



AFRANUM

Modules de formation numérique AFRAVIH

Maladie à Virus Ebola : quelles sont les leçons à tirer des épidémies récentes ?

Dr Marie Jaspard

ALIMA, Inserm 1219 Université de Bordeaux

24 mars 2022

AFRANUM

Point épidémiologique

- Depuis l'épidémie d'Afrique de l'Ouest
 - En RDC

Num d'épidémie	Région(s) touchée(s)	Zone(s) de santé(s) touchée(s)	Date de début	Date de fin	Sous-type de virus	Nombre de cas	Nombre de décès chez les cas	Létalité (%)
9ème	Equateur	Wangata, Bikoro	08-mai-18	24-juil-18	Ebola Zaïre	54	33	61
10ème	NK / Ituri	Béni / Katwa / Mambassa	1 aout 2018	25-juin-20	Ebola Zaïre	3470	2280	66
11ème	Equateur	Mbandaka	01-juin-20	18-nov-20	Ebola Zaïre	130	55	42
12ème	Nord Kivu	Biena, Butembo	07 Fevrier 2021	03-mai-21	Ebola Zaïre	12	6	50
13ème	NK	Béni	08-oct-21	16-déc-21	Ebola Zaïre	11	9	82

- En Guinée
 - 1 épidémie
 - Février-juin 2021
 - 16 cas, 12 décès

Mode de résurgence : nouveau paradigme

Article

Resurgence of Ebola virus in 2021 in Guinea suggests a new paradigm for outbreaks

Nature | Vol 597 | 23 September 2021

Keita et al

Seven years after the declaration of the first epidemic of Ebola virus disease in Guinea, the country faced a new outbreak—between 14 February and 19 June 2021—near the epicentre of the previous epidemic^{1,2}. Here we use next-generation sequencing to generate complete or near-complete genomes of *Zaire ebolavirus* from samples obtained from 12 different patients. These genomes form a well-supported phylogenetic cluster with genomes from the previous outbreak, which indicates that the new outbreak was not the result of a new spillover event from an animal reservoir. The 2021 lineage shows considerably lower divergence than would be expected during sustained human-to-human transmission, which suggests a persistent infection with reduced replication or a period of latency. The resurgence of *Zaire ebolavirus* from humans five years after the end of the previous outbreak of Ebola virus disease reinforces the need for long-term medical and social care for patients who survive the disease, to reduce the risk of re-emergence and to prevent further stigmatization.

Analyse de l' émergence guinéenne

- Cas index présumé : infirmière sans antécédents connus (ni son mari ni ses contacts proches) de MVE
- MAIS, dans sa famille éloignée, 25 personnes ont été infectées en 2014-2016 dont 5 ont survécu
- Hypothèses :
 - Le « cas index présumé » était porteur sain de 2014-2016 et l'épidémie 2021 est liée a une résurgence chez cet individu
 - Le « cas index présumé » n'est pas le « vrai cas index »
 - Le « vrai cas index » était porteur sain et a transmit le virus au cas index présumé
 - Transmission sexuelle ?

Ebola Virus Transmission Caused by Persistently Infected Survivors of the 2014–2016 Outbreak in West Africa

Lorenzo Subissi,¹ Mory Keita,² Samuel Mesfin,² Giovanni Rezza,³ Boubacar Diallo,⁴ Steven Van Gucht,¹ Emmanuel Onuche Musa,⁴ Zabulon Yoti,⁴ Sakoba Keita,⁵ Mamoudou Harouna Djingarey,² Amadou Bailo Diallo,² and Ibrahima Soce Fall⁴

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Ebola RNA Persistence in Semen of Ebola Virus Disease Survivors — Final Report

Ebola Virus Ribonucleic Acid Detection in Semen More Than Two Years After Resolution of Acute Ebola Virus Infection

William A. Fischer,¹ Jerry Brown,⁴ David Alain Wohl,² Amy James Loftis,² Sam Tozay,⁴ Edwina Reeves,⁴ Korto Pewu,⁴ Galapaki Gorvego,⁴ Saturday Quellie,⁵ Coleen K. Cunningham,⁶ Carson Merenbloom,² Sonia Napravnik,² Karine Dube,³ David Adjason,⁷ Erin Jones,⁷ Korlia | Aller à la page 1 | vid Hoover⁷

BRIEF REPORT

Ebola Virus Transmission Initiated by Relapse of Systemic Ebola Virus Disease

Mbala P et al, avril 2021

Case report :

- Patient vacciné (décembre 2018) qui est diagnostiqué Ebola en juin 2019 (symptôme + PCR)
- Traitement reçu : Mab 114 + soins de support le 16 juin 2019
- Sortie d'hospitalisation le 29 juin 2019 : 2 PCR consécutives négatives
- Sperme négatif le 27 août 2019

