

Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Ebola,

état des lieux des projets
de recherche menés dans
le cadre de REACTing en 2015

Contexte

Le virus Ebola provoque une maladie aiguë et grave, souvent mortelle si elle n'est pas prise en charge médicalement. La maladie à virus Ebola est apparue pour la première fois en 1976, lors de 2 flambées simultanées à Nzara (aujourd'hui au Soudan du Sud) et à Yambuku (République démocratique du Congo). Yambuku étant située près de la rivière Ebola, celle-ci a donné son nom à la maladie. La flambée qui a sévi en Afrique de l'Ouest est la plus importante et la plus complexe depuis la découverte du virus. L'épidémie a débuté près de Gueckédou, dans le sud-est de la Guinée, en décembre 2013, mais les premiers cas ont été notifiés en mars 2014, avant de s'étendre au Liberia et à la Sierra Leone. Le 8 août 2014, le directeur général de l'OMS a déclaré que cette flambée en Afrique de l'Ouest constituait une urgence de santé publique de portée internationale en vertu du Règlement sanitaire international (2005).

À ce jour, cette épidémie a produit plus de cas et de décès que toutes les précédentes flambées réunies. Au total, 28 646 cas confirmés, probables et suspects ont été notifiés en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone, dont 11 323 décès. La majorité de ces cas et de ces décès ont été notifiés entre août et décembre 2014 ; l'incidence des cas a ensuite commencé à diminuer grâce à l'intensification rapide des capacités de traitement, d'isolement et d'enterrements sécurisés dans les trois pays.

La France a été particulièrement active dans la lutte contre Ebola, notamment grâce à de nombreux projets de recherche biomédicale et socio-anthropologique. Ces projets, conduits par des équipes françaises, sont détaillés dans ce rapport.

Méthode d'identification, de sélection et de suivi de projets scientifiques dans le cadre de la lutte contre Ebola

Dès le mois de **juin 2014**, la réponse, en particulier dans le cas de la crise d'Ebola, s'est organisée à partir du consortium **REACTing**, mis en place à l'initiative du Pr Jean-François Delfraissy et sous l'égide de l'Institut thématique multiorganismes Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (I3M) d'Aviesan. Le consortium **REACTing**, a identifié et réuni les chercheurs impliqués dans le domaine d'Ebola afin d'identifier les priorités de recherche. Les axes prioritaires de recherche ont été identifiés : test diagnostic, traitement, vaccin et aspects socio-anthropologiques. Ainsi, des groupes de travail ont été mis en place autour de ces thématiques dont l'animation était assurée grâce à la mise en place d'une Action coordonnée (AC) Ebola en **août 2014**. Cette AC s'est ensuite réunie à un rythme mensuel pendant toute la durée de l'épidémie.

Au mois de **d'août 2014**, les ministres de la Recherche et de la Santé ont chargé le président d'Aviesan de mettre en place et coordonner des réseaux de recherche multidisciplinaires mobilisables en période de crise sanitaire liée à un agent infectieux.

Au mois de **novembre 2014**, le Pr **Jean-François Delfraissy** a été nommé **coordonnateur national pour la prévention et la lutte contre Ebola** par le Premier ministre, Manuel Valls.

Quatre pôles ont été mis en place sous sa responsabilité : diplomatie, intérieur, santé et recherche.

Organisation du pôle recherche :

La coordination du **pôle recherche** a été placée sous la responsabilité du président d'Aviesan, le Pr **Yves Lévy**. C'est dans ce cadre que sont fixées les orientations stratégiques et programmatiques de la recherche, que les priorités sont définies et les projets sélectionnés. Le pôle recherche est également responsable de l'organisation de la représentation institutionnelle française auprès des instances scientifiques internationales.

En **décembre 2014**, **Yazdan Yazdanpanah** a ainsi été désigné pour assurer, au sein du pôle recherche, la **veille scientifique internationale, l'animation des équipes de recherche, la proposition des actions de recherche et le suivi scientifique des projets.**

Un **comité scientifique multidisciplinaire et inter-organismes** a été mis en place dès **décembre 2014** par le président d'Aviesan, afin d'assurer en toute transparence et rigueur la sélection et le suivi des projets remontés par la communauté scientifique, en lien avec les quatre axes prioritaires identifiés.

Ce comité est composé des scientifiques suivants : Geneviève Chêne (directrice de l'institut Santé publique), Jean-Claude Desenclos (directeur scientifique adjoint InVS), Guillaume Lachenal (MCU, Université Paris-Diderot et UMR 7219 SPHère), Vincent Calvez (prof. virologie médicale, hôpital Pitié-Salpêtrière), Paul Martin (directeur du laboratoire de l'Anses, Lyon), Christophe Rapp (prof. chef de service Maladies infectieuses et tropicales, hôpital Begin) remplacé ensuite par Pierre Tatevin (prof. service Maladies infectieuses et tropicales, CHU de Rennes) , présidé par Yazdan Yazdanpanah.

Ce **comité** s'est **réuni** avec une fréquence bimensuelle au moment de la crise, ensuite **une fois par mois**, et, en 2016, une fois tous les 3 mois.

L'Inserm a bénéficié d'un financement de 7,4 M€ sur la levée de sa réserve budgétaire, soit de 3,7 M€ en 2014 et de 3,68 M€ en 2015.

La conduite opérationnelle des projets revient quant à elle à chaque établissement pilote d'un projet.

Depuis la crise Ebola, 14 projets ont ainsi été évalués par le comité. Il s'agit des projets suivants : Postebogui, Activity T-705, Jiki, JikiMapp, Ebovac, Ebola France, Ebolacure, EbeSen, Rumeurs, Reservoir, Convalescent, Contact et Prevac.

Ces projets ont fait l'objet de plusieurs publications scientifiques (26 à ce jour) dont la liste est présentée en annexe. Ils ont été l'occasion d'un grand nombre de partenariats scientifiques et institutionnels en France et à l'étranger. Quand bien même il est encore trop tôt pour évaluer leurs retombées sociétales et/ou médicales, il est incontestable qu'ils ont permis et permettent encore de grandes avancées scientifiques et jouent un rôle majeur en matière de structuration de la communauté scientifique, de développement d'infrastructures locales de recherche, de renforcement des liens entre les scientifiques et les équipes médicales et les organisations non gouvernementales.

Rapport Projet EbolaREACTION

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	REACTION
Titre complet	<i>Evaluation of the efficacy and of the antiviral activity of T-705 (favipiravir) during Ebola virus infection in non-human primates humans</i>
Organisme(s) financeur(s)	Europe, Inserm
Montant	Cf. projet REACTION
Période du projet	1/11/2014 – 31/10/2016
Investigateur principal	Hervé Raoul
Promoteur	Inserm
Partenaires scientifiques	1 Inserm, France 2 ADERA, France 3 Bernhard-Nocht-Institut Fuer Tropenmedizin (BNI), Germany 4 Institut Pasteur (IP), France 5 École normale supérieure de Lyon (ENS de Lyon), France 6 Université d'Aix-Marseille (AMU), France 7 Ruprecht-Karls-Universitaet Heidelberg (UHEI), Germany 8 Drug Discovery Factory BV DDF/Catalyze, The Netherlands 9 Universiteit van Amsterdam (UvA), The Netherlands 10 Universiteit Utrecht (UU), The Netherlands 11 Universite Cheikh Anta Diop de Dakar (Ucad), Sénégal 12 Department of Health (DH), United Kingdom
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>Nous décrivons ci-dessous uniquement les résultats obtenus dans le cadre de notre <i>work package</i> « <i>Ebola viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of favipiravir: from small animals to human clinical trial</i> ».</p> <p>Notre objectif est de décrire les interactions entre l'hôte, le pathogène et le favipiravir durant l'infection à Ebola (EBOV). Étant donné le fait que les données sont nécessairement limitées dans ce type d'étude, le rôle de la modélisation est crucial afin d'optimiser l'information disponible, faire le lien entre les données de différentes sources (animales, cliniques) et <i>in fine</i>, obtenir le niveau de preuve le plus élevé possible sur l'activité antivirale du favipiravir.</p> <p>Ce projet a commencé en proposant le premier modèle de la cinétique virale EBOV in vivo, chez des souris traitées à distance plus ou moins courte de l'infection. Ce modèle a ensuite été utilisé pour prédire les doses pertinentes à tester en modèle humain et macaque.</p> <p>Plusieurs expérimentations sont actuellement en cours et conduites en parallèle, à la fois chez des animaux non-infectés et chez des animaux infectés, pour évaluer la toxicité et l'efficacité antivirale du favipiravir à des doses plus élevées. Dans toutes ces expérimentations, et encore une fois étant donné la quantité limitée de données qui peut être générée, la modélisation est utilisée pour caractériser le plus précisément possible la relation dose/effet, ainsi que le lien entre la</p>

	<p>cinétique virale et le temps de survie des animaux. Nous sommes désormais en attente des derniers résultats de singes infectés à des doses élevées.</p> <p>En ce qui concerne les données humaines, nous sommes en train d'analyser l'exposition au médicament obtenue au cours de l'essai JIKI L'analyse des résultats humains et primates sera désormais décisive afin d'évaluer la faisabilité et la pertinence de plus doses plus élevées que dans JIKI dans de futurs essais cliniques.</p>
Méthodes	<p>La modélisation des cinétiques virales et des concentrations de médicament se fait à l'aide de modèles mathématiques complexes, basés sur des systèmes d'équations différentielles. L'intérêt de ces modèles est d'être « mécanistique », c'est-à-dire de permettre d'étudier et de générer des hypothèses sur les mécanismes d'action des traitements in vivo. L'estimation statistique des paramètres est faite par modèle non-linéaires à effets mixtes (MNLEM), souvent appelés « modèles de population ». Dans cette approche, chaque paramètre individuel s'écrit comme la combinaison d'un effet fixe (ou paramètre de population), qui représente la valeur moyenne du paramètre dans la population, et d'un effet aléatoire, qui représente la variabilité individuelle autour de la moyenne. Les paramètres sont ensuite estimés par maximum de vraisemblance, une approche qui permet en outre, de prendre en compte l'information apportée par les données situées sous la limite de quantification de la charge virale ou du médicament.</p>
Résultats	<p>Cinétique virale chez les souris traitées par favipiravir</p> <p>Nous avons fourni la première caractérisation de la cinétique virale chez la souris infectée, en utilisant des données générées par nos partenaires de Hambourg. En bref, nous avons montré que le favipiravir mettait 2 jours avant d'atteindre son efficacité maximale, avec un blocage de la production virale de 99,2 % à l'équilibre. Cela pourrait expliquer pourquoi les souris traitées précocement (< 6 jours) survivaient tandis que celle traitées plus tardivement (> 6 jours) ne montraient aucun bénéfice de l'administration du médicament et mouraient rapidement. Cela renforce aussi l'hypothèse que le favipiravir, pour être efficace, doit être administré le plus vite possible après l'infection. À partir des résultats de cette étude et d'études singes réalisées au Japon par Toyama, nous avons défini les doses singes (100 mg/kg) et cliniques (2 400 mg BID) permettant d'atteindre une exposition comparable à celle obtenue chez les souris en pré-clinique.</p> <p>Les résultats sont les suivants :</p> <p>Modèle macaque</p> <p>Macaque non infecté</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les concentrations de favipiravir à 100 mg/kg étaient plus faibles qu'attendues à partir des études singes réalisées par Toyama, ce qui pourrait être dû à une différence génétique entre les lignées de singes utilisées par Toyama et celles de nos laboratoires (<i>background</i> génétique)

- En revanche 150 mg ou 180 mg/kg BID de favipiravir permettaient d'atteindre de hauts niveaux de concentration de médicament
- Il n'y avait pas de signe de toxicité chez les singes durant les 7 jours d'administrations du médicament à des doses élevées comparé au groupe recevant la dose initiale, plus basse (100 mg/kg), à l'exception du jour 1-2 correspondant à l'administration d'une dose de charge.

Macaque infecté

- 100 mg/kg BID menait à une réduction médiane de la virémie de 1,1 et 1,7 log₁₀RNA/mL aux jours 5 et 7, comparés aux singes non traités (P = 0,04 et 0,009, respectivement), mais il n'y avait pas de bénéfice du traitement sur le temps de survie des singes par rapport aux singes non traités.
- En se basant sur la comparaison des singes non traités et traités à 100 mg/kg d'une part, et sur la pharmacocinétique des singes non infectés traités à des doses plus élevées de 150 ou 180 mg/kg BID d'autre part, nous avons développé un modèle dose/effet de la réponse virologique chez le singe. Notre modèle prédit que des doses de 150 ou 180 mg/kg BID pourraient mener à une réduction médiane de la virémie de 3 à 4 log₁₀ RNA/mL au pic de virémie, comparé aux singes non traités.
- En conséquence, nous concluons que des doses de 150 ou 180 mg/kg BID pourraient être des doses pertinentes ayant la capacité de largement réduire la charge virale et d'améliorer significativement la survie des singes infectés.
- Ces doses sont en cours d'évaluation au P4

Pharmacocinétique observée dans l'essai JIKI

- À jour 2, la médiane des concentrations observées était comparable à ce qui avait été anticipé à partir des études Toyama précédentes (46,1 vs 54,3 µg/mL, respectivement, P = 0,012).
- À jour 4 la médiane des concentrations observées était significativement plus basse que ce qui avait été anticipé à partir des études Toyama précédentes (25,9 vs 64,4 µg/mL, respectivement, P < 10⁻⁶).
- En conséquence, là aussi, les concentrations cliniques étaient plus basses qu'attendues, possiblement due à l'effet de l'infection à Ebola
- Même en prenant en compte ces concentrations plus basses, en supposant un taux de liaison protéique ~50 % du favipiravir, ces concentrations résiduelles restent supérieures à l'EC₅₀ estimée dans Oestereich *et al.*, mais plus basses qu'estimée dans Smither *et al.*, égales à 10 et 50 µg/mL, respectivement, qui sont les deux références de la littérature sur l'efficacité in vitro du favipiravir.

	<ul style="list-style-type: none"> • Il n’y avait pas de corrélation entre les concentrations de médicament et la réponse virologique • Étant donné l’absence de corrélation entre la réponse pharmacocinétique et la réponse virologique d’une part, et la faible réponse virologique observée au P4 chez des primates recevant une dose comparable à la dose clinique (100 mg/kg) nos résultats suggèrent que l’EC50 in vivo du favipiravir pourrait être plus proche de la valeur observée Smither <i>et al.</i> que celle trouvée dans Oestereich <i>et al.</i> • Ces résultats suggèrent qu’une augmentation de la dose dans de futurs essais cliniques sera nécessaire pour atteindre une exposition thérapeutique pertinente. • Cette indication est susceptible d’être modifiée une fois que nous aurons les résultats virologiques des singes infectés traités par de hautes doses de favipiravir
Publications	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D, Frange P. Favipiravir for children with Ebola. <i>Lancet</i> 2015; 385(9968):603-604. 2. Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D. Choice of dosage regimen for the first evaluation of favipiravir in humans infected with Ebola virus. <i>The Lancet Infectious Disease</i> 2015; 15(2):150-151. 3. Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentré F. Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> (in press). 4. Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen THT, de Lamballerie X, Mentré F, Günther S, Guedj J. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. <i>Antiviral Research</i> 2015; 123:70-77.
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Nos résultats permettent de mieux comprendre le mécanisme d’action du favipiravir, afin d’aider au soutien et au développement thérapeutique du favipiravir dans Ebola et à cibler des combinaisons thérapeutiques pertinentes</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>Le projet a mené à de nombreuses collaborations en dehors du champ du projet Reaction, en particulier avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserm BSL4 (H. Raoul) • <i>Virology group from Aix-Marseille</i> (X. de Lamballerie) • <i>Clinical epidemiology group from ISPED</i> (X. Anglaret)

Rapport Projets NHP E-FACT

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	NHP E-FACT
Titre complet	<i>Non-Human Primate Ebola Favipiravir Antiviral Clinical Trial</i> (WP du programme Européen « REACTION »)
Organisme(s) financeur(s)	EU
Montant	Cf. projet REACTION
Période du projet	24 mois à partir du 1/11/2014
Investigateur principal	X. de Lamballerie / S. Günther
Promoteur	
Partenaires scientifiques	1 Inserm – <i>BSL4 laboratory</i> , Lyon, France 2 <i>Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin – BSL4 laboratory</i> , Hamburg, Germany 3 <i>Health Protection Agency / Public Health England – BSL4 laboratory</i> , Porton Down, United Kingdom 4 IRD & Aix-Marseille university – <i>BSL3+ laboratory</i> , Marseille, France
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p><i>A number of research tracks that may lead to a better medical management of Ebola infections have been listed by the WHO and, for therapeutics, 3 main axes can be proposed, relating to vaccine prevention, immunological treatments and antivirals.</i></p> <p><i>The latter includes T-705 (favipiravir) which has been originally developed for the treatment of influenza infections by the Japanese company Toyama/Fujifilm (Furuta Y et al., In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. Antimicrob Agents Chemother 2002).</i></p> <p><i>The molecule is a substituted pyrazine and its antiviral mechanism has been mainly associated with inhibition of viral polymerases by the triphosphate form of the compound. In animal models, T-705 has been mostly used by the oral route, but the company has also developed a product usable by the intravenous (iv) route.</i></p> <p><i>Favipiravir has reached the stage of Phase 3 experiments in humans (completed for treating novel or resistant influenza infections) and is therefore associated with a good safety profile. Over 1,000 persons received influenza treatment dose without major adverse effects. The molecule is contra-indicated in pregnancy (teratogenic in preclinical models) and no data is publicly available regarding paediatric use and tolerability of high doses.</i></p> <p><i>A number of scientific articles have progressively established that favipiravir has a much broader antiviral spectrum than initially believed, with significant activity against some viruses with an RNA genome of positive, negative and ambisense polarity amongst enteroviruses, noroviruses, flaviviruses, alphaviruses, paramyxoviruses, arenaviruses, hantaviruses, phleboviruses, bunyaviruses... (for review, see Furuta Y et al., Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase</i></p>

	<p><i>inhibitor. Antiviral Res 2013).</i></p> <p><i>Importantly, two recent papers (2014) have reported a significant inhibition of Ebola virus (EBOV) replication by favipiravir both in vitro and in mouse models.</i></p> <p><i>Post-exposure efficacy of Oral T-705 (favipiravir) against inhalational Ebola virus infection in a mouse model.</i></p> <p><i>Sophie J Smither et al., Antiviral Research 2014</i></p> <p><i>Here we report the first use of T-705 against Ebola virus. T-705 gave 100% protection against aerosol Ebola virus E718 infection; protection was shown in immune-deficient mice after 14 days of twice-daily dosing. T-705 was also shown to inhibit Ebola virus infection in cell culture. T-705 is likely to be licenced for use against influenza in the near future and could also be used off label for filovirus infection. Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model</i></p> <p><i>Lisa Oestereich et al., Antiviral Research 2014</i></p> <p><i>T-705 suppressed replication of Zaire EBOV in cell culture by 4 log units with an IC90 of 110 μ M. Mice lacking the type I interferon receptor (IFNAR$^{-/-}$) were used as in vivo model for Zaire EBOV-induced disease [intranasal inoculation]. Initiation of T-705 administration at day 6 post infection induced rapid virus clearance, reduced biochemical parameters of disease severity, and prevented a lethal outcome in 100% of the animals.</i></p> <p><i>Remarkable aspects of the authors' findings consist in the observation that, on the one hand, favipiravir can efficiently prevent EBOV infection in an immunodeficient animal (suggesting direct inhibitory effect on virus replication) and on the other hand, that it was able to prevent a lethal outcome in all (immunodeficient) animals treated as late as six days post infection.</i></p> <p><i>Combining the recognised broad antiviral spectrum of the molecule, its good tolerance in humans and its capacity to protect mice against EBOV infection obviously indicates that favipiravir represents a strong candidate for a possible use in humans.</i></p> <p><i>The optimal activity of antivirals in acute viral infections is intrinsically expected to be observed at the early stages of infection. This is in agreement with the experimental results obtained in rodents in the case of T-705 and EBOV infection. Accordingly, we propose to investigate in priority the use of T-705 before and at the early stages of infection and our overriding objective will be to establish whether favipiravir can be proposed:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>- To prevent EBOV infection, when given preventively</i> <i>- To improve survival, when given at the early stages of infection.</i> <p><i>To inform decision-making relating to the use of favipiravir in human EBOV infection, experimental evidence and characterisation of the antiviral activity of the molecule should be provided in non-human primates (NHPs). Accordingly, we propose to study the antiviral activity of T-705 in a macaque model, operated in a BSL4 environment.</i></p>
Méthodes	Experimental study in infected and non-infected monkeys.

The project is conceived as a three-step, scalable and evolving program.

Step 1. It starts with favipiravir PK and tolerance studies that include analysis of information provided by the manufacturer for mice, humans and possibly NHPs, re-analysis of data from the rodent model previously implemented by the Hamburg partner and de novo NHP experiments.

Both oral uptake and the IV route will be deciphered.

The final objective will be to choose the optimal T-705 dose(s) and time for medication used for subsequent infection experiments and work out an experimental protocol for step 2.

Step 2. The second step will consist in NHP EBOV infections and favipiravir treatment.

2a. Virus inoculation route

The macaque model implemented in the Lyon-Mérieux BSL4 lab is a lethal model relying on the IM injection of Zaire EBOV in macaques. This is a "severe" model compared with natural infection in humans, but quite perfectly mimics accidental infection (e.g., by an infected needle or following a laboratory accident). An important consequence is the short period of the incubation period, with macaques becoming febrile at day 4 and dying around day 7.

2b. Dose and route of administration

Using different doses increases dramatically the number of NHPs necessary for experiments. Therefore, this is a crucial issue and the number of doses tested will be reduced to the minimum by combining various information issuing from step1 (experimental PK studies, tolerance, data from the manufacturer). As it seems probable that quite high doses may be necessary, the highest well-tolerated doses will be tested.

2c. Experimental protocol

Experiments will be performed using groups of 3-5 Cynomolgus. Survivors will be euthanized at day 21 and all monkeys will be autopsied (including anatomopathological analysis when necessary).

Groups will be designed on the basis of criteria that include: PK & tolerance analyses, route of administration, medication schedule, EBOV infection.

The medication schedule will favour the analysis of the impact of antiviral treatment started in the pre-exposure period and at the early stages of the post-exposure period.

Step 3. Data collection and analysis

The principal evaluation criterion will be survival that will be analysed using relevant statistical methods.

