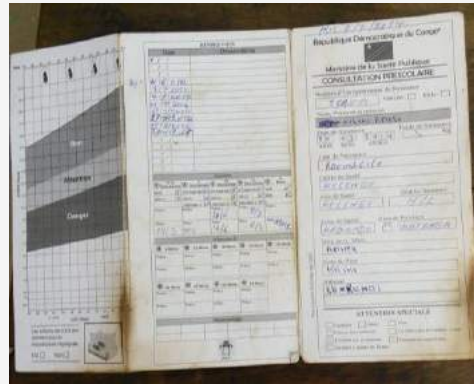


1. ESTIMATING POPULATION IMMUNITY TO POLIOVIRUS IN THE DEMOCRATIC REPUBLIC OF THE CONGO



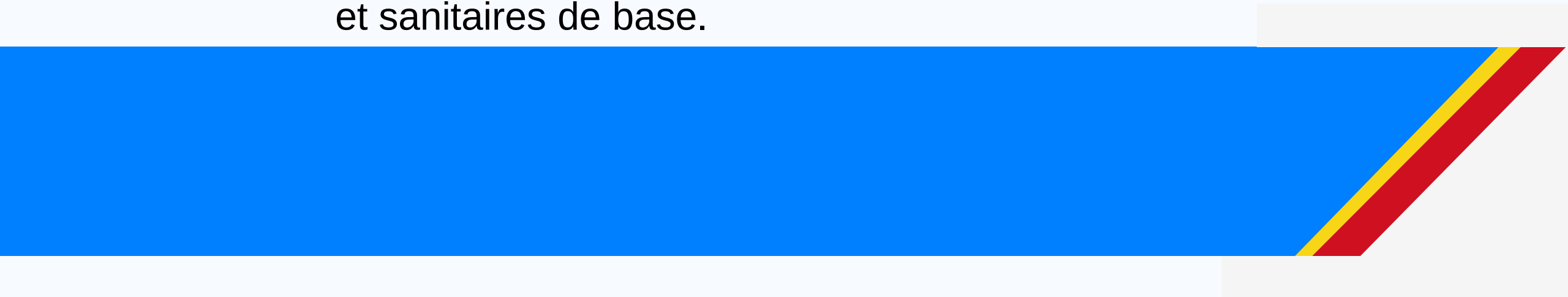
2012 – Current
Funding: Bill and Melinda Gates Foundation

