

TRAITEMENT DE LA MVE ; EXPÉRIENCES DE LA RDC

PRÉSENTÉ PAR :JEAN-LUC BIAMPATA



PLAN



1. INTRODUCTION
2. HISTORIQUE
3. Les objectifs de l'étude
4. La conception de l'étude
5. La Pharmacologie clinique
6. Les résultats de l'études
7. Les difficultés rencontrées

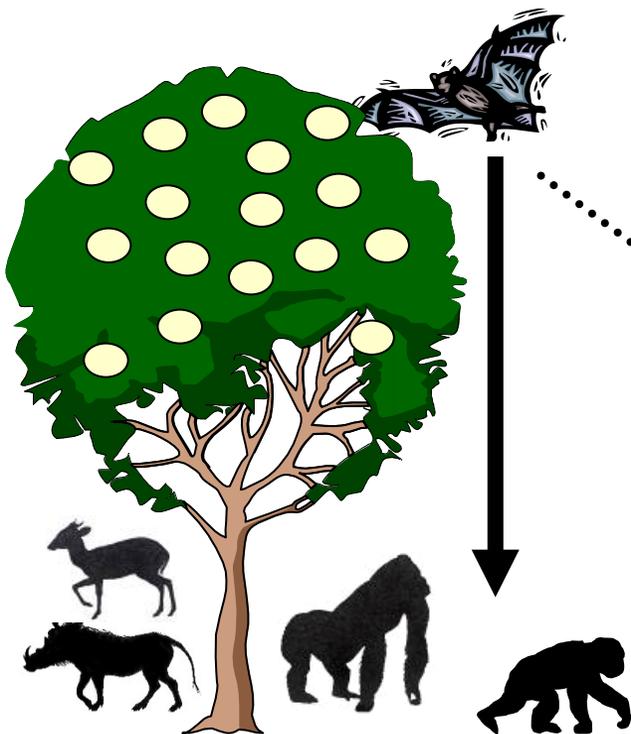
LA MALADIE À VIRUS EBOLA (MVE)

- La MVE, est la maladie provoquée par le virus Ebola, qui touche les primates et d'autres animaux tels que le porc.
- Il s'agit d'une fièvre hémorragique virale aiguë accompagnée d'une atteinte sévère de l'hémostase et du système immunitaire conduisant à une grave immunodépression.
- Le virus se transmet à l'homme à partir des animaux sauvages et se propage ensuite dans les populations par transmission interhumaine.
- Le taux de létalité moyen est d'environ 50%. Les soins de soutien précoces axés sur la réhydratation et le traitement symptomatique améliorent les taux de survie.



TRANSMISSION DU VIRUS EBOLA

1. Réservoir du virus:? chauves-souris frugivores



2. Epizooties chez les animaux

- Les chauves-souris infectées entrent en contact direct ou indirect avec d'autres animaux et transmettent le virus.
- De larges épizooties peuvent alors se développer chez les primates ou autres mammifères (antilopes de forêt).

3. Infection primaire chez l'homme

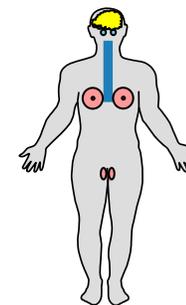
- Les patients sont infectés par:
- La manipulation d'animaux infectés, malades ou morts, trouvés dans la forêt (plus fréquent);
 - Ou par contact direct avec des chauves-souris infectées (rare).