Secondary evaluation criteria will be analysed in a series of ancillary studies. This includes virology studies (focussing on quantitative viraemia kinetics and analysis of the virus genetic diversity and evolution); PK studies; clinical biochemistry, haematology and immunology studies; anatomopathological studies etc.

The final objective will be to provide evidence for the possible use of

	<i>the molecule in human therapeutics, and to propose the most relevant therapeutic indications and protocols.</i>
Résultats	<p><i>Step 1:</i></p> <p><i>Completed. Large amount of new experimental data collected from both non-infected and infected animals. Important discoveries regarding:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• The importance of the genetic background</i> <i>• The non-linear model of PK and the evolution of trough concentrations during long treatments</i> <i>• The tolerance during high dose treatments, and the identification of doses that can provide targeted plasma concentrations</i> <i>• The final objective will be to provide evidence for the possible use of the molecule in human therapeutics, and</i> <p><i>Step 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• An experimental model of EBOV infection in NHP set-up for the first time in Europe</i> <i>• Several inoculum doses tested</i> <i>• IV route tested</i> <i>• Treatment not efficient at low doses, new experiments awaited with validated doses</i> <p><i>Step 3:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Completed for previous experiments, including viral loads, virus genomics, haematology, biochemistry and PK.</i> <i>• To be completed for new experiment at validated doses</i>
Publications	<ul style="list-style-type: none"> <i>• Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentré F. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. Clin Pharmacokinet. 2016 Jan 21. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26798032.</i> <i>• Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen TH, de Lamballerie X, Mentré F, Günther S, Guedj J. Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. Antiviral Res. 2015 Nov;123:70-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.015. Epub 2015 Sep 2. PubMed PMID: 26343011.</i> <i>• Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, Malvy D. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):150-1. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71047-3. Epub 2014 Nov 28. PubMed PMID: 25435054.</i> <i>• pending: article on the EBOV model new PK data</i>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p><i>No demonstration of efficacy in EBOV infection at this stage but:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• experimental model made available for the first time in Europe</i>

	<ul style="list-style-type: none">• <i>demonstration of antiviral activity in vivo</i>• <i>tremendous progress in PK interpretation (will be of general interest for all favipiravir treatments: H5N1, Lassa, CCHF etc..)</i>• <i>mechanism of action suggested by genomics: opens the way to relevant therapeutic associations.</i> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/rerelations avec les chercheurs locaux :</p> <ul style="list-style-type: none">• <i>reinforcement of BSL4 lab in Lyon (new methods, new models, new academic and industrial partners...)</i>• <i>creation of a pipeline for antiviral testing (from P3 to P4 viruses)</i>• <i>important cooperation programme set-up with Japan following these experiments</i>
--	--

Rapport sur l'engagement de l'équipe IDLIC du centre Inserm 1219 (ex 897) dans la recherche sur Ebola en Guinée - Projets JIKI, Prescription encadrée, JIKIMAP

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	(i) essai thérapeutique JIKI (dans le cadre du projet REACTION !) (ii) étude de prescription encadrée du favipiravir (iii) essai thérapeutique JIKIMAP
Titre complet	
Organisme(s) financeur(s)	(i) Anrs, EU (ii) et (iii) Inserm
Montant	Le centre Inserm 1219 dispose d'un budget Inserm de 473 000 euros pour les études (ii) et (iii), d'un budget d'autres bailleurs de 622 000 euros pour l'étude (i). Le total des trois études fait 1 096 000 euros. Les budgets des études (ii) et (iii) ne sont pas dissociables (il s'agit du même contrat, qui a évolué pour s'adapter aux circonstances). (i) JIKI 145 000 477 675 (ii) Prescription encadrée 622 675 (iii) JIKIMAP 473 917 473 917 TOTAL 145 000 477 675 473 917* 1 096 592 * dont 110 366 encore à recevoir
Période du projet	Les trois études ont été menées en continuité l'une de l'autre. L'étude (i) a débuté en septembre 2014, l'étude (ii) en mars 2015, et l'étude (iii) en juin 2015. Les trois ont terminé leur recrutement depuis respectivement avril 2015, juin 2015, et décembre 2015. Aucune des trois n'est clôturée à ce jour en termes de budget.
Investigateur principal	Denis Malvy
Promoteur	Inserm pour (iii) co-promotion avec NIH
Partenaires scientifiques	Partenaires scientifiques France : Centre Inserm 897 ; Unité Inserm 1137 ; Laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm, Lyon ; École normale supérieure, Lyon ; Institut Pasteur, Lyon ; EHESP, Marseille. Afrique : ALIMA, Dakar, Sénégal ; Centre de recherche en santé rurale de Maferyniah, Conakry, Guinée ; Programme PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire. Europe : Médecins sans frontières Belgique, Bruxelles; <i>The European Mobile Laboratory Consortium (EMLab), Hamburg, Germany ; Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Hamburg, Germany.</i>

	<p>Partenaires institutionnels :</p> <p>France : Inserm ; Université de Bordeaux ; CHU de Bordeaux ; Institut Pasteur de Lyon ; Croix-Rouge française, Paris ; Service de santé des armées, Paris ; AH-HP, Paris ; Université Aix Marseille ; IRD.</p> <p>Afrique : ministère de la Santé, Conakry ; CHU de Donka, Conakry ; Université Gamal Abdel Nasser, Conakry ; Institut national de santé publique, Conakry ; Ministère de la Santé et de l'Hygiène publique, Abidjan ; Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique, Abidjan ;</p> <p>Autres pays : NIH, <i>University of Minnesota, USA ; USA ; Belgian Ministry of Defense, Brussels, Belgium</i> ; Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, <i>Belgium</i> ; Cliniques universitaires Saint-Luc, <i>Brussels, Belgium</i>.</p> <p>Pays partenaires :</p> <p>France ; Guinée ; Côte d'Ivoire ; Allemagne ; Royaume-Uni ; Belgique.</p>
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>Ebola est une maladie hautement mortelle sans traitement connu. En septembre 2014, l'OMS a réuni un groupe d'experts pour établir la liste des thérapeutiques candidates à des essais pour réduire la mortalité chez l'homme. Quatre étaient en tête de liste : le favipiravir, antiviral développé contre la grippe, ayant une activité anti-Ebola démontrée in vivo et chez le rat, et une bonne tolérance chez l'homme ; le zmapp combinaison d'anticorps monoclonaux ayant une activité anti-Ebola démontrée in vivo et chez le primate ; le serum convalescent ; et le brincidofovir.</p> <p>Notre équipe avait deux objectifs : rechercher un traitement efficace parmi cette liste ; et aider le gouvernement guinéen à lutter contre l'épidémie. La recherche d'un traitement efficace a débuté avec le favipiravir dans l'étude (i) ; et s'est poursuivie avec l'association favipiravir + zmapp dans l'étude (iii). L'étude (ii), qui s'est déroulée entre les deux autres, a permis d'aider le gouvernement guinéen à organiser les soins dans deux nouveaux centres de traitement, tout en permettant de préparer l'étude (iii).</p>
Méthodes	<p>L'étude (i) est un essai non randomisé de phase II se déroulant sur 4 sites en Guinée; l'étude (ii) est une cohorte se déroulant dans 3 sites en Guinée; l'étude (iii) est un essai randomisé de phase III se déroulant dans un site en Guinée (sous la responsabilité de l'Inserm) et d'autres sites en Sierra Leone et au Liberia (sous la responsabilité du NIH).</p>
Résultats	<p>121 personnes ont été incluses dans l'étude (i), 100 personnes dans l'étude (ii) et 12 personnes dans la partie guinéenne de l'étude (iii) (sur 73 au total sur l'ensemble des 3 pays). Chacune des études s'est poursuivie jusqu'à disparition de l'épidémie dans les sites participants. L'essai JIKI [étude (i)], a :</p> <ul style="list-style-type: none"> démonstré : la faisabilité d'un essai dans les conditions difficiles d'une épidémie Ebola ; l'importance de la charge virale et de son surrogate (la valeur de Ct) pour le pronostic ; la nécessité de stratifier les études de traitement Ebola sur la valeur de Ct ;

	<p>la place de l'insuffisance rénale dans la maladie à Ebola</p> <ul style="list-style-type: none"> • suggéré un signal d'efficacité du favipiravir chez les personnes ayant une Ct<20 à l'inclusion (soit une charge virale inférieure à 8 log₁₀copies/ml). <p>Ces résultats ont été acceptés pour publication dans la revue <i>PLOS MED</i>.</p> <p>La cohorte de prescription encadrée [étude (ii)] a permis de récolter des données complémentaires sur la phase aigüe de la maladie à Ebola, puis de suivre la persistance du RNA viral dans le sperme chez 25 hommes pendant un an. Les données de la phase aigüe compléteront celles de l'essai JIKI pour des analyses pharmacologiques (en cours) et des analyses des anomalies biochimiques contemporaines de cette phase (en cours). Les données de suivi ont montré la persistance du virus dans le sperme au long cours (jusque 11 mois à date), avec une dynamique de décroissance d'environ 0,8 log par mois. Elle a également mis en évidence du virus vivant sur 6 des 8 échantillons sélectionnés mis en culture. Ces résultats viennent d'être soumis à la revue <i>N Engl J Med</i> selon une procédure accélérée. Les analyses de l'essai JIKIMAP [étude (iii)] sont en cours.</p>
Présentations	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sissoko S, Folkesson E, Abdoul M, Beavogui A, Gunther S, Shepherd S, Danel, C. Mentre, F, Anglaret, X. Malvy, D. Favipiravir in Patients with Ebola Virus Disease: Early Results of the JIKI trial in Guinea. 22nd annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 23-26, 2015, Seattle, Washington, USA: Abstract 103-ALB (late breaker, présentation orale) 2. Malvy D and JIKI trial group. Update on Ebola virus disease, clinical and therapeutic insights -investigational interventions. Japanese Society of Chemotherapy, St-Luke International University, Tokyo, Japan, 4-7 June 2015 (conférence plénière). 3. Malvy D and JIKI trial group. Evaluation therapeutic interventions against Ebola: challenges and lessons learned- Favipiravir in patients with Ebola virus disease. 9th European Congress on Tropical Medicine and International Health, 6-10 September 2015, Basel, Switzerland (conférence plénière). (<i>Trop Med Internat Health</i> 2015; 20 (Suppl. 1): 45, INV.3.1.11.006) 4. Sissoko D and JIKI trial group. Research for an unexpected epidemic: the EU response against Ebola-The JIKI trial. 64th annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 25-29 October 2015, Philadelphia, USA (présentation orale) 5. Malvy D. Ebola : Le rein en question. 17^e Réunion commune de la Société de néphrologie et de la Société francophone de dialyse, 29 septembre-2 octobre 2015, Lyon, France (conférence plénière).

	<ol style="list-style-type: none"> 6. Sissoko D. and JIKI trial group. Ebola, 18 mois après. Journée d'automne de la Société de médecine des voyages, 25-26 septembre 2015, Bayonne, France (conférence plénière). 7. Malvy D. Favipiravir: review of clinical data. FAN-WHO-Filovirus Medical Countermeasures (MCM) Workshop- Therapeutic in vivo Models and Clinical trials; 20-23 October 2015, MCS, Fort-Dettrick, MD, USA (présentation orale) 8. Malvy D. Case studies in emerging infections management- Prioritizing interventions with experimental therapeutics and feasibility of clinical trials during epidemics. WHO-Exploratory meeting of WHO emerging diseases-clinical assessment and response network (EDCARN)? 3-4 December 2015, Venice, Italy (présentation orale) 9. Sissoko D, Duraffour S, Kolie J, Beavogui A-H, Nguyen HT, Guedj J, Malvy D, Carroll M, Anglaret X, Gunther S. Dynamics of Ebola Virus Clearance in Semen in Guinea. 23rd annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 23-26, 2016, Boston, USA: Abstract 16LB-3178 (late breaker, présentation orale).
Publications	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D, Frange P. Favipiravir for children with Ebola (letter). Lancet 2015; 385:603-4. 2. Mentre F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, Malvy D. Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease (letter). Lancet Infect Dis 2014; 15:150-1. 3. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, Camara A-M, Maes P, Shepherd S, Danel C, Carazo S, Conde Mn, Gala J-L, Colin G, Savini H, Bore Ja, Le Marcis F, Koundouno R, Petitjean F, Lamah M-C, Diederich S, Tounkara A, Poelart G, Berbain E, Dindart J-M, Duraffour S, Lefevre A, Leno T, Peyrouset O, Irengé L, Bangoura Nf, Palich R, Hinzmann J, Kraus A, Barry Ts, Berette S, Bongono A, Camara Ms, Chanfreau Munoz V, Doumbouya L, Harouna S, Kighoma Pm, Koundouno Fr, Lolamou R, Loua Cm, Massala V, Moumouni K, Provost C, Samake N, Sekou C, Soumah A, Arnould I, Komano Ms, Gustin L, Berutto C, Camara D, Camara Fs, Colpaert J, Delamou L, Jansson L, Kourouma E, Loua M, Malme K, Manfrin E, Maomou A, Milinouno A, Ombelet S, Sidiboun Ay, Verreckt I, Yombouno P, Bocquin A, Carbonnelle C, Carmoi T, Frange P, Mely S, Nguyen V-K, Pannetier D, Taburet A-M, Treluyer J-M, Kolie J, Moh R, Cervantes Gonzalez M, Kuisma E, Liedigk B, Ngabo D, Rudolf M, Thom R, Badir J, Bentahir M, Deccache Y, Dumont C, Durant J-F, El Bakkouri K, Gasasira Uwamahoro M, Smits B, Toufik N, Van Cauwenberghe S, Ezzedine K, Dortenzio E, Pizarro L, Etienne A, Guedj J, Fizet A, Barte De Sainte Fare E,

	<p>Murgue B, Tran-Minh T, Rapp C, Piguet P, Poncin M, Draguez B, Allaford Duverger T, Barbe S, Baret G, Defourny I, Carroll M, Raoul H, Augier A, Eholie Sp, Yazdanpanah Y, Levy-Marchal C, Antierrens A, Van Herp M, Gunther S, De Lamballerie X, Keita S, Mentre F, Anglaret X*, Malvy D*. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI Trial): A historically-controlled, single arm proof-of-concept trial in Guinea (Research article). PLOS MED 2016; (*co-dernier auteurs)</p> <p>4. Palich R, Gala J-L, Petitjean F, Shepherd S, Peyrouset O, M'lebing A-B, Kinda M, Danel C, Augier A, Anglaret X, Malvy D, Blackwell N. A 6-year old child with severe Ebola virus disease: laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. <i>Plos Neglect Trop Dis</i> 2016; In press Articles soumis (N=2)</p> <p>5. Sissoko D, Duraffour S, Kerber R, Kolie JS, Beavogui AH, Camara AM, Colin G, Rieger T, Oestereich L, Pályi B, Wurr S, Guedj J, Nguyen THT, Eggo RM, Watson CH, Edmunds J, Bore JA, Koundouno RF, Cabeza-Cabrerizo M, Carter LL, Kafetzopoulou LE, Kuisma E, Michel J, Patrono LV, Rickett NY, Singethan K, Rudolf M, Lander A, Pallasch E, Bockholt S, Di Caro A, Wölfel R, Gabriel M, Levy Marchal C, Drury P, Formenty P, Kéïta S, Malvy D*, Carroll MW*, Anglaret X*, Günther S*. Longitudinal study of Ebola virus RNA persistence in seminal fluid of Ebola virus disease survivors — preliminary report (Research article). Submitted to <i>N Eng J Med</i>. (*co-dernier auteurs)</p> <p>6. Carazo S, Folkesson E, Anglaret X, Beavogui AH, Berbain E, Camara M, Depoortere E, Lefevre A, Maes P, Malme K, Ombelet S, Piguet P, Poelaert G, Sissoko D, Tounkara A, Trbovic P, Antierrens A. Challenges in preparing and implementing a clinical trial at field level in an Ebola emergency: a case study in Guinea, West Africa (Research article). Submitted to <i>Lancet Infect Dis</i>.</p>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Notre équipe a été la première au monde à mettre en place un essai de traitement Ebola, l'essai JIKI. Pendant l'épidémie en Afrique de l'Ouest, trois essais thérapeutiques ont pu être réalisés par la communauté internationale. Nous avons conçu et coordonné le premier de ces trois essais, JIKI, et activement participé à un deuxième, JIKIMAP.</p> <p>JIKI a permis de mieux affirmer la bonne tolérance du favipiravir dans ce contexte, et montre que cet antiviral doit continuer à faire partie de l'arsenal thérapeutique à étudier chez les personnes porteuses d'Ebola qui n'ont pas une charge virale trop élevée.</p> <p>JIKIMAP permettra de juger de l'efficacité et de la tolérance du Zmapp,</p>

le médicament le plus prometteur sur les études précliniques.

Avec ces deux essais, on contribue à situer la place des deux médicaments actuellement les plus importants dans l'arsenal thérapeutique antiEbola, pour la fin de cette épidémie et pour les épidémies à venir.

Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux

En Guinée :

- L'essai JIKI s'est déroulé principalement en Guinée forestière, en étroite collaboration avec les autorités et la communauté guinéenne, notamment impliquées dans un « comité de suivi communautaire » de l'essai ; les procédures mises en place à cet effet devraient faire jurisprudence pour les futures recherches en contexte épidémique sensible.
- À la fin de l'essai JIKI et de l'épidémie en Guinée forestière, l'équipe JIKI, personnel médical, paramédical et chercheurs, s'est déplacée en Guinée maritime pour aider à l'ouverture de deux nouveaux centres. Il s'agissait avant tout d'un acte de solidarité avec la Guinée, la « prescription encadrée du favipiravir » mise en place à la demande des autorités guinéenne servant de mesure structurante pour organiser les soins. Le succès de cette opération a permis de mettre ensuite en place l'essai JIKIMAP dans ces deux centres.
- Enfin, l'essai JIKI a été la première étude à impliquer d'emblée dans son équipe coordinatrice le centre formation et de de recherche en santé rurale de Maferyniah. Ce partenariat avec JIKI a permis à ce centre de se former à la recherche clinique, de devenir un partenaire crédible sur le sujet Ebola et d'être sollicité 6 mois plus tard par le NIH pour devenir son principal partenaire pour ses essais guinéens.

En Afrique de l'Ouest :

- Les trois études ont mobilisé la plateforme de recherche ivoirienne « PACCI » (devenue depuis « CERMIPA », née du site ANRS de Côte d'Ivoire) pour la coordination et le monitoring. Cette plateforme, également engagée dans l'essai EBOVAC, a des liens depuis plus de 10 ans avec la Guinée et les autres pays de la région pour la recherche sur le VIH. Elle dispose d'une expérience unique dans la région pour la coordination et le monitoring de grands essais internationaux, et désormais d'une expérience de recherche dans un contexte épidémique aigu qui peut être sollicitée dans l'avenir.
- L'essai JIKI a permis de créer des liens solides avec l'ONG ALIMA, très active en Afrique de l'Ouest. De tels liens équipes de recherche/ONG ouvrent des perspectives de collaboration

pour les crises à venir. Notre équipe explore actuellement ces perspectives avec ALIMA.

En France et en Europe :

- La participation à ces trois études a permis à notre équipe d'établir des liens solides avec des équipes françaises (Unité Inserm 1137, P4 Jean Mérieux-Inserm, EHESP) ou européennes (EMLab, *Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine*). Dans la perspective du renforcement du dispositif français REACTing, la création de liens nés de l'expérience commune entre ces équipes françaises et européennes est un atout.

Formation

2014-2015

- Au cours de ces essais, 620 personnes travaillant dans les 4 centres de traitement Ebola dans lesquels l'équipe a travaillé, ont été formées aux procédures de l'essai et à la prise en charge d'Ebola. 47 médecins ou infirmiers ont en outre reçu une formation spécifique aux bonnes pratiques cliniques.

En 2015-2016 :

- 4 personnes de l'équipe JIKI ont été inscrites pour un DU de méthodologie en recherche clinique : trois guinéens (Modet Camara, Jacques Kolie, Almamy Amara Touré) et un français (Yannick Ruaux-Morison).
- 3 étudiants en master 1 Épidémiologie de l'ISPED font leur stage sur le sujet Ebola dans notre équipe.

En 2016-2017, il y aura un ou plusieurs master 2 sur le sujet Ebola, en fonction des résultats des DU et masters 1 en cours. Les deux étudiants guinéens sont prioritaires.

Une médecin, directrice médical du PNL Trypanosomose suit actuellement une formation post-initiale en mobilité sous convention MAE au CHU de Bordeaux, et développe une recherche opérationnelle concernant l'impact de l'épidémie Ebola sur la lutte contre les maladies négligées.

