



# Epidémies

## Un combat sans fin...

XXII<sup>ème</sup> Actualités du Pharo

Marseille 7 Octobre 2016

Jean Rigal & Marc Gastellu Etchegorry

# Médecins Sans Frontières

- Naissance en 1971 (médecins et journalistes)
  - Action médicale
  - Témoignage
- Situations de crises et situations de conflit
- Au décours de la décolonisation et de la guerre froide: nombreux conflits avec déplacements de population
  - Réfugiés
  - Déplacés internes
  - Forte Implication de MSF
    - Confrontation à de nombreuses épidémies
    - Apprentissage puis extension aux autres contextes
- 5 centres opérationnels
  - Paris, Bruxelles, Amsterdam, Genève & Barcelone

# Charte de MSF

- Les Médecins Sans Frontières apportent leur secours aux populations en détresse, aux victimes de catastrophes d'origine naturelle ou humaine, de situation de belligérance, sans aucune discrimination de race, religion, philosophie ou politique.
- Œuvrant dans la neutralité et en toute impartialité, les Médecins Sans Frontières revendiquent, au nom de l'éthique médicale universelle et du droit à l'assistance humanitaire, la liberté pleine et entière de l'exercice de leur fonction.

# MSF Historique (années 80)

- Camps de réfugiés: Thaïlande , Ethiopie, Soudan, Malawi, Pakistan, Rwanda, Ouganda, Honduras, etc.
- Epidémies
  - Diarrhées (salmonelloses, shigelloses),
  - Choléra
  - Méningite
  - Rougeole
  - Paludisme,
  - THA,
  - Malnutrition,
  - Blessures...
- Acquisition expérience
  - Lutte contre les épidémies
  - Initiation aux pratiques de santé publique
  - Limitations (outils et stratégies de lutte)

# Epidémies

- Points communs
- Différences
  - Pathogènes
    - Transmission, Taux de reproduction de base ( $R_0$ ), létalité, sévérité, incubation...
    - Prévention et traitements
  - Facteurs de risque
    - Immunité préexistante
    - Etat de santé (malnutrition)
  - Accès (ressources humaines, matériel)
    - Autorisations
    - Déclaration
  - Aspects culturels
  - Logistique
  - Sécurité

# Epidémies

- Conduites à tenir
  - Très différentes en fonction du pathogène
  - A adapter en fonction du contexte pour un pathogène
- Trois exemples illustratifs pour MSF
  - Méningites
  - Choléra
  - Rougeole

Quel rôle une organisation telle que MSF peut-elle tenir dans une épidémie de méningite?

# Quelle plus-value peut apporter une ONG?

- Sujet discuté en interne, existence d'adversaires de la collaboration avec les agences internationales
- Ce n'est pas le rôle de MSF de proposer des stratégies de santé publique
- Certains responsables d'institution internationales voient mal l'ingérence d'une association dans le débat sur ces stratégies.

# Méningites Historique

- Histoire de la méningite éclairante sur la pratique de l'ONG
- Le médecin Général Lapeysonnie propose un traitement à dose unique en 1960
- Pr Rey et Pr Saliou lancent le chloramphénicol huileux à Dakar et Ouagadougou en 1975

# Méningites Traitements

- MSF garde en mémoire ces expériences.
- Grande vague épidémique à méningocoque A en 1988, 32 000 cas au Soudan, 41 000 cas en Ethiopie l'année suivante.

MSF au Soudan: refus de l'utilisation du chloramphénicol à dose unique par le Ministère de la Santé.

# Méningites Traitements

- Mais absence d'étude avec échantillon suffisant pour justifier une évidence scientifique
- Difficulté pour faire admettre une antibiothérapie qui a disparu en Europe à cause de ses effets secondaires
- Décision de conduire un essai clinique
- Décision contestée par certains: ce n'est pas le rôle de MSF de conduire des essais

# Méningites Traitements

- Décision prise de conduire un essai clinique
- Projet commun avec des hôpitaux universitaires à Bamako et Niamey.
- 515 patients inclus dans un essai randomisé
- Démonstration de l'équivalence d'efficacité entre le chloramphénicol huileux en dose unique et l'ampicilline pendant huit jours
- Publication dans le Lancet en 1991

# Méningites Traitements

- Utilisation en 1991 en Ouganda puis dans tous les pays de la ceinture
- L'OMS l'introduit dans sa liste des médicaments essentiels puis dans son guide sur le contrôle des épidémies de méningite en 1995
- Mais le laboratoire Roussel cesse la production
- Transfert technologique vers un laboratoire indien

# Méningites Traitements

- Mais la production reste fragile: une seule compagnie, peu d'acheteurs
- Le produit est contesté par certains pays refusant un produit pour « pays pauvre »
- Il faut trouver un traitement alternatif
- Epicentre lance un essai clinique à Niamey et Bamako comparant ceftriaxone et chloramphénicol en deux doses entre 1991 et 1995

# Méningites Traitements

- Meilleure efficacité de la ceftriaxone en deux injections
- Plaidoyer pour réduire le coût de ce produit encore trop cher pour les pays à faible revenu
- Limites de l'étude: réalisée en contexte non épidémique
- Préparation d'un essai en période épidémique

# Méningites Traitements

- 2003 épidémie à Zinder et à Maradi au Niger
- Etude: 510 cas montrant une efficacité équivalente au chloramphénicol huileux à deux doses IM
- Déploiement logistique très important
- Deux médicaments à disposition pour le traitement des épidémies à méningocoque A

# Méningites Vaccinations

- Implication de MSF dans la vaccination depuis les années 80
- Stratégies établies par les premiers utilisateurs du vaccin polysaccharidique
- Intervention en cercles concentriques à partir du foyer originel de l'infection
- Années 90: multiplications des interventions de MSF
  - Epicentre analyse 19 interventions entre 1990 et 1999.
  - Faible impact sur l'évolution de l'épidémie
  - Remise en cause de la stratégie en cercles concentriques

# Méningites Vaccinations

- MSF propose de cibler la vaccination sur les zones urbaines à population dense et de décentraliser les traitements par le chloramphénicol huileux dans les dispensaires périphériques.
- Crise du Nigeria en 1996
- Le gouvernement et MSF réalisent l'ampleur de l'épidémie: 7 400 cas et 1 500 morts sur 4 départements les 2 premiers mois
- Létalité: 20%

# Méningites Vaccinations

- MSF décide de renforcer le système de surveillance
- Population 14 millions d'habitants
- 5 sections opérationnelles de MSF impliquées
  - Plusieurs tonnes de matériel
  - Plus de 90 volontaires / 3 mois
  - 3 millions de personnes vaccinées
  - 30 000 cas traités
- Mais les résultats ne sont pas à la hauteur des moyens déployés

# Méningites Vaccinations

- Cette crise débouche sur une coordination internationale: création de l'ICG
- Réunion en 1996 par l'OMS du CDC, de l'UNICEF, de l'AMP, de la Fédération internationale de la Croix Rouge (FICR) et de MSF
- Noyau opérationnel: OMS UNICEF, FICR et MSF
- Expertises: CDC, Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Institut National de Santé Publique d'OSLO

# Méningites Vaccinations

- ICG évalue les besoins des pays de la ceinture
- Négociation avec les producteurs de vaccins pour la constitution d'un stock
- Financement du stock à hauteur de 6,4 M\$
- Demande effectuée par les pays; réponse dans les 48 heures et expédition rapide
- Participation de MSF à ce mécanisme très contestée à l'intérieur du mouvement

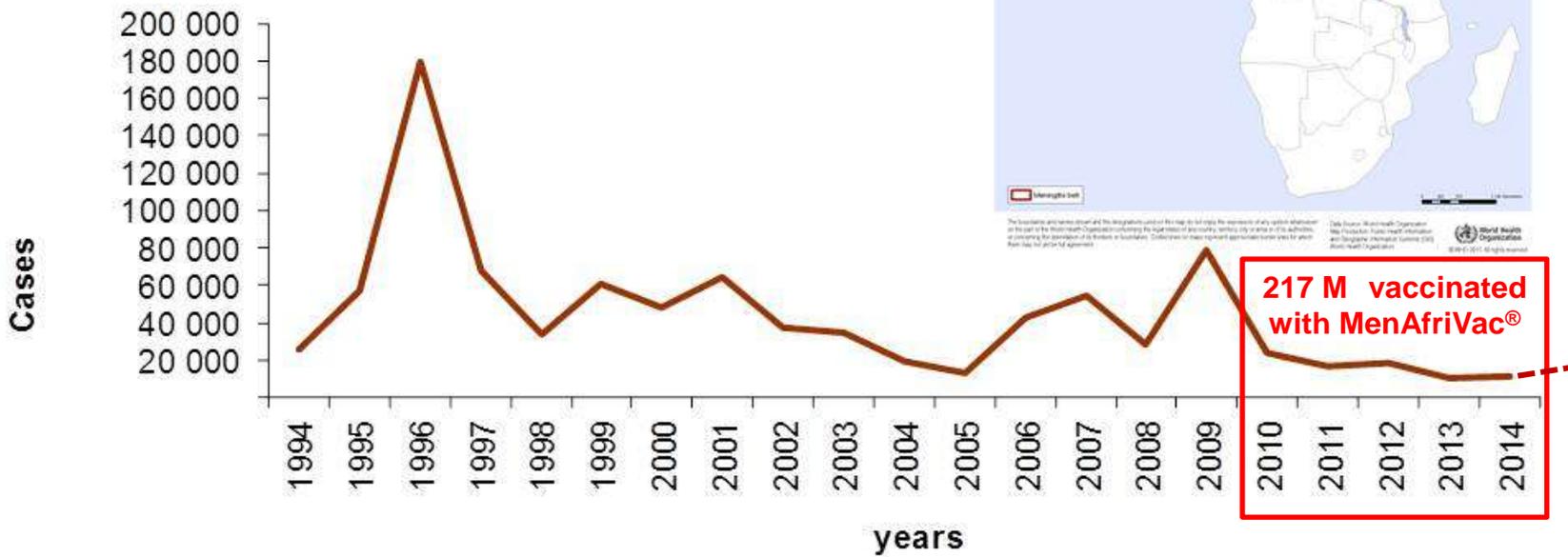
# Méningites Vaccinations

- Evaluation des seuils épidémiques
- 15 cas pour 100 000 habitants
  - Pas assez sensible
  - Délai entre le franchissement du seuil et le pic épidémique trop court
  - Sous-déclaration des systèmes de surveillance
- Proposition d'un nouveau seuil épidémique et d'un seuil d'alerte adoptée par l'OMS en 2000