4. Infection humaine secondaire

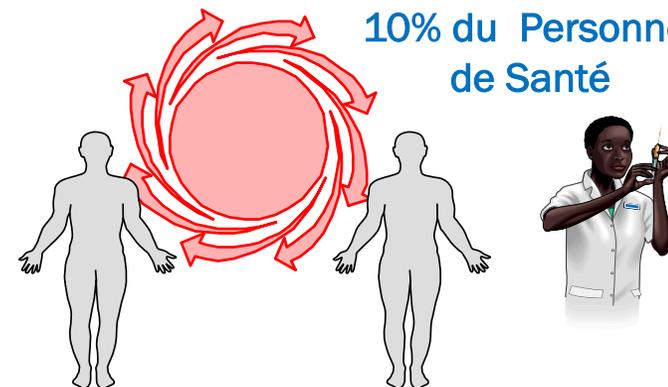
- La transmission secondaire interhumaine peut survenir par contact direct avec le sang, les sécrétions, les organes ou autres fluides corporels de personnes infectées.
- Le risque est plus élevé lors de la prise en charge d'un patient ou lors de la manipulation de corps de patients décédés.

5. Persistance du virus

La persistance du virus Ebola dans les liquides biologiques des survivants représente un risque de transmission par voie sexuelle.



10% du Personnel de Santé



HISTORIQUE



2018

Aug 1st , 2018

Déclaration de l'épidémie au Nord Kivu et à l'Ituri

Aug 6th , 2018



Le sequencage fait à INRB confirme le virus Ebolavirus Zaire

Aug 7th , 2018



CE approuve le protocole du vaccin rVSV-EBOV et celui du mab114

Arrivée de cliniciens INRB au NK

Aug 8th , 2018



Début de la vaccination à Mangina

Aug 10th , 2018

Début du traitement MEURI par INRB

OCT 25 , 2018

Formation de formateurs à Kin sur les Protocoles RCT et GCP

NOV 10 , 2018

Formation de Prestataires à BENI au CTE ALIMA sur les Protocoles RCT et GCP

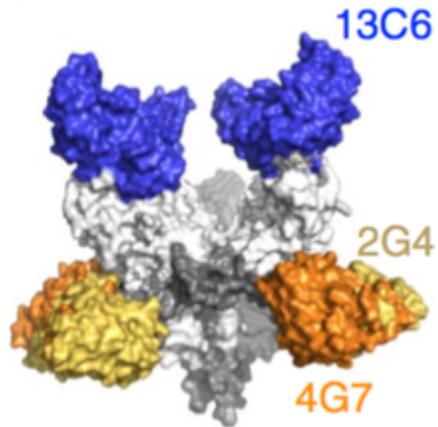
NOV 20, 2018

Début du RCT à BENI au CTE ALIMA

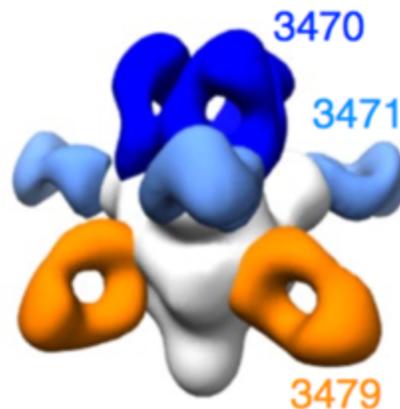
PRODUITS EXPERIMENTAUX UTILISÉS DANS LE RCT



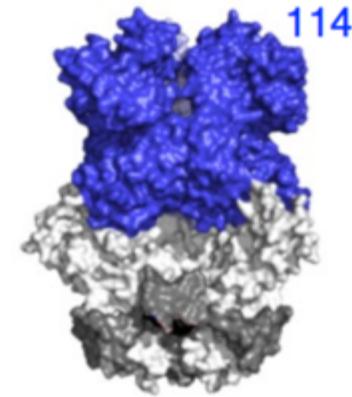
ZMAPP



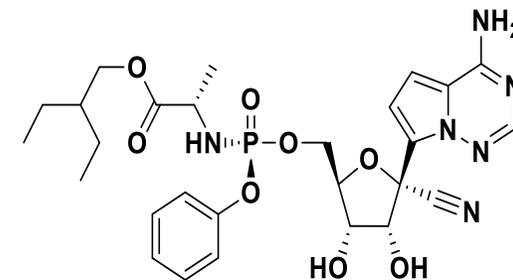
REGN-3B



Mab-114



Remdesivir



Category	Cocktail d'anticorps monoclonaux chimériques humains-murins	combination of three human monoclonal antibodies	Unique Anticorps monoclonal humain	Nucleotide prodrug
Especies	Zaire Ebolavirus	Zaire Ebolavirus	Zaire Ebolavirus	antiviral a large spectre
Treatment	3 Doses – Day 0, 4, 7	Single Dose	Single Dose	10-14 Day course