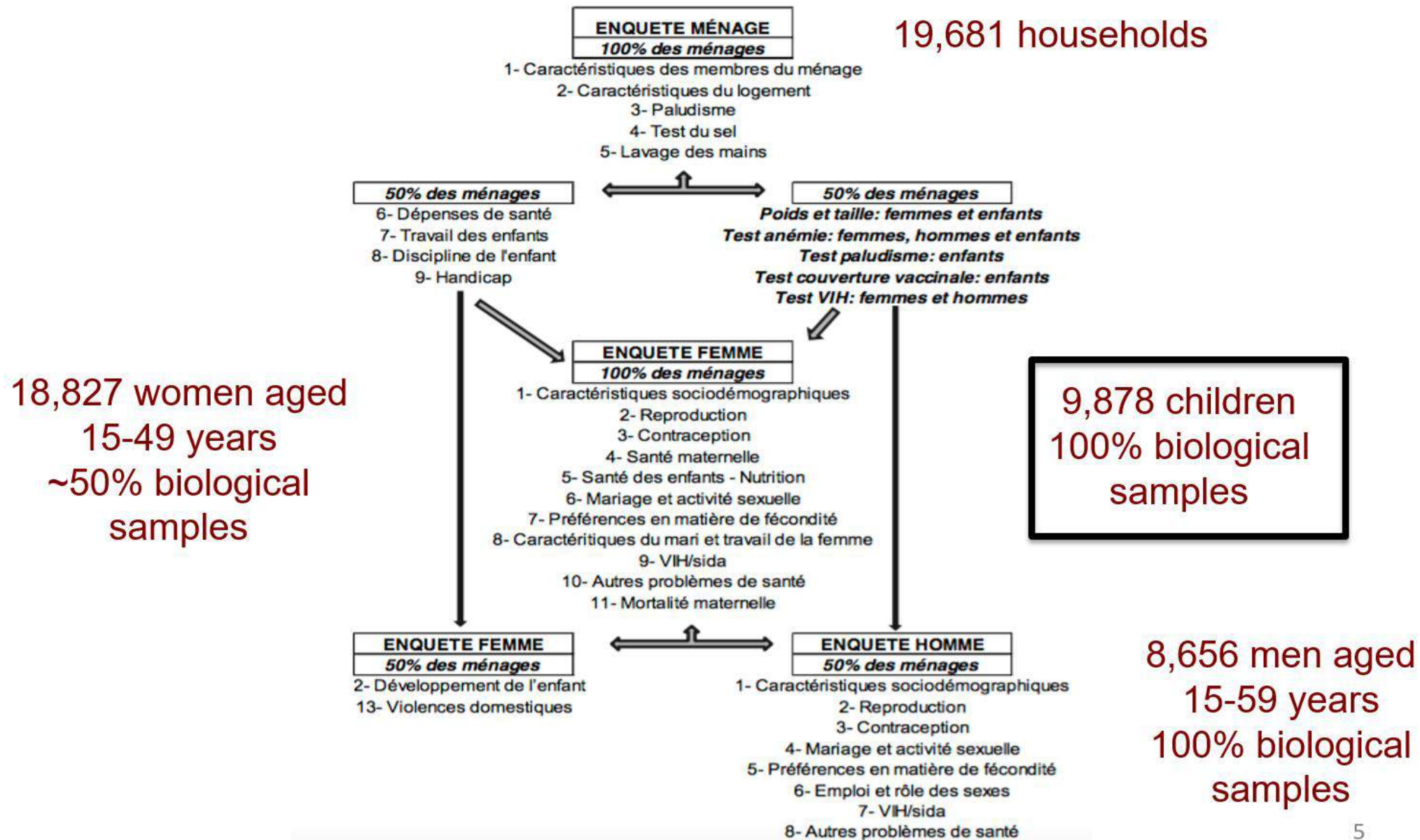
2013-2014 DEMOGRAPHIC AND HEALTH SURVEY: ADD ON SEROLOGICAL STUDY ON VPDS

2012-2015

Objectifs de l'EDS-RDC II 2013-2014

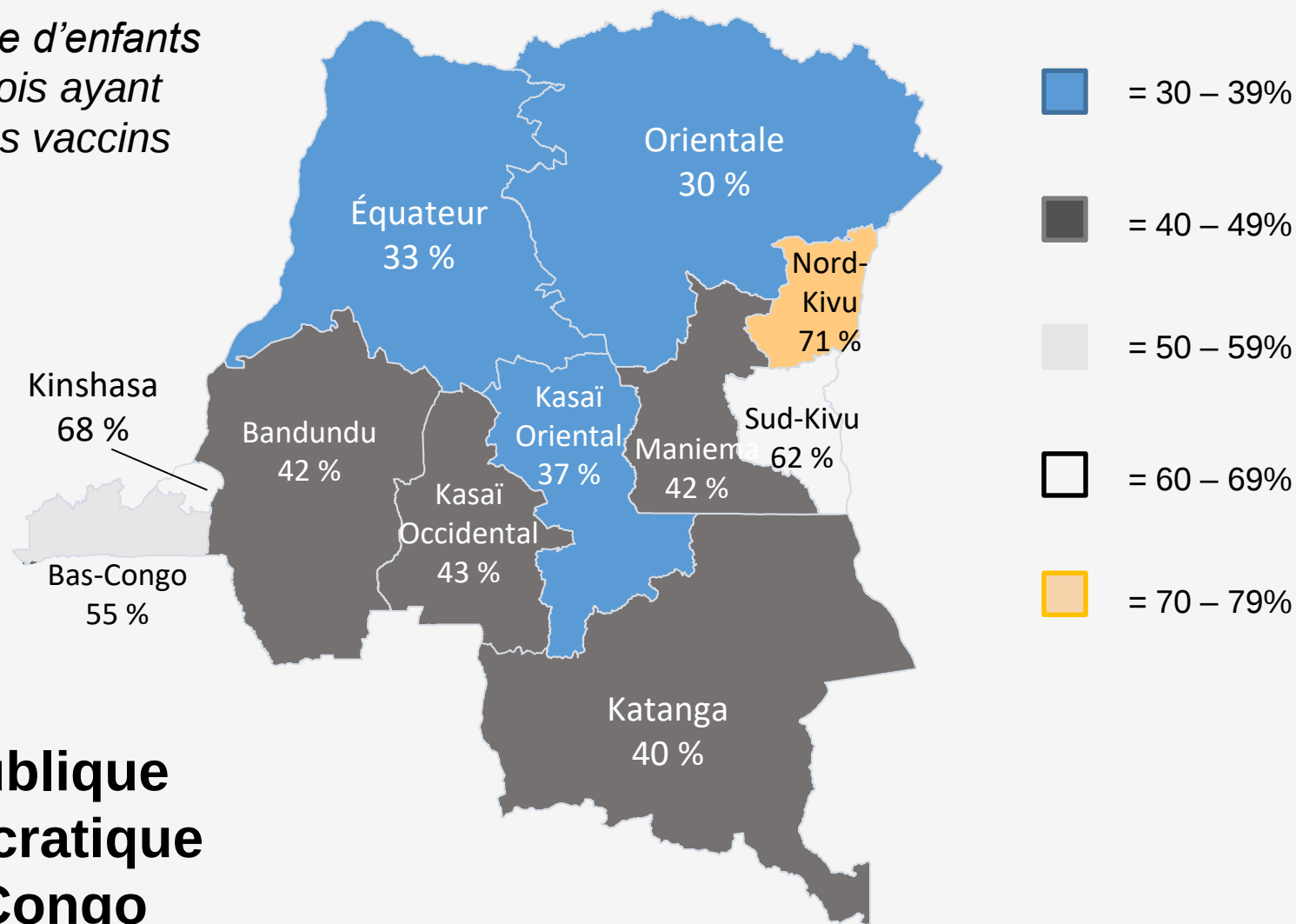
1. Évaluer à mi-parcours ses programmes et projets de développement, en particulier, le Plan National de Développement Sanitaire (PNDS 2001-2015) du Ministère de la Santé Publique et le Document de la Stratégie de Croissance et de Réduction de la Pauvreté (DSCR 2, 2011-2015)
2. Actualiser les principaux indicateurs démographiques et sanitaires de base.





Couverture vaccinale par province

*Pourcentage d'enfants
de 12-23 mois ayant
reçu tous les vaccins*



**République
Démocratique
du Congo**
45 %

Objectifs de la Séroprévalence des marqueurs de la vaccination

Pour Poliovirus (types 1,2, and 3), Rougeole , Rubéole, Tetanos, Oreillons, et Varicelle:

- Déterminer les tranches d'âge susceptibles pour chaque MEV
- Identifier les facteurs clés associés à une immunité insuffisante pour chacune des MEV



Design de la Séroprévalence des MEV

Gouttes de Sang Séchées (GSS) collectées /expédiées à Kinshasa

- 9,873 Enfants (6-59 mois)

1. Polio (CDC)

- Mésures des titres d'anticorps neutralisants contre les Poliovirus types 1, 2, et 3 utilisant un test de microneutralisation

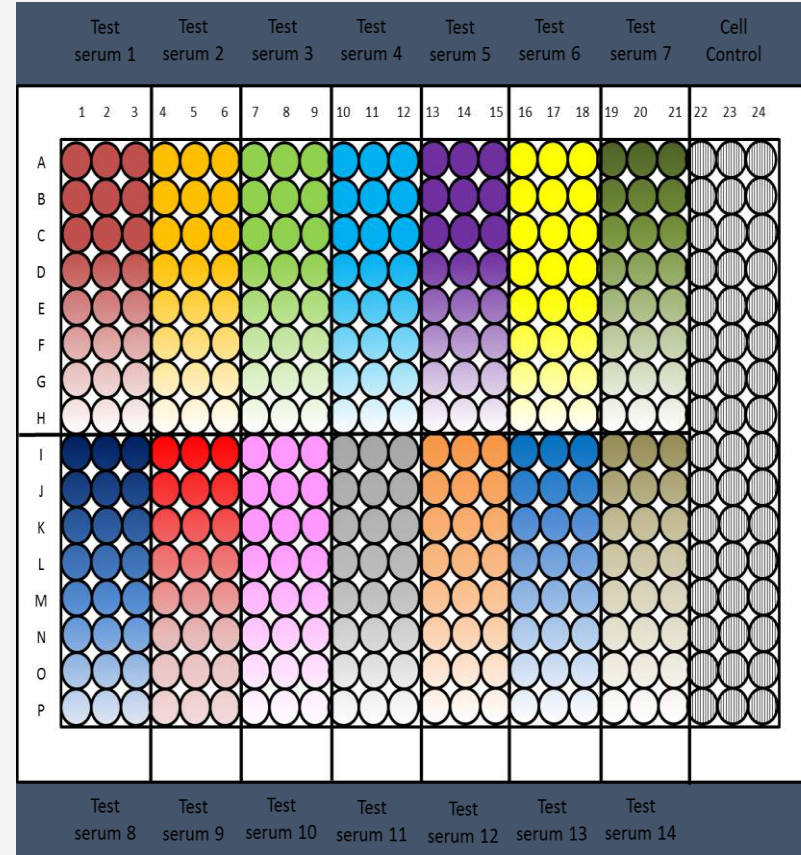
2. Rougeole , Rubéole, Tetanos, Oreillons, et Varicelle (UCLA-INRB)