Rapport Projets EbolaFire

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	EbolaFire
Titre complet	Évaluation clinique du test FilmArray® BioThreat-E, pour le diagnostic de la maladie à virus Ebola, sur le terrain, en Guinée
Organisme(s) financeur(s)	BioMérieux
Montant	228 700 USD
Période du projet	7 mars 2015 – 24 juillet 2015
Investigateur principal	Dr N'Fally Magassouba Laboratoire des fièvres hémorragiques en Guinée Université Gamal Nasser, Conakry. Dr Françoise Gay-Andrieu Département des affaires médicales bioMérieux SA, Marcy L'Étoile, France
Promoteur	
Partenaires scientifiques	Dr Christophe Longuet (Fondation Mérieux) Dr Valentina Picot (Fondation Mérieux) Pr Christophe Peyrefitte (Institut de Recherche Biomédicale des Armées / Fondation Mérieux) Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : Fondation Mérieux, Lyon, France Pays partenaire : Guinée
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>Le diagnostic de la maladie à virus Ebola (MVE) est difficile en raison du caractère non spécifique des signes cliniques, notamment en début d'évolution. Classiquement, la confirmation diagnostique reposait sur des technologies de biologie moléculaire, sophistiquées et nécessitant à la fois des équipements lourds et un personnel qualifié. En raison de l'ampleur et de la dissémination sans précédentes de l'épidémie de MVE d'Afrique de l'Ouest, les acteurs de terrain, relayés par l'OMS, ont lancé un appel pour disposer de nouveaux tests diagnostiques, fiables mais aussi rapides, simples de réalisation et utilisables de manière décentralisée sans nécessité d'infrastructures sophistiquées.</p> <p>Le système FilmArray® (BioFire Diagnostics, Salt Lake City, UT) est une plateforme totalement automatisée de diagnostic moléculaire qualitatif in vitro, combinant les étapes d'isolement/purification des acides nucléiques et une <i>Nested RT-PCR multiplex</i> en deux étapes, dans une poche fermée étanche. La préparation de la poche à partir du prélèvement biologique ne nécessite que deux minutes de manipulation et le résultat – positif/négatif – est obtenu en une heure environ.</p> <p>Le test BioThreat-E dérive du « <i>BioThreat FilmArray panel</i> » développé par BioFire Defense, et qui permet la détection environnementale de 17 pathogènes, agents potentiels de bioterrorisme. Le test BioThreat-E a été adapté pour détecter le virus Ebola souche Zaïre (EBOVZ) dans le sang complet et dans les urines. Le système a été verrouillé pour ne</p>

	<p>donner qu'une réponse sur le virus Ebola et pas sur les autres cibles présentes dans la poche. Le 25 octobre 2014, le test BioThreat-E a obtenu une autorisation d'utilisation en urgence (<i>Emergency Use Authorization - EUA</i>) de la part de la <i>Food and Drug Administration</i> des États-Unis (FDA), basée sur des données obtenues sur des échantillons artificiellement chargés en virus inactivés.</p> <p>L'objectif primaire de notre étude était d'évaluer les performances analytiques et cliniques du test BioThreat-E sur le sang complet pour le diagnostic de la MVE dans les conditions du terrain, en comparaison des techniques QuantiTect® Probe RT-PCR (Qiagen) et RealStar® Filovirus Type RT-PCR Kit 1.0 (Altona). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'utilisation potentielle d'échantillons non invasifs (urine et salive) et d'apprécier la perception de cette technologie et de ce test (en terme de facilité d'utilisation, facilité d'interprétation des résultats, sentiment de sécurité lors de la manipulation), par les utilisateurs sur le terrain en Guinée.</p>
Méthodes	<p>Il s'agissait d'une étude transversale observationnelle, qui a été conduite dans le Laboratoire des fièvres hémorragiques de Guinée, à l'Hôpital Donka de Conakry. L'étude concernait les patients des Centres de traitement Ebola (CTE) de Conakry et de Coyah.</p> <p>Le protocole de l'étude ne nécessitait aucun prélèvement invasif supplémentaire (uniquement un tube de sang sur EDTA supplémentaire, prélevé en même temps que les prélèvements déjà prescrits par le personnel du CTE), et n'entraînait aucune modification dans la prise en charge des patients par rapport aux pratiques en vigueur dans les CTE de Conakry et de Coyah. Tous les patients ont été informés verbalement du protocole et ont donné leur accord écrit. Les consentements ont été photographiés avec un <i>smart phone</i> et transmis électroniquement à l'investigateur principal. Le protocole a été soumis au Comité national d'éthique pour la recherche en santé du ministère de la Santé de Guinée, et a été approuvé le 2 mars 2015. Les critères d'inclusions étaient les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patients de plus de 18 ans adressés au CTE de Conakry ou de Coyah pour une suspicion de MVE selon les critères définis par l'OMS, et éligibles à un diagnostic biologique de routine pour la MVE ; 2) habilitation à signer un consentement écrit. <p>Objectif primaire : les critères de validation des résultats pour inclusion dans l'analyse des performances du test BioThreat-E étaient les suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) formulaire de données cliniques et biologiques validé (après vérification par le conseiller en recherche assurant le monitoring de l'étude) ; 2) obtention des prélèvements biologiques adéquats : sang complet ET sérum ; 3) les résultats des 3 tests (QuantiTect® Probe RT-PCR, RealStar® Filovirus Type RT-PCR Kit 1.0 et BioThreat-E) obtenus dans un intervalle de temps de 3 jours au maximum pour garantir les mêmes

	<p>conditions analytiques.</p> <p>Les résultats ont été comparés au statut des patients vis-à-vis de la MVE, basé sur les deux tests utilisés en routine au laboratoire (QuantiTect® Probe RT-PCR, RealStar® Filovirus Type RT-PCR Kit 1.0). Les patients étaient classés en : positifs si deux tests positifs ; négatifs si deux tests négatifs et équivoques si discordance entre les deux tests.</p> <p>Objectif secondaire : Les tests sur salive et sur urine n'ont été réalisés que pour les patients confirmés positifs pour la MVE par les deux techniques de PCR en vigueur dans le laboratoire (QuantiTect® Probe RT-PCR, RealStar® Filovirus Type RT-PCR Kit 1.0). Seule la technique BioThreat-E a été réalisée sur ces prélèvements non invasifs. Il ne s'agissait pas d'établir des performances mais uniquement d'évaluer la possibilité d'utiliser ce type de prélèvements.</p>
Résultats	<p>156 patients ont été inclus dans l'étude entre le 7 mars et le 24 juillet 2015. 136 dossiers ont été validés pour l'évaluation des performances du test BioThreat-E sur le sang complet.</p> <p>Si l'on considère uniquement les patients positifs (47) et négatifs (87) (exclusion de la catégorie « équivoque » - 1 seul patient), les sensibilités et spécificités sont respectivement : 95,7 % [95 % CI : 85,5-99,5] et 100 % [95 % CI : 95,9-100], et les valeurs prédictives positive et négative sont 100 % [95 % CI : 92,1-100] et 97,8 % [95 % CI : 92.1-99.7].</p> <p>Si l'on inclut le patient équivoque (1) parmi les positifs (47), la sensibilité décroît légèrement à 93,8 % [95 % CI : 82,8-98,7], alors que la sensibilité reste à 100 % [95 % CI : 95,9-100], et les valeurs prédictives positive et négative sont respectivement 100 % [95 % CI : 92,1-100] et 96,7 % [95 % CI : 90,6 -99,3]. Il n'a pas été possible de reconstruire les analyses réalisées pour le patient présentant des résultats discordants.</p> <p>Utilisation potentielle des échantillons non-invasifs : parmi les patients positifs, 37 ont été en mesure de fournir des échantillons de salive (35) et/ou urine (3). 34 des 35 échantillons de salive se sont avérés positifs avec le test BioThreat-E ainsi que les 3 échantillons d'urines.</p> <p>Enquête de satisfaction des utilisateurs : le responsable du laboratoire et les techniciens ont été invités à donner leur avis sur la technique, par rapport aux autres techniques qu'ils avaient l'habitude d'utiliser. Il ressort de cette enquête les points suivants : grande facilité d'utilisation, rapidité de préparation des poches, facilité d'interprétation des résultats (positif/négatif), très convivial pour des petites séries mais impossibilité de gérer des séries importantes.</p>
Présentations	<p>1) F. Gay-Andrieu, N. Magassouba, V. Picot, C. Peyrefitte, B. Dacosta, F. Bedin, A. Doré, F. Kourouma, J.L. Machuron, C. Longuet, C. Phillips, M. Scullion, M. Miller. <i>Clinical Performance of the FilmArray® BioThreat-E test for the diagnosis of Ebola Virus Disease "in the field" in Guinea</i>. Poster 197, ICAAC 2015, San Diego, CA, Sept 17-21, 2015.</p> <p>2) N. Magassouba, F. Gay-Andrieu, V. Picot, C. Peyrefitte, B. Dacosta, F. Bedin, A. Doré, F. Kourouma, J.L. Machuron, C. Longuet, C. Phillips,</p>

	M. Scullion, M. Miller. <i>Clinical Performance of the FilmArray® BioThreat-E test for diagnosing Ebola Virus Disease in “alternate” specimen types: urine and saliva</i> . Poster 229, ID Week 2015, San Diego, CA, Oct 7 – 11, 2015.
Publications	
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>1) Performances du test BioThreat-E sur le sang complet : ce travail valide, en conditions réelles sur le terrain, le niveau de performance de ce nouveau test moléculaire rapide et automatisé pour le diagnostic de la maladie à virus Ebola.</p> <p>2) Positionnement de ce test diagnostique : de par les caractéristiques de la plateforme FilmArray (faible débit mais grande simplicité d'utilisation ne nécessitant pas d'autre équipement spécialisé que la machine en elle-même), le test BioThreat-E est parfaitement adapté à la surveillance post-épidémie, à la fois dans les 3 pays touchés, mais aussi dans les pays voisins et dans tout autre contexte pouvant nécessiter un contrôle de la circulation des agents pathogènes (frontières, aéroports, etc).</p> <p>3) Utilisation sur les prélèvements non invasifs (urine, salive) : les très bons résultats obtenus sur ces prélèvements font apparaître de nouvelles perspectives dans la gestion des patients atteints de MVE. Pouvoir s'affranchir de prélèvements sanguins et pouvoir travailler sur un échantillon de salive serait un soulagement pour les malades et pour les agents de santé (moins de fatigue, moins de stress, moins de risque d'accident lors du prélèvement).</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>1) BioMérieux a mis à la disposition du Laboratoire des fièvres hémorragiques de Guinée deux instruments FilmArray qui, selon les termes du contrat établi pour l'étude, vont rester la propriété du laboratoire. Ces instruments pourront donc continuer à être utilisés pour la surveillance de la MVE, mais aussi pour la surveillance d'autres maladies à caractère épidémique (méningites, infections gastro-intestinales, infections respiratoires), avec d'autres panels FilmArray. Cette stratégie est en cours de discussion avec le Dr Magassouba.</p> <p>2) Les liens établis avec l'équipe du Dr Magassouba et avec l'Hôpital Donka lors de la réalisation de ce travail nous permettent de poser les bases de futurs projets dans le domaine des maladies infectieuses, au-delà d'Ebola.</p> <p>Formation :</p> <p>1) Formation de l'équipe du laboratoire de Donka à l'utilisation de la plateforme FilmArray.</p> <p>2) Implication des techniciens dans la réalisation de cette étude clinico-biologique.</p>

Rapport Projets EBOLA-France

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	EbolaFrance
Titre complet	Étude des caractéristiques et des trajectoires de soins des patients suspects d'Ebola en France
Organisme(s) financeur(s)	ITMO I3M
Montant	25 000 \$
Période du projet	Mars-novembre 2015
Investigateur principal	Pierre Tattevin
Promoteur	CHU Rennes
Partenaires scientifiques	SPILF COREB Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : InVS Inserm IMMI
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>L'extension de l'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest a conduit à la mise en place d'un dispositif national de prise en charge des cas suspects en France avec des procédures complexes, visant à limiter le risque de cas secondaires. Afin de limiter la durée d'incertitude pour ces patients suspects, l'InVS s'efforce de classer rapidement ces cas suspects en cas « possibles » – pour lesquels les précautions exceptionnelles seront maintenues jusqu'au résultat du test diagnostique – ou cas « exclus », pour lesquels la prise en charge devient celle de toute fièvre (en tenant compte du séjour récent en zone tropicale pour la plupart de ces patients). Les informations collectées sont donc centrées sur ce classement précoce des cas, mais aucun recueil systématique n'est actuellement prévu pour des informations telles que le diagnostic finalement retenu, l'impact de cette suspicion d'Ebola sur la qualité de la prise en charge des patients et leur évolution. Ces informations sont pourtant primordiales pour s'assurer que la suspicion d'Ebola ne s'accompagne pas d'une perte de chances pour les patients (retard de prise en charge des diagnostics différentiels), ou d'autres événements indésirables (isolement ressenti comme un abandon, stigmatisation), et pour décrire de façon standardisée les cas qui seraient confirmés.</p> <p>Objectif principal Mesurer le délai d'instauration du traitement anti-infectieux adapté pour le principal diagnostic différentiel (paludisme).</p> <p>Objectifs secondaires Décrire les caractéristiques des cas suspects, possibles et certains et les principaux diagnostics différentiels, les trajectoires de soins, les délais diagnostiques et le ressenti des soignants vis-à-vis des procédures mises en place pour la gestion de ces « suspicions</p>

	<p>d'Ebola ».</p> <p>Développer un protocole « mock-up » et une méthodologie qui pourront améliorer notre réactivité pour la mise en place de projets de recherche portant sur les caractéristiques et la prise en charge des cas suspects à l'occasion de prochaines alertes épidémiques.</p>
Méthodes	Étude observationnelle rétrospective nationale. Les informations recueillies concerneront le parcours de soins et la prise en charge des patients suspects d'Ebola, le diagnostic finalement retenu et l'évolution.
Résultats	Étude terminée, 34 patients inclus (<i>cf. Abstract</i>)
Présentations	Accepté en e-poster à l' <i>European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2016</i> . Un manuscrit sera rédigé au décours (<i>Research Note, Clinical Microbiology Infection, IF 6</i>).
Publications	<p>Abstract sélectionné pour présentation e-poster ECCMID 2016</p> <p><i>Does the suspicion of Ebola virus disease have consequences on the diagnosis delay for other infectious diseases?</i></p> <p>M. Lachâtre, M. Méchain, M. Etienne, P. Gautret, S. Mahy, R. Amarsy-Guerle, S. Jauréguiberry, D. Le Dû, C. Jacomet, E. Denes, C. Lepape, N. Vignier, S. Matheron, A. Mailles, M. Nahon, D. Malvy, P. Tattevin</p> <p>Background: The 2014-2015 Ebola virus disease outbreak in West Africa is the largest in history, and has affected more than 28,500 patients, and killed more than 11,000. Outside of Africa, patients returning from an endemic area were classified as Ebola suspect cases if they presented with fever within 21 days after leaving an area at risk. In most countries, a national surveillance system was implemented, including specific rules for the management of suspect cases, to ensure that no secondary transmission occurs. However, most of these suspect cases turned out to be more common infectious diseases, including malaria. We aimed to characterize the management of patients suspected of Ebola virus disease outside of an endemic area, focusing on the final diagnosis, and the delay associated with Ebola virus disease suspicion in the diagnosis process for these patients.</p> <p>Material/methods: We performed a retrospective observational multicentric study of cases suspected of Ebola virus disease in France from April, 2014 to August, 2015. Inclusion criteria were i) fever; ii) stay in an Ebola endemic area within 21 days before fever onset. We used the mailing list of infectious disease French society (SPILF) to send a standardized questionnaire, and data were collected by physicians in charge. The study was approved by the national ethics and data protection committees.</p> <p>Results: Thirty-four patients fulfilled inclusion criteria (19 males, 15 females), with a median age of 33 years (interquartile range, 26-43). They returned from Guinea (n=21), Nigeria (n=4), Sierra Leone (n=3), Mali (n=3), Liberia (n=2), and Congo (n=1). For 7 patients, fever appeared in the endemic area; for the remaining 27, fever appeared after arrival in France, with a median delay of 1 day (IQR 0-8). Other symptoms included asthenia (n=27), headache (n=20), myalgia (n=18),</p>

	<p>abdominal pain (n=10), and diarrhea (n=9). Patients were admitted with a median delay of 1 day (0-5) after fever onset, and 28 of them were isolated with Ebola specific precautions, for a median duration of 8 hours (2-30). The final diagnosis was obtained in 28 patients: malaria (n=10; 36% of diagnosis), pneumonia (n=3), gastroenteritis (n=3), influenza-like illness (n=2), pharyngitis (n=2), and cellulitis, pyelonephritis, tuberculosis, HIV, salmonellosis, shigellosis, influenza B, seizures (one patient each). No case of Ebola virus disease was diagnosed in France during the study period. For 12 patients (35%), Ebola suspicion was associated with a diagnosis delay, for a median duration of 3 hours (2-36), with no clinical consequences. All patients survived.</p> <p>Conclusions: Most patients suspected of Ebola virus disease in France during the 2014-2015 outbreak were finally diagnosed with other infectious diseases, mostly malaria. Ebola suspicion was associated with a diagnosis delay in 35% of patients.</p>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Meilleure connaissance des diagnostics différentiels des patients suspects d’Ebola.</p> <p>Estimation quantitative des pertes de chance occasionnées par la suspicion d’Ebola en France en 2014/2015.</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>Mise au point des outils nécessaires à la conduite de projets de recherche en contexte d’urgence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - rédaction de protocoles « mock-up » - circuit accéléré pour les autorisations règlementaires (CCTIRS, CNIL, éthique) - financement hors appel d’offre - travail en réseau multidisciplinaire (épidémiologiste, infectiologue, urgentiste, SAMU) - implication de différents acteurs (CHU/CHG/InVS/SAMU) <p>Formation :</p> <p>Apprentissage progressif des outils qui permettraient de démarrer en temps utile des projets de recherche en France à l’occasion d’une alerte sanitaire.</p>

Rapport Projets EbolaCURE

INFORMATIONS GENERALES	
Acronyme	EbolaCURE
Titre complet	Approches innovantes pour identifier des molécules thérapeutiques anti-Ebola
Organisme(s) financeur(s)	French Ebola Task Force
Montant	485 k€
Période du projet	2015 – 2017
Investigateur principal	Vincent Lotteau, Centre international de recherche en infectiologie
Promoteur	
Partenaires scientifiques	Hervé Raoul, Directeur du laboratoire P4 Jean Mérieux-Inserm Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : Inserm, CNRS, Université de Lyon, École normale supérieure ENYO pharma Pays partenaires : France
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	L'épidémie d'Ebola qui a démarré en décembre 2013 en Afrique de l'Ouest a été la plus importante depuis l'identification de la maladie en 1976 et a dramatiquement souligné l'urgence à développer des outils thérapeutiques et prophylactiques pour les patients, le personnel soignant et la population en général. Cette épidémie a également révélé la facilité avec laquelle des filovirus peuvent être accidentellement transportés des régions endémiques vers d'autres pays par des patients infectés encore asymptomatiques. La communauté scientifique et médicale, publique et privée, s'est mobilisée pour développer des outils diagnostiques, thérapeutiques et vaccinaux. Avec le déclin de l'épidémie, la stratégie a évolué pour englober des approches plus fondamentales de recherche sur la biologie du virus et sur la compréhension de la pathologie. Dans ce contexte, la <i>task force</i> française de lutte contre Ebola nous a accordé les moyens de mettre à profit nos outils d'identification rationnelle des fonctions et des protéines cellulaires utilisées par les virus pour se répliquer afin de sélectionner des molécules d'intérêt thérapeutique (originales ou en repositionnement) contre Ebola.
Méthodes	En 2007 nous nous sommes engagés dans la création d'une plateforme d'identification des cibles cellulaires touchées par les virus et la construction des interactomes virus-homme. Cet effort a nécessité l'installation d'outils de criblage d'interactions à haut débit et le développement de nouvelles méthodes d'identification d'interaction en cellules de mammifères. Les données générées au laboratoire ont été complétées par les interactions décrites dans la littérature grâce à un effort sans précédent de recueil, d'analyse et de curation, pour obtenir un jeu de données unique, de très haute qualité. Nous avons créé les outils bioinformatiques pour colliger et

	<p>analyser ces données. Ces premiers outils ont permis de décrire les caractéristiques topologiques de ces interactomes et d'identifier de nouvelles voies cellulaires impliquées dans la réplication de plusieurs virus. Outre l'exhaustivité et la qualité du jeu de données, une innovation majeure réside dans la description des séquences d'interaction protéique et la proposition d'outils (petites molécules ou peptides dérivés de séquences virales) pour la manipulation des fonctions cellulaires contrôlant la réplication des virus. Nous avons construit une banque de 380 peptides dérivés de protéines virales qui sont utilisés, soit pour identifier et valider fonctionnellement les cibles thérapeutiques, soit comme structure chimique pour faire des peptidomimétiques thérapeutiques. La méthode d'identification des protéines cellulaires impliquées dans la réplication du virus Ebola s'appuie donc sur la construction du réseau de protéines permettant sa réplication et l'identification de petites molécules et de peptides dérivés de virus interférant avec ce réseau. Les études fonctionnelles en laboratoire P4 doivent conduire à la sélection de cibles thérapeutiques, de molécules en repositionnement et de peptides anti-Ebola.</p>
Résultats	<p>Nous avons identifié 113 protéines humaines ciblées par 6 protéines virales. Parmi les 113 protéines humaines, 22 ont fait l'objet de développements thérapeutiques pour des indications diverses. De ce fait, nous avons pu sélectionner 28 molécules agissant sur ces protéines dont 18 en développement et 10 avec une AMM. En reconstituant le réseau d'interactions protéiques formé par ces cibles cellulaires, nous avons étendu le nombre de candidats à tester à 94 molécules. Les 5 grandes fonctions ou pathologies associées à ces molécules sont : transcription, cancer, immunité innée, autophagie et transport intracellulaire. En plus des molécules, nous avons identifié 44 séquences peptidiques pouvant interagir avec les 113 cibles cellulaires du virus et susceptibles d'interférer avec les interactions entre protéines virales et protéines cellulaires. Les tests fonctionnels permettant de valider le rôle des protéines cellulaires cibles et l'activité antivirale des petites molécules et des peptides ont démarré. Les résultats préliminaires établis selon plusieurs protocoles ont déjà conduit à la pré-sélection de 8 molécules et de 10 peptides ayant une activité anti-Ebola. Parallèlement nous avons développé un modèle de réplication du virus dans des macrophages primaires humains, la cible principale de l'infection naturelle ainsi qu'un modèle d'infection par un virus recombinant fluorescent.</p>
Présentations	<p>Antiviral drug discovery inspired by viruses. Targeting Ebola 2015. Institut Pasteur. 28-29 may 2015.</p>
Publications	
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Ce projet a pour objectifs de mieux comprendre la biologie du virus Ebola, d'identifier les protéines cellulaires impliquées dans sa réplication et des molécules et des structures moléculaires en vue</p>

	<p>d'un développement thérapeutique. Les couples peptide-cible thérapeutique identifiés au cours de ce projet serviront de structures originelles pour les programmes d'optimisation moléculaire.</p> <p>Cette stratégie a été suivie par notre équipe dans le cadre du développement de nouvelles molécules thérapeutiques contre la grippe et l'hépatite B chronique, en collaboration avec la société ENYO pharma que nous avons créée en janvier 2014. Cette collaboration est encadrée par un accord géré par Inserm Transfert</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>Ce projet a permis d'établir une collaboration très active entre les chercheurs de l'équipe Inserm et le laboratoire P4 qui s'est récemment renforcée par du personnel conjoint.</p>
--	--

