



JOURNÉE
RECHERCHE & SANTÉ

JRS

Journée 2016 du Comité d'évaluation éthique/IRB de l'Inserm (CEEI)

La réflexion éthique au cœur des projets scientifiques

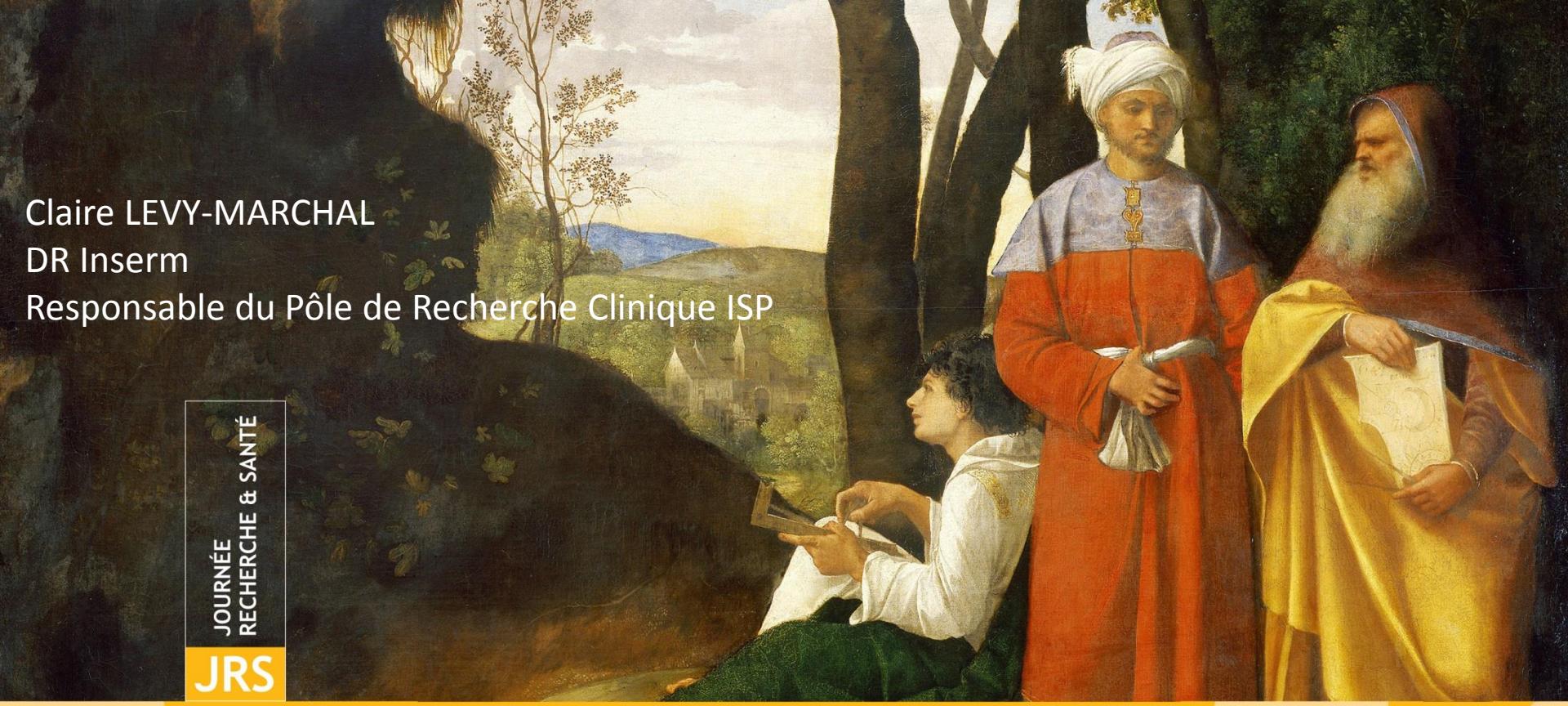
Jeudi 4 février 2016



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

En conclusion ?

