



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

Instituts  
thématiques



**Inserm**

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

Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



# Contexte sanitaire

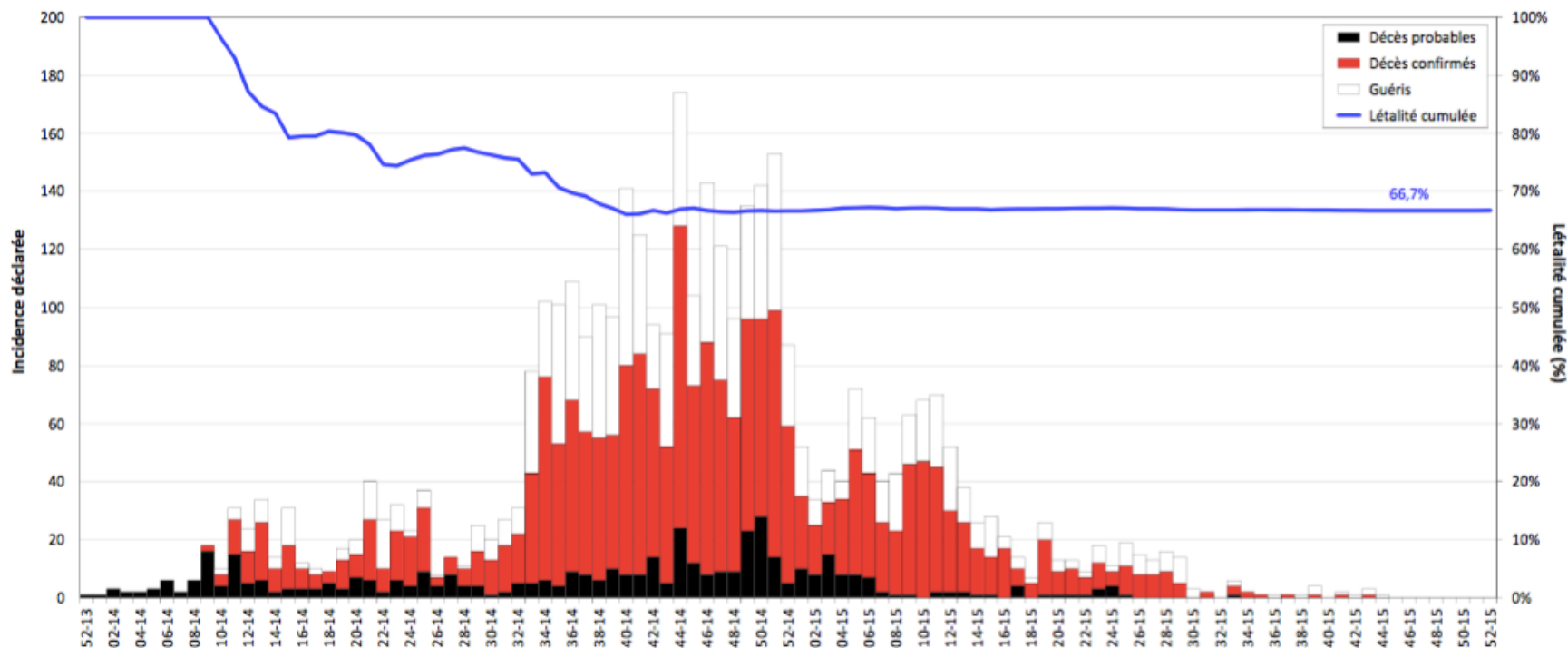
« La Guinée a été déclarée libre d'Ébola par l'OMS le 29 décembre 2015 »

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).