Rapport Projets Ebola_Tx

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	Ebola Tx
Titre complet	<i>Emergency evaluation of convalescent blood and plasma for Ebola Viral Disease (EVD) in affected West African countries</i>
Organisme(s) financeur(s)	EU
Montant	2 329 696 €
Période du projet	01/11/2014 - 31/10/2016
Investigateur principal	Johan Van Griensven
Promoteur	<i>Prins Leopold Instituut Voor Tropische Geneeskunde</i>
Partenaires scientifiques	Prins Leopold Instituut Voor Tropische Geneeskunde, Belgium The Chancellor, Masters And Scholars Of The University Of Oxford, Uk The University of Liverpool, Uk London School of Hygiene and Tropical Medicine Universite d'Aix-Marseille, France Établissement français du sang, France Institut Pasteur, France Institut national de la santé et de la recherche médicale, France
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>The objective of this proposal is to determine the efficacy, safety and feasibility of convalescent plasma (CP) therapy, as a treatment for patients with Ebola Viral Disease (EVD), to reduce the case fatality rate in the present EVD epidemic in West Africa.</p> <p>The trial will take place in consecutive phases:</p> <ul style="list-style-type: none"> i) initial phase to initiate harmonized standard supportive care (SC), ii) evaluation of CP. <p>Supportive care (SC) including intravenous hydration and shock management will be standardised and made available to all patients. Day 14 mortality will be used to determine primary outcome. Survival for patients treated with CP + SC will be compared to SC alone using a non-randomised open-label design. Based on available figures, a 20% decrease in the case fatality rate will be considered proof of clinical efficacy. Internationally agreed stands of ethics and human rights will be applied for the duration of the trial. Written consent will be requested from patients and/or guardians of patients. Every consideration will be given to the safety of health-care workers involved in the trial, including their consent to be involved and adequate training and psycho-emotional support. Given the study context, community communication will be prioritized. We propose a unique partnership of academics, clinical trial units, non-governmental organizations, international research networks, international and local actors to conduct a clinical trial according to the highest standards attainable in the current context. If found to be effective, this intervention can be scaled-up relatively rapidly as the trial will provide the information required to mobilize local partners, with major public</p>

	health implications.
Méthodes	<p>Design</p> <p>Step 1. Initial phase to harmonize standard supportive care</p> <p>Step 2. Evaluation of convalescent plasma (CP)</p> <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> + All-cause mortality at day 14 amongst CP treated patients <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> + Proportion of CWB/CP patients with severe adverse events (SAEs) judged by the treating physician to be possibly, probably or definitely related to CP transfusion. + All-cause mortality at day 14 and day 30 amongst patients treated with SC. + Proportion with virological treatment response and virological cure <p>Arms</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) CP treatment plus SC (2) SC alone <p>Sample for analysis</p> <p>Assumptions</p> <p>Power of 90%, two-sided alpha of 0.05</p> <p>Calculations</p> <p>The primary objective will be to assess whether CP improves the survival of patients by 20% or more compared to SC alone.</p> <p>We estimate that about 200 patients will have been treated with SC alone and on this basis there will be 90% power to detect an absolute difference of 20% based on a two-sided alpha of 0.05 under a variety of scenarios for the survival of patient treated with SC alone ranging from 20%-60%). The same sample size and design assumptions apply for the comparison of CP+SC versus SC alone.</p> <p>Interim analysis</p> <p>Methods</p> <p>An independent DSMB will receive regular and frequent monitoring reports on the number of patients treated and number of deaths and adverse events related to administration of CWB and CP. The trial design does not include a formal pre-planned interim analysis of efficacy as it is of interest to complete the study to achieve the target sample size. However, safety will be continuously monitored by the DSMB who will advise on stopping, or changing the design of the study, in the event of an unacceptable number of adverse events associated with CWB or CP. Safety reporting will include needle stick injuries incurred by health workers in administering transfusions.</p>
Résultats	<ul style="list-style-type: none"> - Field work completed - Primary analysis completed (without the information relating to presence, nature and titre of antibodies in blood donations) <p>No significant improvement of survival rate at D14</p> <p>Improvement (although does not reach significance) in patients with low viraemia at inclusion</p> <p>Excellent tolerance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Final analysis pending (including the information relating to

	presence, nature and titre of antibodies in blood donations) Will allow to stratify analysis according to both viral load and neutralizing antibody titre
Présentations	
Publications	<p>Edwards T, Semple MG, De Weggheleire A, Claeys Y, De Crop M, Menten J, Ravinetto R, Temmerman S, Lynen L, Bah EI, Smith PG, van Griensven J; Ebola_TxConsortium. Design and analysis considerations in the Ebola_Tx trial evaluating convalescent plasma in the treatment of Ebola virus disease in Guinea during the 2014-2015 outbreak. <i>Clin Trials</i>. 2016 Jan 14. pii: 1740774515621056. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26768570.</p> <p>van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N; Ebola-Tx Consortium. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. <i>N Engl J Med</i>. 2016 Jan 7;374(1):33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812. PubMed PMID: 26735992.</p> <p>Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, Mentre F, Nguyen VK, Malvy JM, Dunning J, Sissoko D, Delfraissy JF, Levy Y. Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa. <i>Lancet Infect Dis</i>. 2015 Nov;15(11):1258. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00344-8. PubMed PMID: 26531030.</p> <p>Horby PW, Endzt H, Muyembe-Tamfum JJ, van Griensven J, Gevao S, Goossens H, Malvy JM, Haba NY, Yazdanpanah Y, Olliaro P, Semple C, de Jong M, Delamou A, Lang T, Carson G, Kennedy S. Ebola: Europe-Africa research collaborations. <i>Lancet Infect Dis</i>. 2015 Nov;15(11):1258-9. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00375-8. PubMed PMID: 26531029.</p> <p>Delamou A, Haba NY, Mari-Saez A, Gallian P, Ronse M, Jacobs J, Camara BS, Kadio KJ-JO, Guemou A, Kolie JP, Crop MD, Chavarin P, Jacquot C, Lazaygues C, Weggheleire AD, Lynen L, van Griensven J, Ebola-Tx Consortium. Organizing the Donation of Convalescent Plasma for a Therapeutic Clinical Trial on Ebola Virus Disease: The Experience in Guinea. <i>Am J Trop Med Hyg</i>. 7 sept 2016;95(3):647-53.</p> <p>Cnops L, van Griensven J, Honko AN, Bausch DG, Sprecher A, Hill CE, Colebunders R, Johnson JC, Griffiths A, Palacios GF, Kraft CS, Kobinger G, Hewlett A, Norwood DA, Sabeti P, Jahrling PB, Formenty P, Kuhn JH, Ariën KK. Essentials of filoviral load quantification. <i>Lancet Infect Dis</i>. juill 2016;16(7):e134-138.</p> <p>van Griensven J, Edwards T, Gallian P, Ebola-Tx Consortium. Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease. <i>N Engl J Med</i>. 23 juin</p>

	<p>2016;374(25):2500.</p> <p>De Crop M, Delamou A, Griensven JV, Ravinetto R. Multiple ethical review in North-South collaborative research: the experience of the Ebola-Tx trial in Guinea. <i>Indian J Med Ethics</i>. juin 2016;1(2):76–82.</p> <p>van Griensven J, De Weiggheleire A, Delamou A, Smith PG, Edwards T, Vandekerckhove P, Bah EI, Colebunders R, Herve I, Lazaygues C, Haba N, Lynen L. The Use of Ebola Convalescent Plasma to Treat Ebola Virus Disease in Resource-Constrained Settings: A Perspective From the Field. <i>Clin Infect Dis</i>. 1 janv 2016;62(1):69–74.</p> <p>Bannister-Tyrrell M, Gryseels C, Delamou A, D’Alessandro U, van Griensven J, Grietens KP, Ebola_Tx Trial Platform. Blood as medicine: social meanings of blood and the success of Ebola trials. <i>Lancet</i>. 31 janv 2015;385(9966):420.</p>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>No demonstration of efficacy in EBOV infection at this stage but:</p> <ul style="list-style-type: none"> - final analysis pending, stratified according to both viral load and neutralizing antibody titre - demonstration of tolerance <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/reactions avec les chercheurs locaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implementation of plasmapheresis in Guinée - Significant reinforcement of local capacity for blood transfusion, laboratory diagnostics and management of clinical trials <p>Formation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Implementation of plasmapheresis in Guinea (National Blood Bank).

Rapport Projets POSTEBOGUI

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	POSTEBOGUI
Titre complet	(Re)Vivre après Ebola : évaluation et accompagnement des patients déclarés guéris d'une infection par le virus Ebola en Guinée
Organisme(s) financeur(s)	Inserm IRD
Montant	Inserm : 909 720 € IRD (hors salaire) : 70 000 €
Période du projet	05/06/2015 fin le 30/09/2016
Investigateur principal	Eric Delaporte
Promoteur	Inserm
Partenaires scientifiques	<p>Partenaires scientifiques :</p> <p>Dr Moumié Barry, CHU Donka Dr Mamadou Saliou Sow, CHU Donka Dr Ibrahima Savane, Hopital de Macenta Pr Lamine Koivogui, INSP Conakry Dr Sylvain Baize, CNR Lyon Dr Hervé Raoul, Inserm Lyon Pr Mohamed Cisse, CTA Conakry</p> <p>Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • U1175/UMI233-Inserm/IRD/Université Montpellier • CNR fièvres hémorragiques, Lyon • CHU de Donka, Conakry, Guinée • INSP Conakry, Guinée • Hopital de Macenta, Guinée <p>Pays partenaires : Guinée</p>
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>État de la question :</p> <p>Les études portant sur les épidémies précédentes d'EBOV ont largement décrit les manifestations cliniques observées au cours de la phase aiguë de la maladie. Cependant, très peu de données sur les survivants sont disponibles. De même, des données solides sur l'évolution immuno-virologique à long terme et sur les facteurs génétiques pouvant expliquer les différentes formes d'évolution d'EBOV manquent cruellement. La clairance du virus Ebola (EBOV) dans les différents fluides corporels est essentielle pour prévenir les contaminations secondaires. La réponse immunologique et la clairance virale à virus Ebola sont des points clés non seulement pour le patient mais aussi dans une perspective thérapeutique.</p> <p>Les conséquences sociales et psychologiques d'un tel traumatisme sont majeures et doivent être évaluées puisque le nombre de survivants est en augmentation.</p>

	<p>Objectif principal Étudier les conséquences cliniques, immuno-virologiques et psycho-sociales de la maladie sur une durée de 18 mois après la sortie du Centre de traitement Ebola (CTE).</p> <p>Objectifs secondaires</p> <p>a) Composante clinique et immuno-virologique Décrire chez les adultes et enfants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'évolution clinique : séquelles (nature, conséquences, étiologie, traitement) • l'évolution de la qualité de vie • l'évolution virologique : cinétique de la clairance de EBOV dans les différents fluides organiques (sang, urines, fèces, salive, lait, les sécrétions génitales, le sperme) • l'évolution immunologique et de l'inflammation : en particulier la cinétique des IgG et IgM et des Ac neutralisants <p>b) Composante génétique Identifier chez les adultes les éventuels facteurs génétiques pouvant expliquer les différentes évolutions d'EBOV</p> <p>c) Composante psychosociale Evaluer chez les adultes et enfants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les conséquences psychologiques de la maladie à virus Ebola : souffrance psychologique post-traumatique, pathologies psychologiques de décompensation, le vécu de la maladie et de la guérison, les formes de désocialisation et re-socialisation, la stigmatisation et les conséquences psychosociales individuelles et familiales, les perceptions et attitudes vis-à-vis du système de soins et de la recherche. <p>Et chez les adultes seulement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • l'impact psychosocial de leur statut chez les professionnels de santé guéris • les modalités, limites, effets et facteurs favorisant la contribution de personnes guéries à la sensibilisation de la population à travers les témoignages, l'appui aux soignants et l'implication comme médiateurs communautaires dans les associations.
Méthodes	<p>Il s'agit d'une étude de cohorte dynamique, ouverte, multicentrique, multidisciplinaire, observationnelle de type descriptif et analytique, menée sur 18 mois, chez des adultes et des enfants/adolescents déclarés guéris d'une infection à virus Ebola à la sortie de leur CTE. Une évaluation trimestrielle associant bilan clinique, psycho-social et biologique est proposée tous les 3 mois</p> <p>Les sites d'étude sont Macenta et Conakry</p> <p>Un total de 450 guéris était prévu (adulte et enfants)</p>
Résultats	<p>Les inclusions au 27 janvier 2016 sont de 479.</p> <p>En effet il a été demandé d'étendre la cohorte à 700 et d'inclure 2 nouveaux sites (Nzérékoré et Forécarhya).</p> <p>Le bilan des 375 premiers guéris a montré : (abstract CROI)</p> <p>Mean age was 28.8 years (range: 1-67.4), 169 (45%) were male,</p>

	<p>76 (20%) were children. The median delay between ETC discharge and Postebogui inclusion was 223 days (1-557 days). During the acute phase, mean viral load CT was of 33 (range: 16-36, n=53); 16 (4%) patients received favipiravir, and 37 (10%) plamaspheresis. At inclusion, 1081 clinical events were registered in 296 (79%) surviving patients, more often in adults than children (82% vs. 64% resp.). Main signs were: general signs (39% - fatigue, fever, anorexia), neurological signs (32% - headache), rheumatologic signs (46% - joint pain), ocular signs (16% - conjunctivitis, iridocyclitis, vision deficiency), infectious diseases (22%) pelvic-abdominal pain (21%), anemia (13%). Detailed ophthalmologic examination in 21 patients suffering from ocular signs showed 11 uveitis, including with bilateral corneal opacities, active chorioretinitis or pigmented scars, and panuveitis. From the 98 semen screened for Ebola virus RNA (68 men), 10 samples (8 men) were positive up to 9 months after onset of EVD with a decreasing trend in both proportion of positive samples and viral RNA load.</p> <p>Among 131 patients discharged from Conakry ETC since 5 months on average, 20% presented a breakdown score justifying psychologic/psychiatric care. Two third of the 194 first included patients in Postebogui had more than one diseased person in their domestic unit (DU) with a mean number of 5.6 EVD person/DU, and a mean number of 2.5 deaths/DU.</p>
Présentations	<p>Evaluation and support of a cohort of patients declared free of EVD in Guinea "PostEboGui". Delaporte E, Etard JF (conférenciers invités) Conférence "Targeting Ebola 2015, Scientific Bases & Applications", Institut Pasteur – Paris, France, mai 2015. Communication orale Late breaker, oral presentation, CROI 2016, Boston 22-25 feb. 2016</p> <p>Sequelae of Ebola virus disease in surviving patients in Guinea: Postebogui cohort JF Etard, MS Sow, S Leroy, P Msellati, A Touré, B Taverne, I Svane, M Barry, E Delaporte, and Postebogui study group.</p> <p>A case series of eleven uveitis among patients who recovered from Ebola in Guinea. Hereth Hebert E, Sow MS, Etard JF, Touré A, Taverne B, Msellati P, Barry M, Delaporte E for the PostEboGui study group. 9th European Congress on Tropical Medicine and International Health, Basel, Switzerland, 6-10 september 2015. Poster</p> <p>Complications ophtalmologiques de l'infection à virus Ebola Hereth Hebert E, Touré A, Sow MS, Barry M, Etard JF, Delaporte E 17^{es} Journées nationales d'infectiologie, Lille, France, 7-9 juin 2016. Communication orale COL08_04 <i>Médecine MalInfect</i> 2016, 46(4Suppl1):18.</p> <p>Séquelles liées au virus Ebola : résultats de la cohorte Postebogui Touré A, Sow MS, Etard JF, Keita AK, Leroy S, Taverne B, Savane I, Barry M, Delaporte E pour le Groupe d'étude Postebogui</p>

	<p>17^{es} Journées nationales d'infectiologie, Lille, France, 7-9 juin 2016. Communication orale COL08_05 <i>Médecine Mal Infect</i> 2016, 46 (4Suppl1):18.</p> <p>Characteristics of the musculoskeletal symptoms observed among survivors of Ebola virus disease (EVD) in the Postebogui cohort in Guinea Pers YM, Sow MS, Taverne B, March L, Izard S, Etard JF, Barry M, Touré A, Delaporte E for the Postebogui study group American College of Rheumatology, Washington, USA, November, 11-16, 2016</p> <p>Development of a Luminex®-Based Serological Assay for the Detection of Antibodies to Four Lineages of Ebola Virus. Ayoub A, Toure A, Butel C, Keita A.K <i>et al.</i> Filovirus 2016, 8th International Symposium on Filoviruses, Antwerp, Belgium, September, 2016. Poster Presentation, Board n#2</p> <p>Ethical Issues in Quarantine. Insights From Ebola Contacts' Perceptions in Senegal. Desclaux A <i>et al.</i> Filovirus 2016, 8th International Symposium on Filoviruses, Antwerp, Belgium, September, 2016. Poster Presentation, Board n#15</p> <p>Dynamic Of Ebola Rna Persistence In Semen In Guinea – Preliminary Report of The Postebogui Study. Subtil F, Lanièce C, Keita AK, Sow MS <i>et al.</i> Filovirus 2016, 8th International Symposium on Filoviruses, Antwerp, Belgium, September, 2016. Poster Presentation, Board n#17</p> <p>Perceptions of the EVD Response System Among People In Guinea: Contrasting Experiences Among Survivors. Fribault M, Taverne B, Alice Desclaux A., Sow MS <i>et al.</i> Filovirus 2016, 8th International Symposium on Filoviruses, Antwerp, Belgium, September, 2016. Poster Presentation, Board n#37</p> <p>Multidisciplinary assessment of PostEbola syndrome in Guinea: the PostEbogui cohort Delaporte E pour le groupe PostEbogui Filovirus 2016, 8th International Symposium on Filoviruses, Antwerp, Belgium, September, 2016. Conférencier invité</p>
Publications	<p>Sow MS, Etard JF, Baize S, Magassouba NF, Faye O, Msellati P, Touré A, Savane I, Barry M, Delaporte E for the Postebogui Study group. New Evidence of Long-lasting Persistence of Ebola Virus Genetic Material in Semen of Survivors. <i>J Infect Dis.</i> First published online May 3, 2016 doi:10.1093/infdis/jiw078 À paraitre dans le n° du 1^{er} octobre 2016</p>

Keita AK, Touré A, Sow MS, Raoul H, Magassouba NF, Delaporte E, Etard JF and PostEbogui study group **Extraordinary long term and fluctuating persistence of Ebola virus RNA in semen of survivors in Guinea: implication for public health.** *Clinical Microbiology and Infection* (en revision favorable)

Pers YM, Sow MS, Taverne B, March L, Izard S, Etard JF, Barry M, Touré A, Delaporte E for the Postebogui study group **Characteristics of the musculoskeletal symptoms observed among survivors of Ebola virus disease (EVD) in the Postebogui cohort in Guinea** *Rheumatology* (en revision favorable)

Hereth Hebert E, Bah MO, Etard JF, Sow MS, Resnikoff S, Fardeau C, Touré A, Niouma Ouendeno A, Ceugna Sagnon I, March L, Izard S, Lama PL, Barry M, Delaporte E for the Postebogui Study Group **Ocular complications in survivors of the Ebola outbreak in Conakry, Guinea** (article soumis)

Etard JF, Sow MS, Leroy S, Touré A, Taverne B, Msellati P, Keita AK, Magassouba NF, Baize S, Raoul H, Izard S, Kpamou C, March L, Savane I, Barry M, Delaporte E for the Postebogui Study group. **Multidisciplinary assessment of post-Ebola syndrome in Guinea: the Postebogui cohort study** (article soumis)

Keita MM, Taverne B, Sékou S, March L, Doukouré M et le PostEboGui Study Group **Symptômes dépressifs chez les personnes guéries de la maladie à virus Ebola à Conakry (Guinée), résultats préliminaires à partir de la Cohorte PostEboGui** (article soumis)

Subtil F, Lanièce C, Keita AK, Sow MS, Touré A, Msellati P, Leroy S, Magassouba NF, Baize S, Raoul H, Ecochard R, Barry M, Delaporte E, Etard JF for the Postebogui Study Group **Dynamic of Ebola RNA persistence in semen in Guinea: preliminary report from the PostEbogui study** (article soumis)

Msellati P, Toure A, Sow MS, Cécé K, Taverne B, Desclaux A, Barry M, Etard JF, Delaporte E et le groupe d'études PostEboGui.
(Re)vivre après Ebola : bilan à un an et perspectives d'une étude d'évaluation et accompagnement des patients déclarés guéris d'une infection par le virus Ebola en Guinée (cohorte Postebogui)
Bull. Soc. Pathol. Exot. 2016 (sous presse)

Sow S, Desclaux A, Taverne B, Groupe d'étude PostEboGui
Ebola in Guinea: Experience of stigma among health professional survivors
Soc. Pathol. Exot. (2016). doi:10.1007/s13149-016-0510-5

	<p>Chapitre de livre Desclaux A, Diop M, Doyon S (2016). Fear and Containment. Contact follow up perceptions and social effects in Senegal and Guinea. MSF Book (soumis)</p>
IMPACTS	
<p>Retombées sociétales et médicales</p>	<p>La mise en place de cette étude est non seulement importante pour mieux comprendre les conséquences à moyen et long terme de la maladie à virus Ebola, mais répond également à une urgence de santé publique en permettant la mise en place d'un véritable continuum des soins après la phase aiguë d'hospitalisation en centre d'isolement ainsi qu'un renforcement des capacités et des infrastructures au niveau des sites participants à l'étude. Des protocoles spécifiques pour la prise en charge des différentes pathologies séquellaires observées ont été élaborés. Le projet assure la prise en charge financière des pathologies le nécessitant. Tous les bilans sont gratuits. Un fonds d'aide social a été mis en place avec l'aide de la <i>Task Force</i> Ebola permettant au plus démunis de se réinsérer dans la vie.</p> <p>La participation à l'Atelier national de gestion des survivants de la maladie à virus Ebola en Guinée (octobre 2015).</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>La composante opérationnelle du projet est majeure. Elle s'effectue en lien avec le service des maladies infectieuses du CHU de Donka et avec l'hôpital de Macenta. Un équipement médical a été fourni.</p> <p>A travers la Task Force Ebola et de façon complémentaire au sein du campus de la faculté de médecine et contiguë au CHU de Donka, un centre de prise en charge et de recherche est en cours de construction, permettant de pérenniser les acquis et de pouvoir répondre de façon optimale à toute nouvelle urgence sanitaire.</p> <p>Au niveau de l'INSP un laboratoire pérenne est mis en place.</p> <p>Les principaux investigateurs sont avant tout des chercheurs guinéens, épaulés par des chercheurs de l'IRD en missions longues durées répétées.</p> <p>Formation :</p> <p>Une forte composante formation a été développée à la fois vis-à-vis de la prise en charge clinique et psychosociale mais aussi vis-à-vis de la recherche clinique.</p> <p>Des biologistes (n=3) font des formations alternées sur Montpellier. De plus les formations suivantes ont été organisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • avril 2015 : formation « Éthique de la recherche en santé » à l'attention du personnel médical et paramédical du programme Postebogui, • avril 2015 : formation « Éthique de la recherche en santé » à l'attention des membres de trois associations de personnes