- Expérience pionnière ou unique
 - Intelligence, courage
 - Adaptabilité, réactivité
- Partenariats singuliers
 - SHS (anthropologie) "en direct"
 - ONG



Claire LEVY-MARCHAL

DR Inserm

Responsable du Pôle de Recherche Clinique ISP

JOURNÉE
RECHERCHE & SANTÉ

JRS

Les projets de recherche clinique Ebola à l'Inserm



Contexte sanitaire

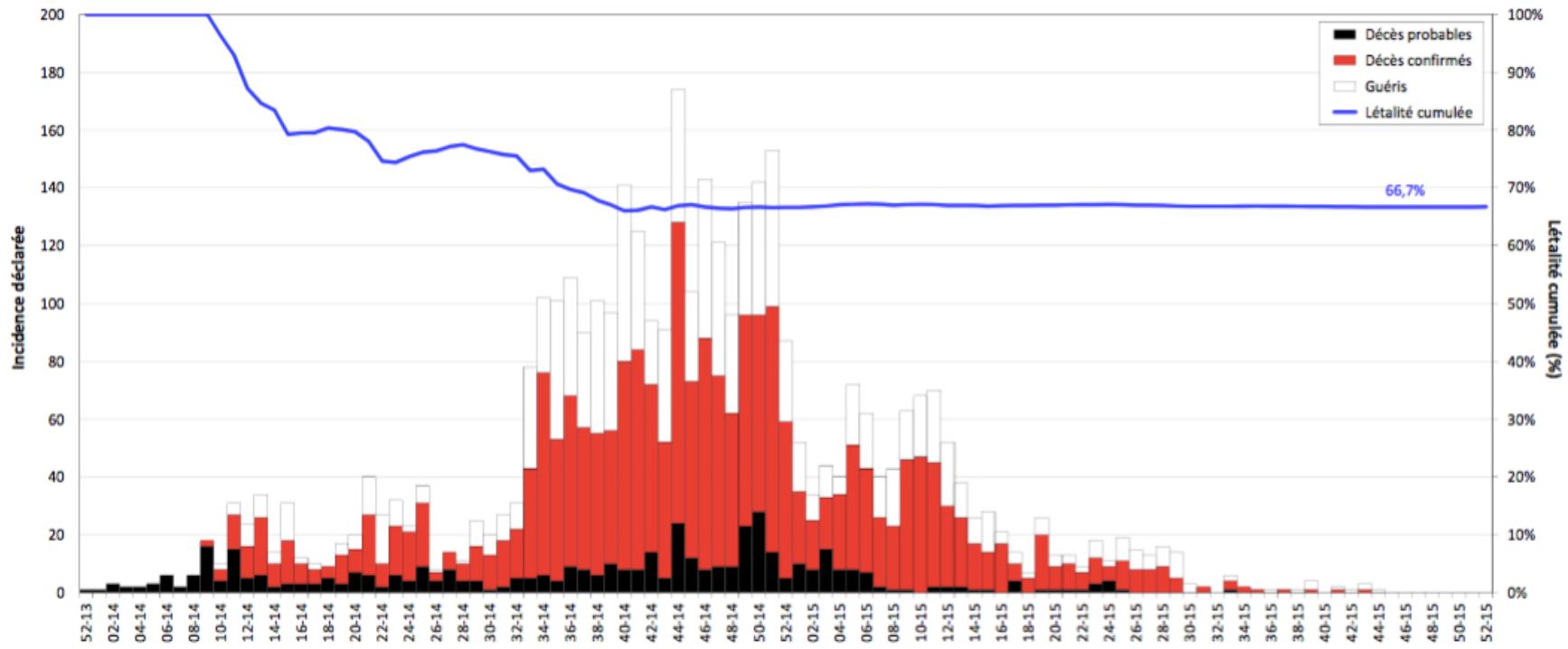
« La Guinée a été déclarée libre d'Ebola par l'OMS le 29 décembre 2015 »

29 décembre 2015



Evolution épidémie

Figure 1 : Évolution des cas, des décès et de la létalité cumulée par semaine de début des signes cliniques de la MVE en Guinée de la semaine 52-2013 à la semaine 52-2015 (Coordination nationale).

