

AFMED 2019.

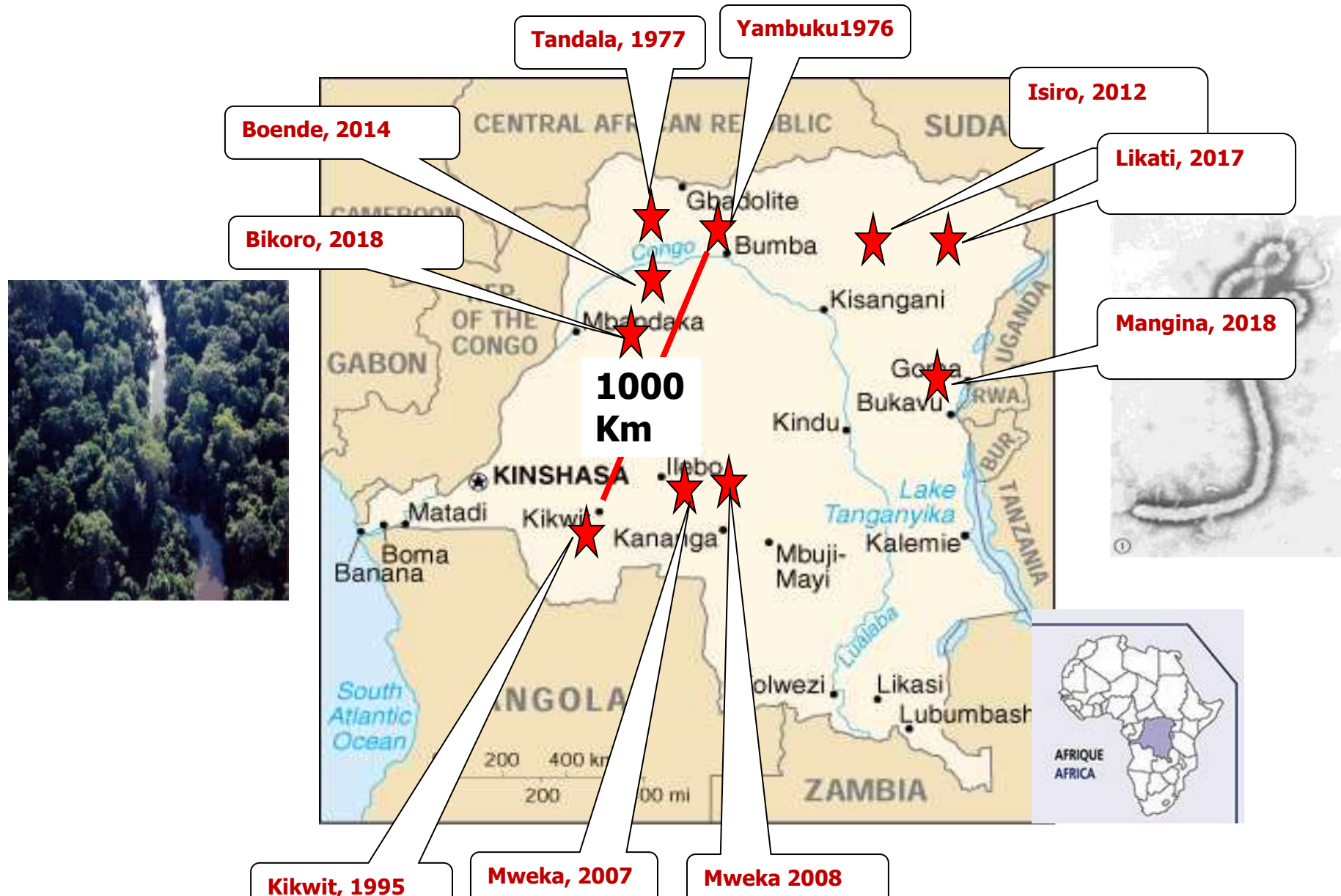
LES EPIDEMIES DE MALADIE A VIRUS EBOLA EN RDC: Evolution sur le terrain et avancées scientifiques

JJ Muyembe-Tamfum, MD,PhD

Doyen honoraire de la Fac Med Unikin
Laureat Fondation Christophe Mérieux, (Paris,) 2015.
Laureat Prix Hideyo Noguchi, (Tokyo) 2019.
Royal Society Pfizer Advanced Award (London), 2015



Ebola et la RDCongo: une longue histoire (1976-2019).



DRC fière de partager son expérience et son expertise avec les experts de l'Afrique de l'Ouest (2013-2016).



**Equipe
INRB**

**Equipe
Guinée**

- RDC: développement d'expertise en épidémiologie, labo et équipes multidisciplinaires.
- RDC: partage d'expériences avec d'autres pays africains (JICA).

- RDC: envoi des plus de 100 experts multidisciplinaires (épidémiologistes, hygiénistes, médecins, anthropologistes).
- RDC: gestion labo KAPLAN

Evolution et cartographie de l'épidémie de MVE au N-Kivu et Ituri(2018-2019).

- Malgré cette expérience/ expertise :
- MVE NK/IT >1 an
- MVE NK/IT > 3000 cas
- MVE NK/IT > 2000 décès et 1000guéris
- = la 2^{ème} épidémie en terme de gravité après celle de l'Afrique de l'Ouest avec plus de 30.000 cas et 11000 décès en 2013-2016.

Contexte des 9^{ème} et 10^{ème} épidémies

- Forte suspicion d'une 9^{ème} épidémie de la maladie à virus Ebola dans la province de l'Equateur, en RDC
- Epidémie à proximité de Mbandaka, capitale de la province, ville très dense avec plus de 500 000 habitants et plusieurs connexions avec d'autres grandes villes et Kinshasa.
- Vaccin disponible, mais efficace seulement contre la souche Zaïre.



Méthodes

- **PCR**

- RT-PCR ciblant le gène VP35 de EBOV (He et al., 2015)
- qRT-PCR ciblant le gène L de EBOV (De Wit et al., 2016)
- qRT-PCR ciblant le gène NP de EBOV (Weidmann et al., 2004)
- Plateforme GeneXpert : Gènes NP et GP de EBOV (Pinsky et al., 2015)

- **Séquençage**

- MinIon (Oxford Nanopore Technologies)
- Iseq100 system ((Illumina Technologies, San Diego, CA, USA) : préparation des échantillons comme décrit par Mate et al. (Mate et al., 2015)



BRIEF REPORT

Rapid Confirmation of the Zaire Ebola Virus in the Outbreak of the Equateur Province in the Democratic Republic of Congo: Implications for Public Health Interventions

Placide Mbala-Kingebeni,^{1,2,3} Christian-Julian Villabona-Arenas,³ Nicole Vidal,³ Jacques Likofata,⁴ Justus Nsio-Mbeta,⁵ Sheila Makiala-Mandanda,^{1,2} Daniel Mukadi,^{1,2} Patrick Mukadi,^{1,2} Charles Kumakamba,^{1,6} Bathe Djokolo,⁵ Ahidjo Ayoub,³ Eric Delaporte,³ Martine Peeters,³ Jean-Jacques Muyembe Tamfum,^{1,2} and Steve Ahuka-Mundeke^{1,2}