- Analysées avec l'automate Elisa Multiplex Dynex M2 multiplex MMVRT pour la detection d'IgG humains

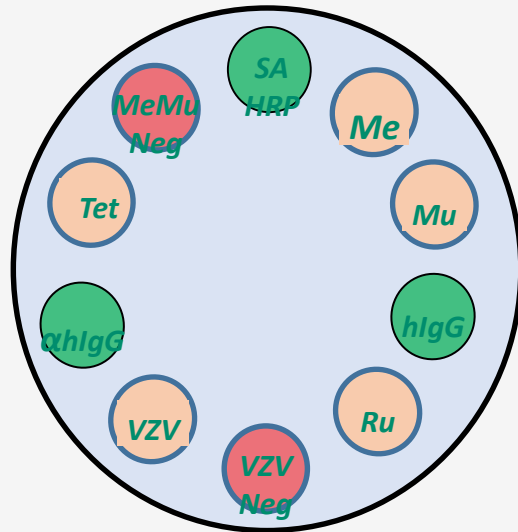


Polio DBS Serology: Method

- Elute serum from three 6 mm punches in cell culture media
- 384-well plate
- 14 samples per plate
- Each sample tested in triplicate
- 2-fold serial dilutions (1:8 – 1:1,1024)
- 255 samples per run (includes 6-14 positive controls)
- Current throughput: 765 samples/week

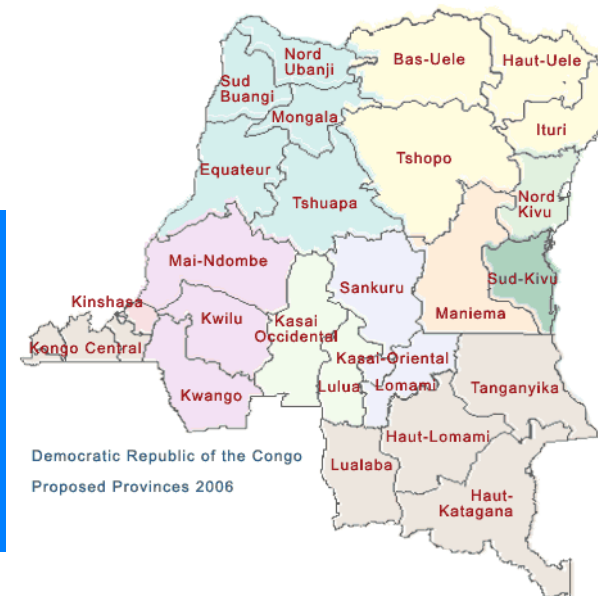
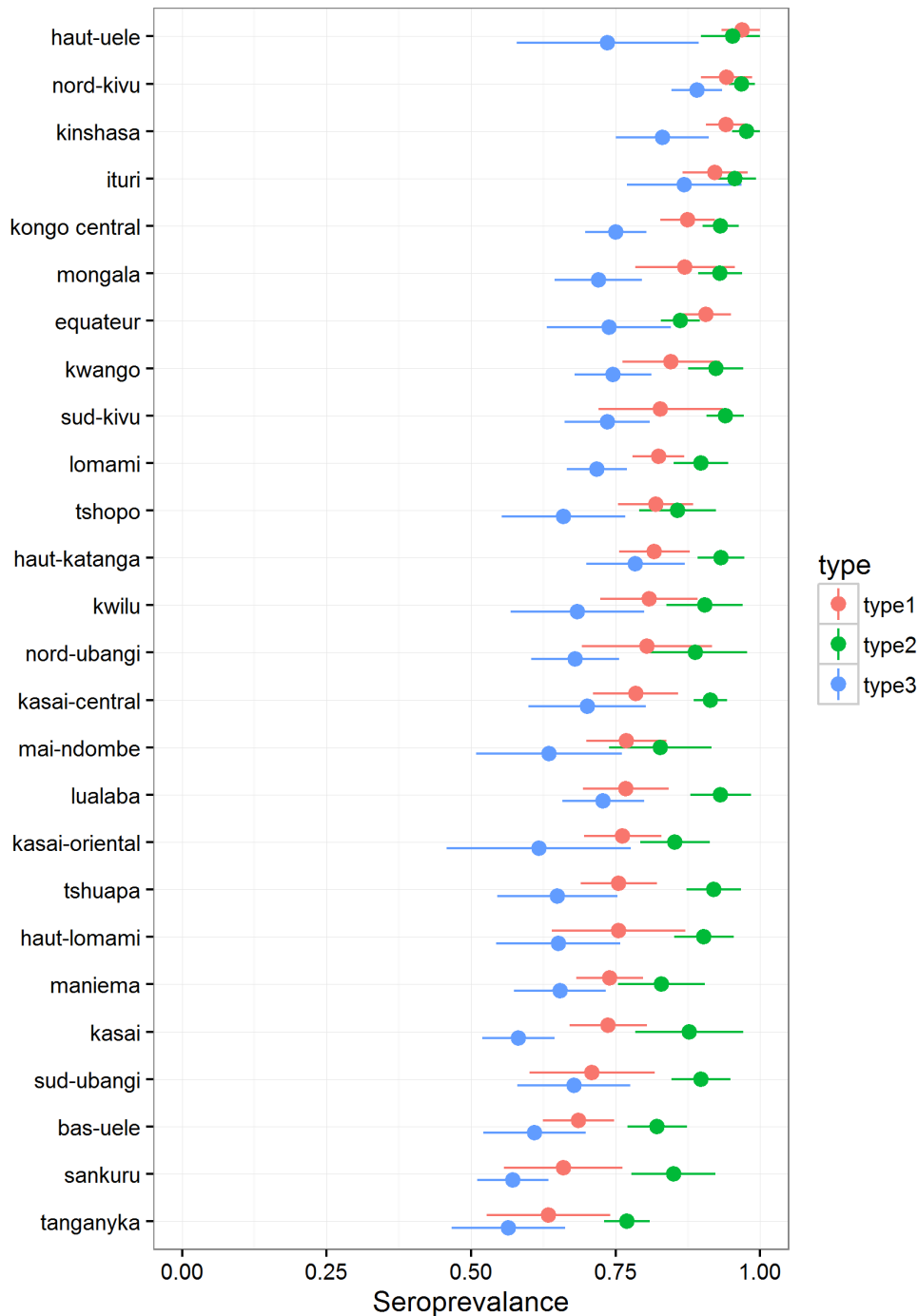