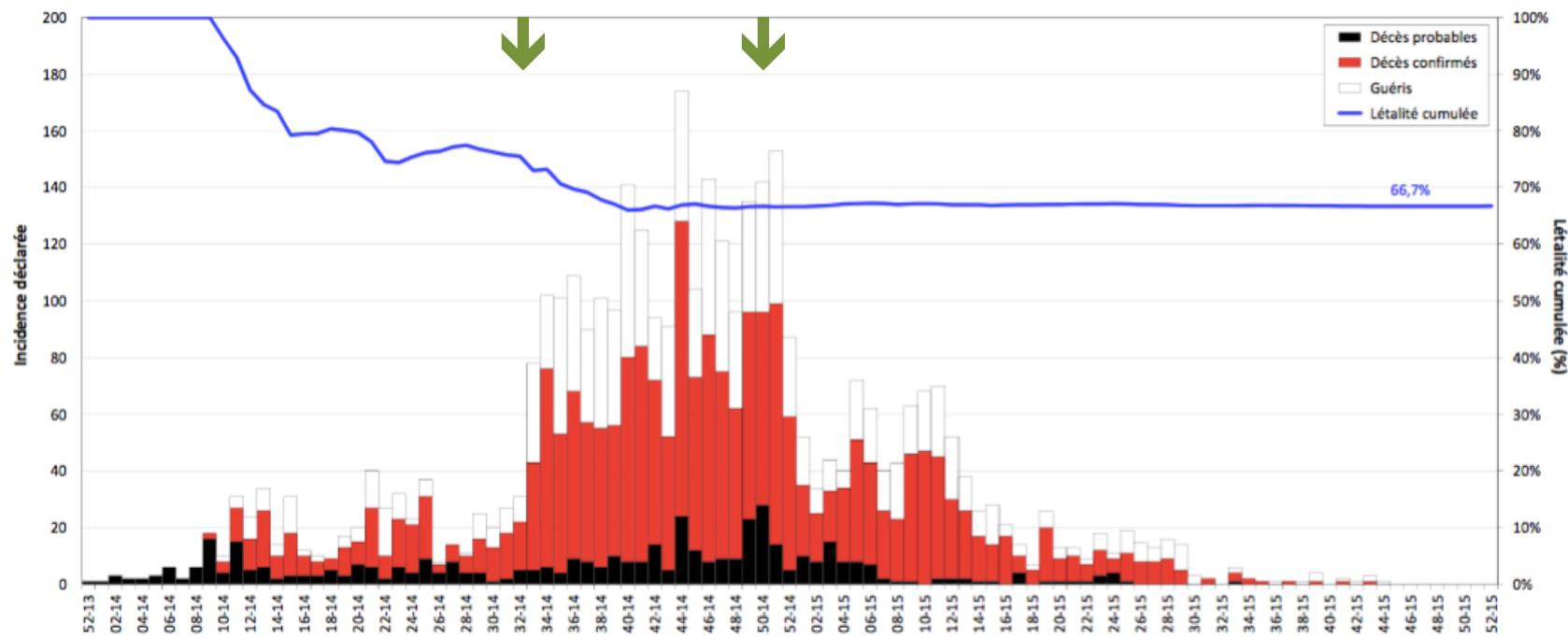


Contexte géopolitique et scientifique

- **Géopolitique**
 - Retard de l'OMS et de la communauté internationale à la réaction Ebola
 - Gravité épidémie : printemps 2014
 - Réunion recherche intervention : août 2014
 - 3 pays touchés : Guinée, Libéria, Sierra Leone
 - 3 pays acteurs : UK, France, USA
- **Scientifique**
 - Aucun médicament autorisé mais en développement
 - Anti-viraux
 - Immuno-modulateurs
 - Vaccins

Contexte sanitaire

Figure 1 : Évolution des cas, des décès et de la létalité cumulée par semaine de début des signes cliniques de la MVE en Guinée de la semaine 52-2013 à la semaine 52-2015 (Coordination nationale).



Organisation de la recherche Ebola

- Mise en place de la Task Force française en Sept
 - Premier Ministre
 - Quatre piliers : sécurité, santé, diplomatie, recherche
- Pilier recherche : Pdt Aviesan
- Crédits spécifiques et souples
- Mobilisation de la communauté scientifique
- Conseil Scientifique Ebola
 - Pr Yazdan Yazdanpanah, Pdt

Organisation de la recherche Ebola

- Etudes cliniques
 - PRC Inserm promoteur
 - Soumission éthique Guinée et CEEI
 - Ministère de la Santé guinéen
 - Implication autorités et chercheurs guinéens