	<p>guéries de la MVE en Guinée (partenaire du programme de recherche Postebogui)</p> <ul style="list-style-type: none">• juin 2015 : formation « Éthique de la recherche en santé » à l'attention de l'équipe du Laboratoire d'analyse socio-anthropologique de Guinée (LASAG) sous la direction du Pr Moustapha Diop• Juin 2015 : formation à l'usage de Zotéro de l'équipe des socio-anthropologues de l'équipe du Laboratoire d'analyse socio-anthropologique de Guinée (LASAG) sous la direction du Pr Moustapha Diop
--	--

Rapport Projets EBOVAC

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	EBOVAC2
Titre complet	Développement d'un vaccin prophylactique contre Ebola utilisant une stratégie prime-boost - Phase 2
Organisme(s) financeur(s)	IMI2 action conjointe entre l'EFPIA et la Commission européenne sous le numéro de contrat 115861.
Montant	22 790 920 €
Période du projet	01/12/2014 – 30/11/2017
Investigateur principal	Coordinateur, Pr. Rodolphe Thiébaud (Inserm) <i>Project Leader</i> , Macaya Douoguih (Janssen)
Promoteur	Crucell Holland B.V. une entreprise du groupe Janssen, entreprise pharmaceutique de Johnson & Johnson
Partenaires scientifiques	<p>Christine Lacabaratz Hervé Raoul Philippe Van de Perre Pr. Andrew Pollard Deborah Watson-Jones Pr. Nicolas Méda</p> <p>Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : Inserm et ses parties tierces : CHU de Bordeaux et Université de Bordeaux Crucell Holland B.V. <i>London School of Hygiene and Tropical Medicine</i> <i>The Chancellor, Masters and Scholars of the University of Oxford</i> <i>Le Centre Muraz</i> Inserm Transfert</p> <p>Pays partenaires : France, Pays-Bas, Royaume-Uni, Burkina-Faso</p> <p>Pour la conduite de l'essai clinique, des contrats ont été établis avec les pays suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • France (8 centres investigateurs) • Royaume-Uni (2 centres investigateurs) • Côte d'Ivoire (2 centres investigateurs) • Burkina Faso (2 centres investigateurs) • Kenya (1 centre investigateur) • Ouganda (2 centres investigateurs) • Rwanda (1 centre investigateur)
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	Le programme EBOVAC s'inscrit dans l'action EBOLA+ dotée de 200 millions d'euros, en réponse à la crise Ebola de 2014 en Afrique de

	<p>l'Ouest et organisée par <i>Innovative Medicine Initiative</i>, action conjointe entre la Commission européenne et l'EFPIA. EBOVAC est constitué de 2 projets distincts respectivement coordonnés par la <i>London School of Hygiene and Tropical Medicine</i> pour EBOVAC1 et l'Inserm pour EBOVAC2.</p> <p>Ces projets visent à conduire pour EBOVAC1 les études de phase 1 et 2b/3 et pour EBOVAC2 les essais cliniques de phase 2 en Europe et en Afrique pour une nouvelle stratégie vaccinale de type Prime-Boost associant une première injection d'un vecteur Ad26 – Zebov suivie d'une injection d'un vecteur MVA-BN-Filo. Le premier portant la séquence de la souche Ebola actuelle, le second portant 7 peptides de filovirus différents. EBOVAC2 en particulier établira des données robustes et étendues sur la sécurité et l'immunogénicité du vaccin Ad26-ZEBOV et MVA-BN-Filo sur des populations européennes (en France et au Royaume-Uni) et Africaine.</p> <p>Ces essais cliniques seront complétés dans EBOVAC2 par une série d'études ancillaires visant à mieux comprendre les mécanismes de réponses immunitaires activés par le vaccin. Ces résultats seront intégrés dans un modèle intégratif de données qui servira à modéliser la réponse vaccinale afin de pouvoir proposer des approches qui permettront de définir des protocoles vaccinaux adaptés à la réponse recherchée afin d'accélérer le design d'études de type prime-boost et d'optimiser l'efficacité du vaccin.</p> <p>Des recherches complémentaires seront effectuées dans EBOVAC2 pour établir les bases d'un modèle animal fiable en corrélant les données connues chez l'homme et celles expérimentées chez l'animal permettant ainsi de tester les approches vaccinales futures sur des primates non-humains en garantissant un transfert de connaissance plus rapide et plus standardisé. Un effort particulier est prévu pour constituer une banque de données partagée entre tous les projets de l'Action EBOLA+ afin de constituer une base de connaissances exploitables pour des recherches supplémentaires sur la maladie à virus Ebola et les réponses à y apporter.</p>
Méthodes	<p>EBOVAC2 coordonne 2 essais cliniques de Phase 2 multicentriques, randomisés, en double insu, versus placebo en Europe (EBL 2001) et en Afrique (EBL2002). En Europe, l'essai clinique EBL2001 vise à évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité de 3 stratégies de vaccins prophylactiques (boost à 28, 56 ou 84 jours après le prime) contre Ebola de type prime-boost Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo chez des adultes sains au Royaume-Uni et en France. Les différentes cohortes de l'essai se distribuent comme résumé dans le schéma ci-dessous :</p> <p>J1 Ad26.ZEBOV J29 MVA-BN-Filo/placebo J1 Ad26.ZEBOV J29 MVA-BN-Filo/placebo J1 Ad26.ZEBOV J57 MVA-BN-Filo /placebo</p>

	<p>J1 Ad26.ZEBOV J57 MVA-BN-Filo /placebo J1 Ad26.ZEBOV J85 MVA-BN-Filo /placebo J1 Ad26.ZEBOV J85 MVA-BN-Filo /placebo</p> <p>Pour chacune des cohortes, chaque groupe fait l'objet d'une visite de pré-inclusion, puis d'une phase de vaccination et de suivi post-vaccination totalisant entre 9 et 12 visites Ces visites sont ensuite complétées par un suivi à long terme de 2 visites à 180 et 365 jours pour les participants ayant reçu le vaccin actif.</p> <p>En France, un groupe 4 spécifique a été ajouté suite aux recommandations du HCB pour vérifier la non-diffusion du vecteur vaccinal Ad26.ZEBOV.</p> <p>Afin d'assurer le recrutement en Europe, des stratégies spécifiques de communication ont été conduites au niveau national et local.</p> <p>En Afrique, l'étude EBL2002 vise à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de 3 stratégies de vaccins prophylactique contre Ebola de type prime-boost Ad26.ZEBOV et MVA-BN-Filo chez des adultes sains ainsi que chez des personnes âgées, des sujets VIH positifs et des enfants de trois classes d'âge en Côte d'Ivoire, au Burkina Faso, au Kenya, en Ouganda et au Rwanda.</p> <p>L'essai consiste en une phase de pré-inclusion suivie par une phase de vaccination : vaccination prime au jour 1, puis vaccination boost à 29, 57 ou 85 jours. Les participants ayant reçu le vaccin actif poursuivent le suivi à long terme jusqu'à 365 jours (levée d'insu effectuée 6 mois post boost).</p> <p>Les différentes cohortes de l'essai se distribuent comme résumé dans le schéma ci-dessous :</p> <p>J1 Ad26.ZEBOV J29 MVA-BN-Filo/placebo J1 Ad26.ZEBOV J29 MVA-BN-Filo/placebo J1 Ad26.ZEBOV J57 MVA-BN-Filo /placebo J1 Ad26.ZEBOV J57 MVA-BN-Filo /placebo J1 Ad26.ZEBOV J85 MVA-BN-Filo /placebo J1 Ad26.ZEBOV J85 MVA-BN-Filo /placebo</p> <p>Les prélèvements sanguins effectués sur les volontaires permettront d'étudier l'immunogénicité et la réponse cellulaire induite par la vaccination. En outre, des études ancillaires sont prévues pour apporter un éclairage supplémentaire sur l'exposition préalable aux vecteurs vaccinaux,</p>
Résultats	<p>Les deux études EBL2001 et EBL2002 sont actuellement en cours de recrutement. Les premières analyses de la cohorte I sont en cours à</p>

	Oxford. Les études sur les primates non-humains (macaques crabiers) sont en cours au P4 de Lyon en collaboration avec le CEA et Janssen. Les premiers résultats ont été obtenus décrivant l'histoire naturelle de la maladie chez les animaux.
Présentations	
Publications	La publication des résultats de la cohorte I de l'essai Europe est en cours de discussion. Toutefois, la publication pourrait être différée pour attendre les résultats des autres cohortes UK et France
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>En terme de retombées médicales, le projet EBOVAC2 constitue une étape clé dans le développement d'une solution vaccinale prometteuse, qui vise la mise en place d'un vaccin prophylactique ayant une protection durable destiné aux populations et susceptible de compléter les actions de vaccins développés parallèlement tel le VSV-ZEBOV, dont l'efficacité semble davantage utile pour la couverture court terme lors d'une crise Ebola,</p> <p>Le travail conduit sur l'élaboration d'un modèle animal susceptible d'anticiper la réponse vaccinale chez l'homme, devrait permettre un transfert plus rapide chez l'homme et la détermination des stratégies vaccinales les plus adaptés pour une réponse maximisée. Cette dernière optimisation bénéficiera également du développement de modèles statistiques et de l'intégration des données obtenues dans les 2 essais.</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/reactions avec les chercheurs locaux :</p> <p>En termes de retombées à long terme, EBOVAC2 a établi un consortium de centres cliniques en Afrique participant à l'étude couvrant des pays de l'Est (Kenya, Rwanda et Ouganda) et de l'Ouest Africain (Burkina Faso et Côte d'Ivoire). La mise à niveau de ces sites cliniques, notamment au Burkina Faso et Côte d'Ivoire, pour en faire des centres d'essais vaccinaux, capables à court terme de préparer des cellules mononuclées du sang périphérique, nécessaires à l'étude de l'immunogénicité, pose les bases d'un réseau susceptible de répondre dans des délais extrêmement brefs à l'apparition d'une nouvelle crise. Ce réseau sera alors à même de faire face aux essais vaccinaux futurs. Le total des budgets engagés sur l'infrastructure locale et les capacités locales se monte à environ 3 millions d'Euros.</p> <p>Formation :</p> <p>6 Doctorants sont en cours de formation au sein du Consortium, dont 2 au Burkina Faso. En outre, les sites ont été formés aux pratiques médicales prévues pour l'essai et un focus particulier a été porté sur la préparation des cellules mononuclées du sang périphérique comme indiqué plus haut.</p>

Rapport Projets PREVAC

INFORMATIONS GENERALES	
Acronyme	PREVAC
Titre complet	Partnership for Research on Ebola VACCination
Organisme(s) financeur(s)	<i>National Institute of Health (NIH)</i> / Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)
Montant	21 000 000 USD
Période du projet	Date de début : Avril 2015
Investigateur principal	Stephen Kennedy, MD – MOH Liberia Abdoul Habib Beavogui, MD – MOH Guinée Alie Wurie, MD – MOH Sierra Leone H. Clifford Lane, MD – NIH USA Yazdan Yazdanpanah, MD – Inserm France Peter Piot or designee from LSHTM – LSHTM UK
Promoteur	<i>National Institute of Health (NIH)</i> Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) <i>London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM)</i>
Partenaires scientifiques	<i>National Institute of Health</i> Institut national de la santé et de la recherche médicale <i>London School of Hygiene and Tropical Medicine</i> Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : <ul style="list-style-type: none"> - Merck & Co., Inc and NewLink Genetics, Inc. Whitehouse Station, New Jersey and Ames, Iowa, United States - Johnson & Johnson New Brunswick, New Jersey - Alima ONG Pays partenaires : Guinée Liberia Sierra Leone
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	L'essai PREVAC vise à évaluer la tolérance et l'immunogénicité de plusieurs stratégies vaccinales contre la MVE dans la population générale. Ce projet est porté sur le plan scientifique par un consortium constitué du NIH-NIAID, de l'Inserm et de la LSHTM. Il aura lieu en Guinée, Liberia et Sierra Leone et est appuyé par les ministères de la santé de ces 3 pays. Cet essai fournira des informations importantes sur la tolérance clinique et la réponse immunitaire générée par différentes stratégies vaccinales en cours d'étude (stratégie rVSV seule, stratégie prime-boost rVSV/rVSV et stratégie prime-boost rHAd26/MVA). Ces données constituent une étape indispensable avant d'envisager une homologation de ces différents vaccins dans la prévention de la MVE. Pour le montage de ce projet, un partenariat

	<p>comprenant trois promoteurs académiques (l'Inserm, le <i>National Institutes of Health</i> des États-Unis et la <i>London School of Hygiene and Tropical Medicine</i>), trois pays de l'Afrique de l'Ouest (Guinée, Libéria et Sierra-Leone) et deux compagnies pharmaceutiques (Merck et Johnson&Johnson) a été créé.</p> <p>L'Inserm se porte promoteur en Guinée, le NIH au Libéria et la LSHTM en Sierra-Leone.</p> <p>4900 participants sur les 3 pays (3500 adultes et 1400 enfants)</p>
Méthodes	Essai vaccinal, randomisé, contre placebo, en double aveugle, de phase II, visant à évaluer la tolérance et la réponse immunitaire des 2 vaccins contre Ebola (Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo et VSVΔG-ZEBOV), chez des adultes et des enfants, en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone
Résultats	NA
Présentations	NA
Publications	NA
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>Au-delà de l'intérêt scientifique direct de l'étude, il existe de nombreux bénéfices attendus liés à la mise en place d'un large projet de recherche clinique en Guinée. Voilà une liste, non exhaustive, d'intérêts complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • assurer une consultation de soins de santé primaire pour tous les participants et leurs ayant-droits sur les sites de vaccination, • réaliser des actions ponctuelles pour aider les populations et les centres de santé des quartiers abritant les sites de vaccination, • créer des liens entre partenaires institutionnels de recherche (Inserm, NIH, LSHTM), ministères de la santé (Liberia, Guinée, Sierra Leone), ONG (ALIMA) et firmes pharmaceutiques (Merck, Johnson & Johnson), • favoriser la recherche, notamment clinique, dans les pays en voie de développement à travers la mise en place de centres de recherche vaccinale de haut niveau en Guinée, • renforcer les capacités techniques médicales et scientifiques en Guinée, • former des personnels Guinéens à la recherche clinique.

Rapport Projets EbolaReaction Anthropro

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	REACTION ANTHROPO
Titre complet	<i>Evaluation of the efficacy and of the antiviral activity of T-705 (favipiravir) during Ebola virus infection in non-human primates humans</i>
Organisme(s) financeur(s)	Union européenne / Horizon 2020
Montant	200 000 euros
Période du projet	2014/1/11 - 2016/1/10
Investigateur principal	Hervé Raoul
Promoteur	
Partenaires scientifiques	École de Santé publique de l'Université de Montréal Université Cheikh Anta Diop Universiteit van Amsterdam Pays partenaires : Canada, Pays-bas
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	En phase épidémique, il s'agit d'un essai clinique d'un médicament dont le profil pharmaco-clinique reste peu connu, conduit sur des malades gravement malades avec peu de chances de survie. Les objectifs sont donc d'évaluer les facteurs socio-culturels jouant sur la perception de l'épidémie et l'acceptabilité d'un tel essai, et de mener une réflexion sur les enjeux de la conduite d'essais en cas d'urgence.
Méthodes	Il s'agit d'une approche anthropologique, combinant (i) l'observation participante dans les Centre de traitement Ebola, (ii) entretiens et observation participante dans les communautés affectées et avec les survivants et les soignants dans leur milieu habituel (iii) une recherche documentaire sur l'histoire des épidémies dans la région.
Résultats	Plus de 15 mois cumulatifs de terrain a été conduit par une équipe de 7 anthropologues dans 3 centres de traitement et les zones géographiques avoisinantes. Actuellement les enquêtes se poursuivent avec survivants et (ex) soignants pour comprendre les séquelles socioculturelles de l'épidémie. Plusieurs résultats ont déjà fait l'objet de présentations et de publications : <ul style="list-style-type: none"> • Malgré la variabilité organisationnelle et évolution du CTE, pourtant conçu à partir d'un modèle standard, cette approche semble peu adaptée à ce type d'épidémie populationnelle et a engendré beaucoup de méfiance dont les retombées restent à évaluer. Il faudra réfléchir à des alternatives; notamment, la prise en charge communautaire. • Dans le contexte épidémique, la dimension humaine et affective a été reléguée au second plan parfois avec des effets dramatiques. • La mobilisation communautaire a été largement inefficace voir nocive, attisant les méfiances de la population envers les élites

	<p>locales (« patrons » politiques et leur réseaux clientélistes) et les internationaux. Il y a eu méconnaissance et mépris envers les formes « indigènes » de mobilisation communautaire.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le dispositif scientifique de l'essai clinique a eu un effet structurant sur les soins et la réponse qui a permis de s'adresser à des lacunes dans la réponse globale ; l'impact a été donc positif indépendamment du savoir produit.
Présentations	<p>Conférences invités <i>Ebola et son écologie. Les dimensions socio-politiques de l'épidémie à virus Ebola.</i> Conférence au cycle de formation du laboratoire ACCESS et du département de biologie de l'ENS de Lyon à destination des enseignants et des formateurs. IFé, ENS de Lyon, Journée « Immunité et vaccination » vendredi 6 février 2015</p> <p>Expertise Le Marcis 9 avril 2015 (9h00 – 13h00) Invitation à l'atelier de prospective « Les maladies infectieuses émergentes » organisé par la sénatrice Fabienne Keller au Sénat</p> <p>Radio, journaux, Le Marcis Frédéric Le Marcis : « Ebola : la lutte contre les épidémies fait-elle progresser l'humanité ? » 18 février 2015, sur France Culture : diffusion de l'émission enregistrée le 14 fév. dans le grand amphithéâtre de la Sorbonne</p> <p><i>Interview pour mediapart, Asahi Shimbun, HBO</i></p> <p>Conférences, Faye</p> <ul style="list-style-type: none"> • 08 octobre 2014 : Conférence au département d'anthropologie de l'Université Segalen, Bordeaux : « Le rôle de l'anthropologue dans une équipe médicale de riposte à l'épidémie d'Ebola » • octobre 2014 : communication sur « Ebola en Guinée Forestière : une métaphore sociale pour penser la société, l'altérité et l'éthique de la confiance en Afrique de l'Ouest • Séminaire EHESS « La santé au prisme des sciences sociales », EHESS, Marseille» département d'anthropologie de l'Université Aix Marseille, Maison Méditerranéenne des Sciences de l'Homme • 14 octobre 2014 : Participation et communication au séminaire IRIS, Département de Sociologie Université Rouen « L'anthropologue impliqué dans une équipe médicale de riposte à Ebola : un épidémiologiste social d'accompagnement ? » • 18-19 novembre 2014 : Participation et communication au Colloque International « Gouvernance internationale et Politiques de santé en Afrique : <i>Quelles réponses face aux épidémies qui affectent l'Afrique ?</i> » SESTIM UMR 912/ AMSE, Aix Marseille, : « <i>Gouvernance d'une urgence sanitaire : Le cas de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest</i> » • 24 novembre 2014 : Colloque International « The Human

	<p>Factor: social sciences in global health research » Institut de Médecine Tropicale (IMT) Anvers, Belgique : « <i>Faire de l'anthropologie en contexte d'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest : leçons apprises d'expériences récentes en Guinée Forestière</i> »</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participation au « Preliminary guidances and recommendations from the AAA/Wenner-Gren Emergency Ebola Anthropology Workshop », Georges Washington University, Washington, DC. • Décembre 2014 : Participation au symposium SCIDEV/BBC sur le thème : « Ebola : que nous apprennent les maladies zoonotiques ? » UCAD II, Salle Visioconférence • 01 mars 2015 : Animation d'un panel sur « Ebola et lutte contre les épidémies : leçons apprises » 13ème édition du Festival du Film et Forum International sur les Droits Humains (FIFDH), Table ronde organisée par Médecins Sans Frontières (MSF) et FIFDH, OMS • 27 mars 2015 : Animation séminaire Laboratoire Dysola Rouen sur le thème : « Faire de l'anthropologie en situation d'urgence sanitaire : réflexions méthodologiques à partir de l'expérience de la gestion de l'épidémie d'Ebola » • Avril 2015 : Conférence Inaugurale « Les femmes expérimentent-elles différemment l'épidémie d'Ebola que les hommes en Afrique de l'Ouest ? » Conférence scientifique sur la maladie à virus en Afrique de l'Ouest : préparation et riposte un an après, Ouaga
Publications	<p>Faye S, Epidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest : leçons apprises du point de vue d'un anthropologue, <i>SCIDEV</i> : http://www.scidev.net/afrique-sub-saharienne/sante/opinion/ebola-le-ons-apprises-du-point-de-vue-d-un-anthropologue.html</p> <p>Faye, Sylvain. L'« exceptionnalité » d'Ebola et les « réticences » populaires en Guinée Conakry. Réflexions à partir d'une approche d'anthropologie symétrique. <i>Anthropologie et Santé</i> 11 https://anthropologiesante.revues.org/1796</p> <p>Le Marcis Frédéric et Nguyen Vinh-Kim, « An Ebola photo essay », <i>Limn</i>, 2015, n° 5.</p> <p>Le Marcis, Frédéric. « Traiter les corps comme des fagots » Production sociale de l'indifférence en contexte Ebola (Guinée). <i>Anthropologie et Santé</i> 11 https://anthropologiesante.revues.org/1907</p> <p>Nguyen, Vinh-Kim. "Ebola: How We Became Unprepared, and What Might Come Next." <i>Fieldsights - Hot Spots, Cultural Anthropology Online</i>, October 07, 2014, http://www.culanth.org/fieldsights/605-ebola-how-we-became-unprepared-and-what-might-come-next</p>

IMPACTS

Retombées sociétales et médicales

Formation :

- 1 postdoctorat École Normale Supérieure de Lyon (Veronica Gomez Temesio)
- 2 Doctorants Université Cheick Anta Diop (Pape Ndiaga Cissé, Waly Diouf)
- 1 Doctorant Universteit van Amsterdam (Nathanaël Cretin)