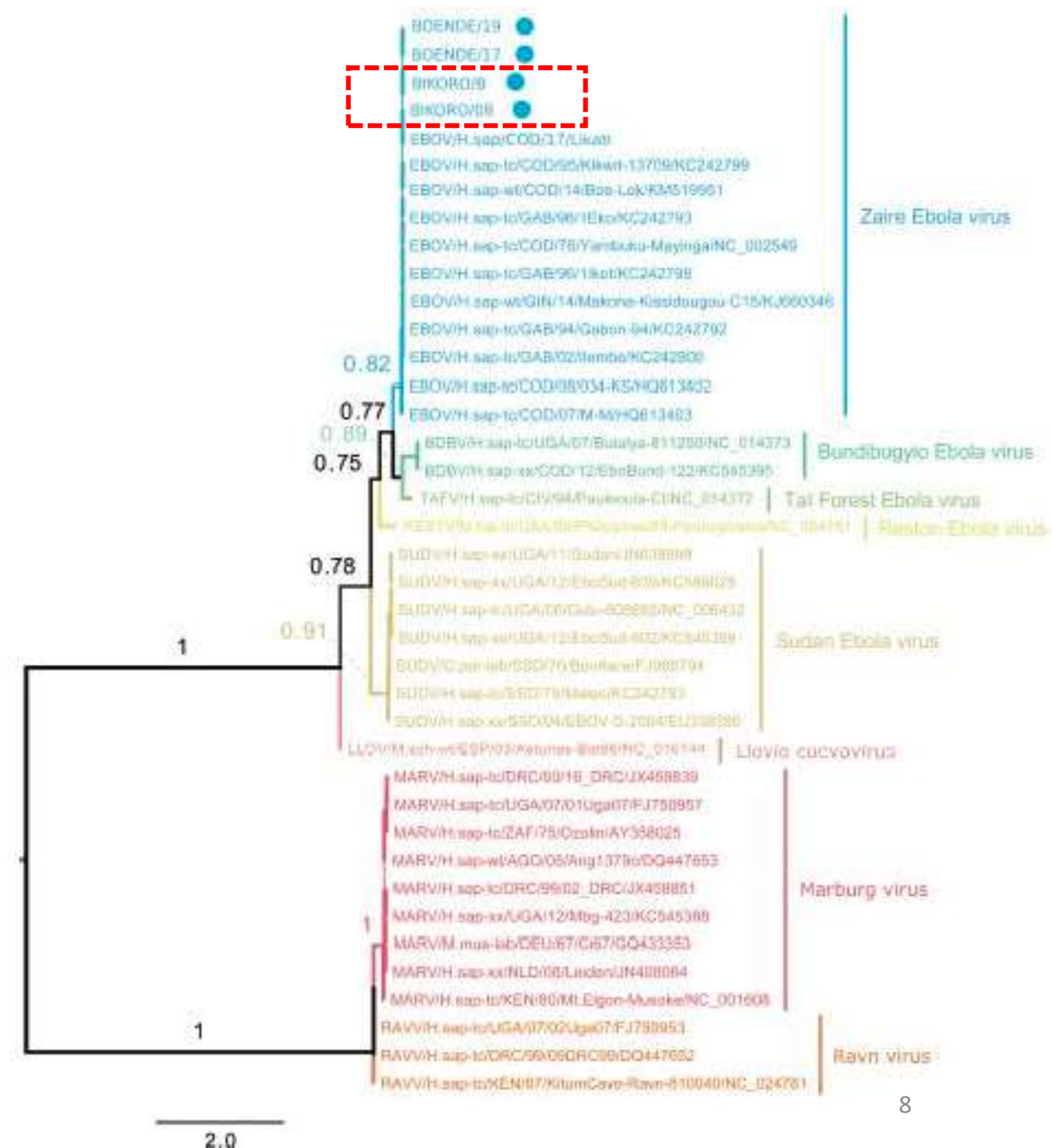


Equipe INRB, Bikoro 2018

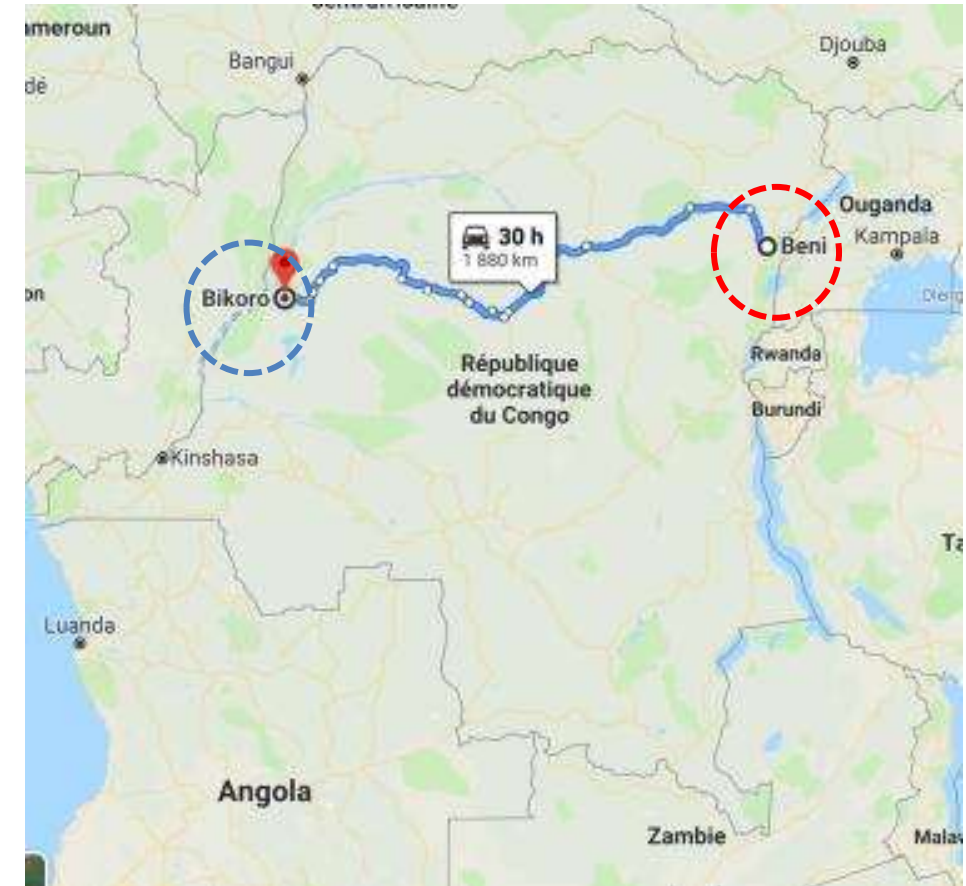
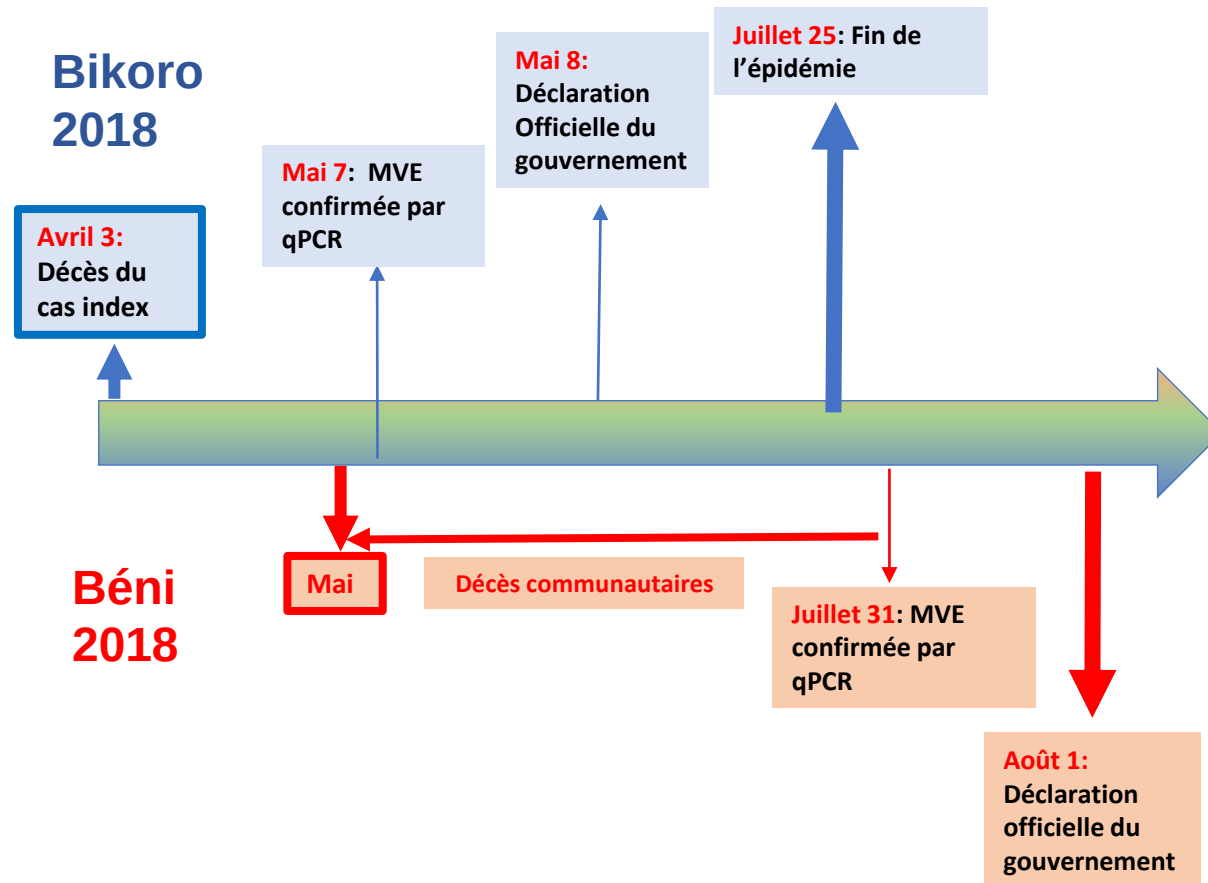
Epidémies de la MVE : Province de l'Equateur (Bikoro 2018), RDC

Résultats obtenus dans les 10 jours après l'alerte

- Confirmation de l'épidémie
- Caractérisation de la souche du virus=
« Zaïre ebolavirus »
- Déploiement de 3 laboratoires dans
les 3 sites affectés
- Déploiement du vaccin rVSV-ZEBOV



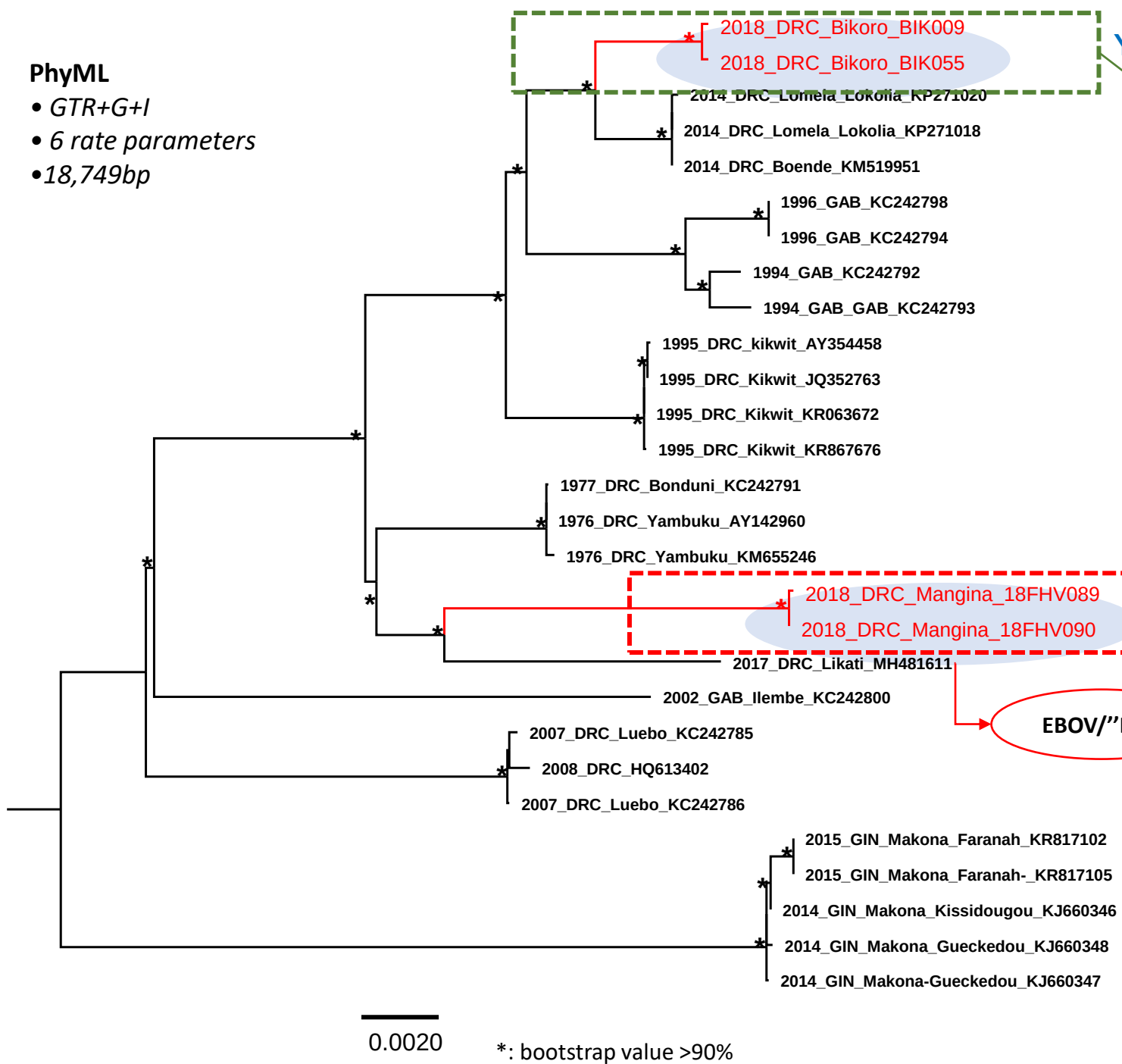
Deux épidémies simultanées de la MVE en RDC au cours de la même année



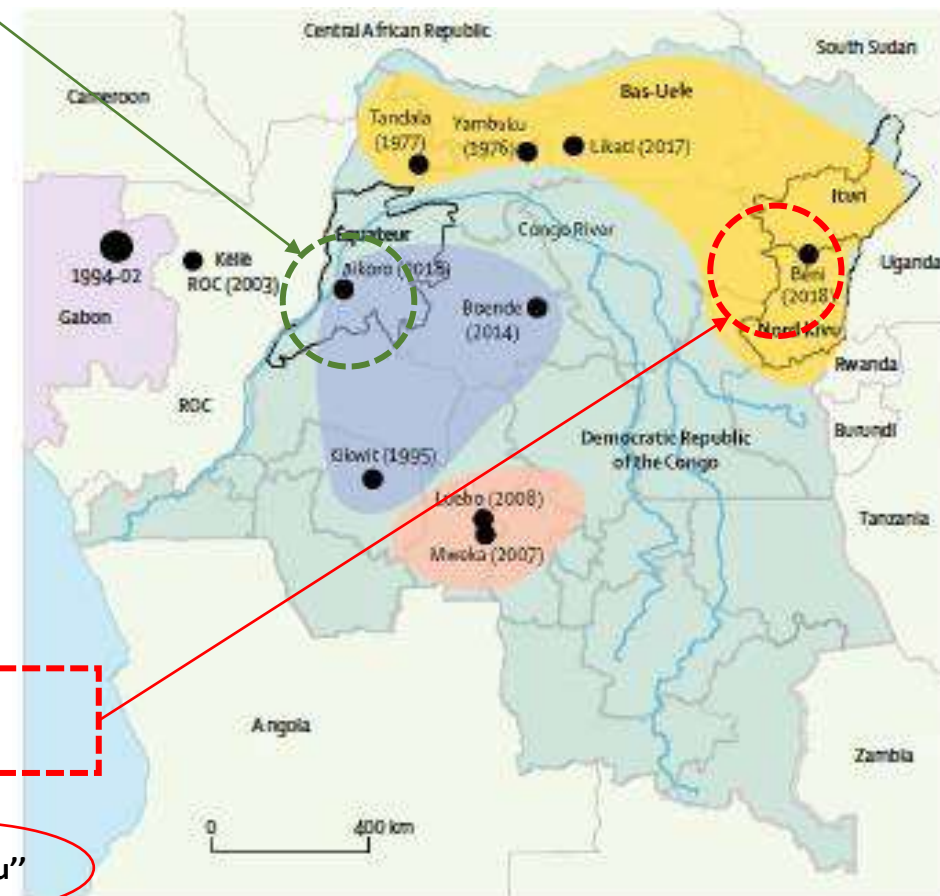
Pas de route praticable entre Beni et Bikoro

PhyML

- GTR+G+I
- 6 rate parameters
- 18,749bp



Y a-t-il un lien entre les deux épidémies consécutives?