Chimiothérapie anti-virale

ESSAI JIKI

L'essai JIKI

- Essai de phase II : tolérance et effet sur la mortalité du Favipiravir (Toyama, Japon)
- Doses élevées (modélisation) ; trt 10 jrs
- Essai ouvert, non comparatif
- Calendrier : 17 déc 2014 – 30 Mai 2015
- Partenariat unique avec les ONG : MSF, Alima
- Implication d'équipes anthropologiques



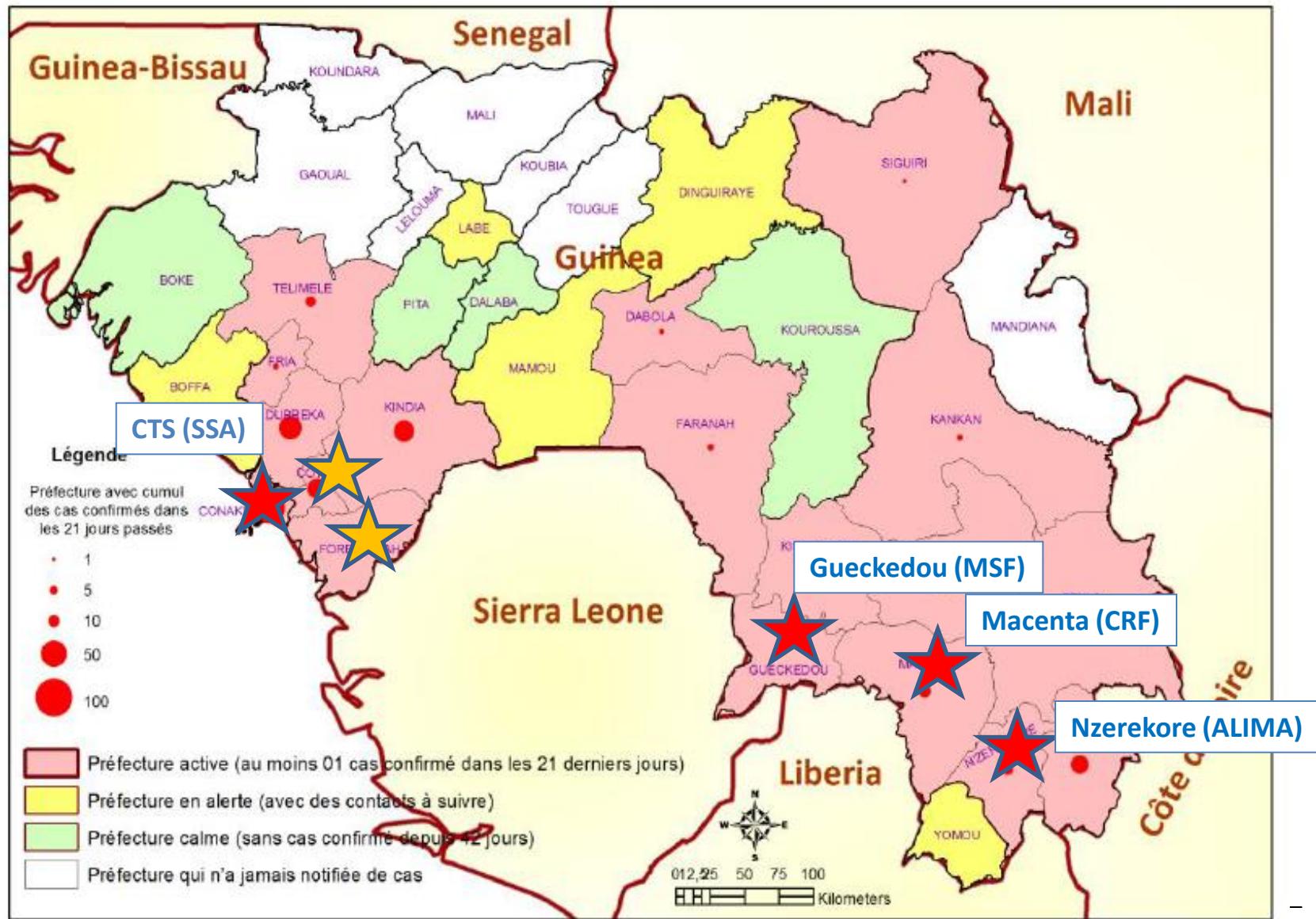
Les défis et l'environnement éthique

- Crise sanitaire et urgence (incidence élevée)
- Mortalité élevée (65 %)
- 4 CE
- Patients malades et isolés dans CTE
- Investigateurs en combinaison étanche
- Peu de moyens d'investigation
- Exposition des équipes investigatrices
- Populations peu confiantes
- Niveau élevé d'illettrisme