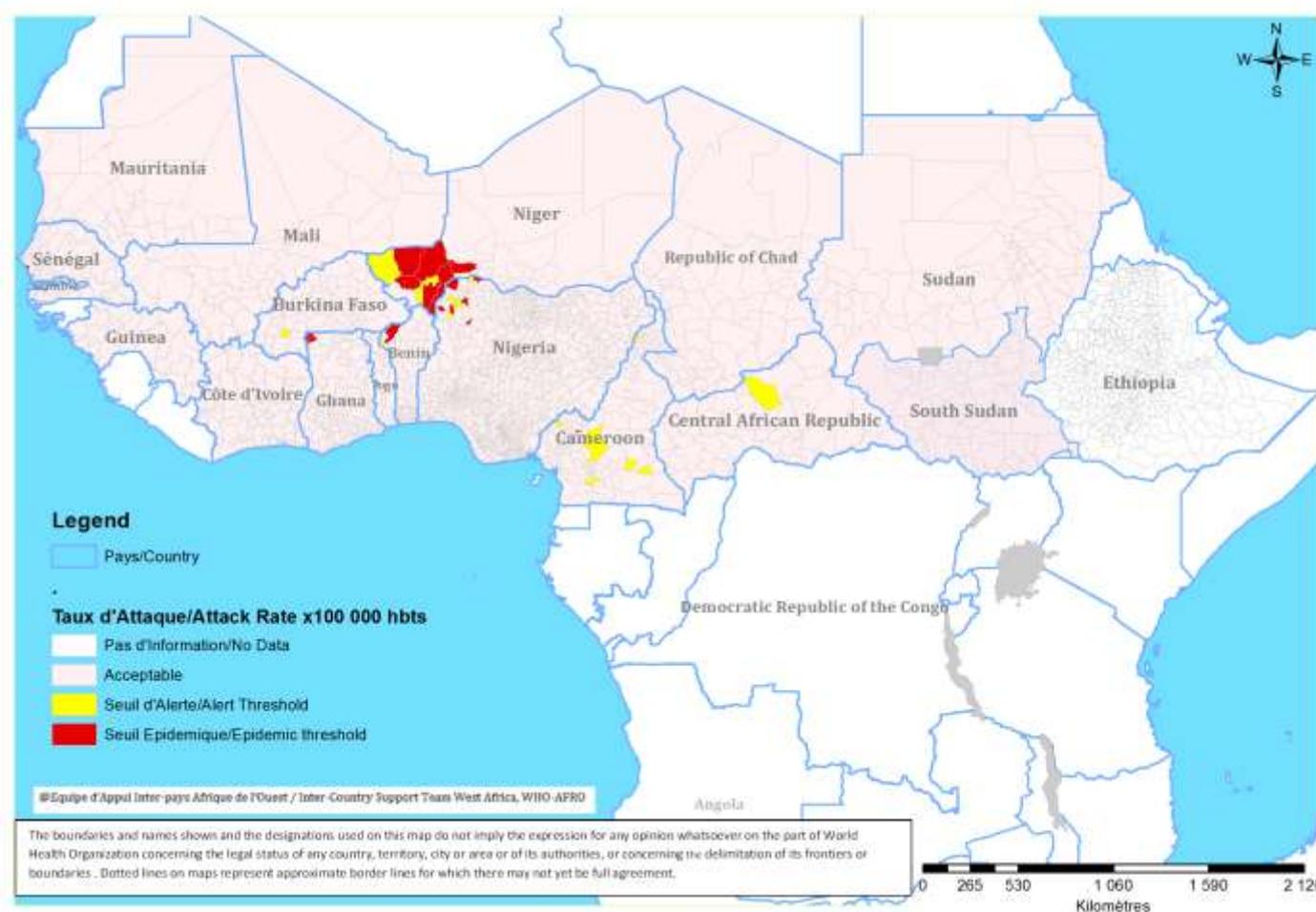
# Meningococcal meningitis: what to expect?

## Trends of epidemic meningitis cases In the African Belt countries, 1994–2014



Data source: WHO

# Meningitis attack rates in the Meningitis belt 2015



From 2011 to 2014  
The main pathogen identified is NmW and Spn in the affected districts.

In 2015 Sudden emergence of NmC in Nigeria and Niger and responsible of a huge outbreak in Northern Nigeria (Sokoto and Kebbi State) and the western part of Niger with a big hotspot in Niamey city)

Confirmation data for 4,318 CSF in 2015: 2,766 negative  
1,144 **NmC (74%)**, 206 NmW (13%) and 127 Spn (8%) among (+)

# Méningites Leçons

- « La succession des pratiques mises en œuvres par MSF dans la lutte contre les épidémies de méningites constitue (peut-être) un exemple, parmi d'autres, d'une évolution propre à cette institution. En dehors du premier essai sur le chloramphénicol réalisé en 1989, au cours des décennies 1980 et 1990, MSF intervient avant tout en tant que praticien de terrain »

# Choléra

- En 2013:
  - 47 pays ont notifié
    - 129 064 cas de choléra
    - 2 102 décès (Létalité: 1,63%).
  - Estimation
    - 1,4 à 4,3 millions de cas par an
    - 28 000 à 142 000 décès par an

# Choléra / milieux fermés (camps)

- Années 80: propagation à travers l'Afrique
- MSF: camps de réfugiés / déplacés (milieux fermés)
- Expérience de Korem / Ethiopie (1985)
  - Environ 40 000 déplacés
  - 2 000 patients (TA: 5%)
  - Centre de traitement: environ 400 décès (Létalité: 20%)

# Choléra / milieux fermés

- Multiples raisons
  - Très mauvais état de santé (poids moyen des adultes: 30 kg)
  - Conditions de vie déplorables
  - Matériel insuffisant et non adapté (plus de 100 patients en réhydratation IV simultanée)
  - Pénurie matériel

# Choléra / milieux fermés

- Malawi (1988) : développement d'une stratégie
  - Isolement
  - Structuration des centres de traitement du choléra (CTC)
    - Triage
    - Traitement
    - Convalescence
    - Logistique
  - Kits choléra (médical et logistique)
  - Approvisionnement en eau (60 litres / j / patient)
  - Recherche active
  - Milliers de traitements. Létalité: 0,5 à 1%

# Choléra / milieux ouverts

- Pérou, Mozambique
- Décentralisation des soins
- Appui sur structures existantes
  - Mini CTC
  - Unités de traitement du choléra (UTC)
  - Points de réhydratation orale (SRO)
- Approvisionnement régulier et adapté
  - ⇒ Evaluation pluridisciplinaire du contexte
  - ⇒ Information / Contexte culturel

# Choléra Enjeux et défis

## **OMS / UNICEF / Autres acteurs**

- Antibiothérapie
- Réhydratation orale
- Kits Choléra (20% IV)
- Soins IV → Hôpital
- Attente passive des patients
- Recouvrement des coûts