**ÉTUDE MULTICENTRIQUE,
MULTI-ÉPIDÉMIQUE,
RANDOMISÉE ET
CONTRÔLÉE PORTANT SUR
L'INNOCUITÉ ET
L'EFFICACITÉ DES
TRAITEMENTS
EXPÉRIMENTAUX DES
PATIENTS ATTEINTS DE LA
MALADIE À VIRUS ÉBOLA.**



SITES DE L'ÉTUDE



- L'étude a été menée sur 4 sites :
 - BENI /ALIMA : ouvert le 20/11/2018
 - BUTEMBO / MSF MOH ,OMS : 8/02/2019 -04/2019
 - KATWA/MSF,MOH,OMS,ALIMA :16/02/2019 -06/2019
 - MANGINA /IMC :28/06/2019

OBJECTIFS (1)

Objectif principal

- **Comparer la mortalité au J28** chez les patients atteints de la maladie à virus Ebola recevant différents traitements expérimentaux par rapport au groupe contrôle

Objectifs secondaires

- ❖ Si la mise en commun des groupes monoclonaux est justifiée sur la base de l'analyse d'hétérogénéité, comparez l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité des produits à base d'anticorps en tant que classe avec un produit antiviral à action directe dans le traitement du virus Ebola.



OBJECTIFS SECONDAIRES (SUITE)



- **Dans la mesure du possible**, évaluer la présence **d'ARN du virus Ebola** dans le sperme des survivants de sexe masculin à la sortie du CTE ou au **jour 28** (selon la première éventualité) et au **jour 58**.
- Évaluer la **relation entre l'évolution de la charge virale dans le temps et la survie**.

■ .



Éléments clés



- Randomisation 1.1.1.1
- N = 500
- Population : patients avec infection aiguë confirmée par PCR positif (de moins de 3 jours) au virus Ebola quelle que soit la durée de leurs symptômes & nouveau-nés âgés de ≤ 7 jours nés d'une mère infectée par le virus Ebola.
- La fin de l'étude: J58



CONCEPTION RDC: EBOLA TREATMENT

TRIAL V 3.0



Patients EVD

+ EBOV RT-PCR
< 3 jours

Consentement

Contraception

Aucune autre
**étude durant les
28 jours de suivi**

**Acceptant d'être
randomisé**

**Nouveau-nés
âgés de < 7 jours
nés de mères
infectées***

*PCR positive non requise pour
les nouveau-nés répondant à
cette définition

1:1:1:1

Stratification

-CT_≤22 vs
CT_>22

-ETU

Jour 1

ZMapp

Jours 1, 4, 8

Remdesivir

Une fois par jour 10-
14d

mAb114

Jour 1

REGN-EV3

Jour 1

Jour 28

Principal point
de terminaison
jour 28 mortalité

Jour 58

Collecte de sperme
(décharge ETU ou jour
28 (selon la première
éventualité) & Day 58)