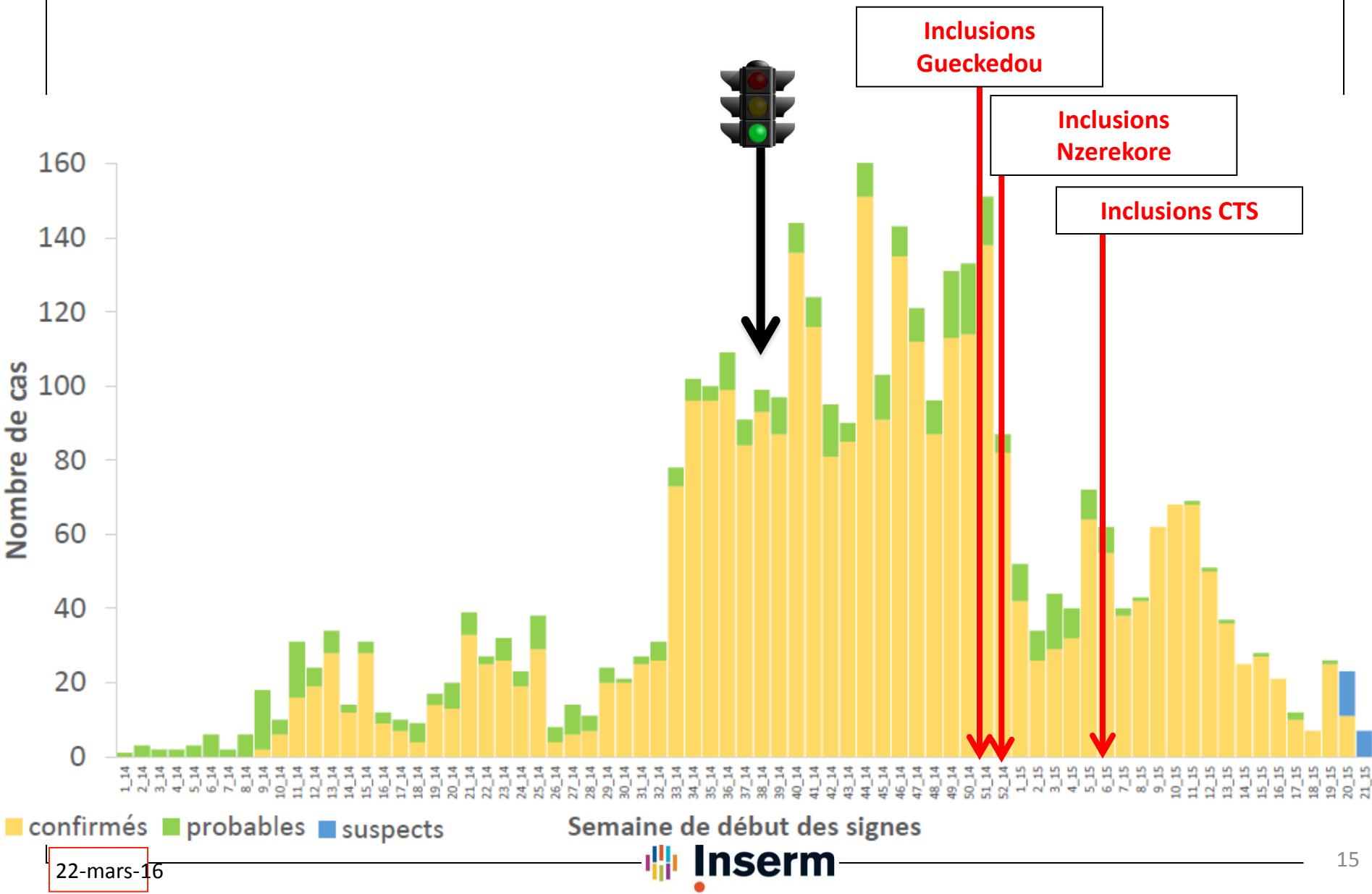
Les acteurs



Les sites en Guinée



Nombre de cas d'Ebola par semaine en Guinée



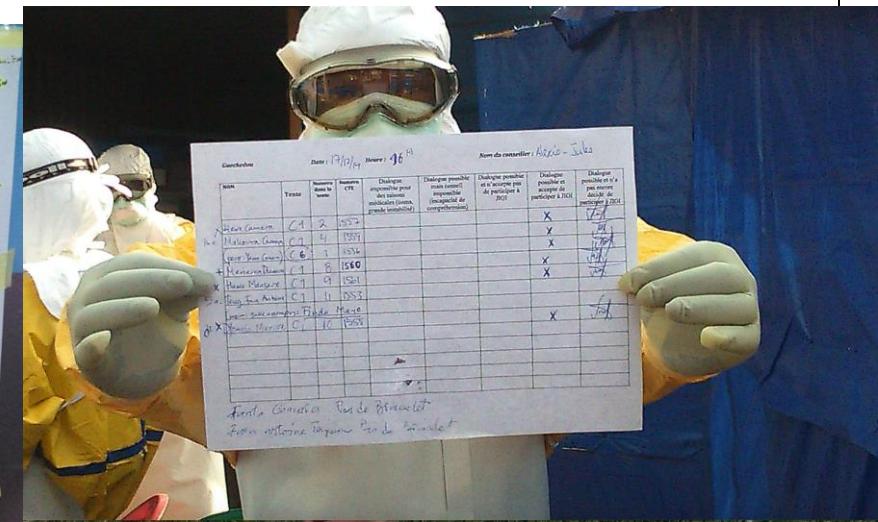
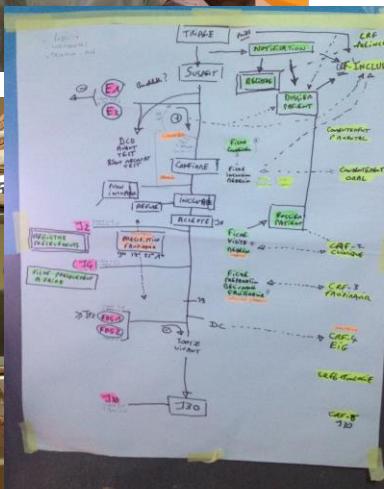


Formation des communautés et des équipes

Travail de labo



Conduite de l'essai



Messages