## **MSF**

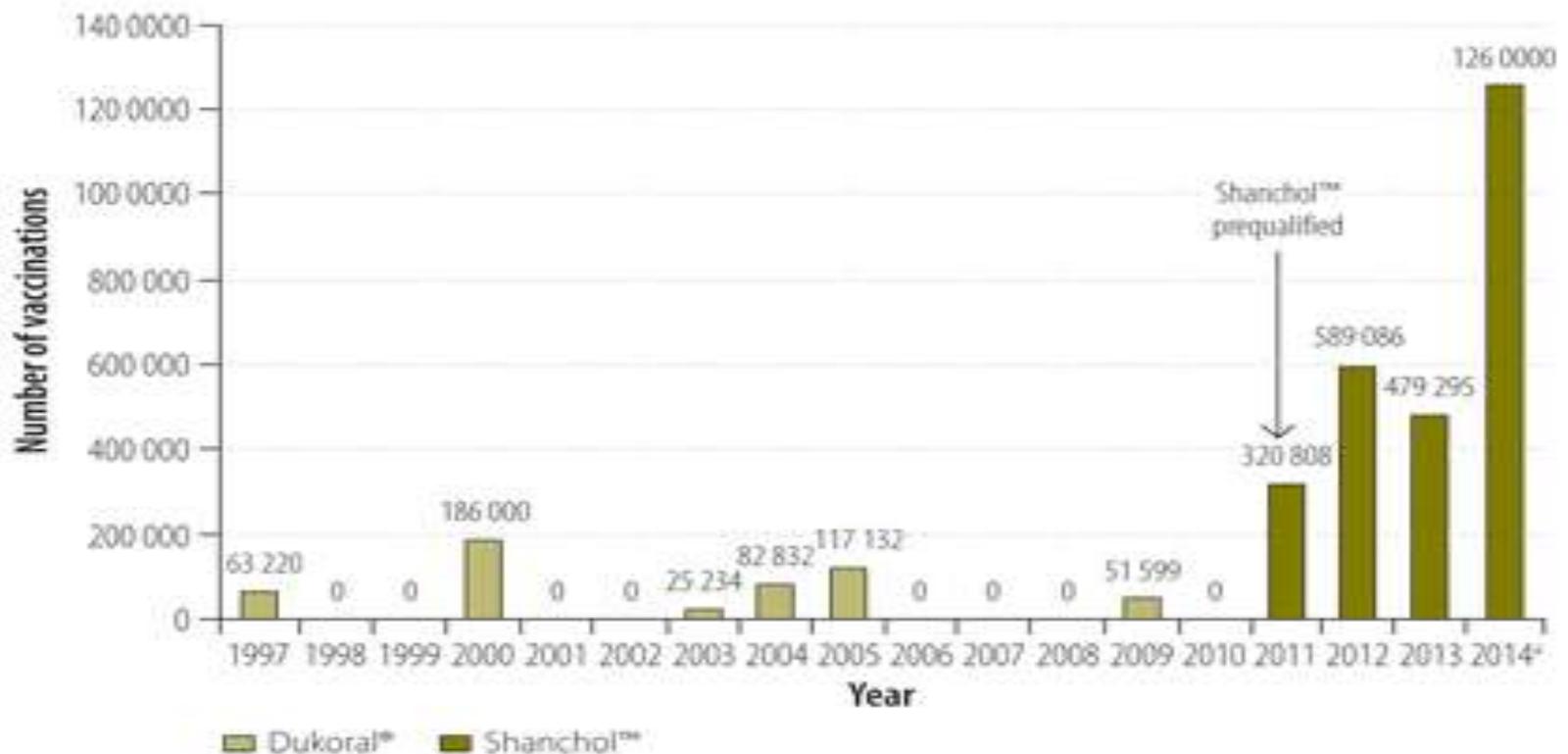
- Pas d'antibiothérapie
- Réhydratation IV masse
- Kits choléra (80% IV)
- Centres hors des hôpitaux
- Dépistage actif des patients
- Soins gratuits
- Investigation et monitoring

# Choléra évolution

- Recherche de tests diagnostiques
  - Confirmation
  - Monitoring et fin
- Vaccination
  - Fin recommandation OMS en 1973
  - Développement de nouveaux vaccins :
    - Peu satisfaisants au début
    - Logistique lourde, immunité réduite, schémas longs
  - Participation aux travaux de développement
    - Piste à encourager
    - Situations spécifiques:
      - Camps de réfugiés
      - Zones urbaines insalubres et surpeuplées

# Choléra évolution

- Utilisation progressive du vaccin anticholérique



# Choléra Evolution Vaccination

## Difficultés

- Prix relativement élevé (soutien de GAVI)
- Volume élevé et chaîne du froid
- Deux doses
- Faible production : faible disponibilité

## Actions

- ⇒ Témoignage, Advocacy et lobbying
- ⇒ Essais en T° ambiante (basé sur évidence)\*
- ⇒ Fourniture 2<sup>ème</sup> dose
- ⇒ Evaluation et mesure 1 dose unique
- ⇒ Utilisation et démonstration

\* Ahmed et al. *microbiol immunol* 1994  
Amit Saha et al. *Vaccine* Feb 2016

# Choléra vaccination: 1 dose

- Etudes d'observation
  - Cas contrôle
- Cohortes.
  - Juba : suivi de 898 personnes
    - 373 vaccinées
    - 525 non vaccinées
    - 34 cas

	Personnes -jours	Cas	EV non ajustée	EV ajustée
Non vaccinés	30 001	32	Ref	
Vaccinés	13 591	2	80,2 (61,5-100,0)	87,3 (70,2-100,0)

- Modèle final ajusté selon l'âge, le sexe, la taille du ménage, choléra dans le ménage la semaine précédente, choléra chez les voisins de la semaine précédente, traitement de l'eau, repas la semaine précédente, disponibilité du savon, assainissement amélioré et interaction pour savon et amélioration de l'assainissement
  - Lusaka  $\approx$  EV: 91%

# Choléra: leçons et questions

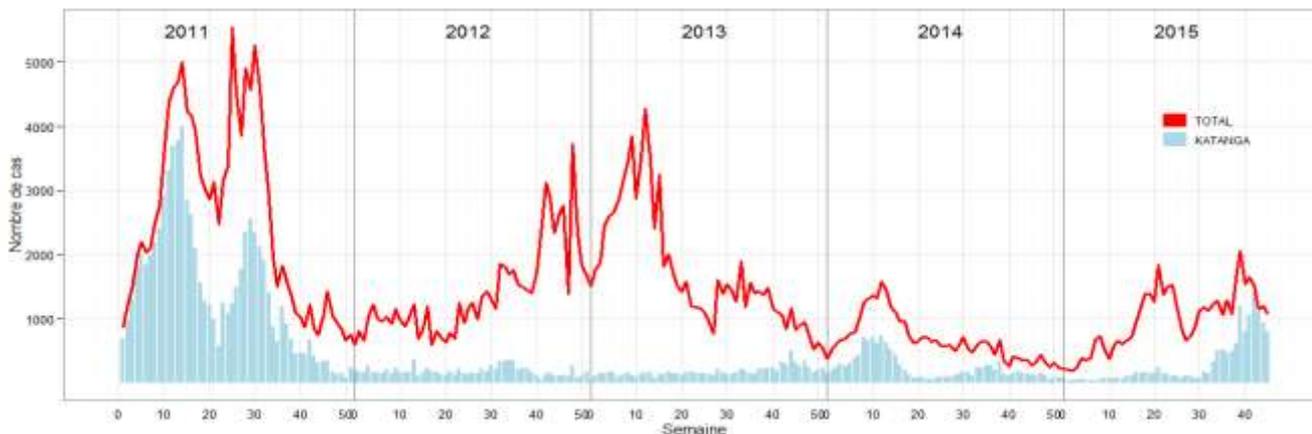
- Plan d'action en avance
  - Recherche active des cas / stabilisation et référence
  - Centres
    - Réhydratation orale
    - Réhydratation IV
  - Monitoring de l'épidémie
- Surveillance (cas de diarrhées)
- Définition de cas et confirmation
- Coordination
- Préparation des centres de choléra: extensibilité
- Eau et élimination des excréta
- Gestion des cadavres
- Information / discussions
- Vaccination mais questions / thermostabilité et durée de l'immunité

# Rougeole

- Problème ancien...
  - Vaccin efficace
  - Epidémies de grande amplitude dans les regroupements de population, forte létalité
  - Vaccination dans les épidémies
    - Recommandations OMS
      - Basées sur études 1995-2006
      - Epidémies plus longues en l'absence de vaccination réactive
    - Stratégies reconnues et acceptées
- ... mais toujours d'actualité

# Rougeole Katanga / RDC

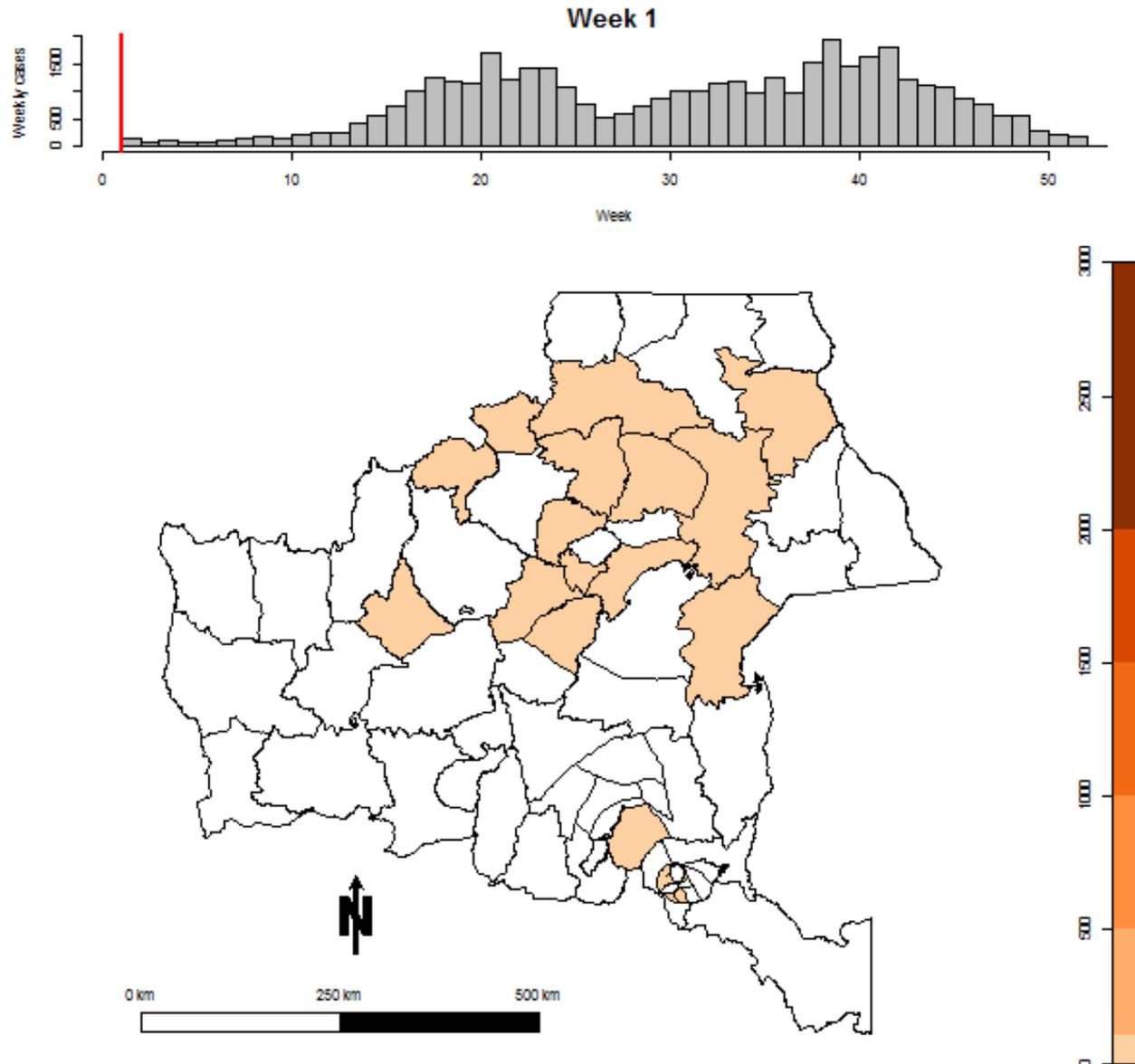
- Epidémie +++ en 2010-2013 (≈300 000 cas): Katanga puis RDC
- Activités supplémentaires de vaccination (appui MSF)
- Nouvelle épidémie au Katanga en 2015