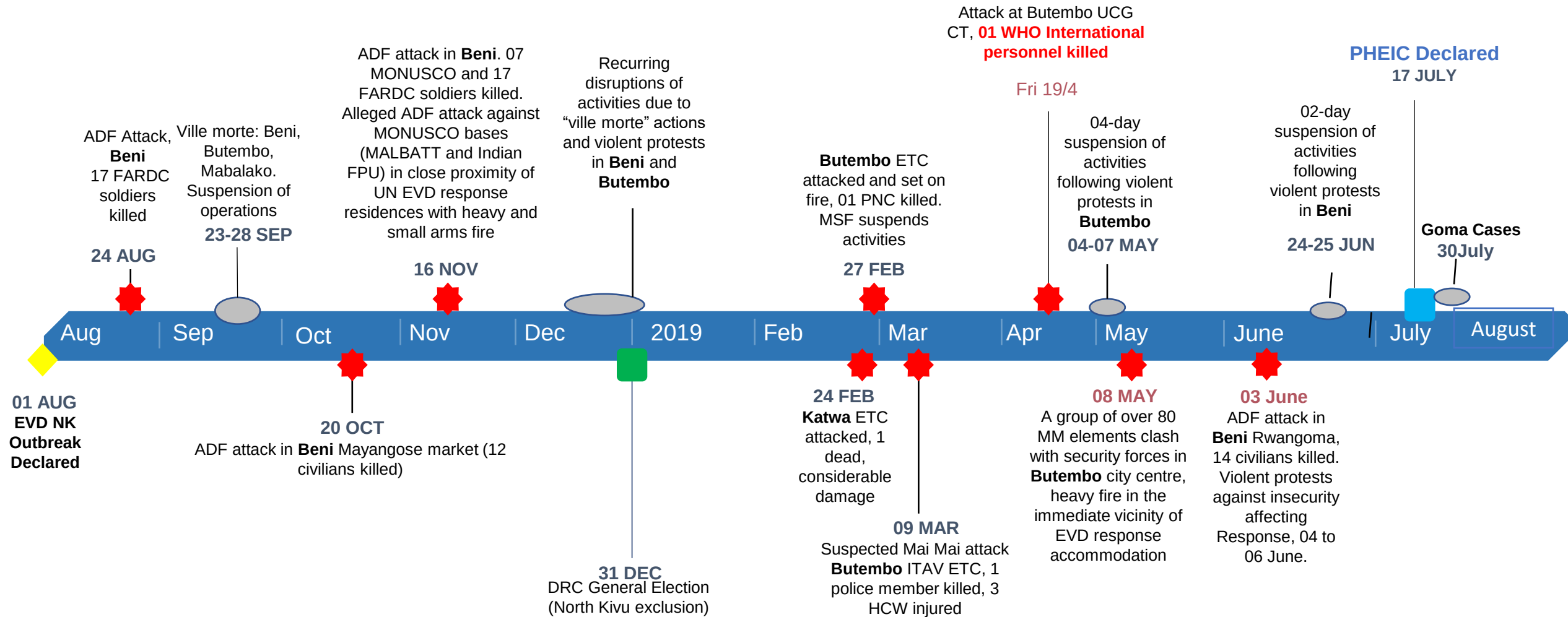
2 épidémies indépendantes
au cours d'une même
période

Contexte marqué par l'insécurité et des réticences communautaires

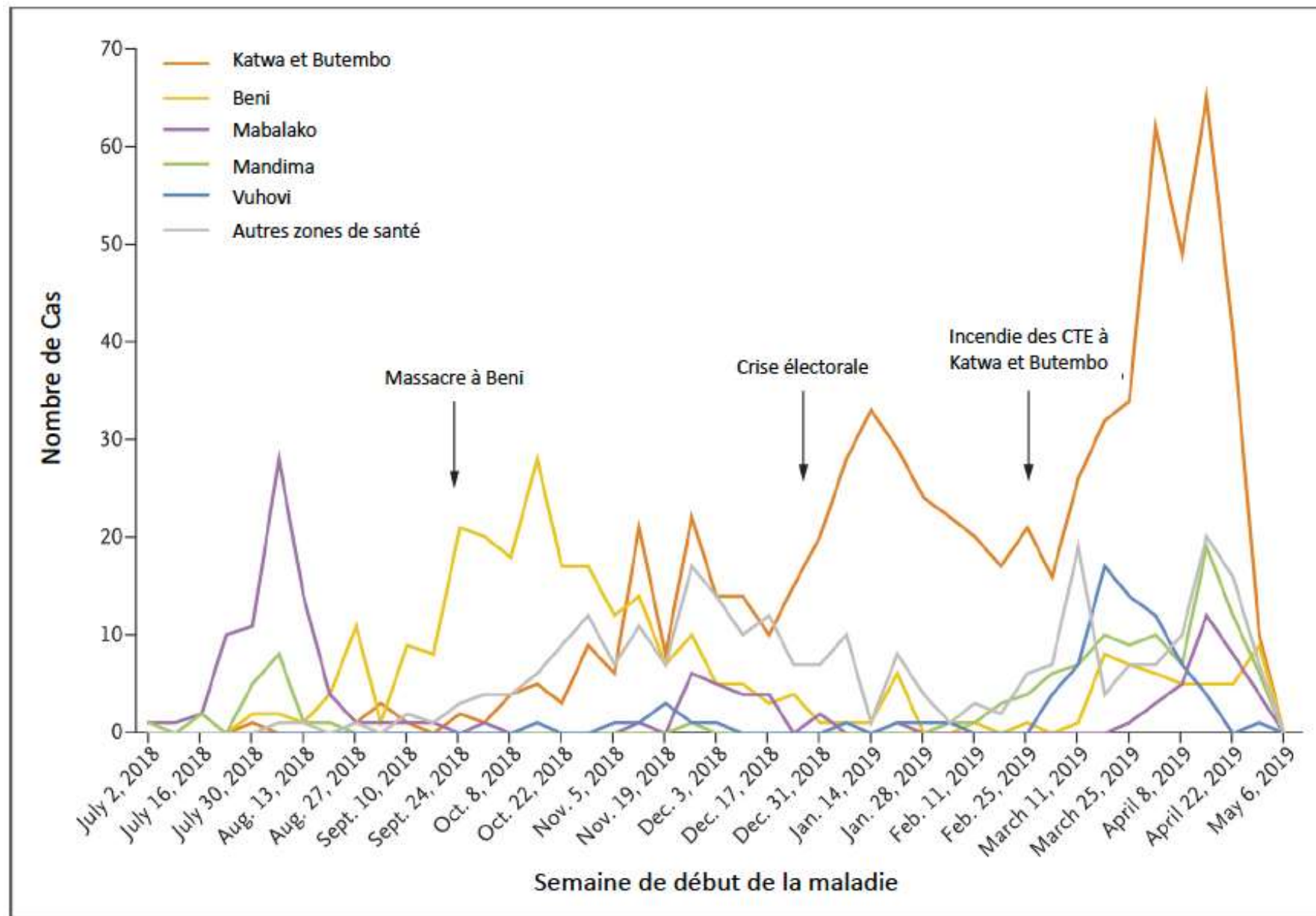


Particularités de cette épidémie: première épidémie à l'Est; forte densité de la population; décénies de conflits armés; personnel médical en grève; coïncidence avec les élections présidentielles et législatives;

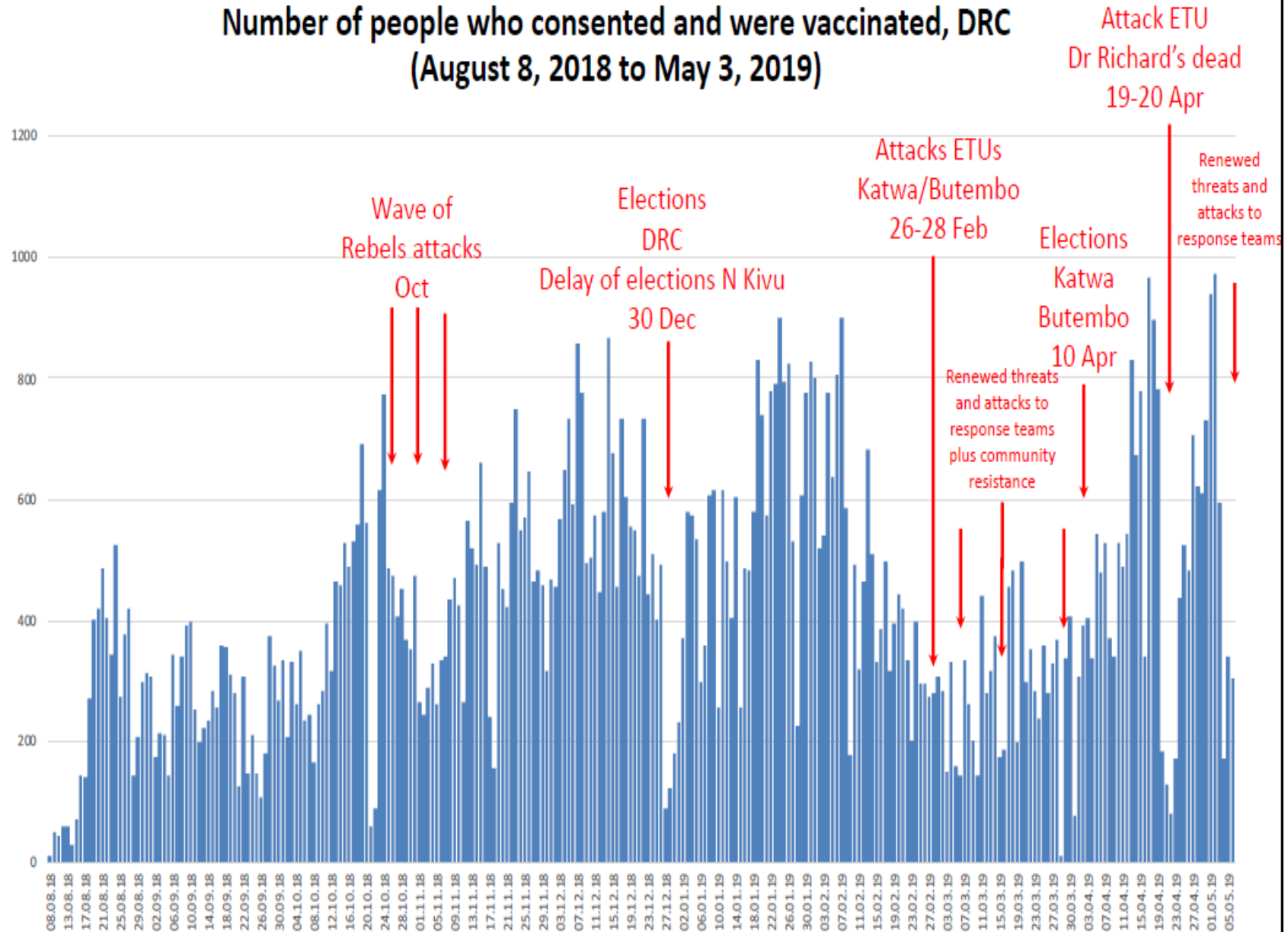
Facteurs de Sécurité



Recrudescence des cas après chaque événement d'insécurité

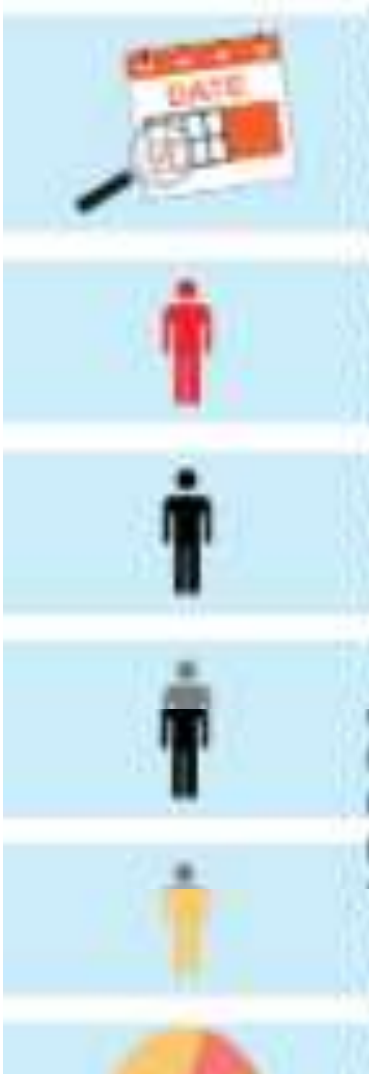


Number of people who consented and were vaccinated, DRC (August 8, 2018 to May 3, 2019)



Quelle est la situation actuelle?