106 adultes, 20 enfants

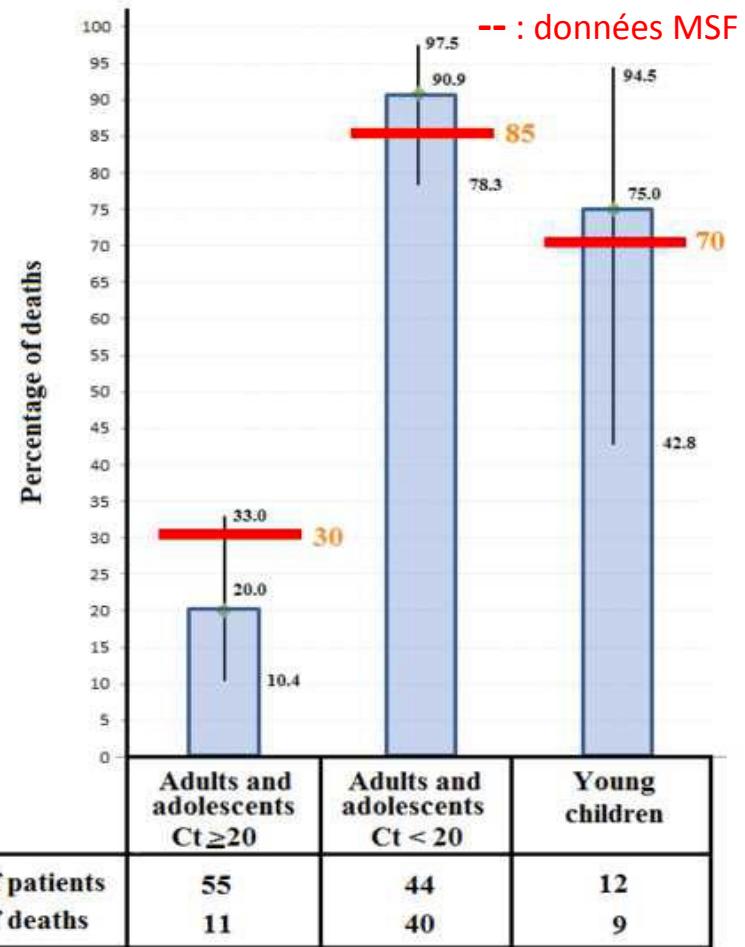
Durée des symptômes : 5 jours

Insuffisance rénale sévère: 55%

Perturbations hépatiques et musculaires sévères : 51 %

Charge virale très élevée (CT < 20) : 52 %

Traitements bien accepté par les malades
Sans signe de toxicité (rénale)