M² Multiplexed Microwells



- Multiplexed immunoassay platform based on the activation and defined placement of individual 2mm polystyrene beads within each 96- or 54-well
- All other aspects of the system identical to conventional ELISA
- DRC system is an RUO implementation of MMRV panel under development for FDA 510(k) submission

Immunité de la Population au Poliovirus, Par province (2013-2014)



Polio Seroprevalence: Remarques

Enquête de séroprévalence Polio incorporée à l'EDS montre une immunité générale satisfaisante contre le poliovirus

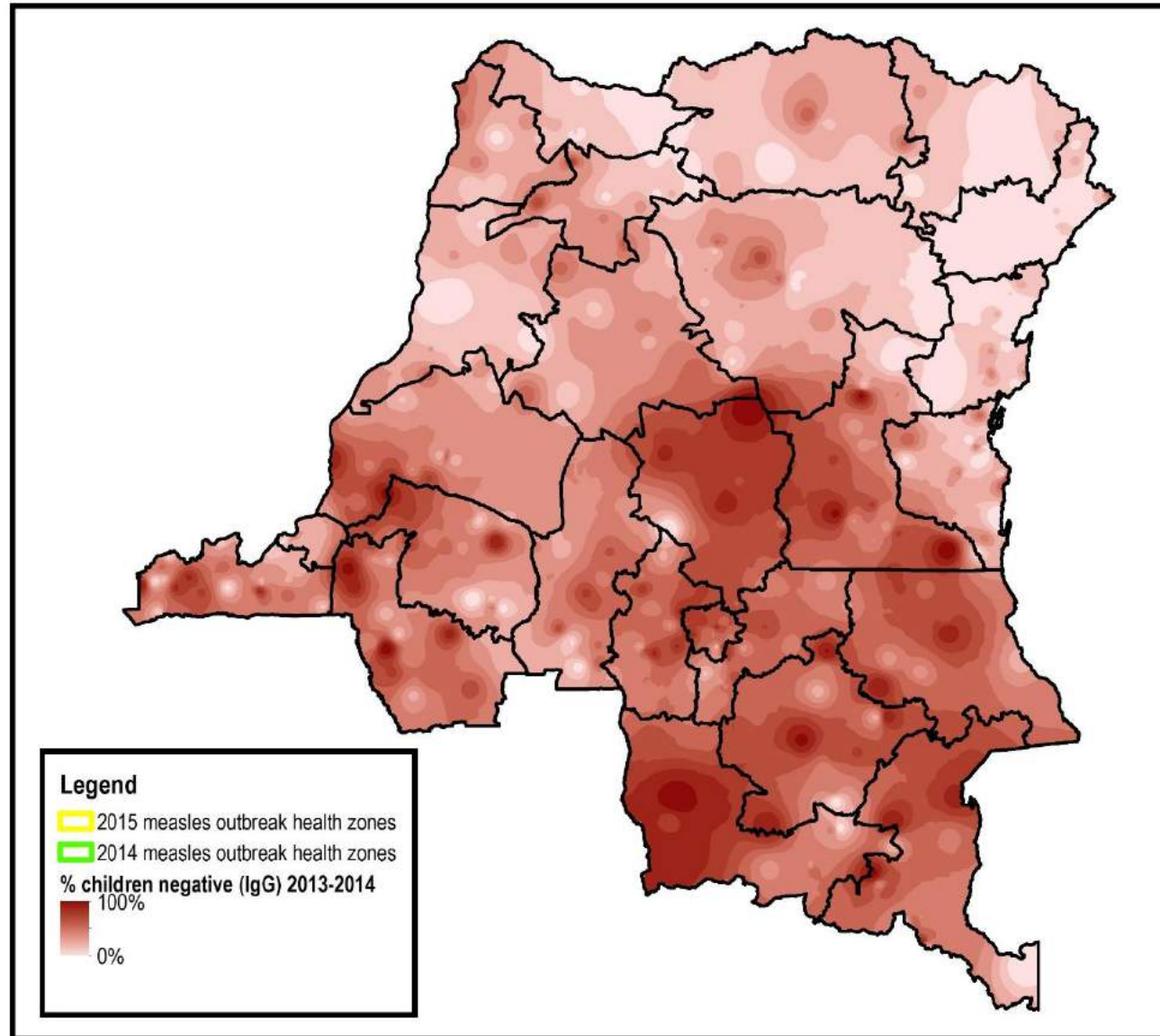
- Il existe certaines variabilités entre les provinces
- Immunité est plus basse que les CV administratives