21 Octobre 2019 : 3 248 Cases



3 131 confirmed cases)

117 probable cases

1044 recovered

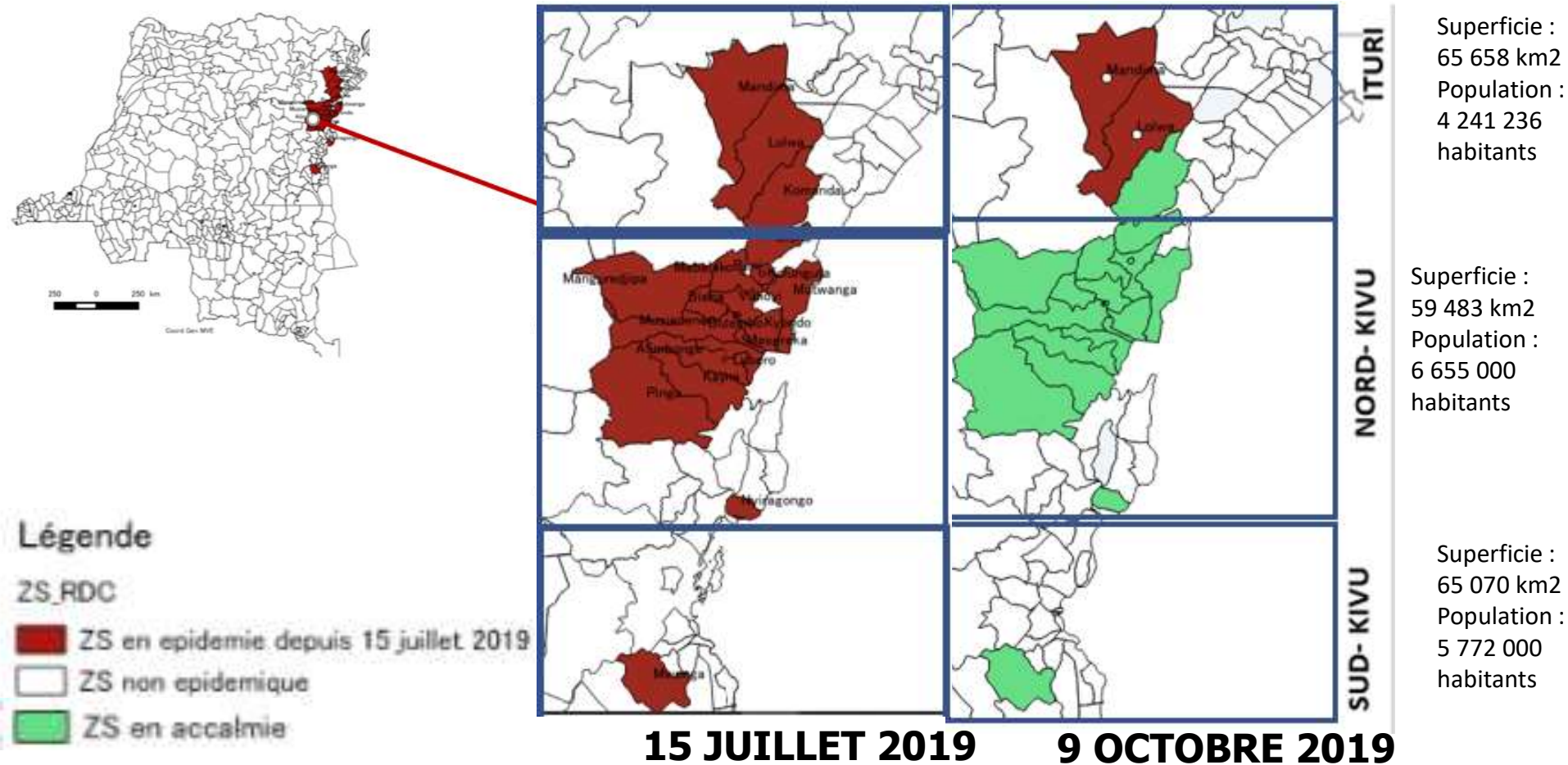
>7 000 contacts vus sur **8 644** contacts à suivre

>241 253 Vaccinated (contacts, contacts of contacts, PPL, Femmes enceintes, Femmes allaitantes, enfants de moins d'une année)

161 Infected Health Workers

- ➡ Global fatality : 66,8% (2 171 / 3 248)
- ➡ Fatality among confirmed cases : 64%
- ➡ Fatality among cured: 32 %

Cartographie de l'épidémie de MVE en RDC, Octobre 2019

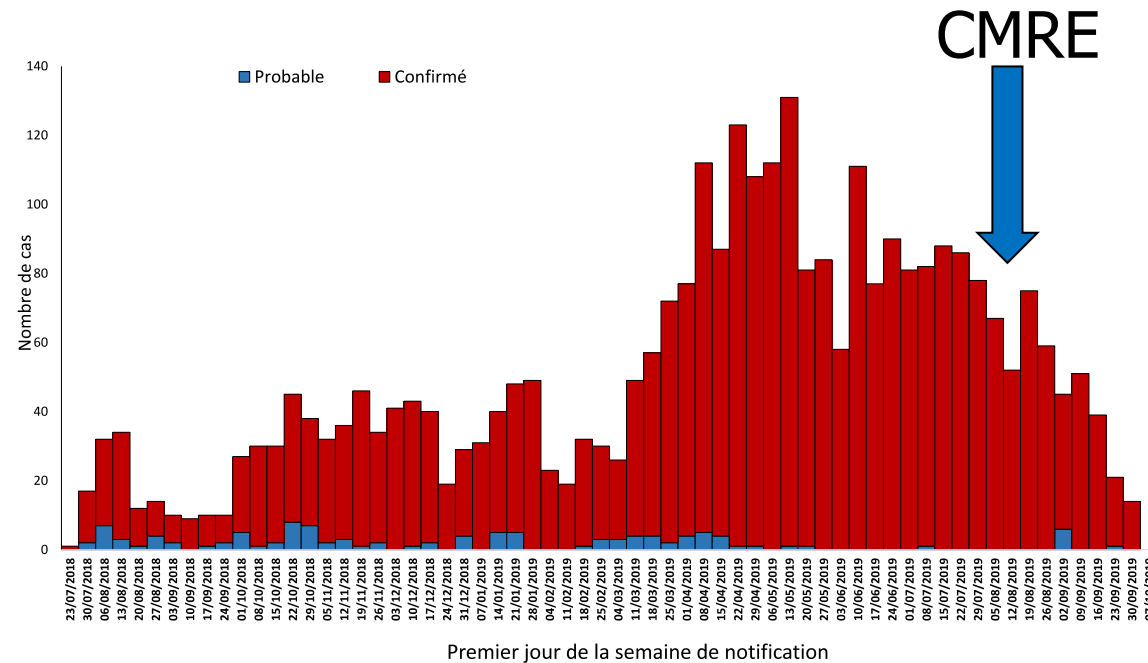


Evolution positive de l'épidémie

- Réduction progressive des cas, de 90 cas par semaine et 15 cas par jour en mi juillet, maintenant nous sommes à moins de 20 cas par semaine et 1 à 3 cas par jour
- De 3 provinces actives (Nord Kivu, Ituri et Sud Kivu) à 1 province (Ituri)
- De 22 Zones de santé actives à 9 Zones
- Concentration de l'épidémie en ITURI

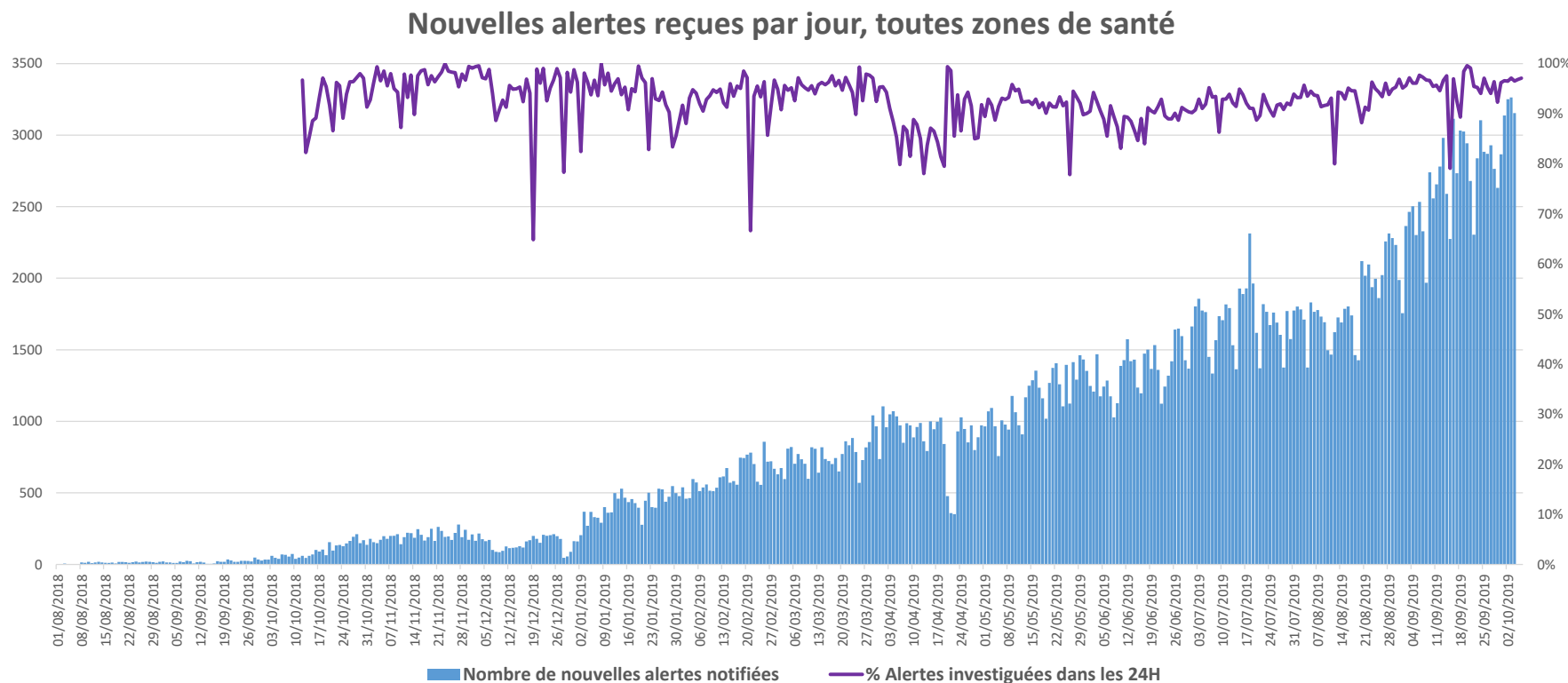
Aujourd'hui, les bons résultats sont là grâce à l'approche multisectorielle....