- 25 novembre 2019 : syndrome grippal puis saignements
- 2 décembre 2019 : admission au CTE avec 3 PCR positives
- 5 décembre 2019 : décès du patient

- 29 cas secondaires de MVE

Ne diffèrent que
par 2 mutations
=> rechute

Essai PALM

- Essai thérapeutique contrôlé randomisé
- Au cours de la 10^{ème} épidémie de RDC (Nord Kivu et Ituri)
- Bras control = Zmapp
- Bras d'intervention
 - Mab114
 - REGENERON
 - Remdesivir
- Inclusion des femmes enceintes et des enfants

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics

Sabue Mulangu, M.D., Lori E. Dodd, Ph.D., Richard T. Davey, Jr., M.D., Olivier Tshiani Mbaya, M.D., Michael Prochan, Ph.D., Daniel Mukadi, M.D., Mariano Lusakibanza Manzo, Ph.D., Didier Nzolo, M.D., Antoine Tshomba Oloma, M.D., Augustin Ibanda, B.S., Rosine Ali, M.S., Sinaré Coulibaly, M.D., Adam C. Levine, M.D., Rebecca Grais, Ph.D., Janet Diaz, M.D., H. Clifford Lane, M.D., Jean-Jacques Muyembe-Tamfum, M.D., and the PALM Writing Group, for the PALM Consortium Study Team*

- 681 patients inclus
- 42% avec Ct<22
- Inclusion 5 jours (médiane) après le début des symptômes
- 25% des inclus avait été vaccinés au préalable (dont 40% depuis plus de 10 jours)

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)

Etude EVISTA

- Cohorte prospective multicentrique
- Au cours de la 10ème épidémie de RDC (dans 3 CTE du Nord Kivu)
 - 711 patients inclus
- Inclusions concomitantes à l'essai PALM (N=681)
- Description clinique, biologique et des soins de supports reçus par les patients inclus ou non dans PALM

- Développent et validation d'un score clinico-biologique (PREDS) :
 - Estimation du risque de décès à J28

- Manuscrit soumis ...

Traitement de la MVE: perspectives

- Enjeux
 - Persistance virale (gites sanctuaires)
=> épidémies
 - Mortalité élevée chez les patients présentant une charge virale élevée (Ct<22)
- Stratégies
 - Nouveaux médicaments
 - Efficace sur les maladies sévères
 - Pénétration dans les gites sanctuaires
 - Multi thérapies

Traitement de la MVE: perspectives

- Pipeline des médicaments actifs sur le virus Ebola
 - Favipiravir
 - Galidesvir
 - Remdesivir
 - ...

Favipiravir : l'essai JIKI

- Essai multicentrique monobras non randomisé dans 4 CTE en Guinée entre décembre 2014 et avril 2015
- Intervention :
 - favipiravir (DC 6g puis 1200mg x 2/j pendant 10 jours, administration orale)
 - + standard de soin
- 111 patients inclus
- Mortalité
 - Si Ct \geq 20 => 20%
 - Si Ct < 20 => 91%
- Bonne tolérance du favipiravir
- Ct et créatinine à « baseline » fortement associés a la mortalité

Favipiravir : suite

- JIKI PK
 - Les doses administrée n'ont pas atteint l'objectif PK fixé

Nguyen et al, Plos NTD, 2017

- FAVIDOSE : essai phase 1 avec escalade de dose
 - J1 : 2400 mg BID ; J2 à J13 : 1600 mg BID ; J14 : 1600 mg le matin.
 - J1 : 2400 mg BID ; J2 à J13 : 2000 mg BID ; J14 : 2000 mg le matin.
 - J1 : 2400 mg BID ; J2 à J13 : 2400 mg BID ; J14 : 2400 mg le matin.

Remdesivir

- N'a pas démontré de supériorité VS Zmapp dans PALM
 - Posologie : DC 200mg à J0 puis 100mg/j pendant 9 à 13 jours selon CV

MAIS

- Activité in vitro plus large
 - Sudan virus
 - Marburg virus
- Pénétration dans les gites (testicules, cerveau, œil) Warren et al, Nature 2016
- PREVAIL IV : Remdesivir (100mg/j pendant 5j) VS placebo
 - 38 hommes avec PCR + dans le sperme inclus
 - « We found a statistically significant decrease during the follow-up phase (M2-M6) in mean ANR* in the remdesivir arm compared with placebo of 15 % ($P = .041$), but no significant difference during the treatment phase (D1-D28) »

*ANR = assay negativity rate

Higgs et al, CID, 2021

Galidesvir

- Analogue nucleosidique de la polymerase des virus à ARN
- Efficacité chez l'animal (rongeur et NHP)
 - EBOV
 - Marburg virus
 - Fièvre jaune
 - Zika
 - Fièvre de la vallée du rift
- Phase 1 finalisée (non publiée)
- Administration IV ou IM
- Evalué sur COVID-19 au Bresil (RCT)