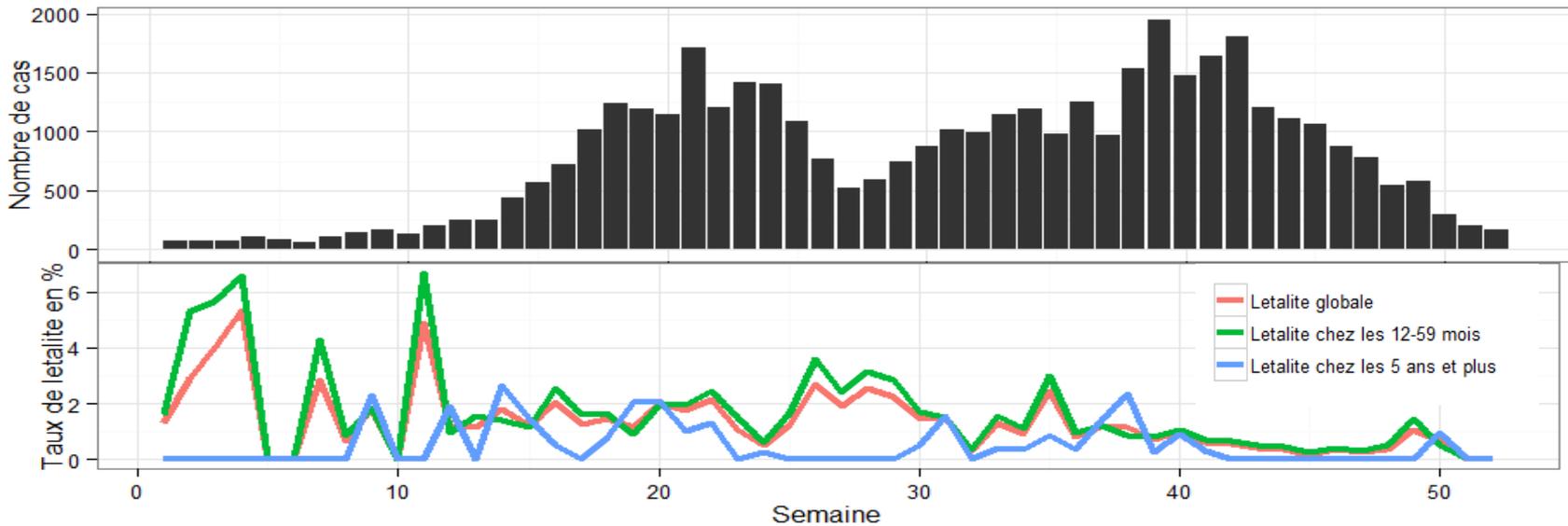
4 ans



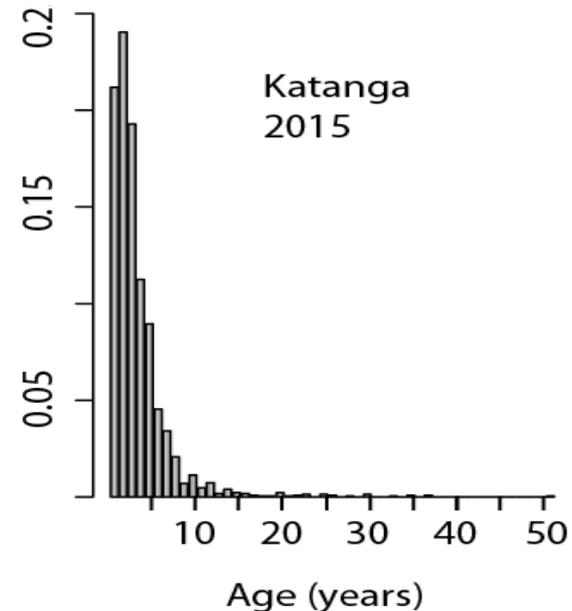
# Evolution spatiale Katanga (2015)



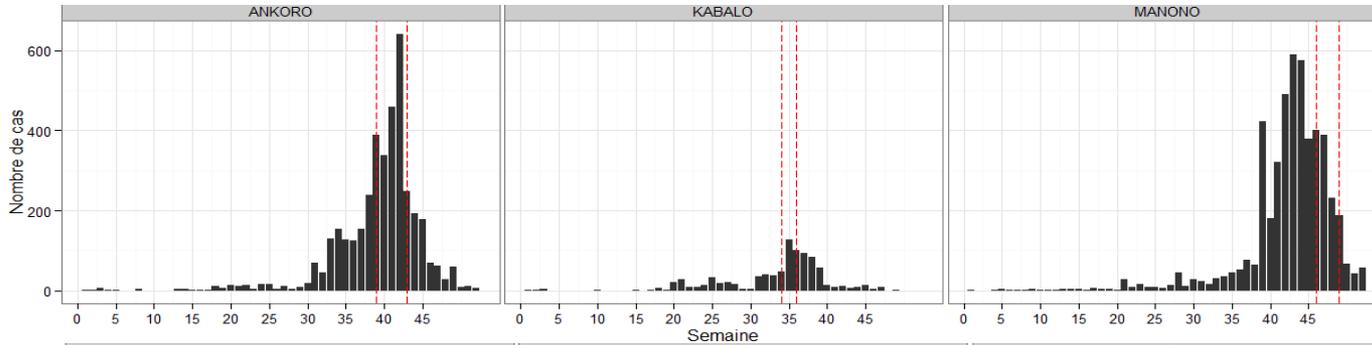
# Rougeole Katanga / RDC



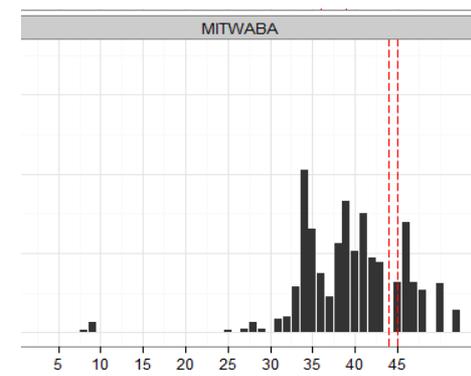
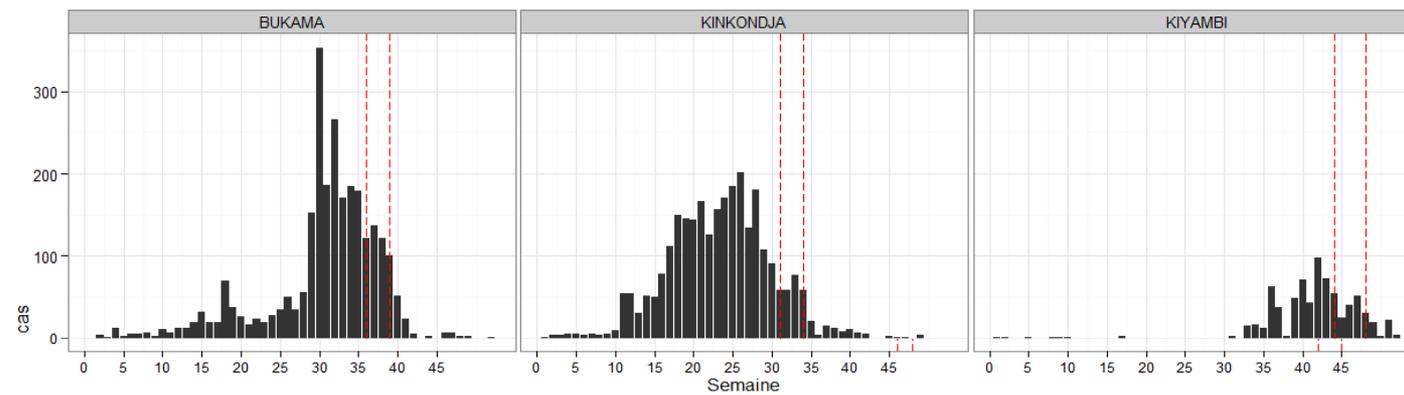
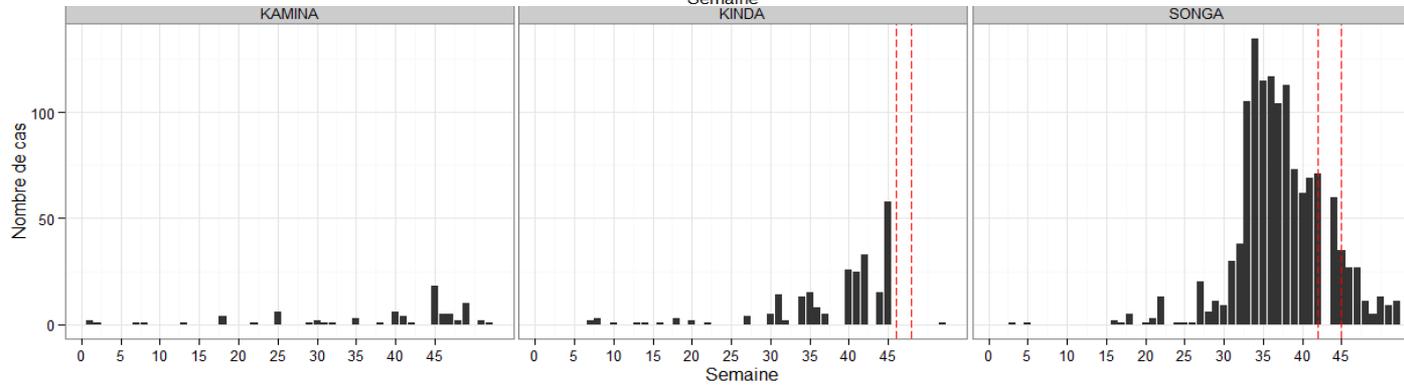
- Environ
  - 41 000 cas,
  - 480 décès  
(létalité: 1,2%)