Nouveau cas confirmé et probable de MVE par date de début de la maladie
Provinces de l'Ituri, Nord et Sud Kivu jusqu'à la SE 40 2019



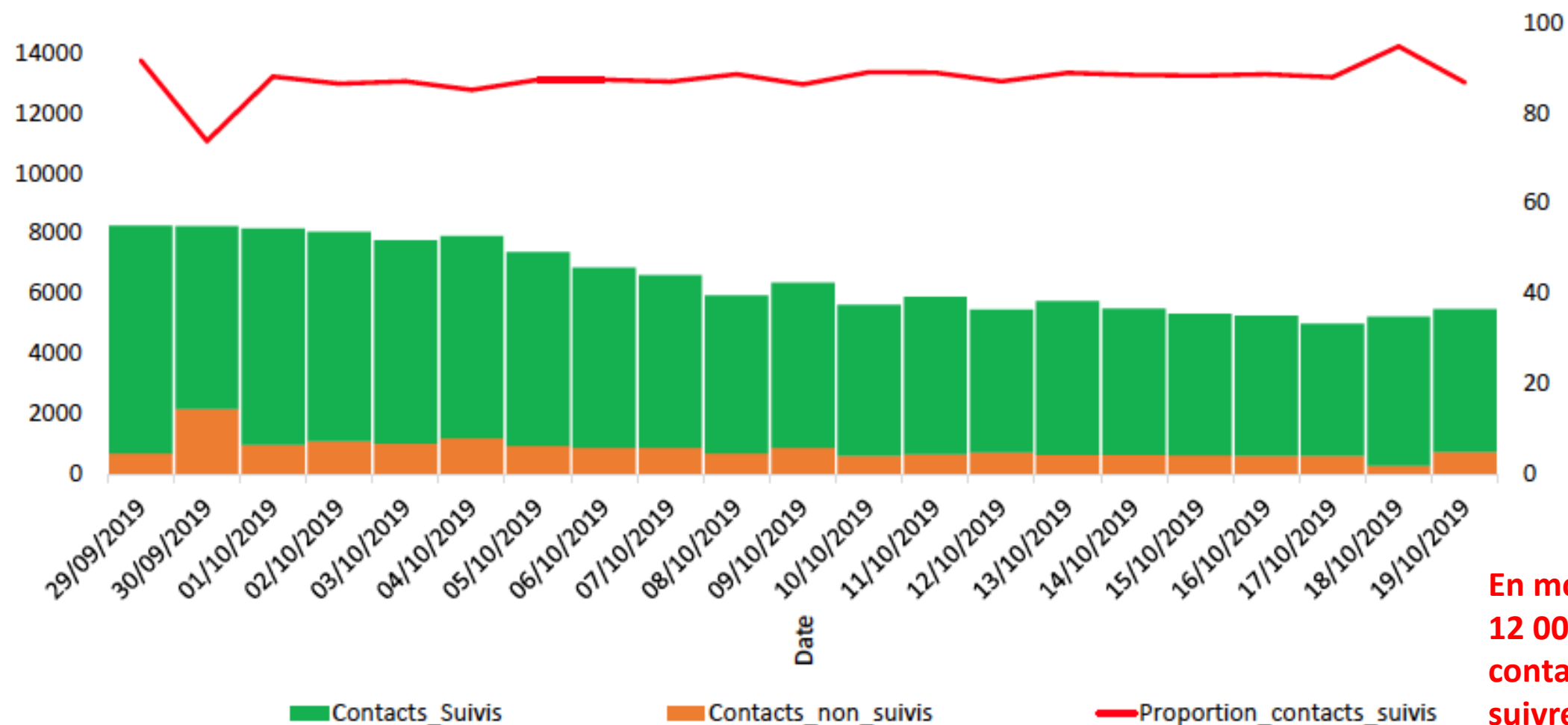
Améliorer la qualité de la surveillance épidémiologique: suivi des alertes communautaires

Nouvelles alertes reçues par jour, toutes zones de santé 06/10/2019



**En
moyenne,
3 000
alertes à
investiguer
chaque
jour**

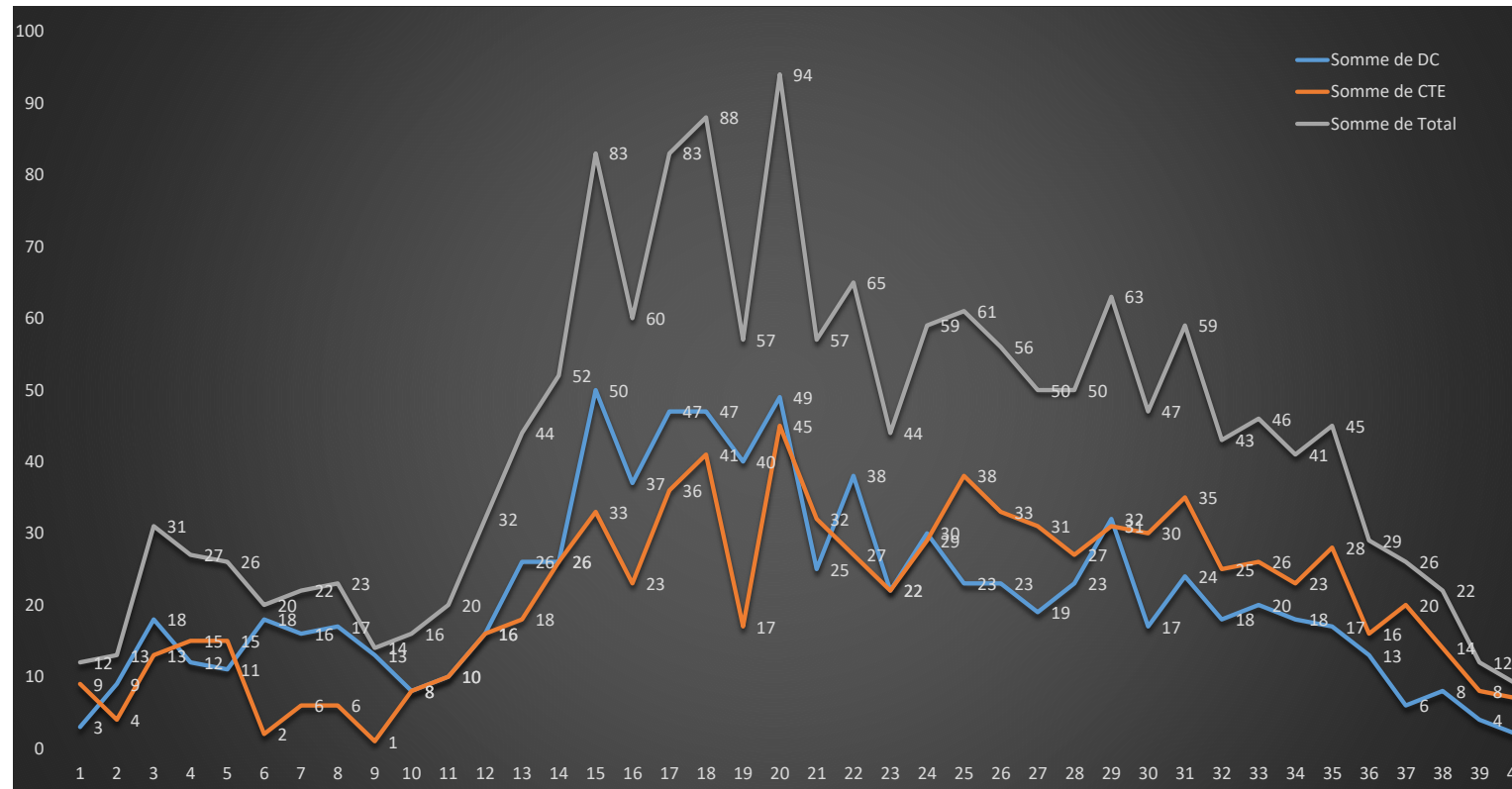
Situation globale de suivi des contacts pendant les 21 derniers jours (Du 29/09 au 19/10/2019)



**En moyenne,
12 000
contacts à
suivre par
jour**

Briser les chaines de transmission en réduisant le nombre de décès à domicile

Tendances de décès S1-S40/2019

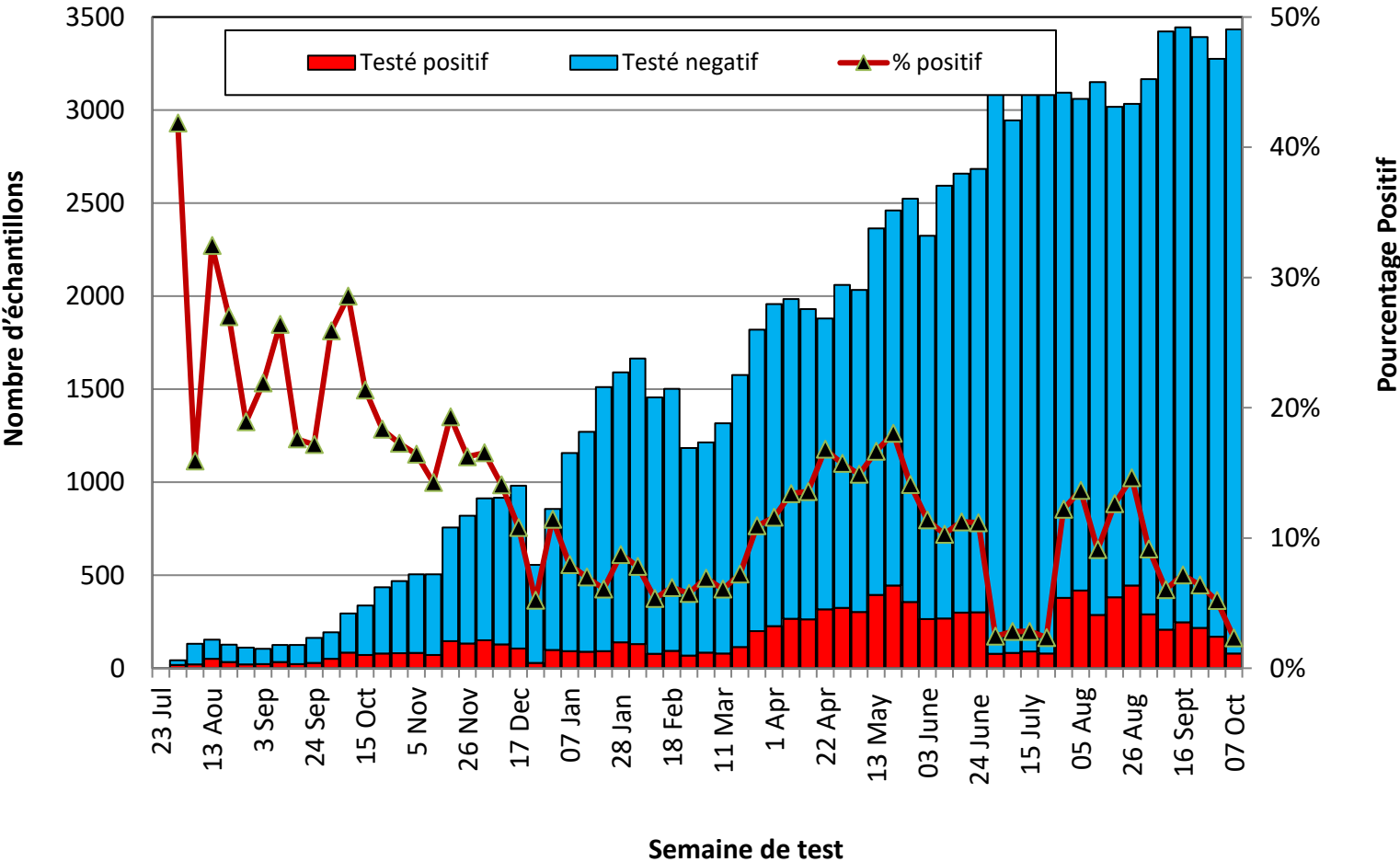


Nombre d'échantillons testés (RDC) : Résultats du 07 au 13 octobre 2019

No. Labos	11	No. d'échantillons	104,507	Total positifs	10,295	Pourcentage Positif	10%
-----------	----	--------------------	---------	----------------	--------	---------------------	-----

Nombre d'échantillons testés par résultat et par semaine de test

Pour les semaine 27, 28, 29, et 30, aucune donnée n'était disponible sur les re-prélèvements testant positifs.
Les données relatives aux re-prélèvements positifs n'étaient pas disponibles pour les 10 et 12 octobre 2019.