Julander et al, Antiviral reserach, 2021

Table 1 | BCX4430 antiviral activity

Virus family	Virus	Strain/variant	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
<i>Filoviridae</i>	MARV	Musoke*	4.4	10.5	242
	MARV	Ci67*	6.7	16.1	255
	MARV	Angola*	5.0	12.3	242
	EBOV	Kikwit*	11.8	25.4	>100
	SUDV	Boniface*	3.4	10.3	>100
<i>Togaviridae</i>	VEEV	SH3*	>100	>100	>100
	EEEV	FL93-939†	43.2	>100	>100
	WEEV	California†	21.3	>30	>100
	CHIKV	AF 15561*	>100	>100	>100
<i>Bunyaviridae</i>	RVFV	ZH5018*	41.6	98.0	>100
	LACV	Wisconsin 1960†	13.4	65.0	>100
	MPRLV	HV97021050†	40.1	95.0	>250
<i>Arenaviridae</i>	LASV	Josiah*	43.0	>100	>100
	JUNV	Romero*	42.2	>100	>100
<i>Paramyxoviridae</i>	NiV	Malaysia*	41.9	>100	>100
	RSV	2305†	11.0	25.7	>89
	MeV	Chicago†	6.19	34.4	>296
<i>Coronaviridae</i>	MERS-CoV	Jordan N3*	68.4	>100	>100
	SARS-CoV	Urbani†	57.7	>95	>296
<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza	pH1N1†	10.7	17.0	>296
<i>Picornaviridae</i>	HRV2	HGP†	3.4	45.2	>296
<i>Flaviviridae</i>	YFV	17D†	14.1	46.8	>100
	JEV	SA14†	43.6	93.4	>100
	DENV2	New Guinea C†	32.8	89.3	>296

Warren et al, Nature, 2014

Multi thérapies : l'avenir ?

Prophylaxie post exposition (PPE)

- Stratégie actuelle pour les contacts de MVE => vaccination r-VSV-ZEBOV
- MAIS
 - Contact à haut risque => taux de transmission de 50-80%

Bower et al, EID, 2016
 - Pas de production d'Ac vaccinaux avant J10 post vaccination

Agnandji NEJM, 2016; Regules NEJM, 2017; Huttner Lancet Infect Dis 2015
 - Vaccination chez les contacts à haut risque => risque de MVE
 - Essai Ebola ca suffit : parmi les 21 contacts qui ont développé la maladie malgré la vaccination, 20 étaient des contacts à haut risque

Henao-Restrepo, The Lancet, 2017
- Quelle stratégie de PPE pour les contacts à haut risque ?

Post-exposure prophylaxis following high-risk contact with Ebola virus, using immunotherapies with monoclonal antibodies, in the eastern Democratic Republic of the Congo: an emergency use program

Marie Jaspard^{1,2,*}, Sylvain Juchet^{1,2}, Béatrice Serra^{1,2}, Baweye Mayoum²,
Issa Malam Kanta², Mohamed Seto Camara², Placide Mbala³, Richard Kojan²,
Denis Malvy^{1,4}

International Journal of Infectious Diseases 113 (2021) 166–167

- 23 contacts à haut risque non vaccinés
 - 8 enfants < 10 ans
 - 2 traités à la naissance
- PPE reçue 1 jour après le contact (médiane)
- Médicament administré :
 - 21 Mab114
 - 2 Regeneron
- Suivi clinique et virologique = 14 jours
- Pas de cas de MVE

PPE : perspectives

- Definition des contacts à haut risque
- Essai thérapeutique évaluant l'efficacité de la PPE chez les contacts à haut risque
 - Mab VS Vaccin VS Mab+vaccin ?
- Essai de phase 2A évaluant l'interaction entre Mab et Vaccin (IMOVA)
 - Même cible virale (GP)
 - Inhibition de la réponse vaccinale par le Mab ?

PREVAC

- Essai de phase 2 randomisé contrôlé (placebo) en double aveugle évaluant la safety et l'immunogénicité de 3 stratégies vaccinales contre la MVE :
 - Ad26-ZEBOV puis MVA-BN-Filo à J56
 - r-VSV-ZEBOV puis placebo à J56
 - r-VSV-ZEBOV puis r-VSV-ZEBOV à J56
- CJP : IgG à M12
- Inclusions : 1400 adultes et 1400 enfants

Remerciements

- INRB
- ANSS
- ANRS-MIE
- Inserm
- CERFIG
- BARDA, NIH
- Equipes opérationnelles ALIMA à Dakar et sur les terrains d'intervention
- Tous les patients impliqués dans ces projets de recherche

Merci de votre attention