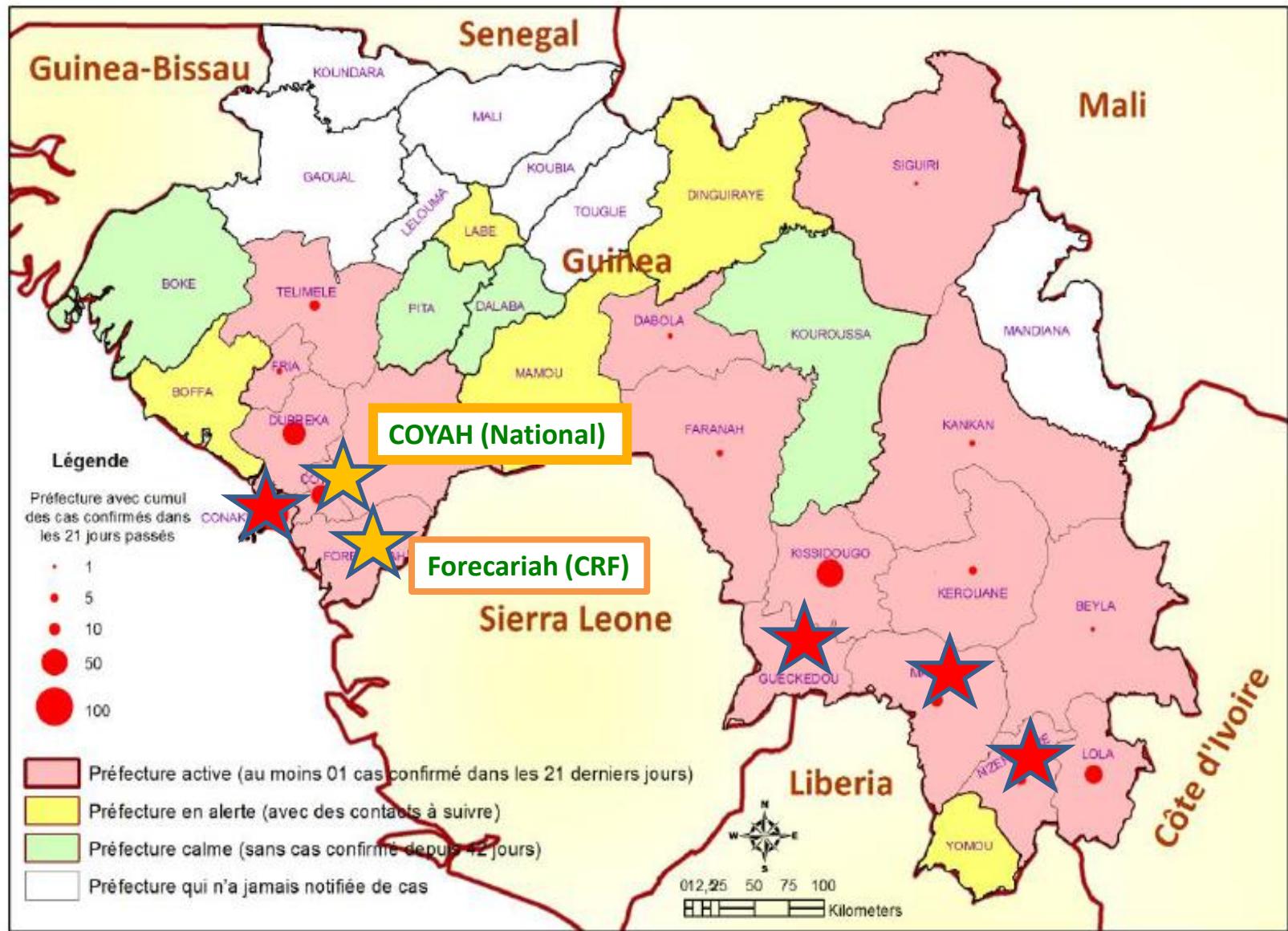


PRESCRIPTION ENCADREE FAVIPIRAVIR

Le programme

- Translation immédiate de résultats de recherche à la pratique de soins et Santé Publique
 - Mise à disposition FVP aux autorités guinéennes
 - Dans les CTE guinéens
- Encadrement par Inserm et soutenu par un protocole
 - Modalités similaires à celles de l'essai JIKI