L'épidémiologie indique la persistance des poches des enfants non immunisés

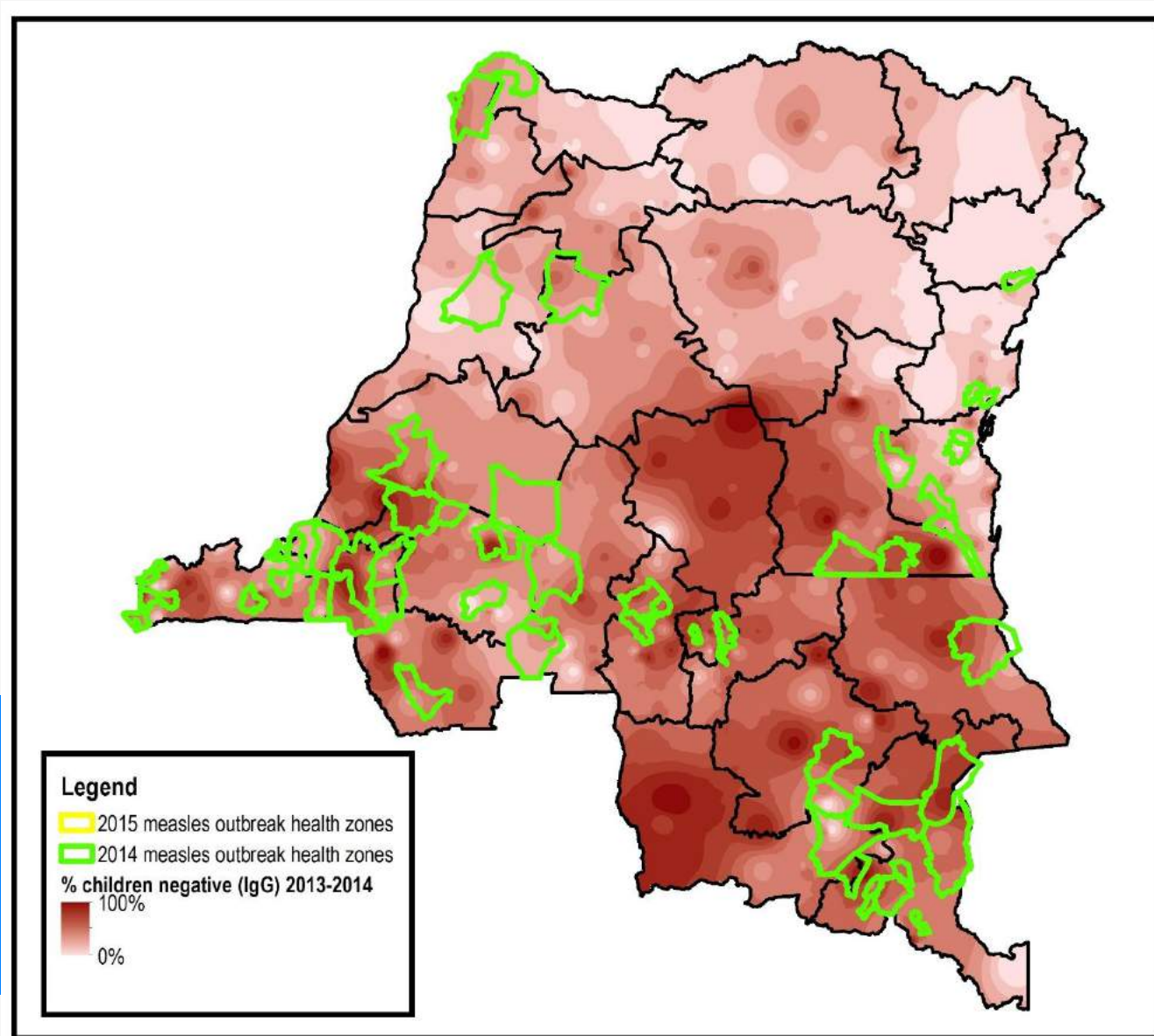
- Enquête de seroprévalence de suivi en cours pour identifier les endroits à risque très élevé



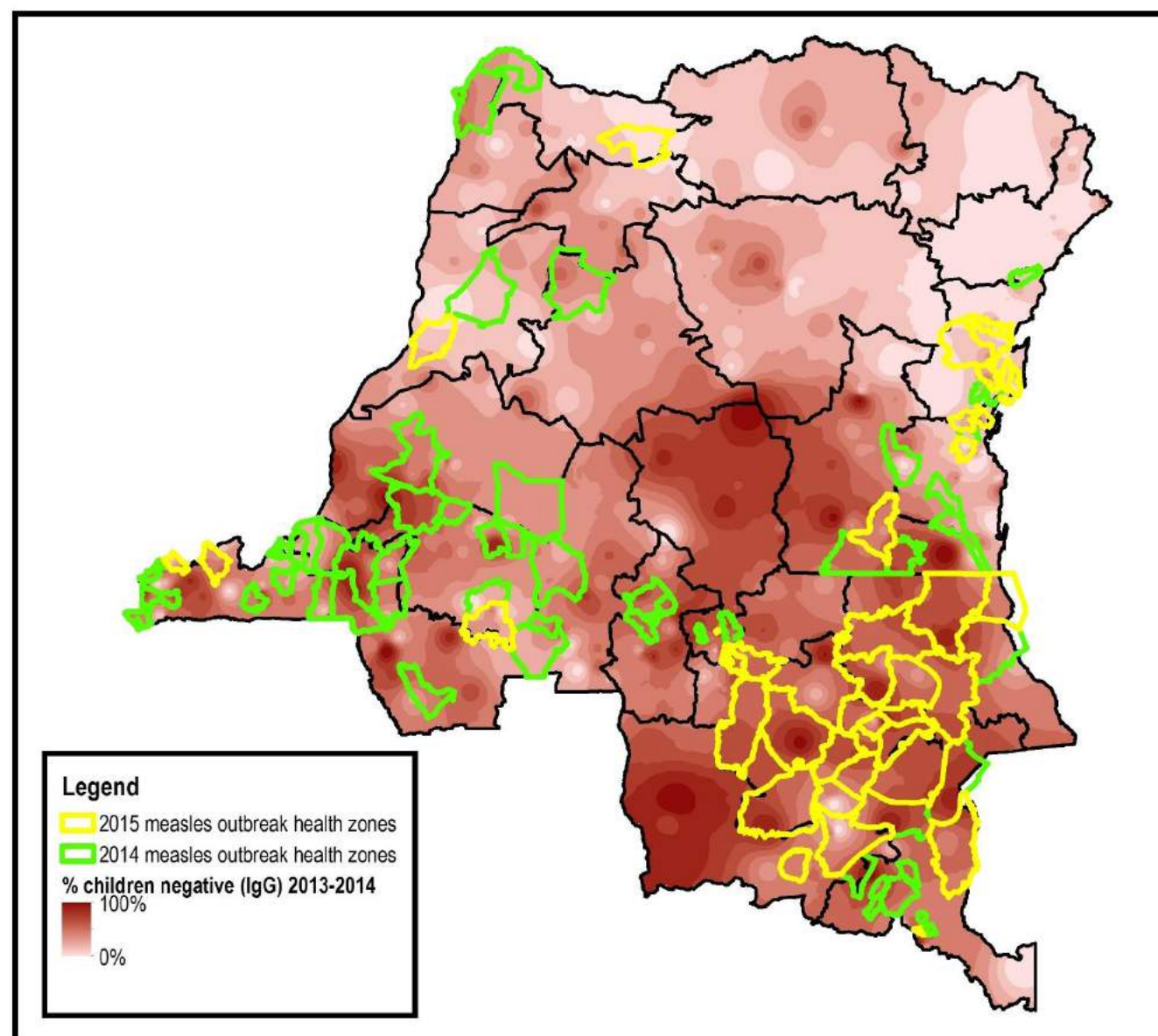
Measles Immunity



Measles Outbreak HZs, 2014



Measles Outbreak HZs, 2015



Discussion

Incapacité de faire la distinction entre l'immunité vaccinale et l'immunité naturelle.

33,1 % d'enfants n'étaient pas immunisés

- *Faible pourcentage de séropositivité parmi les plus jeunes enfants*

Faiblesse dans le système de routine?

Les campagnes atteindraient plus d'enfants que prévus?