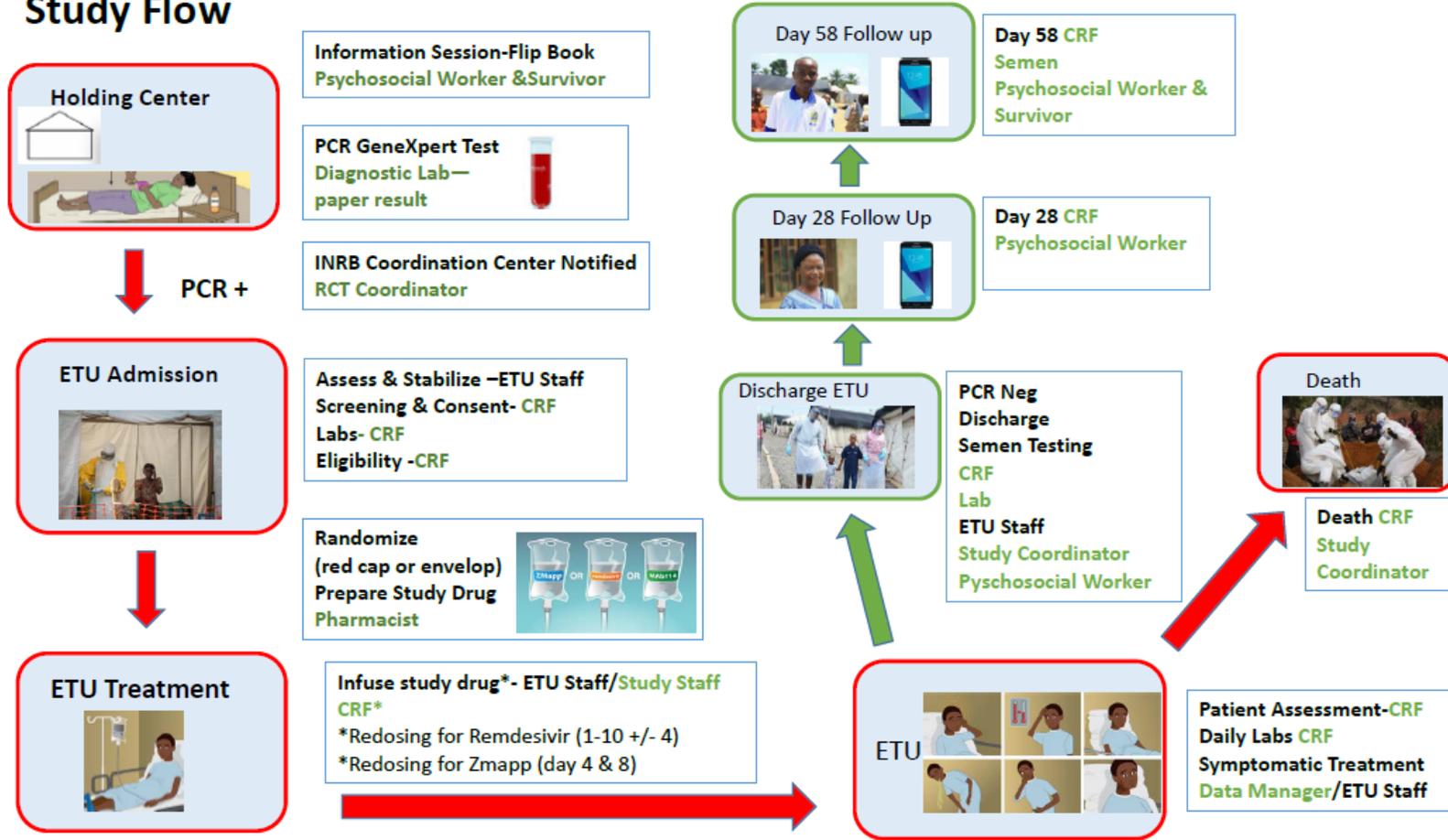
Données recueillies quotidiennement au CTE

- Les symptômes actuels, tout nouveau ou aggravation (S) AEs par rapport à la base ou le dernier état antérieur, en se concentrant sur: les symptômes ciblés, dysfonctionnement d'organe, l'échec, ou la toxicité éventuelle des médicaments
- Signes vitaux et soins standards reçus
- Laboratoire: créatinine, K⁺, Na⁺, AST/ALT, virus Ebola RT-PCR avec CT