Rapport Projets PREVAC-ANTHROPO

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	PREVAC
Titre complet	<i>Partnership for Research on Ebola Vaccines in Guinea, Liberia and Sierra Leone</i>
Organisme(s) financeur(s)	<i>National Institutes of Health, Inserm, London School of Hygiene & Tropical Medicine</i>
Montant	300 000 euros
Période du projet	2015/8/01 - 2016/3/31
Investigateur principal	Yazdan Yazdanpanah
Promoteur	
Partenaires scientifiques	<p>École de Santé publique de l'Université de Montréal Institut des Hautes Études Internationales et en Développement (Genève) Université Cheikh Anta Diop Wageningen University</p> <p>Pays partenaires : Canada, Pays-Bas, Suisse</p>
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	Dans le contexte d'un essai vaccinal en zone péri-épidémique Ebola, il s'agit d'identifier les barrières à l'acceptabilité de ce type d'essai et de développer des stratégies pour s'y adresser.
Méthodes	Il s'agit d'une étude en promotion de la santé combinant des méthodes ethnographiques et des enquêtes qualitatives, menées auprès de la population générale rencontrée dans les quartiers de Conakry et également auprès d'informateurs clés (<i>leaders</i> communautaires, etc.)
Résultats	<p>Suite à une étude menée en août/septembre 2015, un descriptif général des enjeux liés à l'essai, basé sur des enquêtes populationnelles sur la perception de l'épidémie a été réalisé.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En octobre une équipe locale d'enquêteurs a été formée. • En novembre des enquêtes approfondies ont été menées pour identifier les barrières au recrutement de l'essai. • En décembre, élaboration et pilote des stratégies de mobilisation communautaire, proposition d'une stratégie d'évaluation de la mobilisation communautaire et d'une intervention pour gérer les flux de candidats, améliorer la rétention, et évaluer l'impact sur les participants de l'essai • En janvier, pilote de la stratégie

Présentations	
Publications	
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	Renforcement des infrastructures/capacités locales/rerelations avec les chercheurs locaux : Formation : 1 maîtrise à l'Université Cheikh Anta Diop 2 doctorants à l'Université Cheikh Anta Diop

Rapport Projets EBSSEN

INFORMATIONS GENERALES	
Acronyme	EBSSEN
Titre complet	Epidémie d'Ebola et production sociale de la confiance au Sénégal
Organisme(s) financeur(s)	IRD, IMMI (AVIESAN)
Montant	33 000 EUR
Période du projet	08/10/2014 – 05/09/2015
Investigateur principal	Alice Desclaux & Khoudia Sow
Promoteur	
Partenaires scientifiques	Dr Khoudia Sow, médecin anthropologue, CRCF Pr Alice Desclaux, anthropologue DR IRD M. A.G. Ndione, anthropologue UCAD Mle D. Badji, géographe UCAD Pr A. Sylla, psychiatre UCAD Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : UMI TransVIHMI (U 233 IRD, U 1175 Inserm) Centre Régional de Recherche et de Formation à la prise en charge de Fann (Dakar, Sénégal) Pays partenaires : Sénégal
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	Le Sénégal a été touché par l'épidémie d'Ebola lorsque, fin août 2014, un cas a été diagnostiqué chez un jeune Guinéen en vacances à Dakar. Alors que la riposte se mettait en place face au risque de flambée épidémique majeure, les perceptions par la population des capacités du système de soins à « faire face », et leurs déterminants, constituaient un enjeu et devaient être explorés. L'objectif du projet de recherche était de comprendre la construction sociale de la confiance ou de la défiance vis-à-vis de la riposte, en analysant les perceptions et l'expérience de trois populations : (1) les agents de santé en « première ligne » face à la maladie, (2) les malades (cas suspects et confirmés) et les 74 sujets contacts et (3) les personnels non spécialisés à l'interface avec la population (agents communautaires, vigiles des formations sanitaires) ainsi que leurs interactions avec : (1) les informations véhiculées par les médias et (2) les mesures de santé publique appliquées dans le cadre de la riposte. L'enquête devait permettre de fournir des résultats généralisables aux pays touchés par Ebola et d'autres propres au contexte sénégalais dont le système de soins, à l'inverse des pays les plus touchés, n'est ni affaibli ni en situation de post-crise.
Méthodes	L'approche relève de l'anthropologie, dans une double optique, analytique et appliquée. Cette approche vise à restituer les perceptions et expériences de divers acteurs de l'épidémie en mettant au jour les logiques idéelles, sociales et matérielles sous-jacentes.

	<p>La méthode, de type ethnographique, a utilisé le recueil de données qualitatives approfondies au travers d'entretiens semi-directifs répétés ou de longue durée, d'observations (lieux de soins, dispositif de prévention lors de pèlerinages religieux, activités de la riposte) et d'analyses de documents (émissions et articles des medias nationaux), ainsi que des données de contexte, et pratiqué des analyses thématiques, complétées par quelques analyses quantitatives et linguistiques. Les personnes interrogées comprenaient : 36 sujets contacts, 6 cas suspects, 1 malade, 27 agents de suivi des contacts, 43 agents de santé et 15 personnes clés.</p>
<p>Résultats</p>	<p>Les principaux résultats de l'étude ont concerné :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la documentation précise des effets sociaux de l'épidémie et de la riposte, à partir de la confrontation des points de vue (convergenents ou divergenents), d'acteurs (malades, contacts, personnels de santé, responsables de santé publique, volontaires et acteurs de terrain). Ce résultat donnera lieu à une publication spécifique, en préparation • l'analyse des facteurs sociaux d'exposition au risque et de leurs perceptions par les sujets contacts, notamment dans le système de soin • l'analyse des effets psychosociaux de mesures de santé publique telles que la surveillance communautaire des sujets contacts : perceptions et expérience des personnes contacts et acceptabilité de la surveillance, engagement des agents de suivi et conditions institutionnelles, dispositif d'aide aux sujets contacts nécessaire pour rendre la surveillance acceptable • l'analyse des conditions sociales et effets culturels des dispositifs de prévention : modalités d'articulation entre croyances religieuses et sanitaires, rationalités et interprétations des populations cibles de la prévention. • l'analyse du rapport au risque des agents de suivi des sujets contacts et de la professionnalisation de la prévention dans cette catégorie socio-professionnelle • Le rapport scientifique final du projet a été remis aux institutions le 5 janvier 2016.
<p>Présentations</p>	<p>Badji D., Ndione A. G., Sow K., et Desclaux A., 2015. « Premier cas d'Ebola à Dakar : les effets socioprofessionnels d'une mise en surveillance communautaire à domicile », Colloque international EBODAKAR 2015: Epidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, approches ethno-sociales comparées. Dakar, 19-21 mai 2015</p> <p>Badji M. A., Albert Gautier Ndione, Alice Desclaux, et Khoudia Sow., 2015. « Des symptômes de la maladie à virus Ebola ou de la peur? Apparition, interprétations et gestion des troubles des sujets contacts pendant la surveillance communautaire au Sénégal », Colloque international EBODAKAR 2015: Epidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, approches ethno-sociales comparées. Dakar, 19-21 mai 2015.</p> <p>Desclaux A., 2014. « Analysing success in the management of the</p>

	<p>Ebola outbreak in Senegal. Insights, challenges and temporalities », communication orale, Colloque The Human Factor: International Conference on the social science and public health, Institute of Tropical Medicine, Anvers, Belgique, 24 novembre 2014</p> <p>Desclaux A., 2015. « Dreaming of health or avoiding nightmare? “Getting prepared” and providing care as an everyday practice for a safe future in Ebola contact follow-up in Senegal », Communication Orale présentée à Dreaming of Health and Science in Africa Aesthetics, Affects, Poetics and Politics, Hinxton (UK), 13 juin 2015</p> <p>Desclaux A., 2015. « Stigmatisation, réticences, solidarités: réaction sociales à l'épidémie d'Ebola et à la riposte. », communication orale, Session extraordinaire des parlementaires de la CEDEAO consacrée à la maladie à virus Ebola. Dakar, 5 mars 2015</p> <p>Desclaux A., et Sow K., 2015. « De quelle stigmatisation sont victimes les survivants d'Ebola? Décrire et mesurer la stigmatisation pour mieux la combattre », Communication orale, UNMEER Technical Meeting on EVD Survivor Support. Dakar, UNICEF, 29 janvier 2015</p> <p>Desclaux A., Sow K., Ndione A.G., 2015. Du corps individuel au corps social : trois dimensions collectives de la guérison du « patient zéro Ebola » au Sénégal, Colloque international "Ce que guérir veut dire: Expériences, significations, politiques et technologies de la guérison". CNE/EHESS, AMADES, Marseille, 27-29 mai 2015</p> <p>Desclaux A., 2015. Achieving community engagement: Field experience (Senegal, Guinea). Developing guidance on Ethical issues in Epidemics, WHO Ethics Committee Meeting, 22-24 November 2015, Prato, Italy</p> <p>Desclaux A., 2016. The social life of standards in an emergency situation: 20 days of biosafety precautions for Ebola contact follow up in Senegal. Conference « Making Standards. A Technoscience and Regulation Research Workshop », Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada, Jan. 21–22</p> <p>Et 5 autres communications au colloque EBODAKAR.</p> <p>Desclaux A and the EBSen study group, 2016. Ethical issues in quarantine. Insights from Ebola contacts' perceptions in Senegal, Poster 15, Conference Filovirus 2016, Antwerp, 12-15 septembre 2016</p>
Publications	<ol style="list-style-type: none"> 1. Desclaux A., Sow K., 2015. « « Humaniser » les soins dans l'épidémie d'Ebola ? Les tensions dans la gestion du care et de la biosécurité dans le suivi des sujets contacts au Sénégal », Anthropologie & Santé [En ligne], mis en ligne le 09 novembre 2015. http://anthropologiesante.revues.org/175 2. Desclaux-Sall C., Desclaux A., 2015. L'enfant face à la maladie à virus Ebola Journée d'étude et d'échanges, Dakar, 1er octobre 2014. Médecine et Santé Tropicales, 25 (2), DOI: 10.1684/mst.2015.0435 3. Desclaux A., Ndione A.G., Badji D., Sow K., à paraître. « La surveillance des sujets contacts : Effets sociaux et enjeux éthiques au Sénégal », Bulletin de la Société de Pathologie

	<p>Exotique.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Lanièce C., Sow K., Desclaux A., soumis. « Les agents de sécurité en première ligne face à Ebola : rôles, perceptions et connaissances au CHU de Fann, Dakar, Sénégal », Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 5. Desclaux A, Ndione AG, Badji D, Sow K. Ebola contacts' surveillance: social impact and ethical issues in Senegal. <i>Bull Soc Pathol Exot.</i> 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 26850106. 6. Desclaux A, Diop M, Doyon S, à paraître. Fear and containment. Contact follow up perceptions and social effects in Senegal and Guinea. In : Au S, Hofman M (eds), <i>The politics of fear: MSF and the West African Ebola epidemic</i>, Oxford University Press 7. Desclaux A. and the EBSEN study group, soumis. Accepted surveillance or endured quarantine? Ebola contacts' perceptions in Senegal. <i>Social Science and Medicine</i> 8. Desclaux A., Anoko J. et le Réseau d'Anthropologie des Epidémies Emergentes, soumis. L'anthropologie engagée dans la lutte contre Ebola (2014-2016) : approches, contributions et nouvelles questions. <i>Santé Publique</i>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Dès le début du projet, l'équipe a travaillé à proximité de la coordination nationale de la riposte contre Ebola. Cette collaboration s'est prolongée après la fin de la flambée épidémique, l'équipe participant régulièrement aux réunions du COUS (Centre des Opérations d'Urgence Sanitaire) créé par le Ministère de la Santé et de l'Action Sociale, auquel les résultats ont été restitués. Les résultats ont permis de redéfinir des mesures de surveillance communautaire des contacts acceptables pour la population, et d'évaluer et renforcer divers aspects sociaux des mesures de santé publique.</p> <p>Les retombées ont aussi concerné le niveau régional ouest-africain : Cette étude étant une des rares menées sur la surveillance des sujets contacts et sur les perceptions et l'expérience des cas au cours de l'épidémie de 2014-2015 en Afrique de l'Ouest, nous avons été sollicités pour discuter les mesures de riposte avec les parlementaires de la CDEAO, ainsi qu'avec un groupe des agences des Nations-Unies rassemblé à Dakar par UNMEER et ONUSIDA.</p> <p>Cette retombée au niveau national et régional s'est doublée de retombées au niveau international : notre équipe a été invitée à participer au travail du Comité d'Ethique de l'OMS pour produire des recommandations sur l'éthique en situation épidémique (en cours de finalisation). De plus, nous participons aux débats en cours au plan international sur l'éthique de la riposte contre les maladies</p>

épidémiques (aspects juridiques et droits humains) au regard des impératifs en termes de précautions sanitaires, discutés notamment dans le cadre du *Global Forum on Bioethics in Research*.

Ces réflexions, nourries par les données de terrain du projet EBSSEN, ont contribué également à la rédaction d'une Note IRD-Inserm « Du VIH à Ebola, Réflexions éthiques sur la recherche en santé dans les pays en Sud »

Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :

Le COUS (Centre des Opérations d'Urgence Sanitaire) nous a impliqués dans la rédaction des SOP (Standard Operating Procedures) du Sénégal concernant les aspects sociaux de la riposte, l'acceptabilité des interventions, la prévention des réticences et les représentations sociales de la maladie.

L'équipe d'enquête était mixte (IRD-CRCF), comprenant des chercheurs sénégalais et français, et la formation à la recherche (capacity-building) a sous-tendu toutes les activités du projet, mené en étroite collaboration avec d'autres partenaires institutionnels (ONG, Instituts) réunis dans divers cadres de collaboration (par exemple le Séminaire mensuel sur les Actualités de la recherche sur Ebola, coordonné par Pr Seydi, infectiologue, et Pr Desclaux, anthropologue, au CRCF jusqu'en août 2015).

Les relations établies dans le cadre du projet EBSSEN avec les partenaires ont été renforcées lors du colloque EBODAKAR (20-22 mai 2015) Epidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, approches ethnographiques comparées, financées par diverses institutions incluant IRD, AVIESAN, Expertise France.

Formation :

Le COUS (Centre des Opérations d'Urgence Sanitaire) nous a impliqués dans la formation des agents du système de soins à divers niveaux (national, équipes de régions) concernant l'acceptabilité des interventions, la prévention des réticences et les représentations sociales de la maladie. Après avoir réalisé un certain nombre d'interventions, nous avons formé une équipe de formateurs capables de traiter désormais les dimensions psychosociales de la riposte. L'équipe d'enquête mixte comprenant des chercheurs français et sénégalais senior et junior, la formation à la recherche (capacity-building) a sous-tendu toutes les activités du projet.

Rapport Projets EbolaRUMORS

INFORMATIONS GÉNÉRALES	
Acronyme	EbolaRumors
Titre complet	Ebola: Rumors of blame, disputes and controversies. Perspectives from the online world
Organisme(s) financeur(s)	Inserm/IMMI, IRD, IHU
Montant	275 000 eur
Période du projet	Date de début du module 1 : Déc. 2014 (budget de démarrage de 30.000 euros), avec recrutement de l'équipe en octobre 2015 après versement du budget du projet. Date de début du module 2 : Oct. 2015. Date de fin du projet : Oct. 2017.
Investigateur principal	Prof. Laetitia Atlani-Duault (IRD/Columbia University School of Public Health) Co-PI Prof. Jean Pierre Dozon (IRD/EHESS) Prof. Arnaud Mercier (Université Paris 1) Prof. Cecile Rousseau (McGill University) Prof. Ida Susser (CUNY)
Promoteur	
Partenaires scientifiques	Prof. Moreau (Université de Toronto) Dr. Zran et Prof. Akindes (Université de Bouaké) Prof. Diop (Université de Conakry) Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : Pays partenaires : Canada, Guinée, Côte d'Ivoire
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	Ce projet visant à cartographier les rumeurs circulant dans le monde numérique face à la crise EBOLA, et plus particulièrement les processus de circulation et de transformation, par les réseaux sociaux, de l'information originellement diffusée par les autorités de santé et les structures humanitaires (organisations gouvernementales et non gouvernementales) locales et internationales, comporte deux modules, qui correspondent à deux types de sources.
Méthodes	Le module 1 (Media and Social media) se focalise sur les données issues de quatre types de sources : 1) les sites de médias d'information « conventionnels », ainsi que les articles paraissant sur les blogs qui leur sont associés, dans chacun des pays cibles ; 2) Les commentaires postés au bas des articles mis en ligne sur les sites de ces médias ; 3) les discussions et messages qui paraissent sur les blogs non conventionnels en lien avec ces articles et ces commentaires ; 4) les messages Twitter, en langue française et anglaise, où le mot

	<p>Ebola est présent.</p> <p>Le module 2 (Ethnographie) se concentre sur des données qualitatives en population générale via des enquêtes ethnographiques dans les pays cibles. Il est conçu comme complémentaire du module 1, en ce sens que les enquêtes permettront de confirmer ou d'infirmier, et dans tous les cas de creuser les pistes d'analyse émanant de l'interprétation de nos données du module 1.</p>
Résultats	<p>Pour le module 1, deux types de résultats ressortent d'ores et déjà : a) la définition problématisée d'une quinzaine de thématiques à fort engagement émotionnel, communicationnel et social, pourvoyeuses pour circonscrire l'analyse de l'énorme masse de données du module 1 (des milliers d'articles, des millions de commentaires et de messages sociaux) et sur lesquels nous allons axer, selon les pays et/ou de façon transverse, les enquêtes ethnographiques des pays du module 2 ; b) L'analyse de 7 de ces thèmes est actuellement en cours, avec en particuliers, deux papiers en préparation, dont l'un porte sur la transmission par le sperme. Pour le module 1, le fait que le financement du projet (mis à part les 30 000 euros de départ) soit arrivé tard, un an après le début du projet (octobre 2015), a néanmoins été pénalisant car nous n'avons pu recruter les trois post-docs qui nous ont rejoints pour nous appuyer sur l'analyse des données (big data donc grandes masses de données à analyser) qu'en octobre 2015.</p> <p>Pour le module 2, dès réception de la notification de financement, nous avons lancé les demandes devant les comités d'éthique dans chacun des pays couverts par l'étude. Nous avons déjà obtenu l'accord des comités d'éthique de l'Inserm, de l'Université de Toronto, et de l'Université de Conakry (résultat attendu le 4 février, second passage devant le comité d'éthique). Nous attendons actuellement celui pour la Côte d'Ivoire mais c'est en bonne voie. Nous sommes en train de finir d'officialiser, par conventions, les partenariats de l'UMR 912 avec nos institutions universitaires partenaires dans chacun de ces pays, ainsi que les modalités du reversement des budgets. Les conventions ont été signées avec l'Université de Conakry, et l'Université de Toronto, la troisième est en cours avec la Cote d' Ivoire. Nous avons enfin sélectionné avec nos partenaires institutionnels universitaires locaux, les enquêteurs qui ont depuis rejoint l'équipe qui s'était dans un premier temps constituée autour du module 1. Jean-Pierre Dozon, responsable du module 2 (ethnographique) dans les deux pays africains couverts par le projet, s'est rendu en novembre dernier en Côte d'Ivoire et en Guinée et une nouvelle mission avec la PI vient d'être faite en Guinée pour lancer les enquêtes dans ces deux pays avec nos partenaires ivoiriens (qui nous a rejoints en Guinée) et guinéens.</p>
Présentations	Morin C., 250,000 Tweets to Interpret: Solving the Apparent Paradox of Qualitative Analysis for Big Data, IGC Conference, Macquarie

	University, Sydney, 2016.
Publications	Atlani-Duault, L., Dozon J.P., Wilson A., Delfraissy J.F., Moatti J.P., State Humanitarian Verticalism versus Universal Health Coverage. One Hundred Years of French International Health Assistance Revisited, The Lancet. 28 mai 2016;387(10034):2250–62.
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Il est attendu que les résultats aident à mieux penser le rôle, mais aussi la possible utilisation des médias sociaux par les autorités sanitaires, à la fois en temps de crise sanitaire et pendant les périodes d'inter crise.</p> <p>D'ores et déjà, le projet participe au renforcement des équipes de nos partenaires en Guinée et en Côte d'Ivoire. En Guinée par exemple, il n'existe pas de département d'anthropologie dans le pays, mais un nouveau laboratoire au sein du département de sociologie de l'Université de Conakry vient d'être créé il y a un an, et son porteur est très impliqué dans la recherche sur le virus Ebola. Ce projet, en complément de projets par ailleurs financés par l'OMS, Expertise France, etc., vient appuyer le renforcement des capacités de ce nouveau laboratoire guinéen.</p>

Rapport Projets RESERVOIR

INFORMATIONS GENERALES	
Acronyme	RESERVOIR
Titre complet	Ebola virus at the interface between humans and animals in West and West Central Africa
Organisme(s) financeur(s)	Inserm
Montant	733 825 EUR
Période du projet	20/11/ 2015 – 19/ 11/2017
Investigateur principal	Martine Peeters
Promoteur	Inserm
Partenaires scientifiques	<p>Dr. F. ROGER (AGIRs/CIRAD, Montpellier) Pr. LAMINE (INSP, Conakry, Guinée) Dr. S. MANE (Direction Service vétérinaire, Conakry, Guinée) Pr. JJ. MUYEMBE/S. AHUKA (INRB/UKIN, Kinshasa, RDC) Dr. E. MPOUDI NGOLE (CREMER/IMPM, Yaoundé, Cameroun) Dr. S. BAIZE (CNR Fièvres Hémorragiques, Lyon)</p> <p>Partenaires institutionnels (EPST-Associations-Industriels) : U1175/UMI233-Inserm/IRD/Université Montpellier, Montpellier AGIRs/CIRAD, Montpellier INSP, Conakry, Guinée Direction Service vétérinaire, Conakry, Guinée INRB, Kinshasa, RDC CREMER/IMPM, Yaoundé, Cameroun CNR Fièvres Hémorragiques, Lyon</p> <p>Pays partenaires : Guinée, Cameroun, République Démocratique du Congo</p>
DESCRIPTION DU PROJET	
Contexte et objectifs	<p>Ebola virus disease (EVD) is a complex zoonosis and each outbreak is the result of independent zoonotic events. In certain outbreaks, even more than one cross-species transmission was involved. Today it is believed that human infection with EBV can result from exposure to infected blood during hunting and butchering of infected animals for food or via contact with fruit contaminated with EBV by feces or saliva from bats. However, many questions still remain on the animal reservoir : how is EBV maintained and transmitted among bats and across the African continent, for example the Zaire EBV strain identified in the actual outbreak in West Africa diverged from Central African strains 10 years ago ; how is the virus transmitted between different animal species ; what is the role of reservoir and/or amplifying hosts in human outbreaks ; to what extent are other Ebola viruses (Tai, Bundinguyo, Sudan, Reston,) present in animals ; to what extent other outbreaks, less lethal or not, occurred in humans. Further studies are thus needed to better understand the animal reservoir for EBV and the circulation of EBV across Africa to evaluate</p>