TARGETED VPD SEROSURVEY IN HAUT- LOMAMI

2016

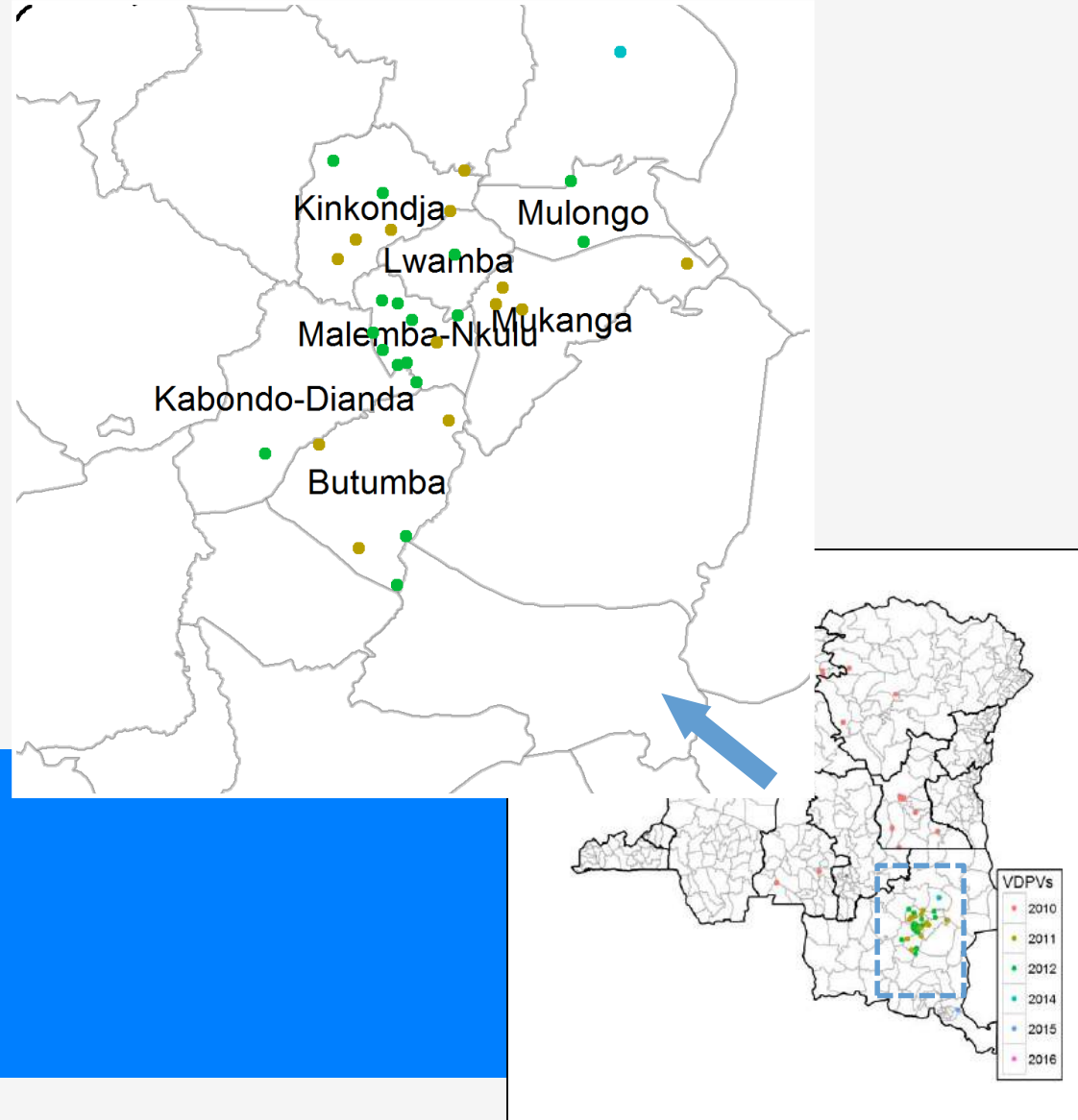
Enquête de Sero-prévalence Haut-Lomami

Objectifs:

1. Quantifier la protection contre le poliovirus dans les zones historiques d'épidémies de VDPV
2. Evaluer la sero-protection de base (baseline) contre le Type 2 après cessation de VPO Trivalent (Switch) et introduction du VPI

Concept de l'étude basé sur EDS

~2000 échantillons dans 7 ZS des enfants de 6-59 mois



Health Zone Selection

Selected 7 of 8 health zones in Haut-Lomami

8th health zone was a back-up

Historic VDPV area

Village selection

Based on 2016 PEV micro plans

4 to 5 villages per health zone were randomly selected based on population totals

Back ups were also selected in the event of extreme circumstances

Household Selection

Enumerated household with help of community mobilizers, IT, Chef de Village

Designated household skip pattern based on household enumeration.

Total of households / 50, for counting pattern (i.e. every 6th household)