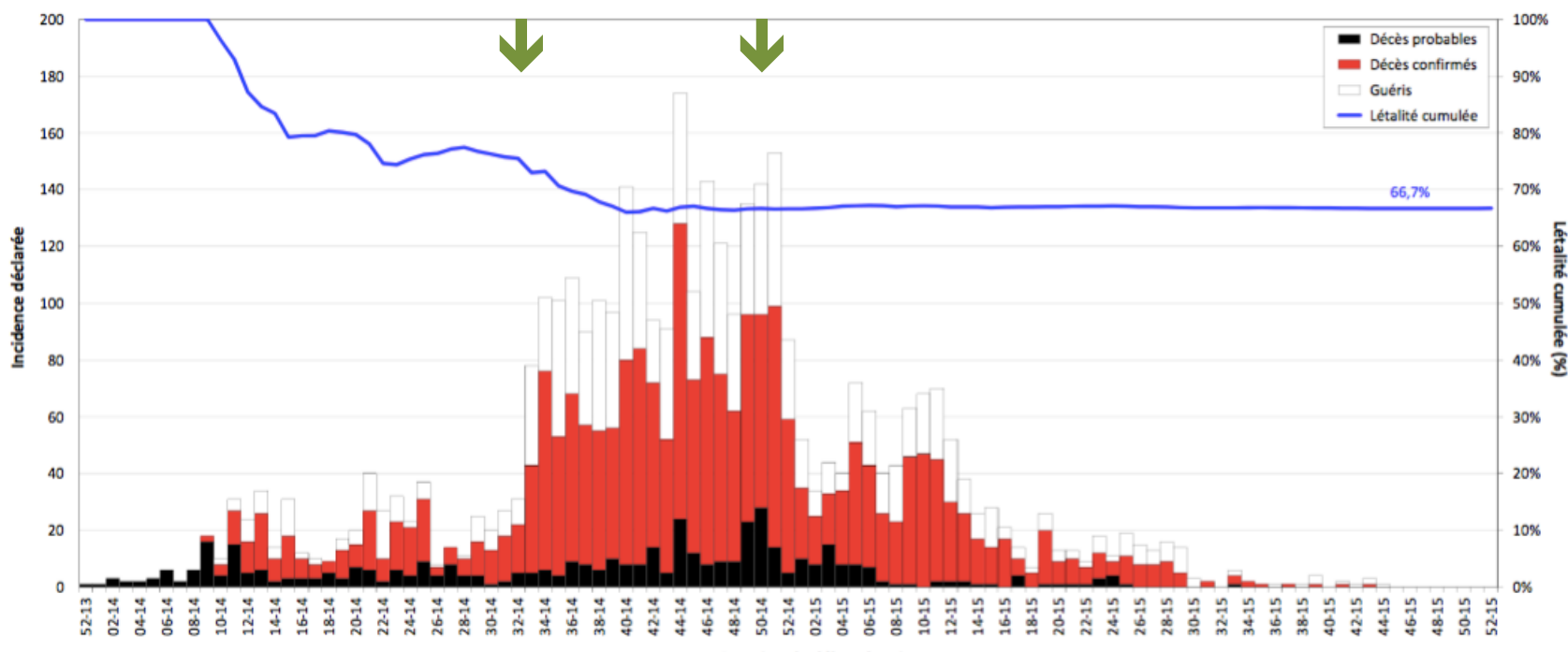
# Contexte géopolitique et scientifique

- 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



The drug favipiravir will be tested in clinical trials against Ebola next month.