# Périodes d'intervention



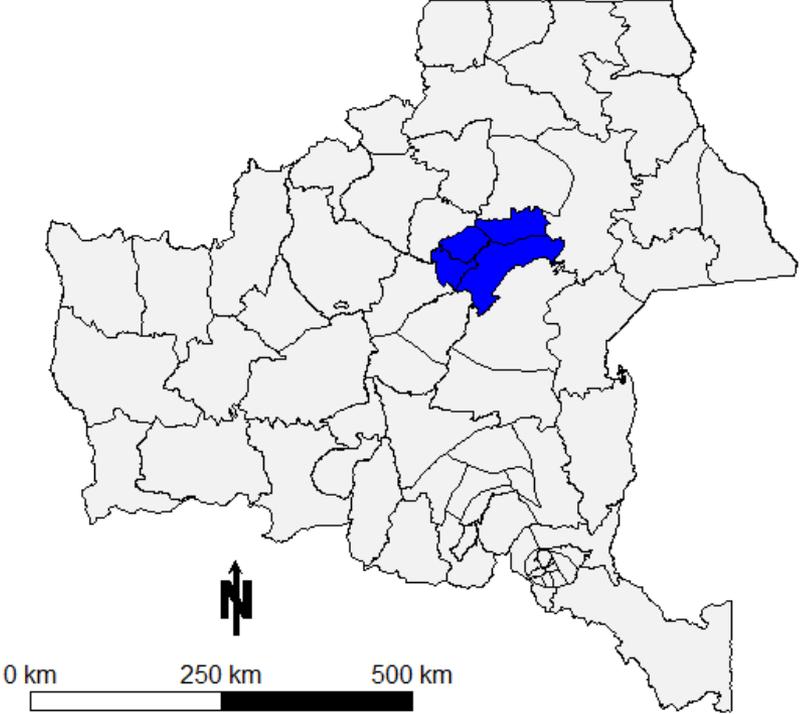
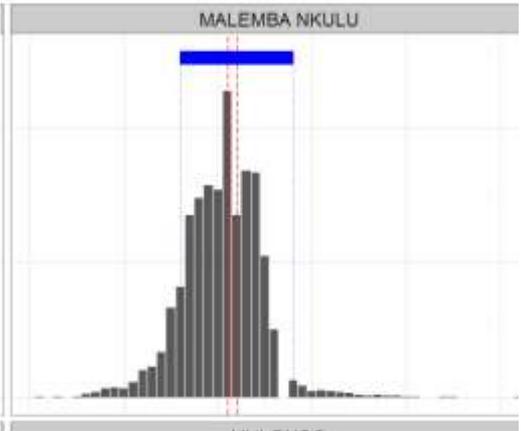
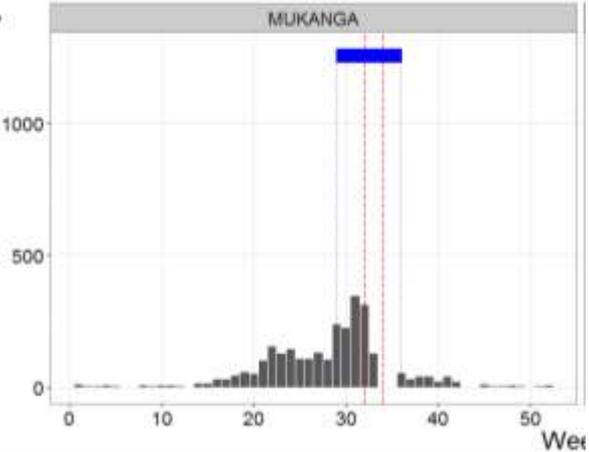
Interventions  
tardives  
Justifiées?



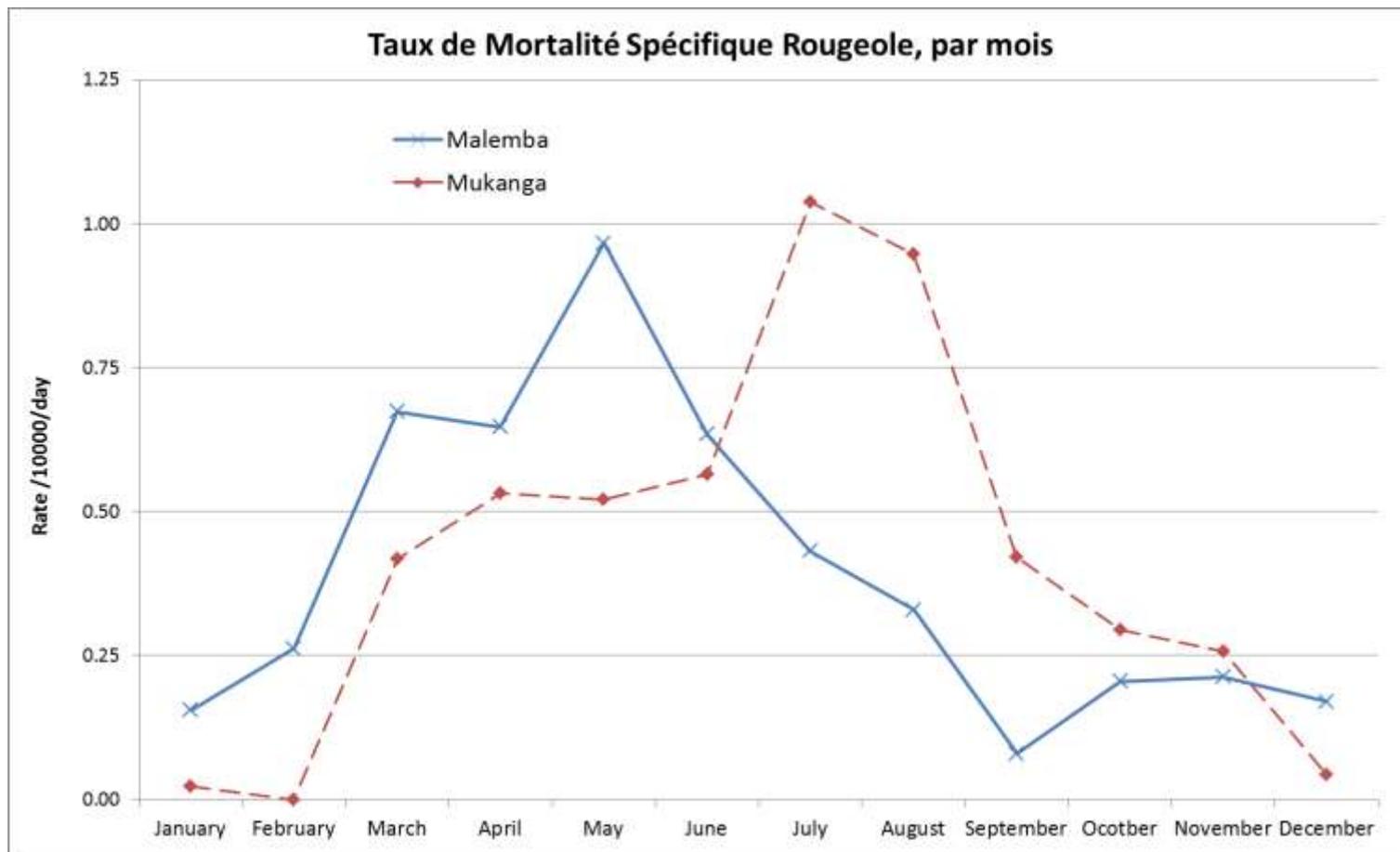
# Rougeole Mortalité

	Age groups (/10000/day [CI95])	Malemba-Nkulu	Mukanga
Mortalité	<12 months	<b>4.59</b> [3.74-5.7]	<b>5.00</b> [3.99-6.35]
	12m-11 years	1.59 [1.41-1.81]	1.96 [1.77-2.19]
	>11 years	0.22 [0.16-0.31]	0.33 [0.26-0.43]
Mortalité spécifique rougeole	<12 months	<b>1.04</b> [0.64-1.44]	<b>1.19</b> [0.38-2.00]
	12m-11 years	0.78 [0.55-1.03]	0.78 [0.59-0.96]
	>11 years	0.02 [0.00-0.06]	0.015 [0-0.03]
Mortalité spécifique paludisme	<12 months	<b>1.94</b> [1.36-2.53]	<b>2.39</b> [1.72-3.42]
	12m-11 years	0.64 [0.46-0.82]	1.02 [0.88-1.18]
	>11 years	0.07 [0.03-0.11]	0.13 [0.08-0.20]