COMMENT SE FAISAIT LE CIRCUIT DE L'ÉTUDE VO3



Study Flow



EXIGENCES AVANT L'ADMINISTRATION DU PI



- Confirmé si le patient est positif par une PCR de moins de 3 jours obtenue après analyse de l'échantillon au Genexpert .
- Isoler le patient dans la zone rouge du CTE
- Stabiliser le patient sur le plan hémodynamique
- S'assurer de l'administration de soins standard optimal ;
- Obtenir l'aval du patient moyennant la signature d'un consentement éclairé. (le médecin et le psychologue vont au chevet du patient pour lui expliquer les avantages et les inconvénients de la prise ou non du PI)

GESTION DES PATIENTS AVANT L'ADMINISTRATION DU PI (1/6)



- a) Evaluation quotidienne de l'état de conscience moyennant l'échelle de GLASGOW.
- b) Signes Vitaux .

Les signes vitaux en dehors de la perfusion du PI, sont prélevés chaque huit heure par jour. Pour les patients instable, les signes vitaux sont prélevés à tout moment en cas de nécessité.

C) Examen physique

- Prise du poids du patient ;
- Evaluation de l'état général
- Examen locorégional : inspection et palpation

GESTION DES PATIENTS AVANT L'ADMINISTRATION DU PI (2/6)



d) Etat des fluides

- L'évaluation de l'état d'hydratation selon le plan A, B et C ;
- L'état d'hydratation doit être évalué lors de l'admission et lors de chaque visite clinique .
- Surveiller les apports et les pertes de liquides en notant le poids quotidien, le volume total de liquides administrés par voie orale ou IV ainsi que le volume de pertes (urines, vomissement, selles).

GESTION DES PATIENTS AVANT L'ADMINISTRATION DU PI (3/6)



- Les solutés utilisés lors de la préparation du PI dépendent de l'état d'hydratation et de l'âge du patient. Le Regeneron peut être préparé avec le ringer lactate, le sérum physiologique, le glucosé 5%. Pour le Mab114, on a utilisé uniquement le sérum physiologique sur terrain ; mais il faut noter que par la suite, la FDA a validé son administration le NaCl et le lactate Ringer (RL est recommandé chez les enfants) .

GESTION DES PATIENTS AVANT L'ADMINISTRATION DU PI (4/6)



e) Suivi en laboratoire

- L'identifiant du participant est à enregistrer sur tous les résultats de laboratoire ;
- L'analyse des échantillons pour la PCR est faite avec le Genexpert ou autres Test validé par le pays .
- La biochimie n'est pas obligatoire avant l'administration du PI. Elle est faite de manière systématique pour le suivi du patient après l'administration du PI jusqu'à la décharge du patient.

GESTION DES PATIENTS AVANT L'ADMINISTRATION DU PI (5/6)



- e) Suivi en laboratoire (suite)

L'hématologie, test de coagulation, analyse d'urine, échographie et autres bilans sont faits de manière facultative ou optionnelle selon l'appréciation du clinicien.

Gestion des patients avant l'administration du PI (6/6)



f) Enregistrer et réagir aux changements des paramètres cliniques

- corriger toutes les perturbations biologiques observées chez les patients (en suivant le protocole de prise en charge de l’OMS).
- Faire une surveillance rapprochée par relais d’équipe (réanimateur, cliniciens et médecins internistes, pédiatre) ;
- Traiter les complications et coïnfections associées de manière systématique en suivant le protocole de la prise en charge de l’OMS « soins de supports optimisés pour la maladie à virus Ebola »

ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS

(1/5)



a) Brève description de la procédure administrative

- S'assurer que le patient est stable ;
- Vérifier la conformité de l'identifiant du patient sur la perfusion, le PI, la dose à administrer et le débit calculé du PI .
- S'assurer de la présence d'un bon abord veineux (si patient pas très stable, prévoir deux abords veineux au départ) ;
- Noter la date et l'heure du début et de la fin de l'administration du PI
- Prélever les signes vitaux avant, pendant et après la perfusion ;
- Administrer toute la quantité du PI préparé ;
- Noter le volume total administré du PI ;
- Rincer la trousse .

ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS

(2/5)



- NB : Si le patient n'a pas reçu la totalité de la dose pour de raison d'instabilité clinique ou de suite d'un évènement indésirable grave, il est recommandé de reconstituer et de lui administrer la quantité de produit restante dans les 24 heures qui suivent.
- La durée de la perfusion de Mab114 est de 30 à 60 minutes et celle de regeneration est de 2 heures pour les adultes et **3 heures (pour les nourrissons et enfants de 1Kg à 15 Kg).**

ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS

(3/5)



- Si conservé à la température ambiante, le produit préparé ne plus utilisable 4 heures après sa préparation pour le MAB114 et 8 heures pour le regeneron préparé avec le NaCl et 4 heures dans les autres solutés . Dans ce cas, il faudra préparer de nouveau le PI pour l'administrer au patient.

Administration de médicaments (4/5)



b) Surveillance du patient pendant la perfusion

- Lors de l'administration du PI, les signes vitaux se prélèvent comme suite :
- Au départ 15 minutes avant le début de la perfusion ;
- Au début de la perfusion ;
- Puis chaque 15 minutes jusqu'à la fin de la perfusion ;
- A 30 minutes et à 1 heure après la perfusion ;
- Les réactions à la perfusion sont enregistrées dans le CRF relatifs à la perfusion du PI ;
- Rechercher systématiquement et notifier tous les effets indésirables sur la fiche de perfusion ;

ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS

(5/5)



- b) Surveillance du patient pendant la perfusion (suite)
- Noter sur la fiche de perfusion tous les gestes posés et médicaments administrés pour la prise en charge de ces effets indésirables ;
- L'arrêt ou le ralentissement du débit de perfusion du PI dépend de la sévérité des effets indésirables.
- Si une réaction à la perfusion répond aux critères d'un évènement indésirable grave, enregistrer également l'évènement sur un CRF de notification d'un EIG et le rapporter dans les 48 heures à l'équipe de pharmacovigilance.

SUIVI DU PATIENT APRÈS L'ADMINISTRATION (1/3)



a) Suivi à court terme

- Réévaluation clinique du patient immédiatement après la perfusion ;
- Prise des signes vitaux 30 minutes et 1 heure après la perfusion ;
- Administration de soins standards prescrits

SUIVI DU PATIENT APRÈS L'ADMINISTRATION (2/3)



b) Suivi à moyen terme

- Evaluation clinique quotidienne du patient 24 heures après la perfusion du PI jusqu'à la décharge ;
- Evaluation paraclinique quotidienne : PCR et biochimie, une fois tous les jours jusqu'à la décharge ;
- 24 heures après l'administration du PI, prendre les paramètres vitaux chaque 8 heures par jour jusqu'à la décharge ;
- Administrer le traitement standard prescrit jusqu'à la décharge

SUIVI DU PATIENT APRÈS L'ADMINISTRATION

(3/3)



C) Suivi à long terme

- Surveillance clinique et paraclinique (biochimie, PCR et autres bilans selon les plaintes du patient) au Jour 21 ou suivant le rendez-vous ;
- PCR du sperme chez tous les guéris masculins adultes
- faire le suivi des femmes enceintes guéries jusqu'à l'issue de leurs grossesses. Ces informations sont notifiées dans le CRF de **notification de la grossesse** au départ puis dans le CRF "**suivi de grossesse**" et le CRF de "**résultat de la grossesse**". Toutes ces informations sont rapportées dans les 48 heures à l'équipe de pharmacovigilance.