# 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



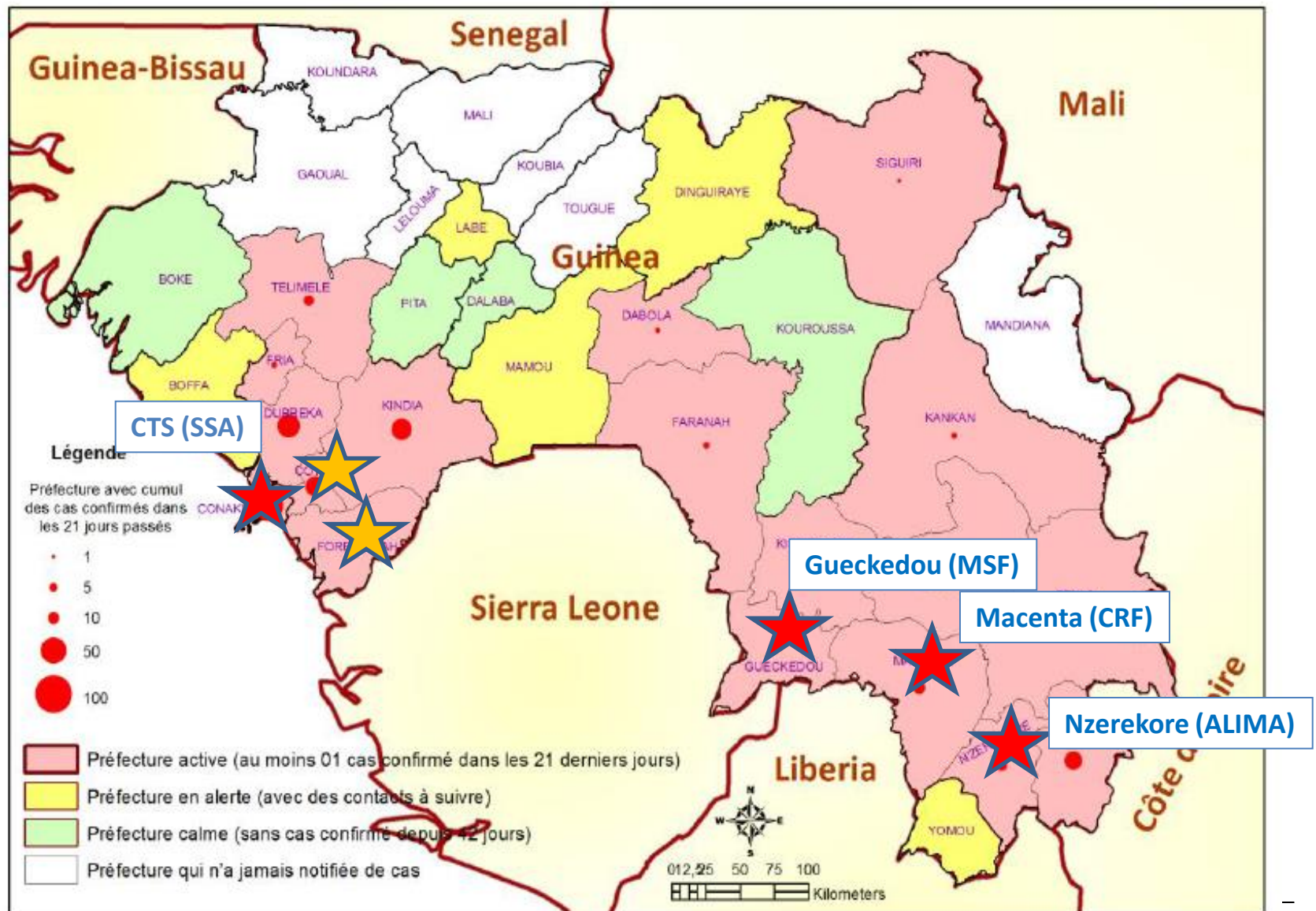
# Les acteurs



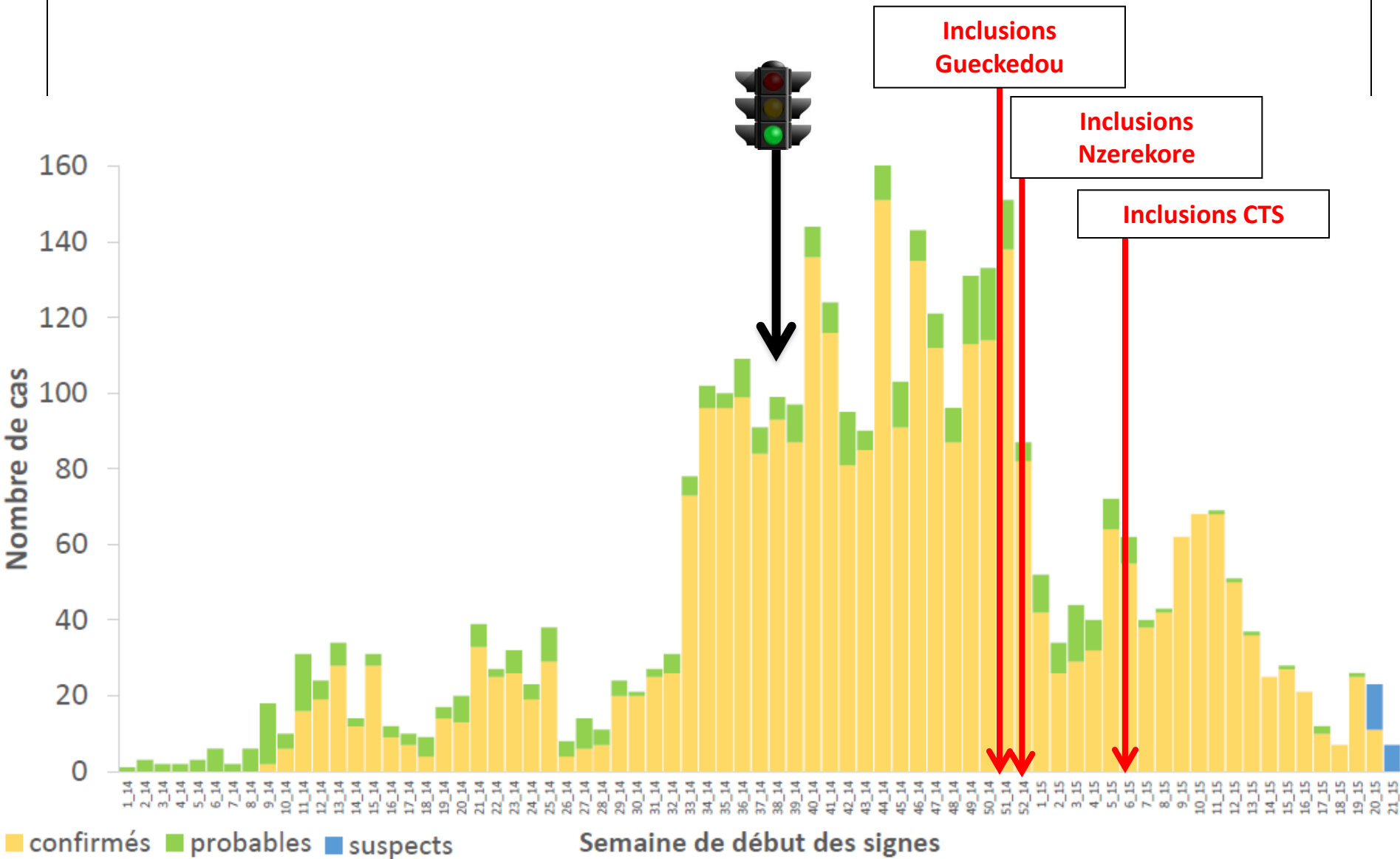
22-mars-16



# Les sites en Guinée

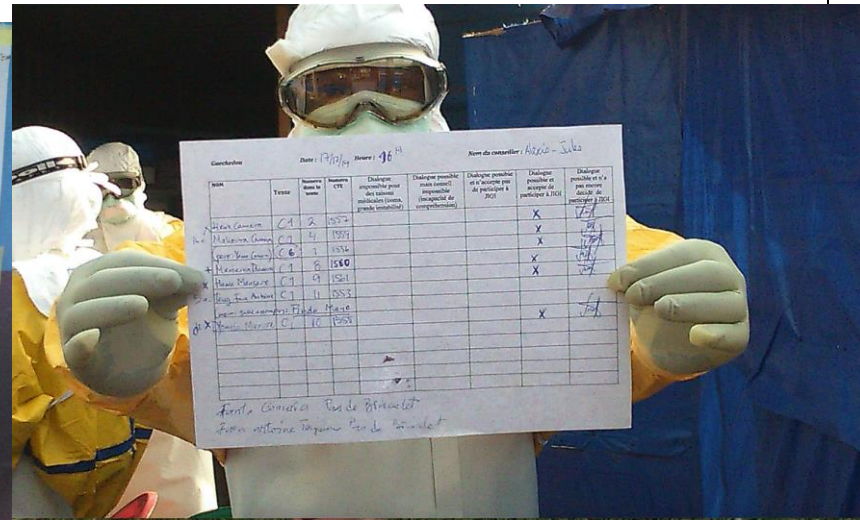