	<p>risk for additional outbreaks.</p> <p>The overall objective of this proposal is to document the presence of the Ebola virus at the interface between animals and humans in West and Central Africa in order to evaluate the risk of future EBV transmissions to humans and to understand where the virus circulates between epidemic outbreaks in animals and humans. We propose to conduct the study in 3 countries, Guinea (actual major EBV outbreak), DRC (7 of 25 EBV occurred in this country, the last outbreak was in the summer of 2014) and Cameroon, which is considered as a country at risk for EBV. The specific objectives are to study more in detail (1) presence of EBV antibodies in animals hunted for bushmeat, (2) to what extent EBV circulates in apes, because they have been index cases in several EBV outbreaks, (3) to what extent bats, suspected to play a role as direct or indirect reservoir for Ebola virus are infected with EBV and with which EBV species they are infected (4) to what extent Ebola virus antibodies can be detected in human populations living in forest areas (5) to what extent Ebola virus antibodies can be detected in dogs and pigs.</p>
Méthodes	<p>First of all we will develop an antibody detection assay which allows high throughput screening against a large diversity of different EBV antigens from the different EBV species and which uses only small amounts of biological materials, which is essential for this project, where only small amounts of blood can be collected on bushmeat samples or bats. In Cameroon and DRC, we will screen existing samples from NHP primate bushmeat, faecal samples from apes and plasma samples from humans living in rural forest areas and thus in close contact with wildlife. We will also collect in prospective studies, samples from other animal species, hunted for bushmeat and from bats in their natural environment which will be subsequently tested for EBV infection. In Guinea, bushmeat samples from NHP and other species will be collected prospectively, as well as fecal samples from chimpanzees, and samples from the national Demographic Health Survey (DHS) survey performed in 2012 among humans will be tested for EBV infection.</p>
Résultats	<p><i>1. Development of a high throughput multiplexed antibody detection assay based on the Luminex[®] xMAP technology for large scale screening of EBV infections:</i></p> <p>Alignment of all known EBV sequences from the five species (Zaire, Tai, Sudan, Bundibuniyo and Reston) for in detailed analysis to design peptides for universal and species-specific antibody detection against all five EBV species. A total of 12 peptides from GP and NP regions have been ordered for the five different EBV species. In addition, commercially available recombinant proteins have been ordered for comparison. First assays have been done with samples from two EBV-Zaire survivors from the last epidemic in DRC and 16 EBV-Zaire survivors from Guinea. A set of Ebola negative samples (n=78) from France, south-America and Africa (Tchad) was used to evaluate the specificity. Different serum, peptide and recombinant protein</p>

dilutions, assay running conditions, have been tested. A low sensitivity (<50%) was observed for the GP and NP peptides at serum dilutions of 1/100. A 100% sensitivity and 98.7% specificity was observed for the NP recombinant antigen, until a dilution of 1/1000; the recombinant GP protein had a 100% sensitivity at a dilution of 1/200 only and with a lower cut-off, which resulted in a low specificity (< 60%). The performance of the in-house EBV Luminex assay was compared with Elisas, recently commercialized for research purposes in vaccine assays (MyBiosource, USA). The Elisa assays used recombinant GP and NP antigens from the Zaire species. Serum dilutions for the Elisa test are recommended at 1/200. In this conditions and following the manufacturer's instructions, the NP Elisa showed 81.3% sensitivity and 91.1% specificity and the GP Elisa had 100% sensitivity and 84.6% specificity. We have also attempted to detect IgM reactivities in the Luminex approach. Although encouraging, the results need further improvements.

Overall the luminex test has a good performance with the recombinant NP protein, but the low sensitivity and specificity with the GP recombinant raises questions on the quality of the antigen preparation and a new protein has been ordered.

Pilot screening of 70 non-human primate bushmeat samples from DRC with the Elisas and the NP recombinant antigen with Luminex, showed one sample weakly reactive with GP Elisa and NP Luminex. Less false positive retains were observed on NHP than human samples.

As soon as a serological strategy is validated, existing samples from primate bushmeat, fecal samples from apes and human samples from rural areas will be tested for EBV IgG.

2. Field studies

Cameroon: A first mission with experts from CIRAD was organized between November 15 and November 25 in Cameroon to capture bats. An expert from CIRAD trained the post-doc (veterinary) hired for this study together with three field assistants. From 4-16 December mission of field team at the northern periphery of the Dja reserve, and from 14-24 January mission of field team and post-doc to capture bats in caves the area of Bipindi. Today 200 samples from bats are already collected in Cameroon. In Cameroon, field assistants have also been trained to collect bushmeat samples and prospective sampling from bushmeat (no selection of species) started in January in villages at the northern periphery of the Dja.

Guinea: from 17 September to 4 November a mission to identify partners and identification of field sites in rural Guinea to capture bats and collect of bushmeat. Field mission from post-doc (veterinary) to train field assistants in Guinea for bat sampling is planned from 7 to 28 February.

DRC: field sites for bat sampling have been identified by INRB and a field mission to capture bats is planned in March with post-doc (veterinary) in caves located close to the EBV outbreak from Kikwit. In

	DRC, prospective sampling of bushmeat is also ongoing by INRB.
Présentations	<p>Participation at the Technical Meeting on Understanding Ebola at the animal-human interface January 2016, Casa San Bernardo, Rome, Italy) organized by FAO and USAID</p> <p>The 8th International Symposium on Filoviruses and 58th ITM Colloquium, 12-15 September 2016. A.Ayouba, A.Touré, C.Butel, A.Keita, F.Binetruy, M.Saliou Sow, V.Foulongne, JF.Etard, E.Delaporte, M.Peeters, PostEboGui Study Group. Development of a Luminex®-Based Serological Assay for the Detection of Antibodies to Four Lineages of Ebola Virus (poster presentation)</p> <p>H.de Nys, A.Ayouba, S.Ahuka-Mundeke, C.Butel, F.Binetruy, T.Lemarcis, A.Keita, R.Diallo, M.Bourgarel, F.Roger, S.Calvignac-Spencer, F.Leendertz, E.Delaporte, E.Mpoudi-Ngole, JJ.Muyembe, M.Peeters. Luminex® Technology Applied to the Multiplex Detection of Antibodies Against Filoviruses in Wildlife. (poster presentation)</p>
Publications	<p>Roger F, Peeters M, Plee L, Bourgarel M. La maladie à virus Ebola : pathosystèmes forestiers et risques zoonotiques. Bulletin épidémiologique : santé animale/nutrition (BE-ANSES), in press.</p> <p>Bourgarel M, Figue M, Martin V, Plee L, Peeters M, Roger F. Ebola and Bushmeat: Dangerous Liaisons? Systemic impact of Ebola epidemics on bushmeat value-chain and risk of transmission of EBOV via the food chain. Ebola and bushmeat: dangerous liaisons ? In preparation for a special issue in Ecohealth (submission April 2016)</p>
IMPACTS	
Retombées sociétales et médicales	<p>Overall, our studies will provide new information on the circulation of EBV in wildlife and on the degree of EBV exposure at the human/animal interface with a new high throughput assay to document EBV antibodies against the different EBV species and requiring only small plasma volumes using the luminex approach. We will provide more information on the diversity of EBV species in animals and humans in the studied areas. These studies have practical implications for EBV diagnostics, treatment and vaccine design.</p> <p>Renforcement des infrastructures/capacités locales/relations avec les chercheurs locaux :</p> <p>Cameroon: installation of a separate room to extract RNA from samples collected from bats and other animals that will be subsequently screened locally for the presence of virus by PCR at CREMER/IMPM lab in Yaounde.</p> <p>Guinea: installation of a small lab to extract RNA from samples collected from bats and other animals that will be subsequently screened locally for the presence of virus by PCR at INSP in Conakry.</p> <p>DRC: INRB is a reference laboratory for Haemorrhagic fever and has all infrastructure available to perform serological and molecular diagnosis</p>

of EBV.

Capacity building and scaling up of laboratory infrastructure is done with other support (IRD)

Formation :

Guinea :

Training in Montpellier of 3 collaborators of LNSP in PCR techniques and serological analysis of human and animal samples for EBV (Mme DIALLO Aminata Macka, 29/2 to 15/4 ; Mr SOUARE Amadou Oury, 11/4 to 27/5 ; Mr NIOKE Talla, 23/5 to 8/7).

Training in Guinee of 4 collaborators form the National Veterinary Services to collect samples from bats and bushmeat (Karim BANGOURA; Mamadou Kalif DIALLO; P  p   Justin BEAVOGUI; Michel GUILVOGUI)

Cameroon :

Training in Cameroon of 4 collaborators form projet PRESICA and Projet Grands Singes to collect samples from bats and bushmeat (Innocent NDONG BASS, Aimee MEBANGA, Joseph MOUDINGO and Donald MBOHLI)

DRC :

Training in DRC of 4 collaborators form INRB to collect samples from bats and bushmeat.

ANNEXES - Liste des publications sur Ebola dans le cadre des projets de recherche REACTing

Publiés

Jiki - JikiMapp

- Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, Mentré F, Taburet A-M, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D, Frange P. **Favipiravir for children with Ebola** (*letter*). *Lancet* 2015;385:603-4.
- Mentre F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keita S, de Lamballerie X, Malvy D. **Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease** (*letter*). *Lancet Infect Dis* 2014;15:150-1.
- Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S, Camara AM, Maes P, Shepherd S, Danel C, Carazo S, Conde MN, Gala JL, Colin G, Savini H, Bore JA, Le Marcis F, Koundouno FR, Petitjean F, Lamah MC, Diederich S, Tounkara A, Poelart G, Berbain E, Dindart JM, Duraffour S, Lefevre A, Leno T, Peyrouset O, Irengé L, Bangoura N, Palich R, Hinzmann J, Kraus A, Barry TS, Berette S, Bongono A, Camara MS, Chanfreau Munoz V, Doumbouya L, Souley Harouna, Kighoma PM, Koundouno FR, René Lolamou, Loua CM, Massala V, Moumouni K, Provost C, Samake N, Sekou C, Soumah A, Arnould I, Komano MS, Gustin L, Berutto C, Camara D, Camara FS, Colpaert J, Delamou L, Jansson L, Kourouma E, Loua M, Malme K, Manfrin E, Maomou A, Milinouno A, Ombelet S, Sidiboun AY, Verreckt I, Yombouno P, Bocquin A, Carbonnelle C, Carmoi T, Frange P, Mely S, Nguyen VK, Pannetier D, Taburet AM, Treluyer JM, Kolie J, Moh R, Gonzalez MC, Kuisma E, Liedigk B, Ngabo D, Rudolf M, Thom R, Kerber R, Gabriel M, Di Caro A, Wölfel R, Badir J, Bentahir M, Deccache Y, Dumont C, Durant JF, El Bakkouri K, Gasasira Uwamahoro M, Smits B, Toufik N, Van Cauwenberghe S, Ezzedine K, Dortenzio E, Pizarro L, Etienne A, Guedj J, Fizet A, Barte de Sainte Fare E, Murgue B, Tran-Minh T, Rapp C, Piguët P, Poncin M, Draguez B, Allaforde Duverger T, Barbe S, Baret G, Defourny I, Carroll M, Raoul H, Augier A, Eholie SP, Yazdanpanah Y, Levy-Marchal C, Antierrens A, Van Herp M, Günther S, de Lamballerie X, Keïta S, Mentre F, Anglaret X, Malvy D; JIKI Study Group. **Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea**. *PLoS Med.* 2016 Mar 1;13(3):e1001967. doi: 10.1371/journal.pmed.1001967. eCollection 2016 Mar. Erratum in: *PLoS Med.* 2016 Apr;13(4):e1002009. *PLoS Med.* 2016 Jun;13(6):e1002066.
- Palich R, Gala J-L, Petitjean F, Shepherd S, Peyrouset O, M'lebing A-B, Kinda M, Danel C, Augier A, Anglaret X, Malvy D, Blackwell N. **A 6-year old child with severe Ebola virus**

disease: laboratory-guided clinical care in an Ebola treatment center in Guinea. PLOS NEGLECT TROP DIS 2016; 24 mars 2016;11(3):e0004393.

- Palich R, Gala JL, Petitjean F, Shepherd S, Peyrouset O, Abdoul BM, Kinda M, Danel C, Augier A, Anglaret X, Malvy D, Blackwell N; ALIMA N'zérékoré Ebola Treatment Center medical group. **A 6-Year-Old Child with Severe Ebola Virus Disease: Laboratory-Guided Clinical Care in an Ebola Treatment Center in Guinea.** PLoS Negl Trop Dis. 2016 Mar 24;10(3):e0004393. doi: 10.1371/journal.pntd.0004393. eCollection 2016 Mar.

NHP E-Fact

- Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentré F. **Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials.** Clin Pharmacokinet. 2016 Aug;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1. Review. PubMed PMID: 26798032.
- Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen TH, de Lamballerie X, Mentré F, Günther S, Guedj J. **Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir.** Antiviral Res. 2015 Nov;123:70-7. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.08.015. Epub 2015 Sep 2. PubMed PMID: 26343011.
- Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, Keïta S, de Lamballerie X, Malvy D. **Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease.** Lancet Infect Dis. 2015 Feb;15(2):150-1. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71047-3. Epub 2014 Nov 28. PubMed PMID: 25435054.
- Reynard O, Jacquot F, Evanno G, Mai HL, Salama A, Martinet B, Duvaux O, Bach JM, Conchon S, Judor JP, Perota A, Lagutina I, Duchi R, Lazzari G, Le Berre L, Perreault H, Lheriteau E, Raoul H, Volchkov V, Galli C, Soullillou JP. **Anti-EBOV GP IgGs Lacking α 1-3-Galactose and Neu5Gc Prolong Survival and Decrease Blood Viral Load in EBOV-Infected Guinea Pigs.** PLoS One. 2016 Jun 9;11(6):e0156775. doi: 10.1371/journal.pone.0156775. eCollection 2016.

Postebogui

- Sow MS, Etard JF, Baize S, Magassouba N, Faye O, Msellati P, Touré AI, Savane I, Barry M, Delaporte E; Postebogui Study Group. **New Evidence of Long-lasting Persistence of Ebola Virus Genetic Material in Semen of Survivors.** J Infect Dis. 2016 May 3. pii: jiw078. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27142204.
- Sow S, Desclaux A, Taverne B; Groupe d'étude PostEboGui. **Ebola in Guinea: Experience of stigma among health professional survivors.** Bull Soc Pathol Exot. 2016 Jul 25. [Epub

ahead of print] French. PubMed PMID: 27456158.

Ebola_Tx

- Delamou A, Haba NY, Mari-Saez A, Gallian P, Ronse M, Jacobs J, Camara BS, Kadio KJ-JO, Guemou A, Kolie JP, Crop MD, Chavarin P, Jacquot C, Lazaygues C, Weggheleire AD, Lynen L, van Griensven J, Ebola-Tx Consortium. **Organizing the Donation of Convalescent Plasma for a Therapeutic Clinical Trial on Ebola Virus Disease: The Experience in Guinea.** Am J Trop Med Hyg. 7 sept 2016;95(3):647–53.
- Cnops L, van Griensven J, Honko AN, Bausch DG, Sprecher A, Hill CE, Colebunders R, Johnson JC, Griffiths A, Palacios GF, Kraft CS, Kobinger G, Hewlett A, Norwood DA, Sabeti P, Jahrling PB, Formenty P, Kuhn JH, Ariën KK. **Essentials of filoviral load quantification.** Lancet Infect Dis. juill 2016;16(7):e134-138.
- van Griensven J, Edwards T, Gallian P, Ebola-Tx Consortium. **Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease.** N Engl J Med. 23 juin 2016;374(25):2500.
- De Crop M, Delamou A, Griensven JV, Ravinetto R. **Multiple ethical review in North-South collaborative research: the experience of the Ebola-Tx trial in Guinea.** Indian J Med Ethics. juin 2016;1(2):76–82.
- van Griensven J, De Weiggheleire A, Delamou A, Smith PG, Edwards T, Vandekerckhove P, Bah EI, Colebunders R, Herve I, Lazaygues C, Haba N, Lynen L. **The Use of Ebola Convalescent Plasma to Treat Ebola Virus Disease in Resource-Constrained Settings: A Perspective From the Field.** Clin Infect Dis. 1 janv 2016;62(1):69–74.
- Bannister-Tyrrell M, Gryseels C, Delamou A, D’Alessandro U, van Griensven J, Grietens KP, Ebola_Tx Trial Platform. **Blood as medicine: social meanings of blood and the success of Ebola trials.** Lancet. 31 janv 2015;385(9966):420.
- Edwards T, Semple MG, De Weggheleire A, Claeys Y, De Crop M, Menten J, Ravinetto R, Temmerman S, Lynen L, Bah EI, Smith PG, van Griensven J; Ebola_Tx Consortium. **Design and analysis considerations in the Ebola_Tx trial evaluating convalescent plasma in the treatment of Ebola virus disease in Guinea during the 2014-2015 outbreak.** Clin Trials. 2016 Jan 14. pii: 1740774515621056. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26768570.
- Van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, Horby PW, Raoul H, Magassouba N, Antierens A, Lomas C, Faye O, Sall AA, Fransen K, Buyze J, Ravinetto R, Tiberghien P, Claeys Y, De Crop M, Lynen L, Bah EI, Smith PG, Delamou A, De Weggheleire A, Haba N; Ebola-Tx Consortium. **Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea.** N Engl J Med. 2016 Jan 7;374(1):33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812. PubMed PMID: 26735992.

- Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, Mentre F, Nguyen VK, Malvy JM, Dunning J, Sissoko D, Delfraissy JF, Levy Y. **Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in West Africa.** Lancet Infect Dis. 2015 Nov;15(11):1258. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00344-8. PubMed PMID: 26531030.
- Horby PW, Endzt H, Muyembe-Tamfum JJ, van Griensven J, Gevao S, Goossens H, Malvy JM, Haba NY, Yazdanpanah Y, Olliaro P, Semple C, de Jong M, Delamou A, Lang T, Carson G, Kennedy S. Ebola: **Europe-Africa research collaborations.** Lancet Infect Dis. 2015 Nov;15(11):1258-9. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00375-8. PubMed PMID: 26531029.

Reaction 4

- Bouazza N, Treluyer JM, Foissac F, Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keïta S, Malvy D, Frange P. **Favipiravir for children with Ebola.** Lancet 2015; 385(9968): 603-604.
- Mentré F, Taburet AM, Guedj J, Anglaret X, de Lamballerie X, Keita S, Malvy D. **Choice of dosage regimen for the first evaluation of favipiravir in humans infected with Ebola virus.** The Lancet Infectious Disease 2015; 15(2):150-151.
- Madelain V, Nguyen THT, Olivo A, de Lamballerie X, Guedj J, Taburet AM, Mentré F. **Ebola Virus Infection: a review on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials.** Clinical Pharmacokinetics. 2016 Aug;55(8):907-23. doi: 10.1007/s40262-015-0364-1. Review. PubMed PMID: 26798032.
- Madelain V, Oestereich L, Graw F, Nguyen THT, de Lamballerie X, Mentré F, Günther S, Guedj J. **Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir.** Antiviral Research 2015; 123:70-77.

Ebola virus at the interface between humans and animals in West and West Central Africa

- Roger F, Peeters M, Plee L, Bourgarel M. **La maladie à virus Ebola : pathosystèmes forestiers et risques zoonotiques.** Bulletin épidémiologique : santé animale/nutrition (BE-ANSES), 2016;(73):20–2.

Reaction Anthroppo

- Faye S, **Epidémie d’Ebola en Afrique de l’Ouest : leçons apprises du point de vue d’un anthropologue, SCIDEV** :<http://www.scidev.net/afrique-subsaharienne/sante/opinion/ebola-le-ons-apprises-du-point-de-vue-d-un-anthropologue.html>

- Faye, Sylvain. L'« exceptionnalité » d'Ebola et les « réticences » populaires en Guinée Conakry. **Réflexions à partir d'une approche d'anthropologie symétrique.** *Anthropologie et Santé* 11 <https://anthropologiesante.revues.org/1796>
- Le Marcis Frédéric et Nguyen Vinh-Kim, « **An Ebola photo essay** », *Limn*, 2015, n° 5.
- Le Marcis, Frédéric. « **Traiter les corps comme des fagots** » **Production sociale de l'indifférence en contexte Ebola (Guinée).** *Anthropologie et Santé* 11 <https://anthropologiesante.revues.org/1907>
- Nguyen, Vinh-Kim. "Ebola: How We Became Unprepared, and What Might Come Next." **Fieldsights** - Hot Spots, *Cultural Anthropology Online*, October 07, 2014, <http://www.culanth.org/fieldsights/605-ebola-how-we-became-unprepared-and-what-might-come-next>

Ebsen

- Desclaux A., Sow K., 2015. « **« Humaniser » les soins dans l'épidémie d'Ebola? Les tensions dans la gestion du care et de la biosécurité dans le suivi des sujets contacts au Sénégal** », *Anthropologie & Santé* [En ligne], mis en ligne le 09 novembre 2015. <http://anthropologiesante.revues.org/1751>
- Desclaux-Sall C., Desclaux A., 2015. **L'enfant face à la maladie à virus Ebola Journée d'étude et d'échanges**, Dakar, 1er octobre 2014. *Médecine et Santé Tropicales*, 25 (2), DOI: 10.1684/mst.2015.0435
- Desclaux A., Ndione A.G., Badji D., Sow K., à paraître. « **La surveillance des sujets contacts : Effets sociaux et enjeux éthiques au Sénégal** », *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*.
- Lanièce C., Sow K., Desclaux A., soumis. « **Les agents de sécurité en première ligne face à Ebola : rôles, perceptions et connaissances au CHU de Fann, Dakar, Sénégal** », *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*
- Desclaux A, Ndione AG, Badji D, Sow K. **Ebola contacts' surveillance: social impact and ethical issues in Senegal.** *Bull Soc Pathol Exot.* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] French. PubMed PMID: 26850106.

Rumors

- Atlani-Duault, L., Dozon J.P., Wilson A., Delfraissy J.F., Moatti J.P., **State Humanitarian Verticalism versus Universal Health Coverage. One Hundred Years of French International Health Assistance Revisited**, *The Lancet.* 28 mai 2016;387(10034):2250–62.