IDENTIFICATION, COLLECTE ET RAPPORT DES RÉACTIONS À LA PERFUSION



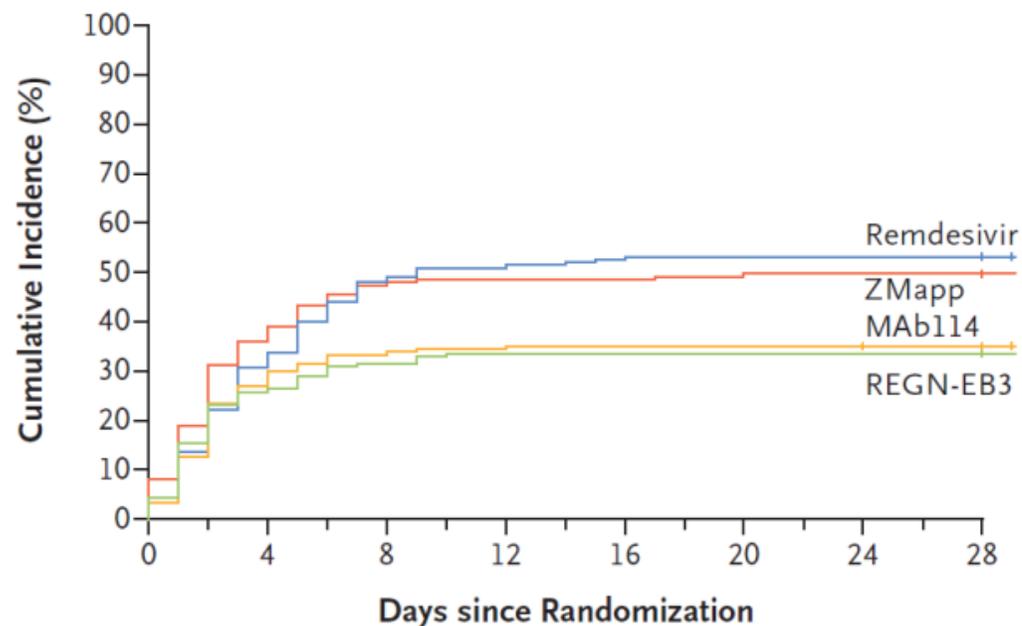
- Les évènements indésirables observés chez le patient pendant et/ou après la perfusion du PI sont identifiés par le clinicien lors de l'administration du PI et/ou par un autre clinicien ayant constaté ces évènements après la perfusion.
- La collecte des évènements indésirables se fait sur le CRF de perfusion ;
- Si l'effet indésirable répond aux critères de gravité d'un EIG, cet évènement sera notifié sur le CRF d'évènement indésirable grave et rapporté dans les 48 heures à l'équipe de pharmacovigilance ;

PALM RCT principaux resultats

Table 2. Comparison of Death at 28 Days According to Treatment Group.

Population	ZMapp	Remdesivir	Difference, Remdesivir vs. ZMapp	MAb114	Difference, MAb114 vs. ZMapp	REGN-EB3	ZMapp Subgroup	Difference, REGN-EB3 vs. ZMapp Subgroup
	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>no. of deaths/ total no. (%)</i>	<i>percentage points (95% CI)</i>
Overall	84/169 (49.7)	93/175 (53.1)	3.4 (-7.2 to 14.0)	61/174 (35.1)	-14.6 (-25.2 to -1.7)*	52/155 (33.5)	79/154 (51.3)	-17.8 (-28.9 to -2.9)*
Patients with high viral load†	60/71 (84.5)	64/75 (85.3)	0.8 (-15.3 to 17.2)	51/73 (69.9)	-14.6 (-33.0 to -0.5)	42/66 (63.6)	56/65 (86.2)	-22.5 (-41.8 to -5.1)
Patients with low viral load†	24/98 (24.5)	29/100 (29.0)	4.5 (-9.1 to 19.1)	10/101 (9.9)	-14.6 (-32.4 to -2.6)	10/89 (11.2)	23/89 (25.8)	-14.6 (-32.6 to -2.3)