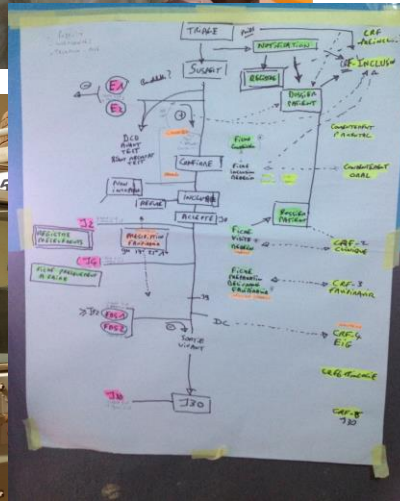


# Nombre de cas d'Ebola par semaine en Guinée



22-mars-16



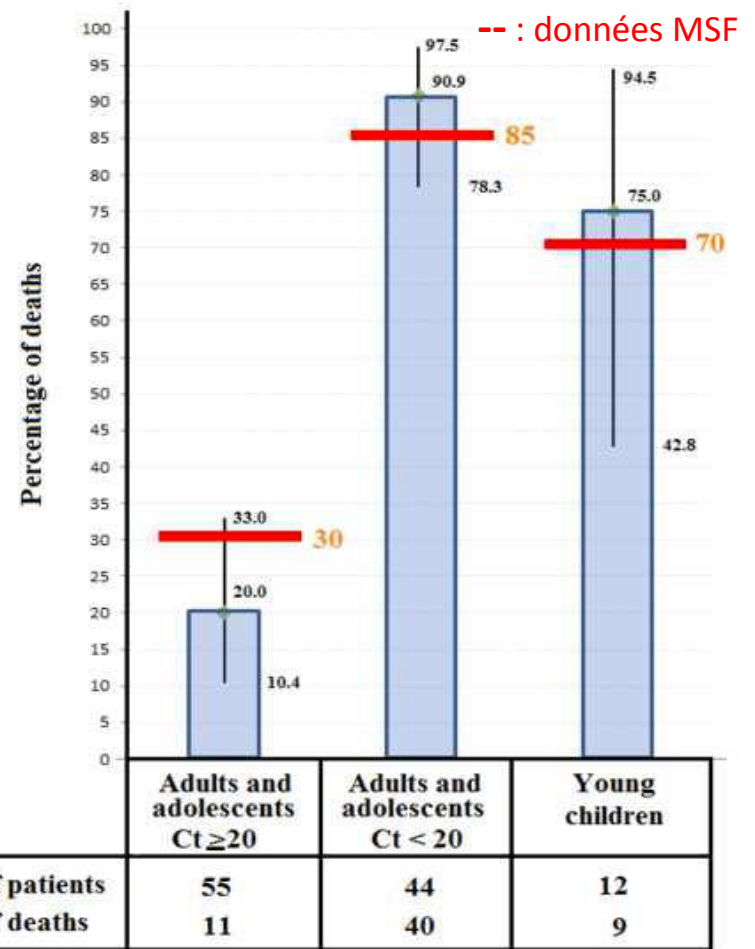




# Messages

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 %

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



# **PRESRCIPTION 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

**JKIMAPP**

# 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
  - $\geq 500$  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 Gagnet