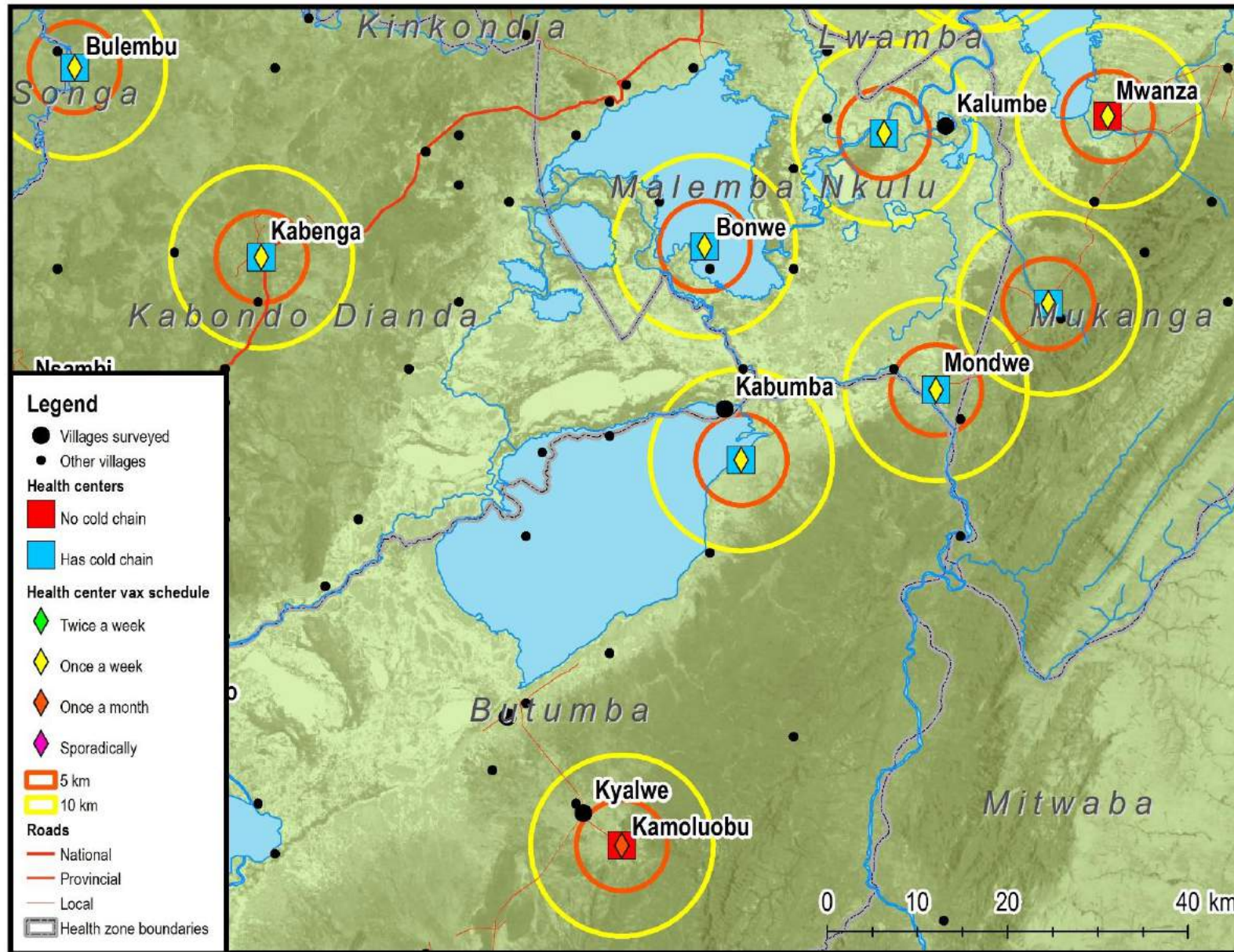
Child Selection

All children 6-59 mos who live habitually at the household and were present



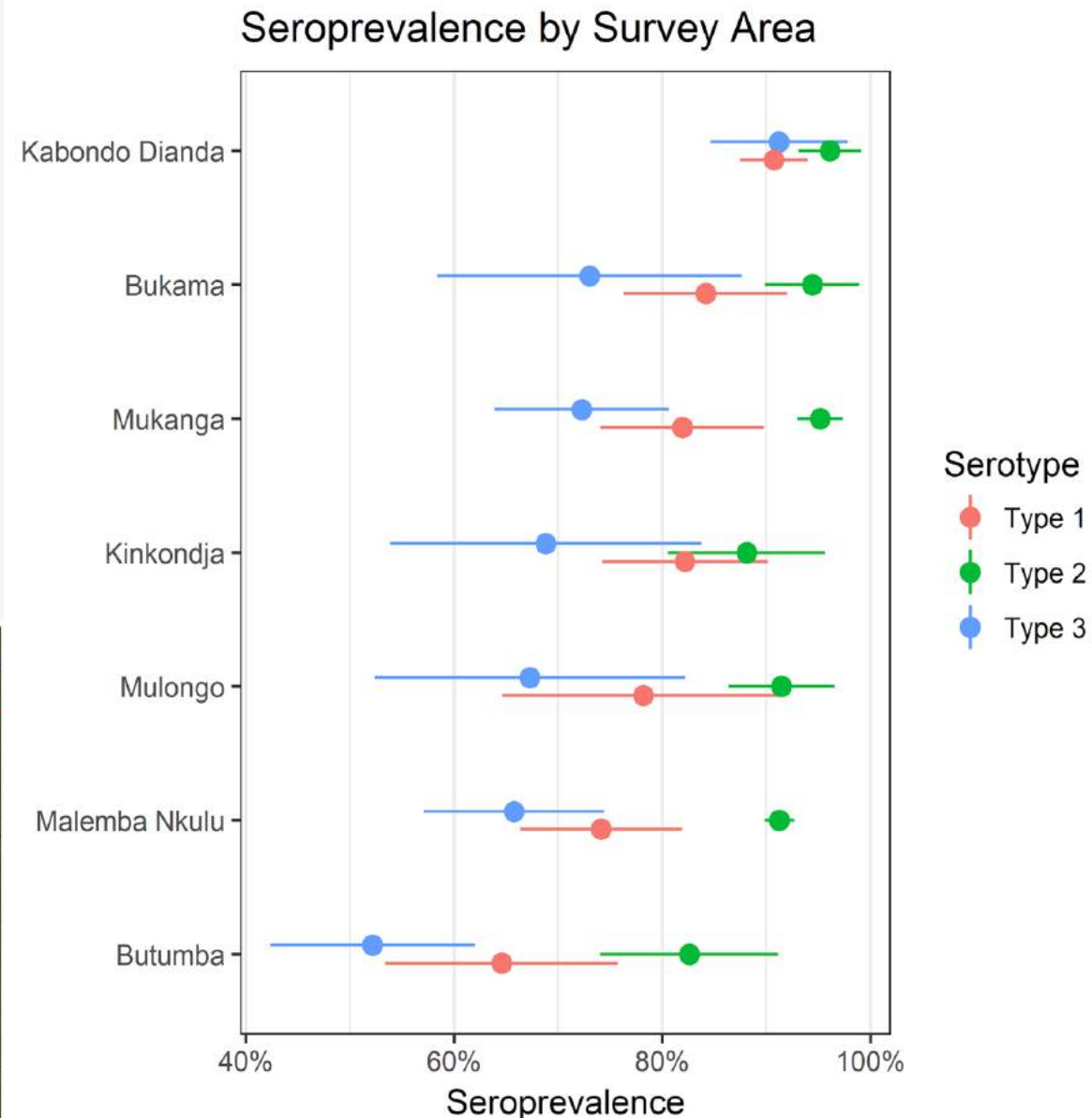
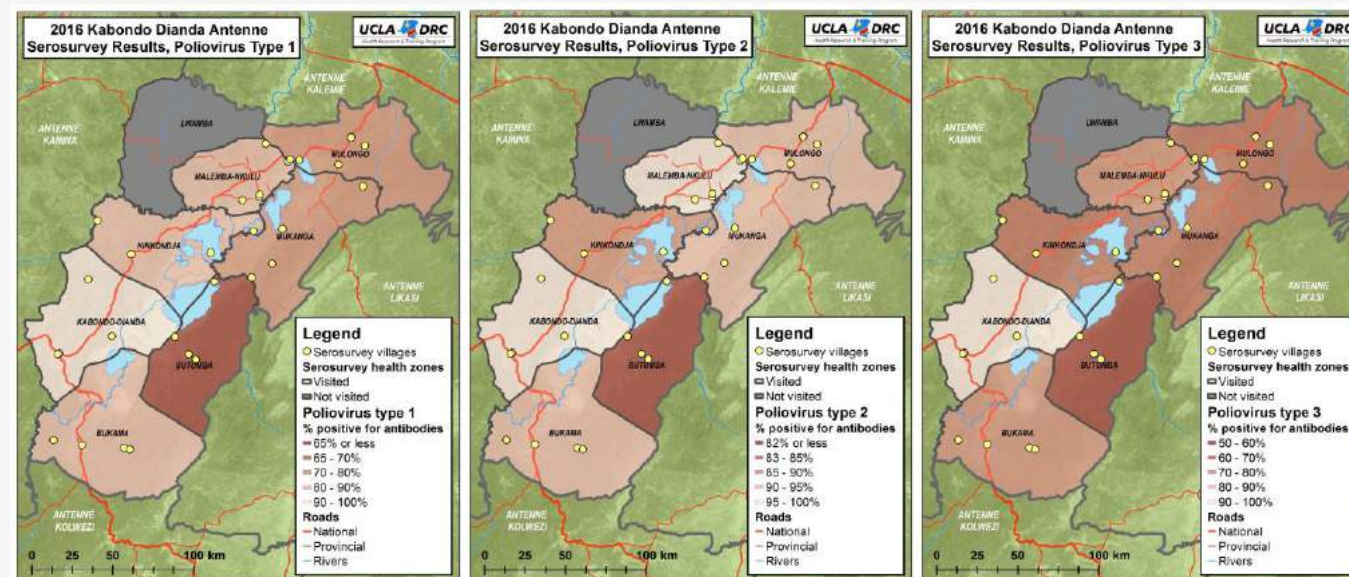
Sampling Methods

