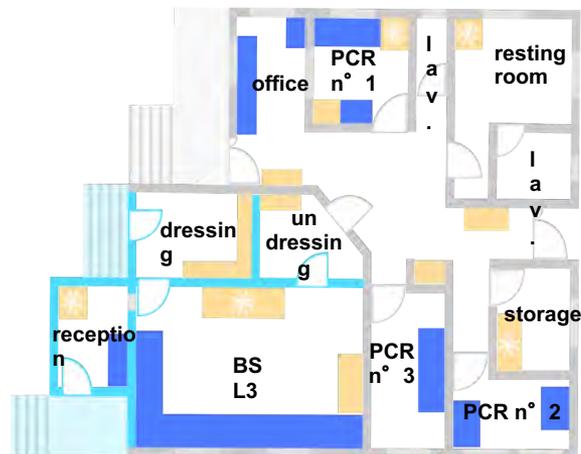
Fièvre de Lassa : laboratoire BSL2

Analyses biologiques gratuites pour les suspects et les confirmés

- ✓ RT-PCR
 - Charge virale (Ct values)
 - Différents liquides biologiques
- ✓ TDR Paludisme
- ✓ Biologie standard
 - ✓ Biochimie
 - ✓ Hématologie
- ✓ Biobanque -40°

Collaboration ALIMA/Hopital Owo/NigerianCDC

- ✓ Lab manager international (ALIMA)
- ✓ 3 laborantins + 1 lab manager (Owo staff)
- ✓ Thermocycleur PCR et réactifs fournis par NCDC



Fièvre de Lassa : LASCOPE

Lassa fever outcomes and prognostic factors in Nigeria (LASCOPE): a prospective cohort study

Alexandre Duvignaud, Marie Jaspard*, Ijeoma Chukwudumebi Etafo, Delphine Gabillard, Béatrice Serra, Chukwuyem Abejegah, Camille le Gal, Abiodun Tolani Abidoye, Mahamadou Doutchi, Sampson Owhin, Benjamin Séri, Jackson Katembo Vihundira, Marion Béverd-Camara, Justine Schaeffer, Nicolas Danet, Augustin Augier, Ephraim Ogbaini-Emovon, Alex Paddy Salam, Liasu Adeagbo Ahmed, Sophie Duraffour, Peter Horby, Stephan Günther, Akinola Nelson Adedosu, Oladele Oluwafemi Ayodeji†, Xavier Anglaret†, Denis Malvy†, on behalf of the LASCOPE study group‡*

Lancet Glob Health 2021;
9: e469-78



Fièvre de Lassa : LASCOPE

- Principaux résultats
 - 510 patients inclus
 - Mortalité hospitalière 12%
 - après une médiane de 3 jours d'hospitalisation
 - Atteinte rénale fréquente
 - 11% KDIGO ≥ 2 (creat ≥ 2 x la normale)
 - 8% dialyse
 - Facteurs associés à la mortalité
 - Age ≥ 45 ans
 - NEWS2 ≥ 7
 - KDIGO ≥ 2
 - ALAT $\geq 3N$
 - RT-PCR $< 30Ct$
- **Définition des critères de jugement pour les futurs essais thérapeutiques**
 - Mortalité faible
 - Nécessité d'un CJ composite : mortalité, sévérité clinique, atteinte rénale
 - Analyse en cours

Fièvre de Lassa : PK Ribavirine et CVS

- Collaboration Oxford University
- 51 patients inclus dans une étude de PK de la ribavirine
 - inclusions clôturées, analyses en cours
- 107 patients inclus dans une étude évaluant la tolérance cardiovasculaire (survenue du choc et physiopathologie) chez les patients Lassa
 - inclusions clôturées, analyses en cours

Fièvre de Lassa : essai SAFARI

- Essai thérapeutique de phase IIA
- Favipiravir (dose JIKI) VS ribavirine
- Première inclusion le 20 aout 2021
- Durée prévue des inclusions : 12 mois