Incidence of Death, Overall



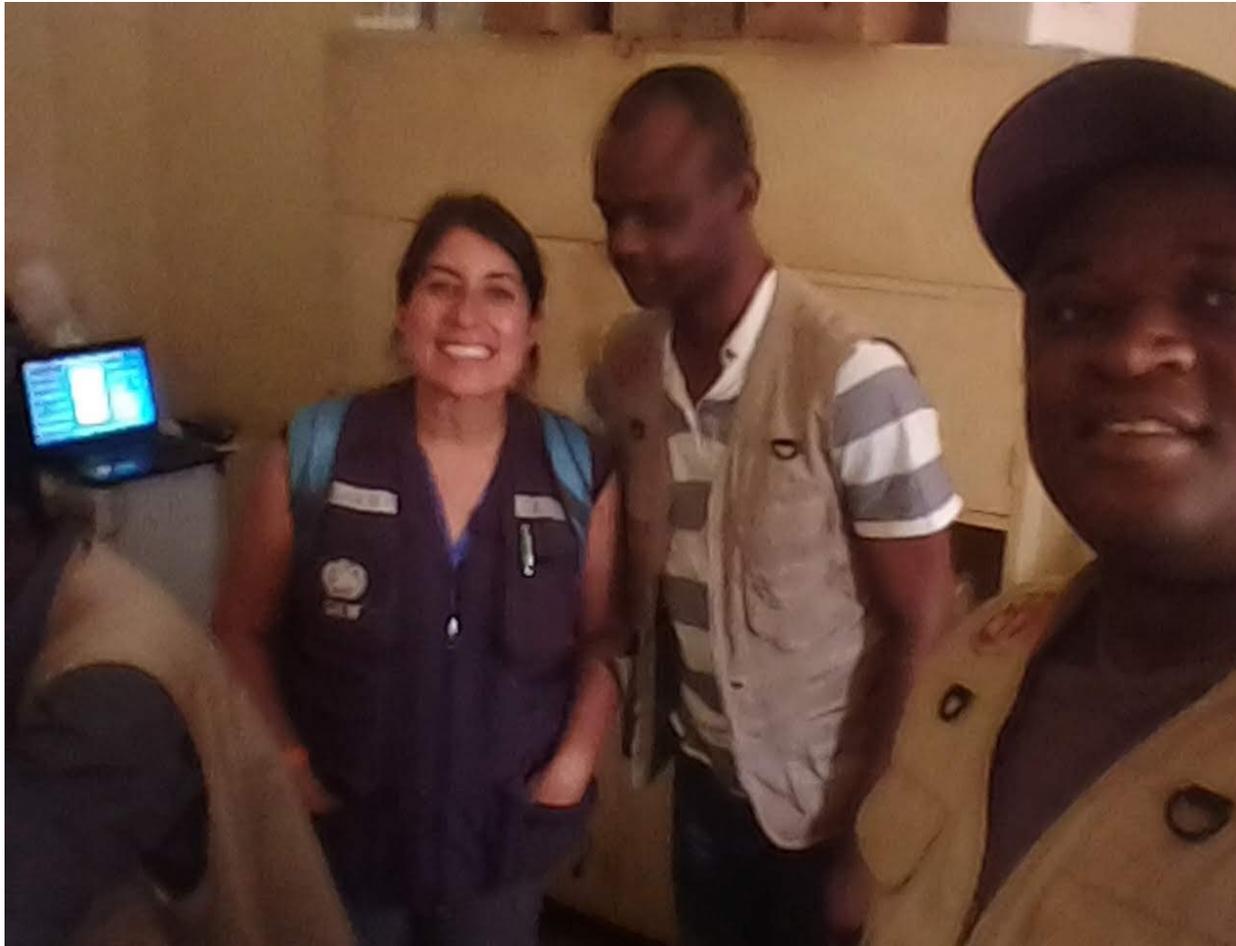
DIFFICULTÉS RENCONTRÉS



1. Résistances de la communauté (premier épidemie à L'EST)
2. Insécurités (Inursions des groupes armés)
3. Attaques des CTE (25 et 27 /02/2019)







MERCI BEAUCOUP!