# Malemba-Nkulu and Mukanga

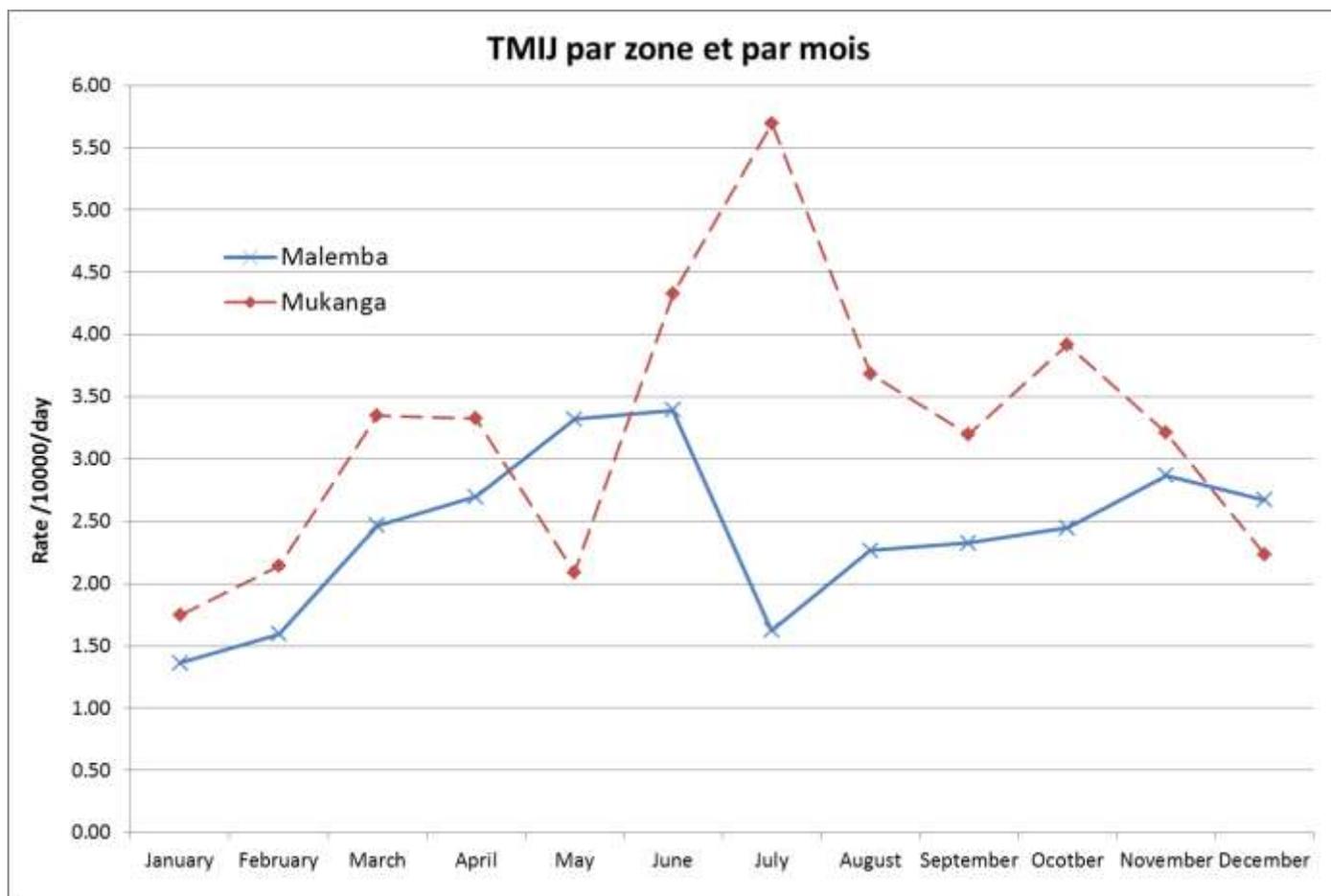


# Malemba-Nkulu and Mukanga



# Malemba-Nkulu and Mukanga

## Taux Brut de Mortalité < 5 ans



# Accès et interventions difficiles



# Rougeole Leçons

- Problème d'actualité
- Moyens réduits et urgence
- Accès difficile, chaîne du froid
- Evaluation du contexte et des causes de mortalité

# Rougeole Leçons: Stratégie adaptée ?

## ⇒ Inter-épidémie

- Autres vaccins?
- Interventions à repenser: priorités (?)
- Population et lieux susceptible
  - Historique
    - Vaccinations
    - Epidémies
  - Couverture vaccinale
  - Séroprévalence

## ⇒ Epidémies

- Vaccination (avant le pic; susceptibles)
- Prise en charge des cas
- Autres pathologies?

# Epidémies Leçons

- Dogme
- Diagnostic de situation / vision d'ensemble
  - Une épidémie peut en cacher une autre
  - Adaptation
  - Conséquences indirectes
- Retards plus politiques que techniques
- Moyens de lutte souvent peu adaptés
- Recherche
- Plaidoyer
- Culture de la controverse

# Conclusion

- A partir de ces années d'expérience assise sur une solide base scientifique, l'association déplace son champ d'action dans un autre espace, celui de la politique sanitaire internationale. S'engageant dans une collaboration inédite, l'OMS et MSF travaillent ensemble à la définition de nouvelles stratégies de contrôle. L'association devient alors au côté de l'OMS un prescripteur de nouvelles politiques de santé internationales. »

Eugénie d'Alessandro, dans « Innovations médicales en situation humanitaire » sous la direction de Jean-Hervé Bradol, L'Harmattan, 2009.

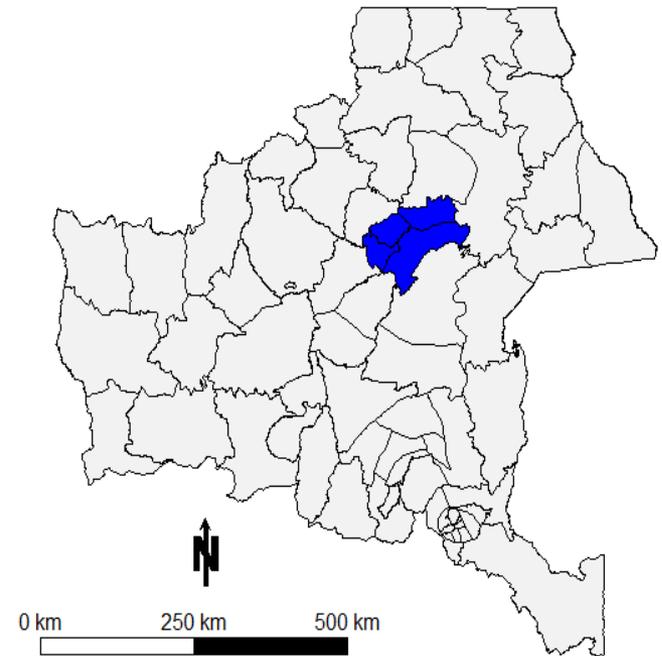
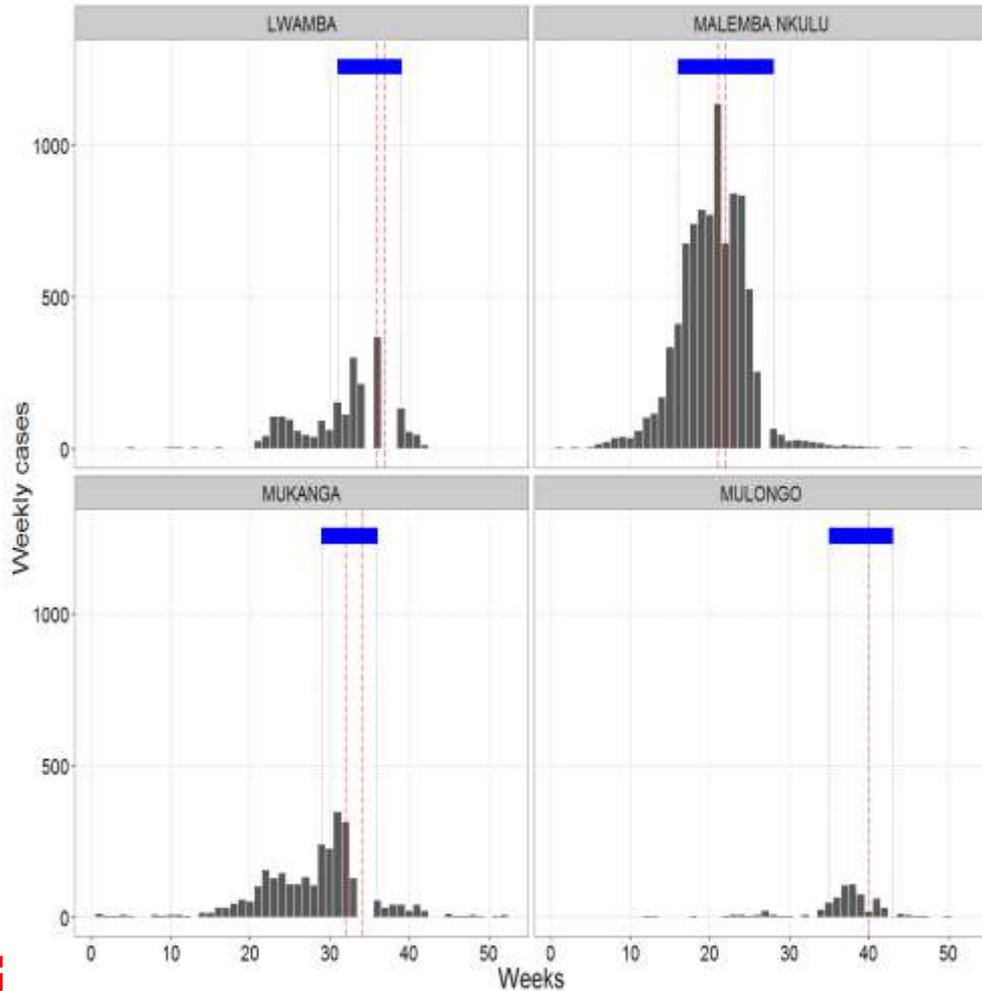
# Remerciements