À paraître

EbolaFrance

- Abstract sélectionné pour présentation e-poster ECCMID 2016
Does the suspicion of Ebola virus disease have consequences on the diagnosis delay for other infectious diseases? M. Lachâtre, M. Méchain, M. Etienne, P. Gautret, S. Mahy, R. Amarsy-Guerle, S. Jauréguiberry, D. Le Dû, C. Jacomet, E. Denes, C. Lepape, N. Vignier, S. Matheron, A. Mailles, M. Nahon, D. Malvy, P. Tattevin

Postebogui

- Msellati P, Toure A, Sow MS, Cécé K, Taverne B, Desclaux A, Barry M, Etard JF, Delaporte E et le groupe d'études PostEboGui. **(Re)vivre après Ebola : bilan à un an et perspectives d'une étude d'évaluation et accompagnement des patients déclarés guéris d'une infection par le virus Ebola en Guinée (cohorte Postebogui)** Bull. Soc. Pathol. Exot. 2016 (sous presse)

EBSEN

- Desclaux A, Diop M, Doyon S, à paraître. **Fear and containment. Contact follow up perceptions and social effects in Senegal and Guinea.** In : Au S, Hofman M (eds), The politics of fear: MSF and the West African Ebola epidemic, Oxford University Press

Soumis

JikiMapp

- Sissoko D, Duraffour S, Kerber R, Kolie JS, Beavogui AH, Camara AM, Colin G, Rieger T, Oestereich L, Pályi B, Wurr S, Guedj J, Nguyen THT, Eggo RM, Watson CH, Edmunds J, Bore JA, Koundouno RF, Cabeza-Cabrerizo M, Carter LL, Kafetzopoulou LE, Kuisma E, Michel J, Patrono LV, Rickett NY, Singethan K, Rudolf M, Lander A, Pallasch E, Bockholt S, Di Caro A, Wölfel R, Gabriel M, Levy Marchal C, Drury P, Formenty P, Kéïta S, Malvy D*, Carroll MW*, Anglaret X*, Günther S*. **Longitudinal study of Ebola virus RNA persistence in seminal fluid of Ebola virus disease survivors — preliminary report (Research article).** Submitted to *N Eng J Med*. (*co-dernier auteurs)
- Carazo S, Folkesson E, Anglaret X, Beavogui AH, Berbain E, Camara M, Depoortere E, Lefevre A, Maes P, Malme K, Ombelet S, Piguet P, Poelaert G, Sissoko D, Tounkara A, Trbovic P, Antierens A. **Challenges in preparing and implementing a clinical trial at field level in an Ebola emergency: a case study in Guinea, West Africa (Research article).** Submitted to *Lancet Infect Dis*.

Postebogui

- Esther Hereth Hébert (Mamadou Saliou SOW Jean François ÉTARD, Abdoulaye TOURÉ, Philippe MSELLATI Moumié Barry, Eric DELAPORTE for the Postebogui study group, **A case series of eleven uveitis and one bilateral corneal opacity in patients who recovered from ebola in guinea** (submitted)
- Keita AK, Touré A, Sow MS, Raoul H, Magassouba NF, Delaporte E, Etard JF and PostEbogui study group, **Extraordinary long term and fluctuating persistence of Ebola virus RNA in semen of survivors in Guinea: implication for public health.** Clinical Microbiology and Infection
- Pers YM, Sow MS, Taverne B, March L, Izard S, Etard JF, Barry M, Touré A, Delaporte E for the Postebogui study group, **Characteristics of the musculoskeletal symptoms observed among survivors of Ebola virus disease (EVD) in the Postebogui cohort in Guinea** Rheumatology
- Hereth Hebert E, Bah MO, Etard JF, Sow MS, Resnikoff S, Fardeau C, Touré A, Niouma Ouendeno A, Ceugna Sagnon I, March L, Izard S, Lama PL, Barry M, Delaporte E for the Postebogui Study Group, **Ocular complications in survivors of the Ebola outbreak in Conakry, Guinea** (submitted)
- Etard JF, Sow MS, Leroy S, Touré A, Taverne B, Msellati P, Keita AK, Magassouba NF, Baize S, Raoul H, Izard S, Kpamou C, March L, Savane I, Barry M, Delaporte E for the Postebogui Study group. **Multidisciplinary assessment of post-Ebola syndrome in Guinea: the Postebogui cohort study** (submitted)
- Keita MM, Taverne B, Sékou S, March L, Doukouré M et le PostEboGui Study Group, **Symptômes dépressifs chez les personnes guéries de la maladie à virus Ebola à Conakry (Guinée), résultats préliminaires à partir de la Cohorte PostEboGui** (submitted)
- Subtil F, Lanièce C, Keita AK, Sow MS, Touré A, Msellati P, Leroy S, Magassouba NF, Baize S, Raoul H, Ecochard R, Barry M, Delaporte E, Etard JF for the Postebogui Study Group, **Dynamic of Ebola RNA persistence in semen in Guinea: preliminary report from the PostEbogui study** (submitted)

Ebola virus at the interface between humans and animals in West and West Central Africa

- Bourgarel M, Figuié M, Martin V, Plee L, Peeters M, Roger F. **Ebola and Bushmeat: Dangerous Liaisons? Systemic impact of Ebola epidemics on bushmeat value-chain and risk of transmission of EBOV via the food chain. Ebola and bushmeat: dangerous liaisons ?** in preparation for a special issue in Ecohealth (submission April 2016)

Rumors

- Dozon J.P., **Sorcellerie et Complôtisme**, Paris : Editions de la Maison des sciences de L'homme.

EBSSEN

- Desclaux A. and the EBSSEN study group, soumis. **Accepted surveillance or endured quarantine? Ebola contacts' perceptions in Senegal**. Social Science and Medicine
- Desclaux A., Anoko J. et le Réseau d'Anthropologie des Epidémies Emergentes, soumis. **L'anthropologie engagée dans la lutte contre Ebola (2014-2016) : approches, contributions et nouvelles questions**. Santé Publique

En préparation :

Ebola virus at the interface between humans and animals in West and West Central Africa

- A.Ayouba, A.Touré, C.Butel, A.Keita, F.Binetruy, M.Saliou Sow, V.Foulongne, JF.Etard, E.Delaporte, M.Peeters, PostEboGui Study Group. **Development of a Luminex®-Based Serological Assay for the Detection of Antibodies to Four Lineages of Ebola Virus**

Rumors

- Morin C., Mercier A., Atlani-Duault L., **Text-Image Interactions in Tweets: Shaping the Meanings of the recent Ebola Outbreak**.
- Bost I., Morin C., Curtis M.Y., Diop M.Y., Mercier A., Dozon J.P., Atlani-Duault L., **Sexual transmission of Ebola : Crossing twitter analysis and ethnographic study**.
- Roy M., Moreau N., Atlani-Duault L. Rousseau C., **Les héros d'Ebola. Explorer les médias sociaux pour analyser les caractéristiques sociologiques de l'héroïsme contemporain**.
- Mercier A., Moreau N., Atlani-Duault L., **Quand Ebola s'immisce dans l'organisation de la Coupe d'Afrique des Nations**.
- Stratigos J.M, Dozon J.P., Atlani-Duault L., **Humanitarian aid workers facing rumors in times of ebola. When heroes become villains**.

Bibliographie Ebola 2014-2015 (Équipes françaises)

2014 :

- 1 Agopian A, Castano S. Structure and orientation study of Ebola fusion peptide inserted in lipid membrane models. *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes* 2014; **1838**: 117–26.
- 2 Becquart P, Mahlakoiv T, Nkoghe D, Leroy EM. Identification of Continuous Human B-Cell Epitopes in the VP35, VP40, Nucleoprotein and Glycoprotein of Ebola Virus. *Plos One* 2014; **9**: e96360.
- 3 Reynard O, Volchkov V, Peyrefitte C. A first outbreak of Ebola virus in West Africa. *M S-Medecine Sciences* 2014; **30**: 671–3.
- 4 Lefebvre A, Fiet C, Belpois-Duchamp C, Tiv M, Astruc K, Glele LSA. Case fatality rates of Ebola virus diseases: A meta-analysis of World Health Organization data. *Medecine Et Maladies Infectieuses* 2014; **44**: 412–6.
- 5 Guerrier G, D'Ortenzio E. Ebola virus control needs local buy-in. *Nature* 2014; **513**: 315–315.
- 6 Leroy EM, Labouba I, Maganga GD, Berthet N. Ebola in West Africa: the outbreak able to change many things. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: O597–9.
- 7 Poletto, Gomes MF, y Piontti AP, *et al.* Assessing the impact of travel restrictions on international spread of the 2014 West African Ebola epidemic. *Eurosurveillance* 2014; **19**: 8–13.
- 8 Guerrier G. Ebola: Social research overlooked. *Science* 2014; **346**: 434–434.
- 9 Bouchaud O. Ebola 2014-2015: the price to pay for a multi-floor flop. *Correspondances En Metabolismes Hormones Diabetes Et Nutrition* 2014; **18**: 240–2.
- 10 Bricaire F. Alert - epidemy due to Ebola virus. *Presse Medicale* 2014; **43**: 1159–61.
- 11 de Lamballerie X. Coordinating the clinical management of imported human cases suspected of being infected with a highly pathogenic virus such as Ebola. *Clinical Microbiology and Infection* 2014; **20**: O794–5.
- 12 Escudero-Perez B, Volchkova VA, Dolnik O, Lawrence P, Volchkov VE. Shed GP of Ebola Virus Triggers Immune Activation and Increased Vascular Permeability. *Plos Pathogens* 2014; **10**: e1004509.
- 13 Radzimanowski J, Effantin G, Weissenhorn W. Conformational plasticity of the Ebola virus matrix protein. *Protein Science* 2014; **23**: 1519–27.
- 14 Tattevin P, Durante-Mangoni E, Massaquoi M. Does this patient have Ebola virus disease? *Intensive Care Medicine* 2014; **40**: 1738–41.
- 15 Dananche C, Benet T, Vanhems P. Ebola: fever definitions might delay detection in non-epidemic areas. *Lancet* 2014; **384**: 1743–1743.

- 16 Alizon S, Lion S, Murall CL, Abbate JL. Quantifying the epidemic spread of Ebola virus (EBOV) in Sierra Leone using phylodynamics. *Virulence* 2014; **5**: 825–7.
- 17 Almansa R, Maria Eiros J, Fedson D, Bermejo-Martin JF. Hyperimmune serum from healthy vaccinated individuals for Ebola virus disease? *Lancet Global Health* 2014; **2**: E686–E686.
- 18 Brouqui P, Ippolito G. Ebola and travel - Management of imported cases. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2014; **12**: 561–2.
- 19 Matheron S, Baize S, Lerat I, Houhou N, Yazdanpanah Y. Ebola: should we consider influenza vaccination? *Lancet* 2014; **384**: 2023–4.
- 20 Ippolito G, Puro V, Brouqui P, Lauria FN, Fusco FM. Letter to the editor: Management of patients with Ebola virus disease in Europe: high-level isolation units should have a key role. *Eurosurveillance* 2014; **19**: 34–5.
- 21 Braillon A. Ebola and the UN's responsibility to protect. *Lancet* 2014; **384**: 2208–2208.
- 22 Raguin G, Eholie S. Ebola: national health stakeholders are the cornerstones of the response. *Lancet* 2014; **384**: 2207–8.

2015 :

- 23 Genton C, Pierre A, Cristescu R, *et al.* How Ebola impacts social dynamics in gorillas: a multistate modelling approach. *Journal of Animal Ecology* 2015; **84**: 166–76.
- 24 Pasquier P, Ficko C, Merens A, Dubost C. Preparing an ICU room to welcome a critically ill patient with Ebola virus disease. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 118–9.
- 25 Yazdanpanah Y, Ramon Arribas J, Malvy D. Treatment of Ebola virus disease. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 115–7.
- 26 Rebaudet S, Moore S, Piarroux R. Ebola Virus Disease in West Africa - The First 9 Months. *New England Journal of Medicine* 2015; **372**: 188–188.
- 27 Baize S. Ebola virus in West Africa: new conquered territories and new risks-or how I learned to stop worrying and (not) love Ebola virus. *Current Opinion in Virology* 2015; **10**: 70–6.
- 28 Descatha A, Havette P, Peyrethon C, Severin A, Dinh A. Ebola virus and occupational health units? *Archives Des Maladies Professionnelles Et De L Environnement* 2015; **76**: 1–2.
- 29 Dinh A, Severin A, Havette P, Peyrethon C, Descatha A. Ebola: What do we need to know? *Archives Des Maladies Professionnelles Et De L Environnement* 2015; **76**: 40–2.
- 30 Mentre F, Taburet A-M, Guedj J, *et al.* Dose regimen of favipiravir for Ebola virus disease. *Lancet Infectious Diseases* 2015; **15**: 150–1.

- 31 Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, *et al.* Favipiravir for children with Ebola. *Lancet* 2015; **385**: 603–4.
- 32 Labouba I, Leroy EM. Ebola outbreaks in 2014. *Journal of Clinical Virology* 2015; **64**: 109–10.
- 33 Rougeron V, Feldmann H, Grard G, Becker S, Leroy EM. Ebola and Marburg haemorrhagic fever. *Journal of Clinical Virology* 2015; **64**: 111–9.
- 34 Rouveix E, Madougou B, Pellissier G, *et al.* Promoting the Safety of Healthcare Workers in Africa: From HIV Pandemic to Ebola Epidemic. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2015; **36**: 361–2.
- 35 Kremer EJ, Van de Perre P. EBOLA VIRUS VACCINES Ebola vaccines based on adenovirus vectors and risk of HIV. *Bmj-British Medical Journal* 2015; **350**: h1307.
- 36 Tattevin P, Baysah MK, Raguin G, *et al.* Retention in care for HIV-infected patients in the eye of the Ebola storm: lessons from Monrovia, Liberia. *Aids* 2015; **29**: N1–2.
- 37 Gresser I. Interferon should be used to prevent and/or treat Ebola virus disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2015; **71**: 29–29.
- 38 Leport C, Coignard H, Diehl J-L. Organizing the French response to the Ebola virus infection in West Africa - ethical considerations on information given to patients, their relatives, and healthcare professionals. *Medecine Et Maladies Infectieuses* 2015; **45**: 109–10.
- 39 Timsit J-F, Perner A, Bakker J, *et al.* Year in review in Intensive Care Medicine 2014: III. Severe infections, septic shock, healthcare-associated infections, highly resistant bacteria, invasive fungal infections, severe viral infections, Ebola virus disease and paediatrics. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 575–88.
- 40 Ndawinz JDA, Cisse M, Diallo MSK, Sidibe CT, D’Ortenzio E. Prevention of HIV spread during the Ebola outbreak in Guinea. *Lancet* 2015; **385**: 1393–1393.
- 41 Fassin D. Overall health, a new concept? Some lessons of the epidemic Ebola. *M S-Medecine Sciences* 2015; **31**: 463–4.
- 42 Lagier J-C, Raoult D. Deadly infectious diseases such as Ebola: the parachute paradigm. *Clinical Microbiology and Infection* 2015; **21**: 389–90.
- 43 Bordes J, Gagnon N, Karkowsky L, *et al.* Comments on Rees *et al.*: safety and feasibility of a strategy of early central venous catheter insertion in a deployed UK military Ebola virus disease treatment unit. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 1168–1168.
- 44 Janvier F, Gorbach S, Queval L, *et al.* Difficulties of interpretation of Zaire Ebola Virus PCR results and implication in the field. *Journal of Clinical Virology* 2015; **67**: 36–7.
- 45 Moyen N, Thirion L, Emmerich P, *et al.* Risk Factors Associated with Ebola and Marburg Viruses Seroprevalence in Blood Donors in the Republic of Congo. *Plos Neglected Tropical Diseases* 2015; **9**: e0003833.

- 46 Taverne B. Preparing for Ebola outbreaks: not without the social sciences! *Global Health Promotion* 2015; **22**: 5–6.
- 47 Fedson DS, Rordam OM. Treating Ebola patients: a ‘bottom up’ approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *International Journal of Infectious Diseases* 2015; **36**: 80–4.
- 48 Fedson DS. Immunomodulatory adjunctive treatment options for Ebola virus disease patients: another view. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 1383–1383.
- 49 Bordes J, Gagnon N, Cotte J, *et al.* Caring for Critically Ill Patients Infected With the Ebola Virus Logistic and Human Challenges. *Chest* 2015; **148**: E64–5.
- 50 Bordes J, Janvier F, Aletti M, *et al.* Organ failures on admission in patients with Ebola virus disease. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 1504–5.
- 51 Cellarier GR, Bordes J, Karkowski L, *et al.* Safety, feasibility, and interest of transthoracic echocardiography in a deployed French military Ebola virus disease treatment center in Guinea. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 1491–2.
- 52 Coignard-Biehler H, Isakov A, Stephenson J. Pre-hospital transportation in Western countries for Ebola patients, comparison of guidelines. *Intensive Care Medicine* 2015; **41**: 1472–6.
- 53 Simon-Lorieri E, Faye O, Faye O, *et al.* Distinct lineages of Ebola virus in Guinea during the 2014 West African epidemic. *Nature* 2015; **524**: 102–U210.
- 54 Baize S. Towards deep insight into Ebola virus disease. *Lancet Infectious Diseases* 2015; **15**: 991–2.
- 55 Hebert EH, Sow S, Etard JF, *et al.* A case series of 11 uveitis in patients who recovered from Ebola in Guinea. *Tropical Medicine & International Health* 2015; **20**: 435–435.
- 56 Malvy DJ. Favipiravir in patients with Ebola virus disease. *Tropical Medicine & International Health* 2015; **20**: 45–45.
- 57 Vuillet-A-Ciles H, Rogez S, Buxeraud J. Ebola: history of a major epidemic. *Actualites Pharmaceutiques* 2015; **54**: 36–40.
- 58 Bordes J, Karkowski L, Cournac JM, *et al.* Dyspnea and Risk of Death in Ebola Infected Patients: Is Lung Really Involved? *Clinical Infectious Diseases* 2015; **61**. DOI:10.1093/cid/civ441.
- 59 Gerlier D. Anti-Ebola vaccination of humans using a chimeric virus: rational of a hope. *Virologie* 2015; **19**: 197–203.
- 60 Haque A, Hober D, Blondiaux J. Addressing Therapeutic Options for Ebola Virus Infection in Current and Future Outbreaks. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2015; **59**: 5892–902.
- 61 Mansuy JM. Mobile laboratories for Ebola and other pathogens. *Lancet Infectious Diseases* 2015; **15**: 1135–1135.

- 62 Rousseau A, Labetoulle M. Ocular manifestations of Ebola virus disease: What we learned from the last epidemic. *Journal Francais D Ophtalmologie* 2015; **38**: 758–63.
- 63 Dolnik O, Volchkova VA, Escudero-Perez B, Lawrence P, Klenk H-D, Volchkov VE. Shedding of Ebola Virus Surface Glycoprotein Is a Mechanism of Self-regulation of Cellular Cytotoxicity and Has a Direct Effect on Virus Infectivity. *Journal of Infectious Diseases* 2015; **212**: S322–8.
- 64 Reynard O, Volchkov VE. Characterization of a Novel Neutralizing Monoclonal Antibody Against Ebola Virus GP. *Journal of Infectious Diseases* 2015; **212**: S372–8.
- 65 Reynard O, Volchkov VE. Entry of Ebola Virus is an Asynchronous Process. *Journal of Infectious Diseases* 2015; **212**: S199–203.
- 66 Volchkova VA, Dolnik O, Martinez MJ, Reynard O, Volchkov VE. RNA Editing of the GP Gene of Ebola Virus is an Important Pathogenicity Factor. *Journal of Infectious Diseases* 2015; **212**: S226–33.
- 67 Volchkova VA, Vorac J, Repiquet-Paire L, Lawrence P, Volchkov VE. Ebola Virus GP Gene Polyadenylation Versus RNA Editing. *Journal of Infectious Diseases* 2015; **212**: S191–8.
- 68 Madelain V, Oestereich L, Graw F, *et al.* Ebola virus dynamics in mice treated with favipiravir. *Antiviral Research* 2015; **123**: 70–7.
- 69 Yazdanpanah Y, Horby P, van Griensven J, *et al.* Drug assessment in the Ebola virus disease epidemic in west Africa. *Lancet Infectious Diseases* 2015; **15**: 1258–1258.
- 70 Sagui E, Janvier F, Baize S, *et al.* Severe Ebola Virus Infection With Encephalopathy: Evidence for Direct Virus Involvement. *Clinical Infectious Diseases* 2015; **61**: 1627–U163.
- 71 Cotte J, Cordier P-Y, Bordes J, *et al.* Fluid resuscitation in Ebola Virus Disease: A comparison of peripheral and central venous accesses. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2015; **34**: 317–20.
- 72 Cotte J, Janvier F, Cordier P-Y, Bordes J, Kaiser E. Organ support in Ebola virus disease: Utility of point-of-care blood tests. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2015; **34**: 363–4.
- 73 Dubost C, Pasquier P, Kearns K, *et al.* Preparation of an intensive care unit in France for the reception of a confirmed case of Ebola virus infection. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2015; **34**: 349–55.
- 74 Gignoux E, Idowu R, Bawo L, *et al.* Use of Capture-Recapture to Estimate Underreporting of Ebola Virus Disease, Montserrado County, Liberia. *Emerging Infectious Diseases* 2015; **21**: 2265–7.
- 75 Leone M, Bernard L, Brouqui P. Ebola virus outbreak: Tribute to the French Army Health Services. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2015; **34**: 307–8.
- 76 Muller L. A central venous line as a first therapeutic step for the treatment of Ebola virus disease? *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2015; **34**: 309–10.
- 77 Prati C, Chirouze C, Wendling D. Can we run into Ebola in rheumatology departments? *Joint Bone Spine* 2015; **82**: 394–6.

78 Reynard O, Nguyen X-N, Alazard-Dany N, Barateau V, Cimarelli A, Volchkov VE. Identification of a New Ribonucleoside Inhibitor of Ebola Virus Replication. *Viruses-Basel* 2015; **7**: 6233–40.

79 Casalino E, Astocondor E, Carlos Sanchez J, Enrique Diaz-Santana D, del Aguila C, Pablo Carrillo J. Personal protective equipment for the Ebola virus disease: A comparison of 2 training programs. *American Journal of Infection Control* 2015; **43**: 1281–7.

80 Nouvellet P, Garske T, Mills HL, *et al.* The role of rapid diagnostics in managing Ebola epidemics. *Nature* 2015; **528**: S109–16.