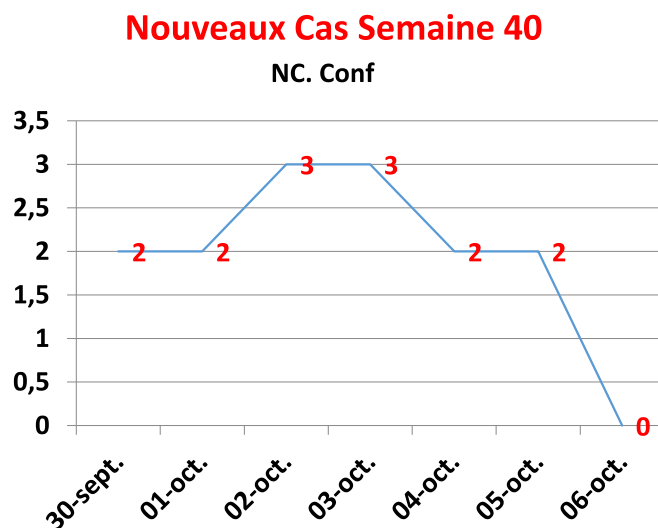
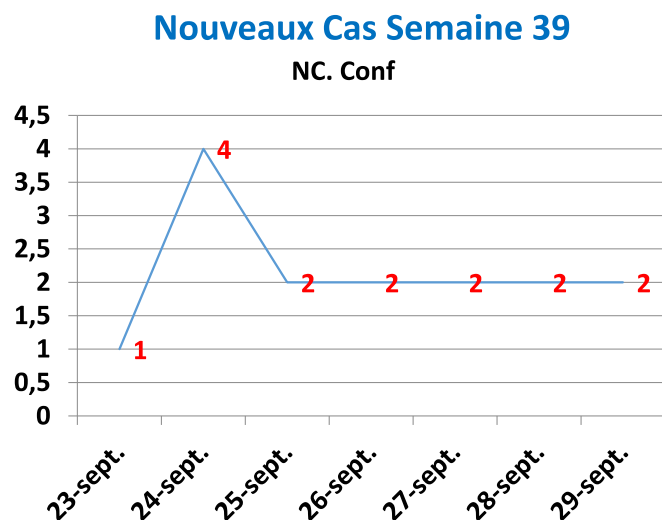
Pour la semaine 41-2019, le volume d'échantillons testés a augmenté de 5% par rapport à celui testé en semaine 40.
La proportion totale de positifs est de 2%.

Il faut maintenir le même niveau de surveillance et augmenter le nombre de prélèvements à tester.

Pour les cinq dernières semaines:
Nombre moyen d'échantillons testés par semaine : 3394

Le bout du tunnel est là.....

EVOLUTION DES NOUVEAUX CAS CONFIMES



Heureux constats

- Réduction progressive des cas, de 90 cas par semaine et 15 cas par jour en mi juillet, maintenant nous sommes à moins de 20 cas par semaine et 0 à 3 cas par jour
- De 3 provinces actives (Nord Kivu, Ituri et Sud Kivu) à 1 province (Ituri)
- De 22 Zones de santé actives à 9 Zones
- Concentration de l'épidémie en ITURI

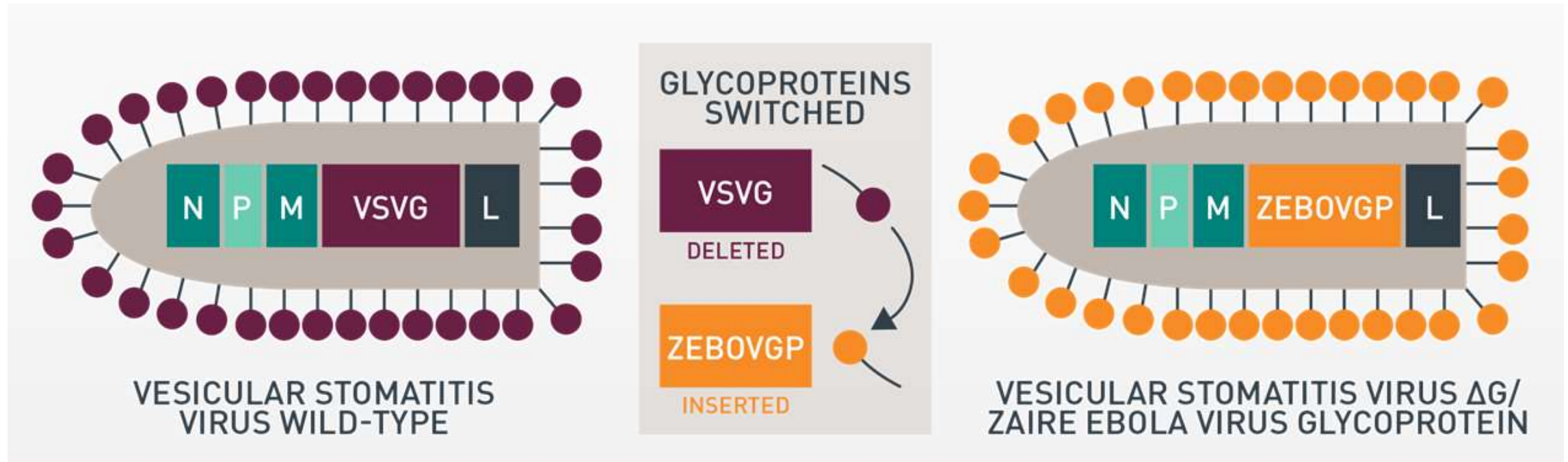
Approches Innovantes:
Nouveaux outils pour le contrôle des épidémies d'Ebola (2018-19)

Objectifs

- Vaccination pour limiter l'expansion de l'épidémie.
- Traitements expérimentaux pour limiter le nombre de morts.
- Support du Laboratoire à la surveillance, la vaccination et la PEC médicale,

A. La vaccination pour limiter l'expansion de l'épidémie

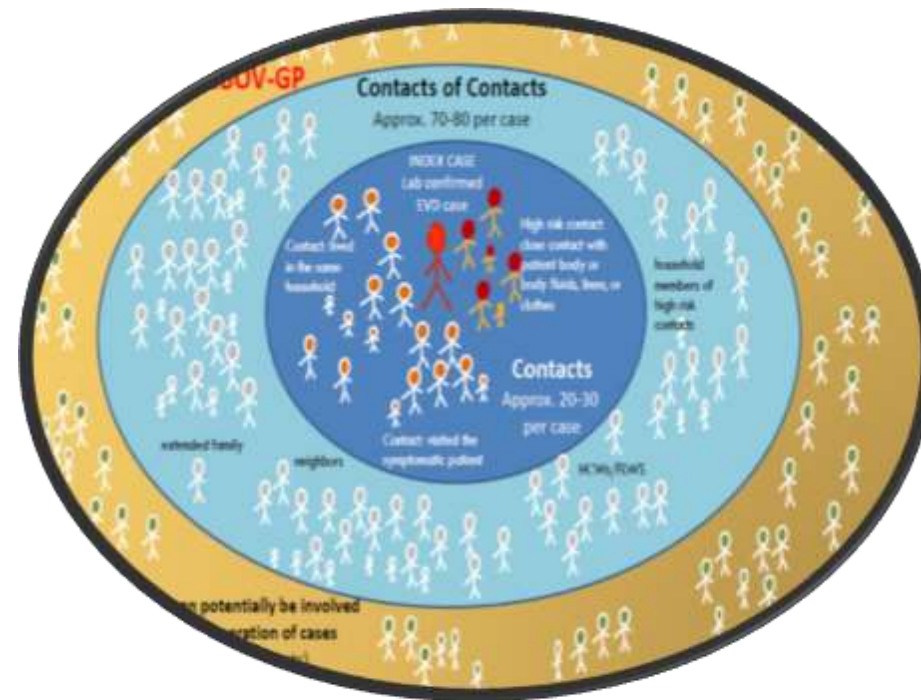
Le vaccin recombinant rVSV-ZEBOV-GP, Merck.



The V920 (investigational) vaccine is a live, attenuated, recombinant vesicular stomatitis virus (VSV)-based, chimeric-vector vaccine, for which the VSV envelope protein (G) was deleted and replaced by inserting only the envelope glycoprotein (GP) of Zaire ebolavirus (ZEBOV).

A. Vaccination MVE au N-Kivu et Ituri

- **Candidat vaccin:**
rVSV-ZEBOV-GP
- **Stratégie de Vaccination :**
- **Vaccination en ceinture sous protocole OMS (Compassionate Use protocol).**
- **Population cible: Contacts, Contacts des contacts, Personnel soignant et personnel de première ligne, femmes enceintes ou allaitantes et enfants de >1an.**



Nombre de personnes vaccinées du 8 Août 2018 au 17 Août 2019

Consentement et vacciné	197.182
Contacts	50.641
Contacts de contacts	137.631
Personnel soignant	41.082
Enfants de 1 à 17 ans	63.701

Malgré les difficultés rencontrées, les équipes continuent de vacciner avec le consentement éclairé un grand nombre de personnes à risque dans le contexte d'une épidémies