- Equipes MSF
- Epicentre
- Unités d'évaluation MSF
- Centre de Recherche sur l'Action et les Savoirs Humanitaires (CRASH): Innovations médicales en situations humanitaires

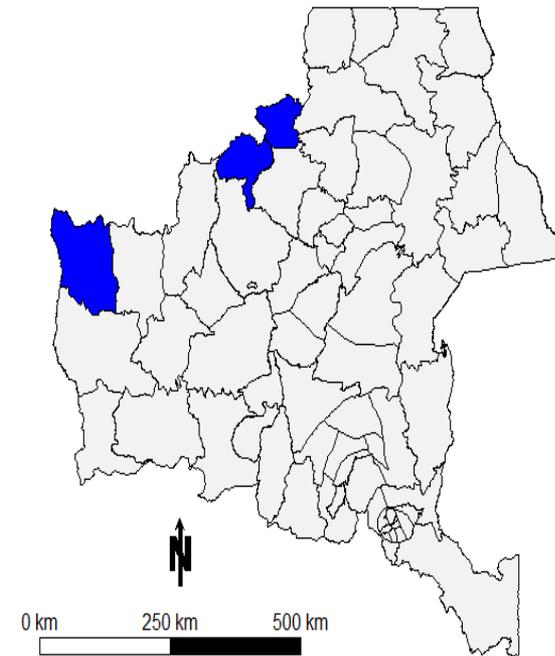
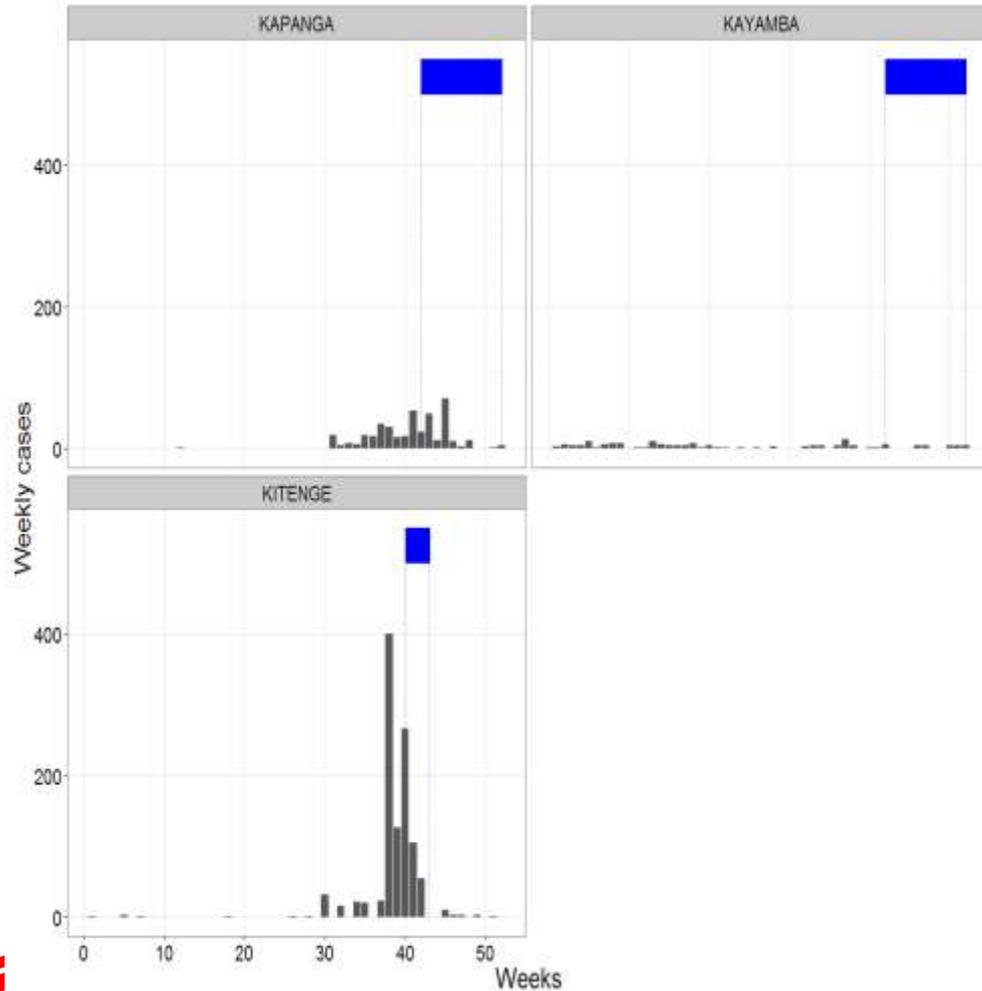




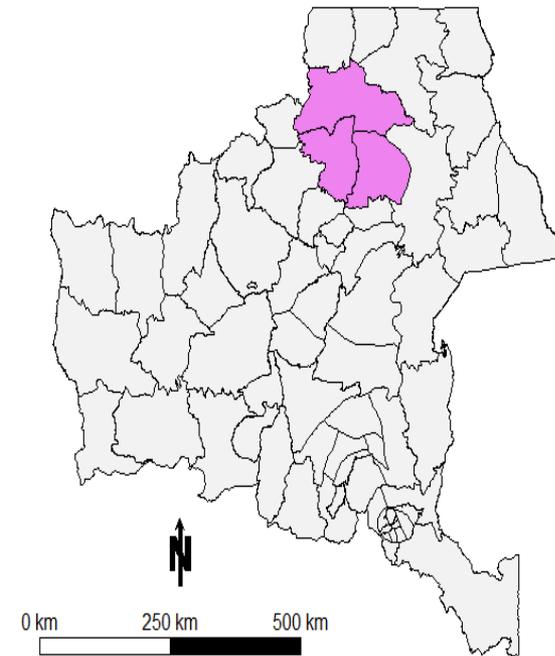
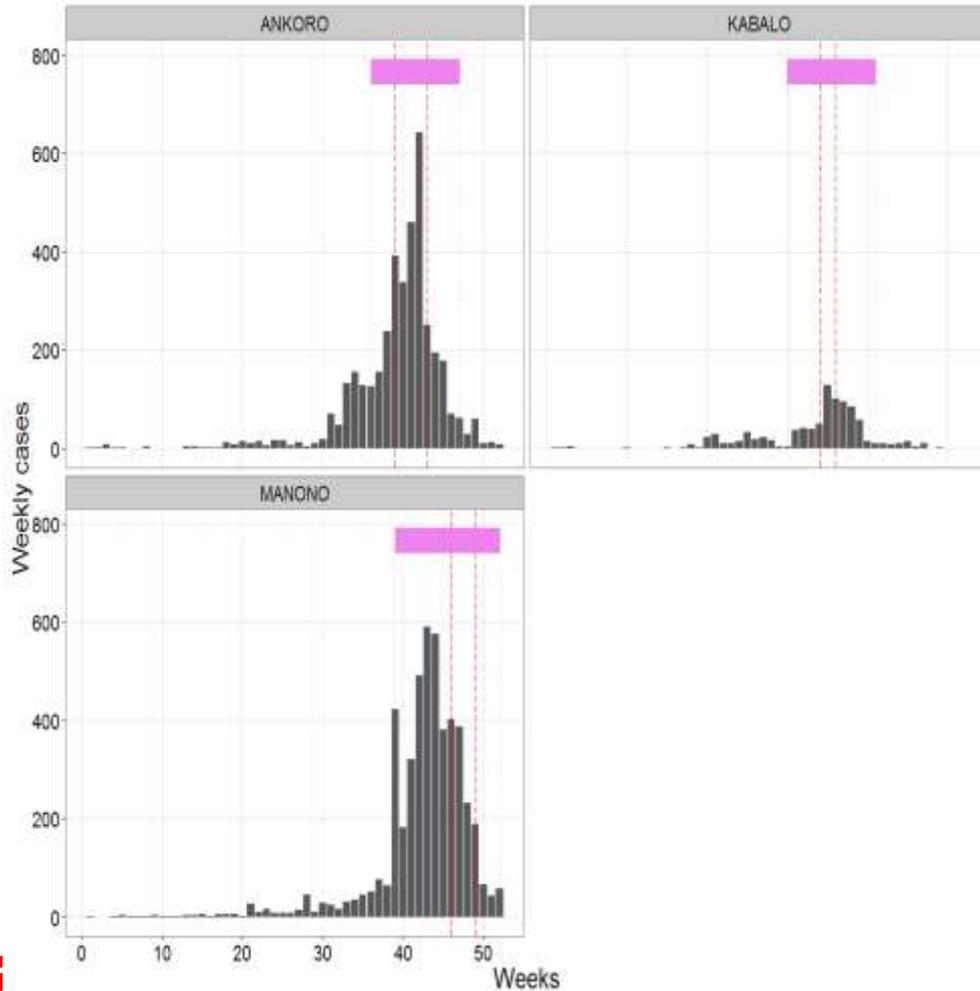
# MSF-OCP supported health zones