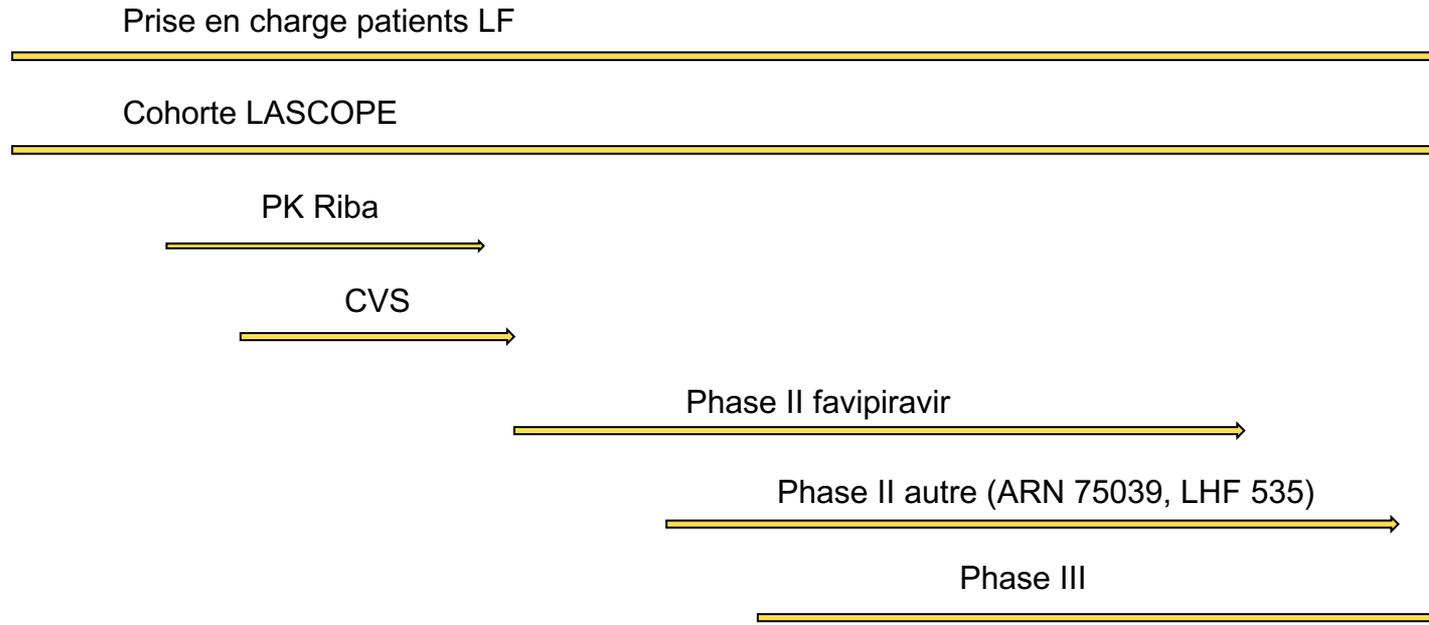
Fièvre de Lassa : essai de phase III

- Interventions à évaluer
 - Ribavirine
 - Favipiravir
 - Autre : LHF 535, ARN 75039, combinaisons thérapeutiques ...
- Disponibilité séquentielle des candidats traitements
 - Design : MAMS phase II-III
- Participation au consortium WALC (lead = ISARIC)
 - Rédaction d'un protocole générique
- Recherche de financements en cours

Programme Lassa CORAL

2017

2021



Maladie à Virus Ebola (MVE)



22^{es} JNI, Montpellier du 30/08 au 1^{er}/09/2021



MVE : réponse opérationnelle en RDC, 2019

- 10^{ème} épidémie de MVE en RDC (Nord Kivu) : aout 2018-juin 2020
- Déploiement des équipes d'ALIMA à Beni, Katwa et Butembo
 - 3 CTE + centres de transit
- Participation au l'essai thérapeutique PALM
 - Validation de 2 traitements MAb spécifiques : Regeneron et Mab114
 - Persistance d'une mortalité importante chez les cas graves
- Développement de techniques spécifiques concernant les soins de support
 - Réorganisation du CTE
 - CUBE
 - Accès au monitoring clinique (constantes) et biologique



MVE : cohorte EVISTA

Description des soins de support chez 711 patients

- 33% des patients avaient été vaccinés avant leur admission, dont 70% depuis moins de 10 jours
- 88% des patients ont aussi reçu les traitements spécifiques MVE (essai PALM)
- Plus de la moitié des patients avaient une atteinte hépatique à l'admission
- La moitié des patients avaient une atteinte rénale à l'admission
- Soins reçus :
 - Cube : 85%
 - Inotrope 16%
 - Oxygène 38%
 - Transfusion 14%



MVE : programme « Prophylaxie Post Exposition »

- Question opérationnelle : efficacité de l'administration en prophylaxie post exposition (PPE) des MAbs (Regeneron ou Mab 114) chez les contacts à haut risque ?
- Questions associées
 - Comment définir/redefinir les contacts à haut risque ?
 - Quelle est la place du vaccin en PPE ?
 - Quelle interaction entre le vaccin et les MAbs ?

MVE : programme « Prophylaxie Post Exposition »

1. PEP MEURI (usage compassionnel)

- Administration en usage compassionnel du Regeneron ou Mab114 chez les contacts à risque intermédiaire ou élevé (définition de l'OMS) non vaccinés
- 23 participants
- 0 contamination

MVE : programme « Prophylaxie Post Exposition »

2. IMOVA (Interaction anticorps MOnoclonaux – Vaccin)

- Evaluation de l'immunogénicité du vaccin ERVEBO quand il est administré concomitamment au Regeneron
- Essai phase 1, volontaire sain, contexte non épidémique
- Guinée (promotion ANRS-MIE)

MVE : programme « Prophylaxie Post Exposition »

3. PROVAE (PROphylaxie post exposition par une stratégie globale Vaccin-Anticorps monoclonaux dans la MVE)

- Efficacité d'un PPE par MAbs + vaccination chez les cas contacts à haut risque de MVE
- Essai pilote en contexte épidémique
- Guinée (promotion ANRS-MIE)

Perspectives

- Fièvre de Lassa
 - Essais vaccinaux
 - Combinaisons thérapeutiques
- Ebola
 - Lutte contre les résurgences : efficacité des traitements antiviraux pour éliminer le virus des réservoirs (sperme)
 - Combinaisons thérapeutiques
- Marburg
 - Phases pre cliniques : molnupiravir, favipiravir
 - Essai de phase II : galidesvir, AVI 7288
 - Prophylaxie post exposition



Merci de votre attention

*« TOUT A UNE FIN SAUF LES BANANES QUI EN ONT DEUX »
PROVERBE IVOIRIEN*