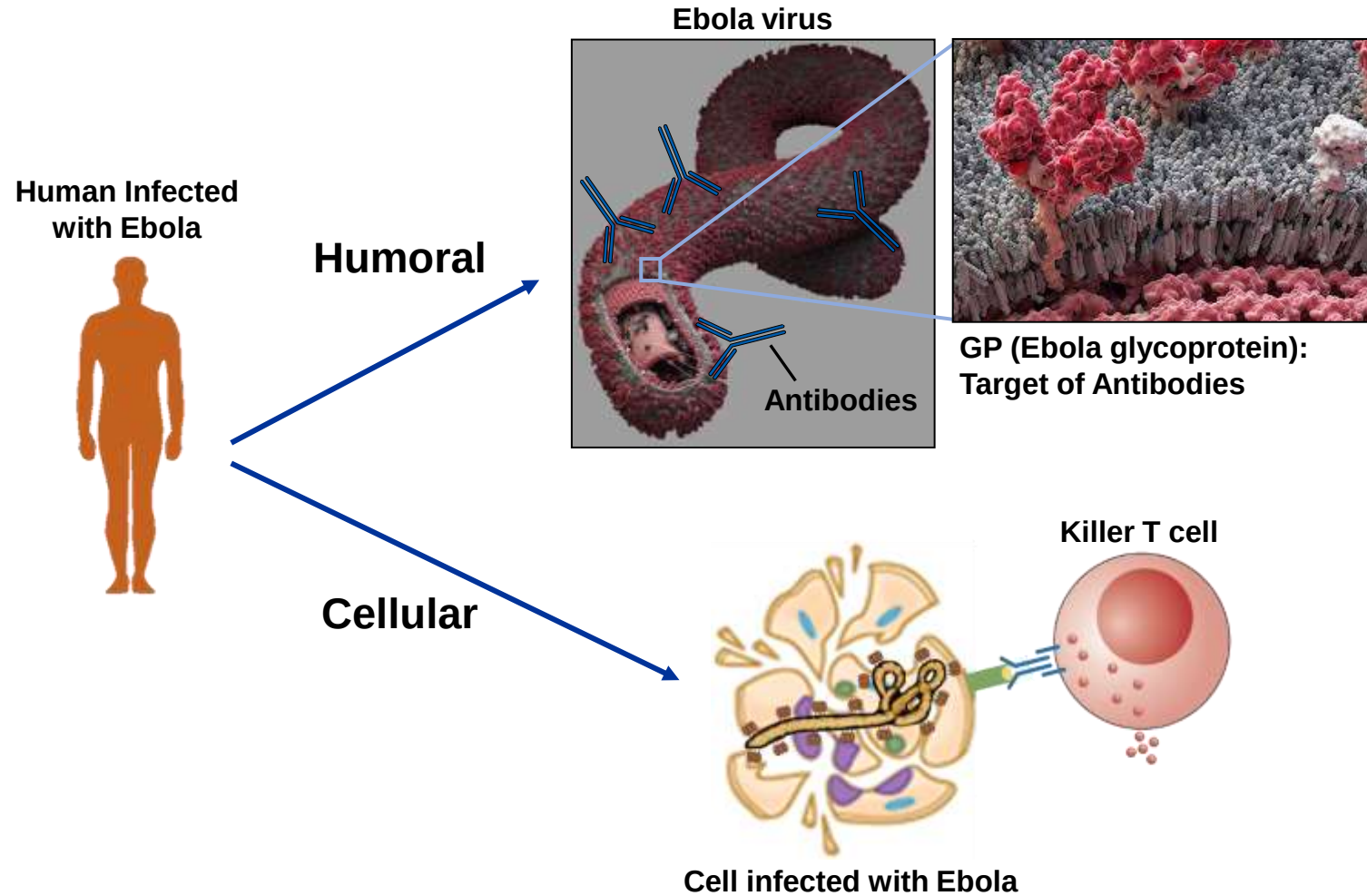


Haute efficacité de rVSV-ZEBOV-GP

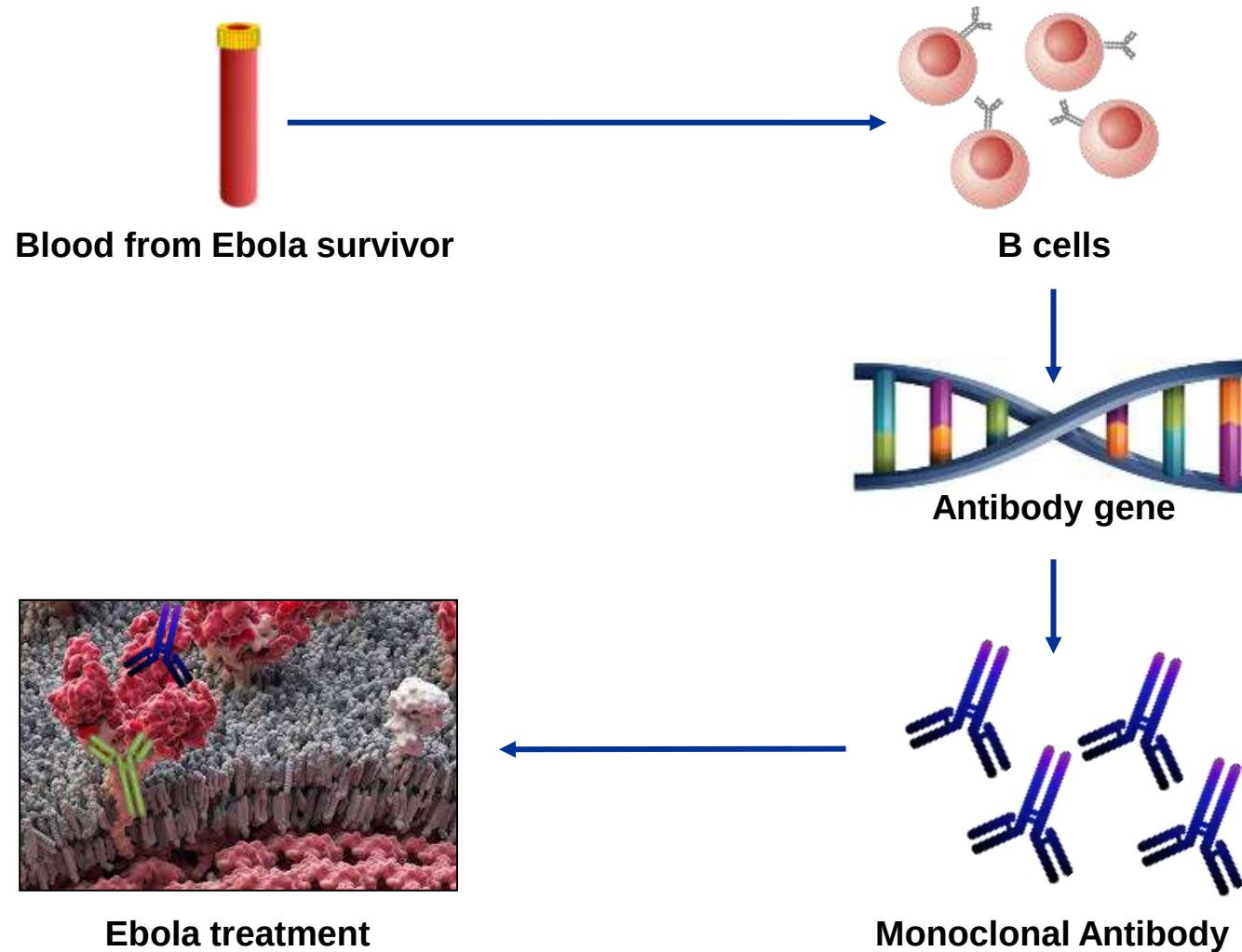
- 97% d'efficacité et modification de l'évolution clinique de ceux qui sont vaccinés et qui développent l'infection
- Elargissement de la cible aux femmes enceintes, allaitantes et enfants de 6-12 mois
- Stratégie rings géographiques et ouverture des rings tertiaires
- Le taux de létalité globale chez les personnes vaccinées a été réduit

**B. Molécules thérapeutiques pour soigner les malades,
limiter le nombre de décès et gagner la confiance de la
population.**

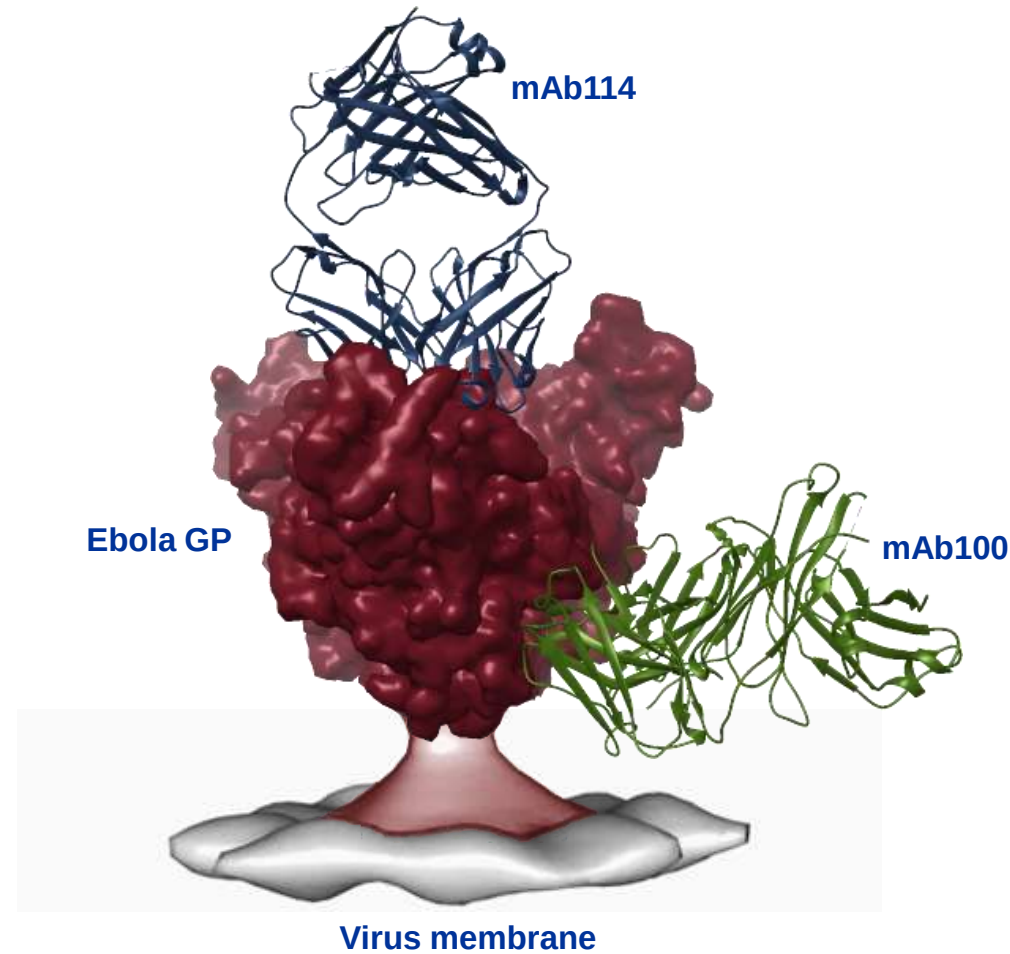
Human Immune Response to Ebola Infection



Monoclonal Antibodies Isolation



Crystal Structure of Antibodies mAb100 and mAb114 from Kikwit Survivor



Investigations thérapeutiques utilisées dans les épidémies de MVE au N-Kivu et en Ituri

- **MEURI PROTOCOL**

Monitored Emergency Use of Unregistered Experimental Intervention (MEURI/WHO):

MEURI cannot provide unbiased data regarding drug efficacy;

DMC : protect the safety and well-being of the patients under study.

- **RCT PROTOCOL**

Randomized Clinical Trial (PALM Study)

DSMB: protect the safety and well-being of the patients enrolled in the study and protect the integrity of the data.

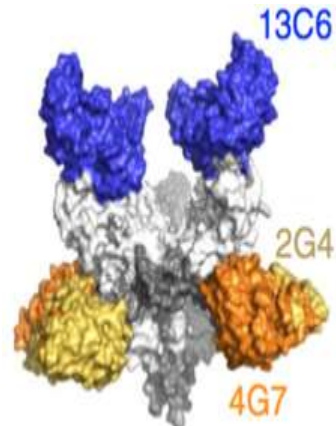
- **Authorization** : National regulatory authority, Ethics Committee, Informed consent

Isolation cube for patients in CTE, Béni outbreak, 2018



■ Description des molécules thérapeutiques utilisées

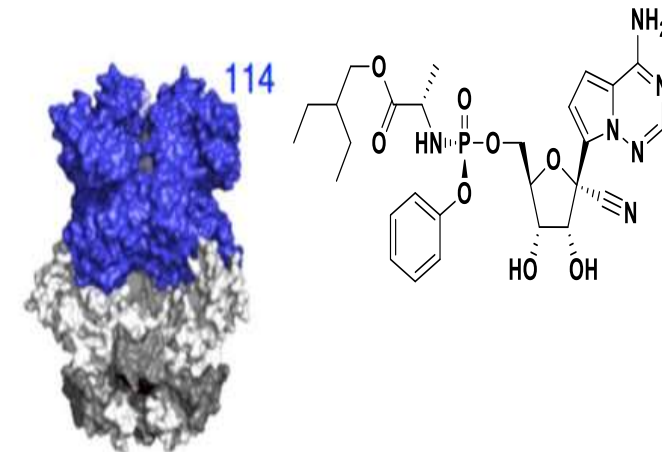
ZMAPP



REGN-3B

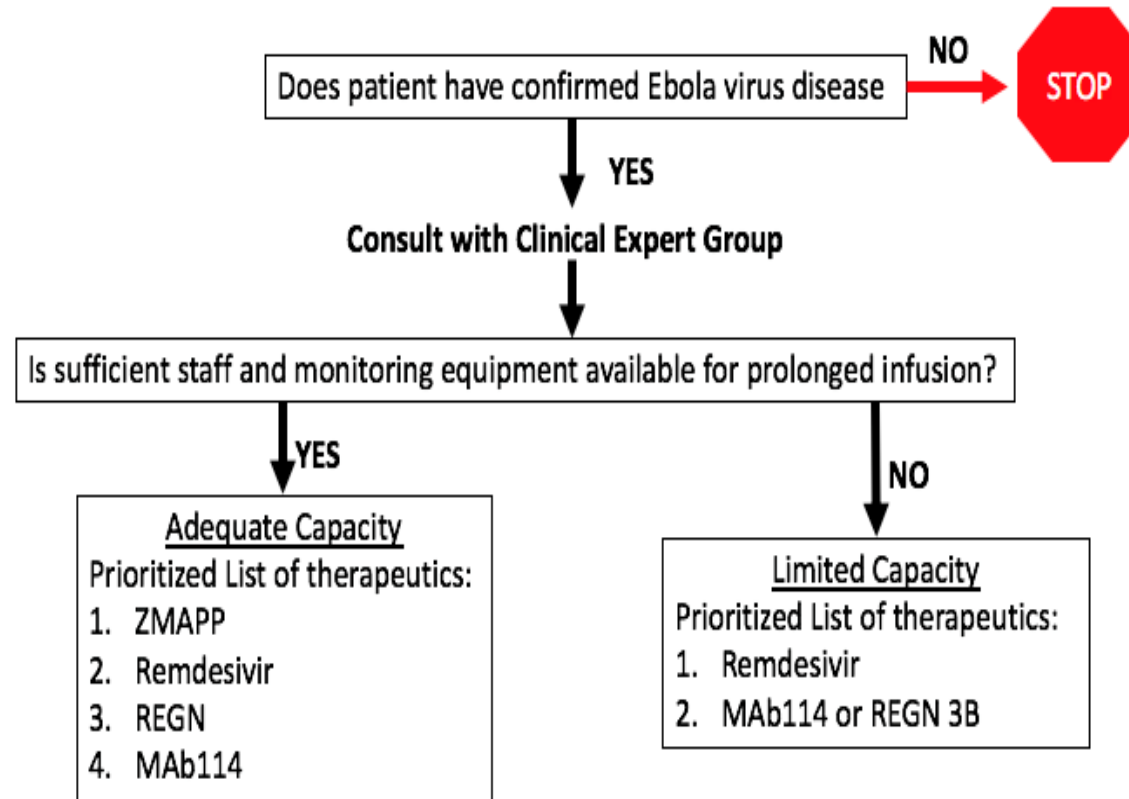


Mab-114 Remdesivir



Category	Cocktail of chimeric human-murine monoclonal antibodies	Cocktail of fully human monoclonal antibodies	Single human monoclonal antibody	Nucleotide prodrug
Species	Zaire Ebolavirus	Zaire Ebolavirus	Zaire Ebolavirus	Broad spectrum antiviral
Treatment	3 Doses – Day 0, 3, 6	Single Dose	Single Dose	10-14 Day course