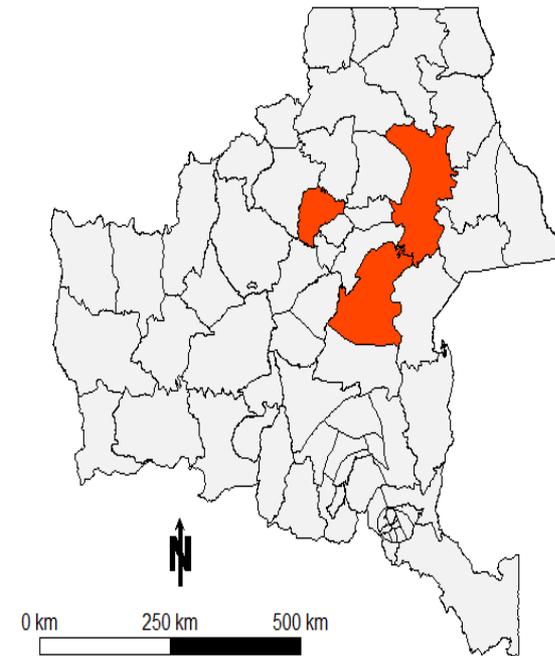
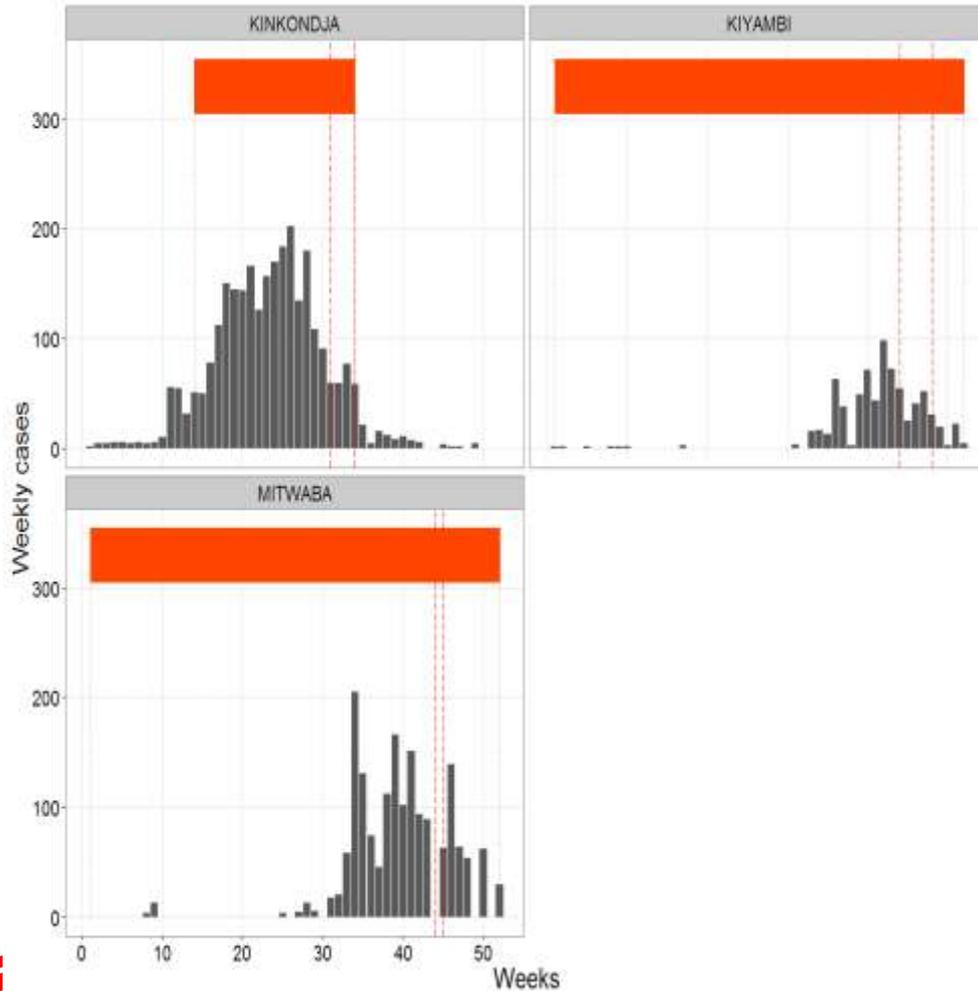
# MSF-OCP supported health zones



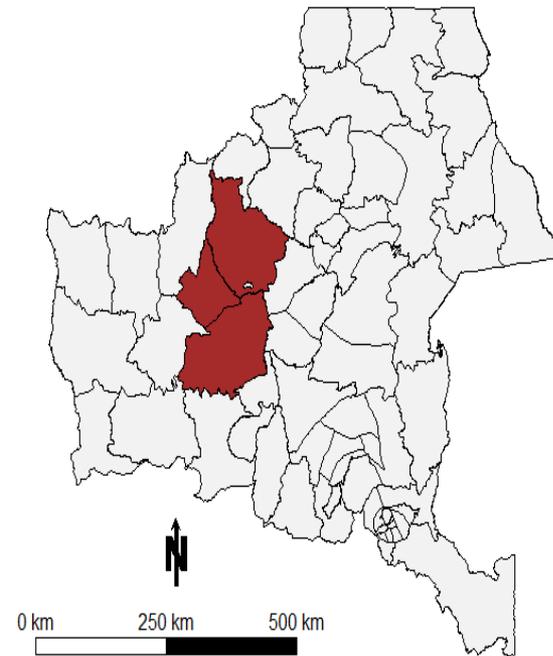
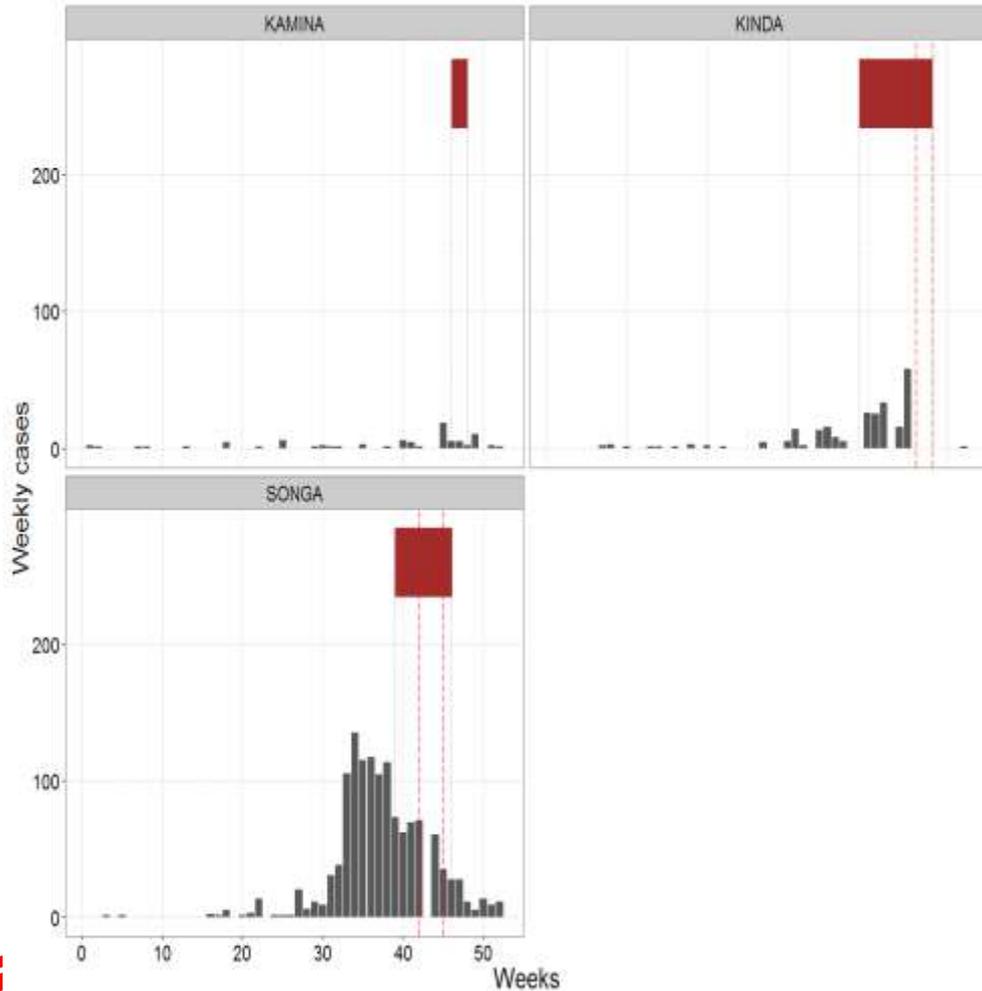
# MSF-OCG supported health zones



# MSF-OCA supported health zones



# MSF-OCBA supported health zones



# MSF: historique

- Corne de l'Afrique: 1984
  - Ethiopie
    - Conflit rampant avec la Somalie
    - Guerre de sécession érythréenne
    - Soulèvement tigréen
    - Famine
    - Déplacements de population d'Erythrée, du Tigray, du Wollo  
(centaines de milliers de personnes)
      - Korem / Ethiopie (80 000 → 40 000)
      - Wad Kaoli / Soudan (200 000)
      - Region d'Hargeisha / Somalie (60 000)
  - Epidémies de Typhus, Choléra, malnutrition



# MSF: historique

- Malawi:
  - Conflit Mozambicain
    - Guerre civile (1977 – 1992)
    - Déplacement de population
      - Malawi (1 million)
      - Tanzanie, Zambie, Zimbabwe, Afrique du Sud
  - MSF / Malawi: 1986 – 1994
    - 400 000 / 900 000 réfugiés
  - Epidémies de Choléra, Pellagre, Rougeole, malnutrition...