Les sites en Guinée



Les défis et l'environnement éthique

- Assurer la sécurité des patients et la qualité du traitement malgré un élargissement de la prescription
- CTE état guinéen et CRF
- Incidence plus faible
- Utilisation des données
100 patients (avril – juillet 2015)

Immuno-intervention passive

JIKIMAPP

L'essai

- ZMapp
 - 3 AC monoclonaux humanisés (Mapp Biopharmaceutical)
- Essai de phase II adaptatif
 - Tolérance et efficacité sur la mortalité
 - Randomisation : traitement std vs traitement std + ZMapp
 - En Guinée : Trt std inclut Favipiravir
- Co-promotion Inserm/NIH
 - NIH : US, Sierra Leone, Liberia – Inserm : Guinée
 - Ouvert en Guinée < 2 mois (4 sem terrain)
 - Première inclusion le 6 Juillet à Forecariah
 - Clôture 15 Janvier 2016 : 72 patients dont 12 en Guinée

Les défis et l'environnement éthique Enjeux organisationnels et éthiques

- Randomisation
- Sécurité Perfusion
 - Perfusion minutée répétée (8h / 3h) X 3 jours
 - Conservation – 60°
- Incidence plus faible

Immuno-modulation

PREVAC

PARTNERSHIP FOR RESEARCH ON EBOLA VACCINATION

L'essai

- Essai de phase II - vaccination
 - Tolérance et immunogénicité (précocité, durabilité, intensité, humorale et cellulaire)
 - Randomisation : 2 vaccins ; 3 bras ; aveugle
- Population générale
 - Adultes et enfants >1 an
 - 3 000 pers.
 - Suivi 1 an

Conditions

- Consortium
 - Académiques : Inserm, NIH, London School of Hygiene and Tropical Medicine
 - Pays : Liberia, Sierra Leone, Guinée
 - Laboratoires : Merck, J&J
- Guinée
 - Inserm promoteur
 - Alima opérateur

Les défis et l'environnement éthique

- Population générale, en dehors de l'épidémie
 - Différenciation traitement / vaccination
- Implication, participation des communautés
 - Longue phase de préparation, mobilisation
 - Travail des anthropologues en amont

Cohorte

(Re)Vivre après Ebola

Accompagnement et suivi des patients déclarés guéris
d'une infection par le virus Ebola en Guinée

POSTEBOGUI



Institut de recherche
pour le développement



Cohorte

- **Objectifs**

Etudier les conséquences cliniques, immuno-virologiques et psycho-sociales de la maladie sur une durée de 12 mois après une infection à virus Ebola déclarée guérie

- **Consortium**

- Inserm, IRD
 - 4 sites : CHU Donka (Sce Maladies Infectieuses), Hôpitaux Macenta, NZerekore, Forecariah
 - 2 laboratoires guinéens

Etat d'avancement

- Inclusions
 - ≥ 500 patients
- Des séquelles observées
 - ORL, Ophtalmologiques (uvéite)
 - insuffisance rénale,
 - séquelles psychologiques et sociales.
- Persistance virus
- Des projets ancillaires

Les enjeux

- Combinaison soins / recherche :
 - prise en charge médicale, psychologique
 - Fonds d'aide sociale
- Prise en charge médicale des pathologies observées (infectiosité)
- Implication des équipes guinéennes
- Renforcement des capacités

En conclusion ?

- Expérience pionnière ou unique
 - Investigateurs : créativité, courage
 - Institutions : Adaptabilité, réactivité
- Partenariats singuliers
 - SHS "en temps réel" (anthropologues)
 - ONG : complémentarité

Remerciements

- CEEI
 - Présidente, Christine Dosquet
 - Membres
- Equipe Ebola PRC
 - Christelle Delmas
 - Cécile Etienne
 - Marylène Gaignet