Implementation of MEURI in DRC



* Final decision rests with the treating physician and/or team at the time of proposed treatment

Operationalizing MEURI

- **Ethical framework of patient prioritization**
- **Duration of Infusion**

Therapeutic	Treatment Course	Duration of Infusion
ZMAPP	3 days (Day 0, 3, and 6)	5h (Dose 1), 2.9h (Dose 2), 3.4 h (Dose 3)
Remdesivir	10-14 days	30min (lyophilized) to 1 hour (liquid)
REGN-3B	Single Dose	2h
MAb114	Single Dose	1 h (30 minutes) in Phase I clinical study)

- **Cold chain**
 - **ZMAPP for transport**
- **Clinical monitoring**
 - **Daily labs**
 - **Close monitoring for adverse events including anaphylaxis**
- **Human and physical resources needed**

RCT of investigational products for EVD



- **Primary objective : comparison of 28-day mortality relative to the control arm (Zmapp)**
- **Secondary objective : an evaluation of the comparative safety and tolerability of the 4 investigational therapeutics, relative changes in viral load over time, 58-day mortality, RNA clearance from viral reservoirs.**
- **The study is monitored by an independent data and safety monitoring board (DSMB).**

RCT of investigational products EVD

- **Under WHO coordination**
- **Ebola patient confirmed PCR positive are randomized to receive either Zmapp (control arm), remdesivir, Mab114 or Regeneron.**
- **Stratification is by site, country, and baseline NP PCR CT<22 or >22.**
- **Sample size : 125 EVD patients per arm**
- **Multi-outbreak, multi-country study**

**First treated patients (2 girls) with MAb114, North-Kivu
Ebola outbreak, DRC, 2018**



C. Support du Laboratoire à la surveillance, la vaccination et la PEC médicale

Laboratoire

INRB Central - Kinshasa

- INRB Beni
- INRB Bukavu
- INRB Bunia
- INRB Butembo
- INRB Goma
- INRB Katwa
- INRB Komanda
- INRB Mambasa
- INRB Mangina
- INRB Mwenga
- INRB Biakato



LABO INRB DE BENI



LABO INRB DE KATWA



LABO INRB DE BUTEMBO

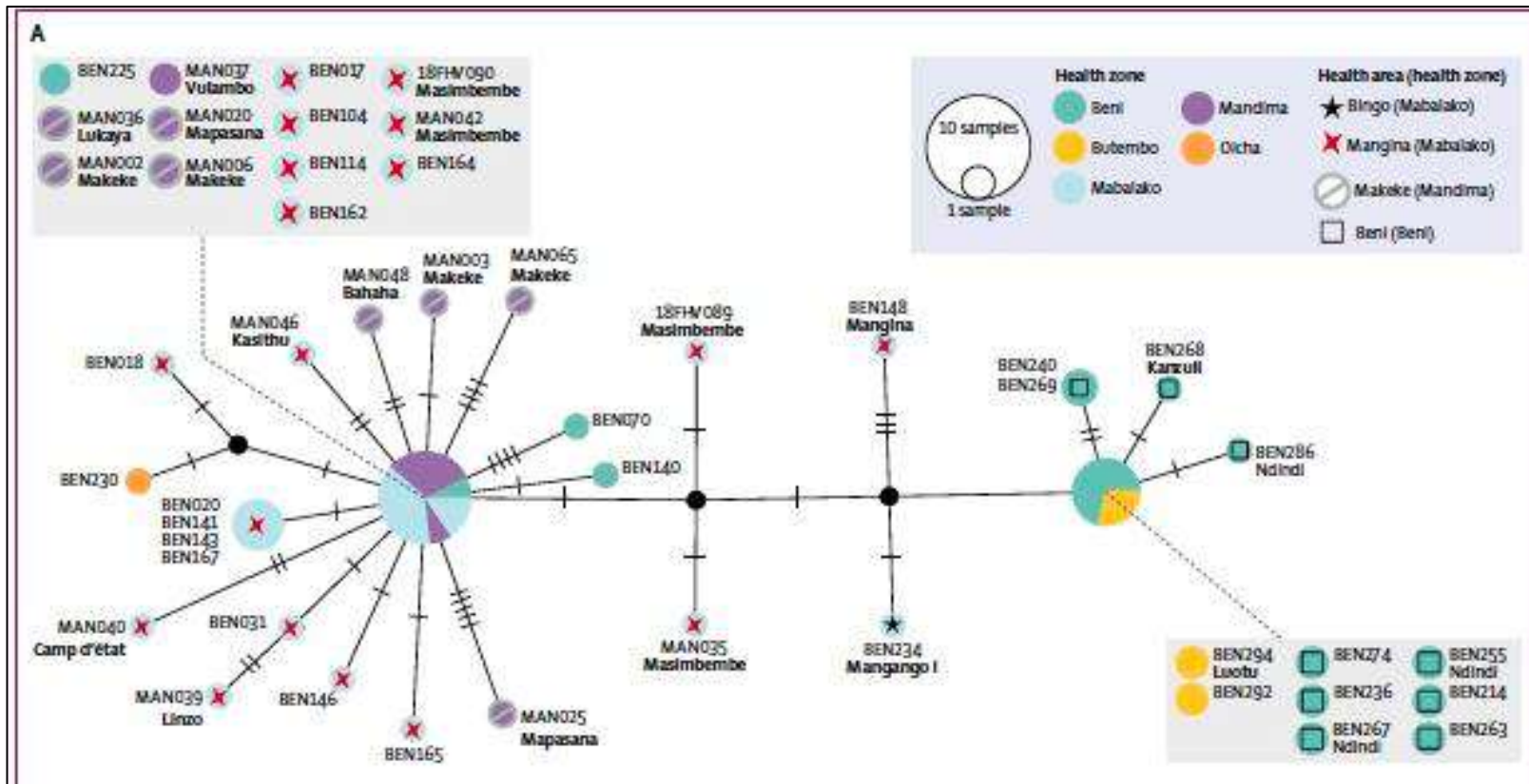


Labo de séquençage à Katwa



Staff local au labo INRB à Katwa

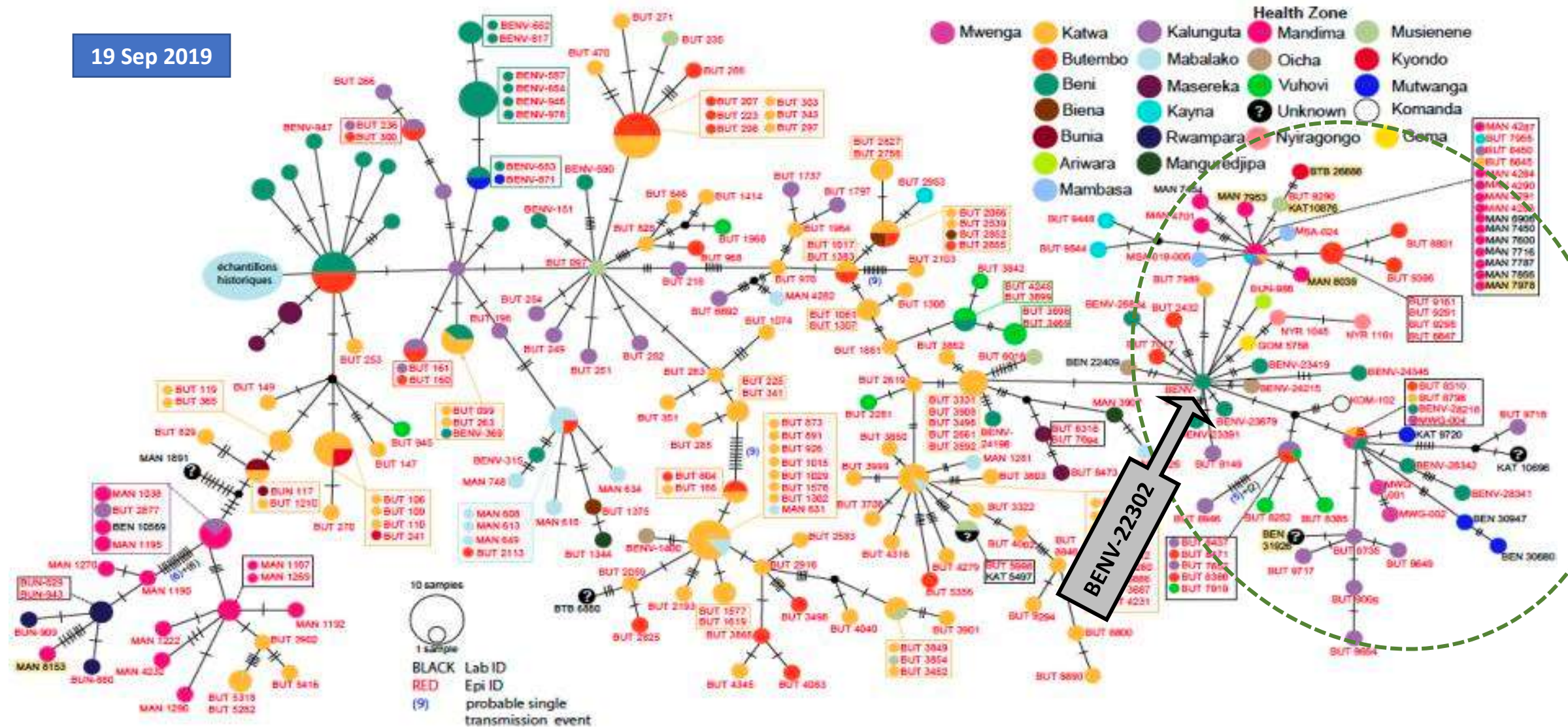
Chaines de transmission : 48 premières séquences



Les **cas de Masimbembe** (ZS de Mandima, Ituri) et les **cas de la ZS de Beni** forment un cluster qui circulent dans la région au début de l'épidémie = **source des autres cas** de Beni et Makeke, ainsi que des premiers cas de Butembo

Cas confirmé « BENV-22302 » (Un pasteur décédé à Beni puis transporté à Butembo pour les funérailles) : source de contamination de plus de 53 cas repartis dans 16 ZS différentes

19 Sep 2019





Conclusion: L'espoir demeure



- Engagement politique au plus haut niveau du pays
- Contrôle rapide des cas dans les nouveaux foyers : Ariwara, Bunia, Ouganda et Goma
- Résurgence de l'épidémie à Béni: la leçon apprise est de maintenir un niveau élevé de réponse dans toutes les ZS affectées
- Résultats encourageants obtenus par l'implémentation de stratégies innovatrices, ceci malgré le contexte difficile
- Renforcement de la collaboration transfrontalière avec les pays voisins: expérience favorable avec l'Ouganda et récemment avec le Rwanda.

Les ressources et l'appui de tous sont nécessaires et indispensables pour mettre fin à cette épidémie

August 19

32

Ebola et les oreilles de l'hypopotame dans l'eau.

- La 10^{ème} épidémie de MVE au N-K et en IT, n'était que la partie visible de l'hypopotame dans l'eau.
- L'épidémie n'a fait que révélé la complexité des problèmes: populations traumatisées par des groupes armés, absence de l'Etat, pauvreté

Systeme de santé faible

La 10^{ème} épidémie restera mémorable: MVE est désormais une maladie guérissable et bientôt évitable par le vaccin.



Acknowledgements



World Health
Organization