Targeted Serosurvey Villages and HCs



Population Immunity to Poliovirus in Kabando Dianda antenne

- Dans l'ensemble un grand nombre d'enfants (6-59 mois) restent vulnérables, malgré la récente JNV du VPOt (Fév 26, 2016) et l'introduction de VPI (Avril 2015)
- La séroprévalence du Type 2 varie de manière significative par ZS & était < 90% pour deux ZS
- La séroprévalence de la ZS Butumba (pour tous types) était plus basse que dans les autres zones de santé



ENQUÊTE SÉROLOGIQUE VPDS RAPIDE DES PROVINCES DE HAUT LOMAMI ET TANGANYIKA

2018



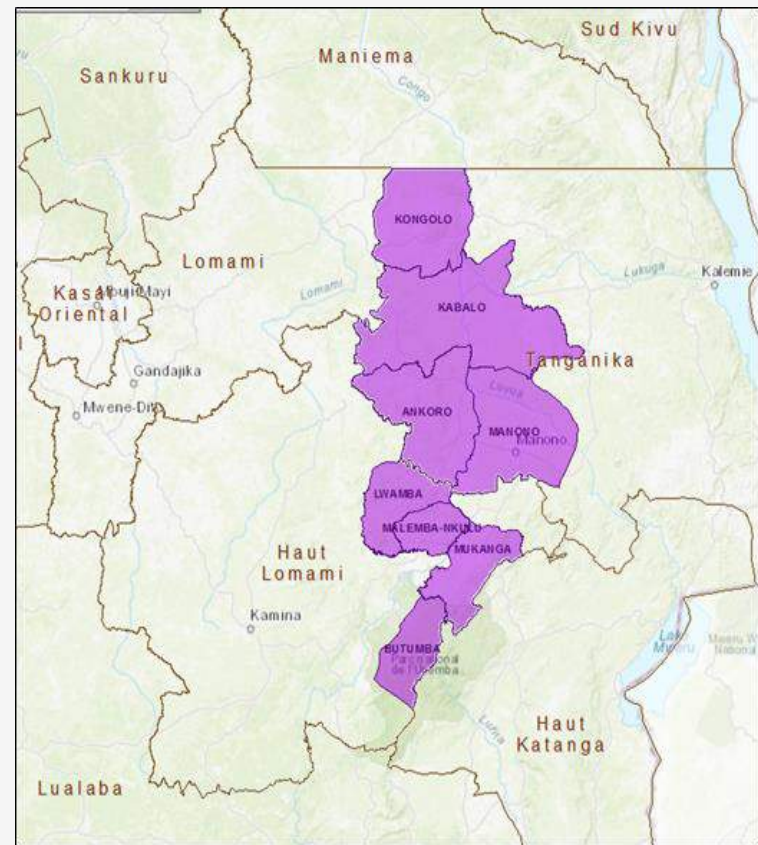
Objectifs d'étude

- Déployer les équipes de l'enquête sur terrain dans les régions ayant connu une épidémie PVDV afin de fournir un feedback rapide au pays d'épidémie
- Déterminer et comparer la couverture vaccinale contre la poliomyélite après la campagne dans les zones de flambées récentes (PVDV) et les sites témoins.
- Déterminer si les activités de vaccination sont suffisantes pour interrompre la circulation des PVDV dans les zones épidémiques et évaluer le risque de transmission continue et/ou de naissance des nouveaux cas PVDV au pays.
- Fournir des informations sur la vaccination de routine, l'accessibilité aux centres de santé et leur utilisation, mais aussi de fournir un contexte géographique plus détaillé de la zone d'étude (la zone d'épidémie)

Zones de santé cibles for Rapid Serosurvey

Les activités de l'enquête sérologique se sont tenues dans 2 provinces situées dans le Sud-Est de la DRC (**Mars 2018**)

<u>Provinces</u>	<u>Zones de Santés</u>	<u>Populations</u>	<u>cVDPV2</u>	<u>mOPV2</u>	<u>Pool</u>
Haut Lomami	Butumba	185981	3 cases	4 rounds	H Lmmi Ob
Haut Lomami	Lwamba	146761	2 cases	4 rounds	H Lmmi Ob
Haut Lomami	Malemba-Nkulu	354812	1 case	4 rounds	H Lmmi Ob
Haut Lomami	Mukanga	226057	3 cases	4 rounds	H Lmmi Ob
Tanganyika	Ankoro	272566	8 cases	2 rounds	Tngnka Ob
Tanganyika	Manono	296854	5 cases	2 rounds	Tngnka Ob
Tanganyika	Kabalo	265412	-	-	Tngnka Ref
Tanganyika	Kongolo	341783	-	-	Tngnka Ref



*At initiation of study

Résultat de la sélection des grappes

~900 Enfants en bonne santé de 6 à 23 mois

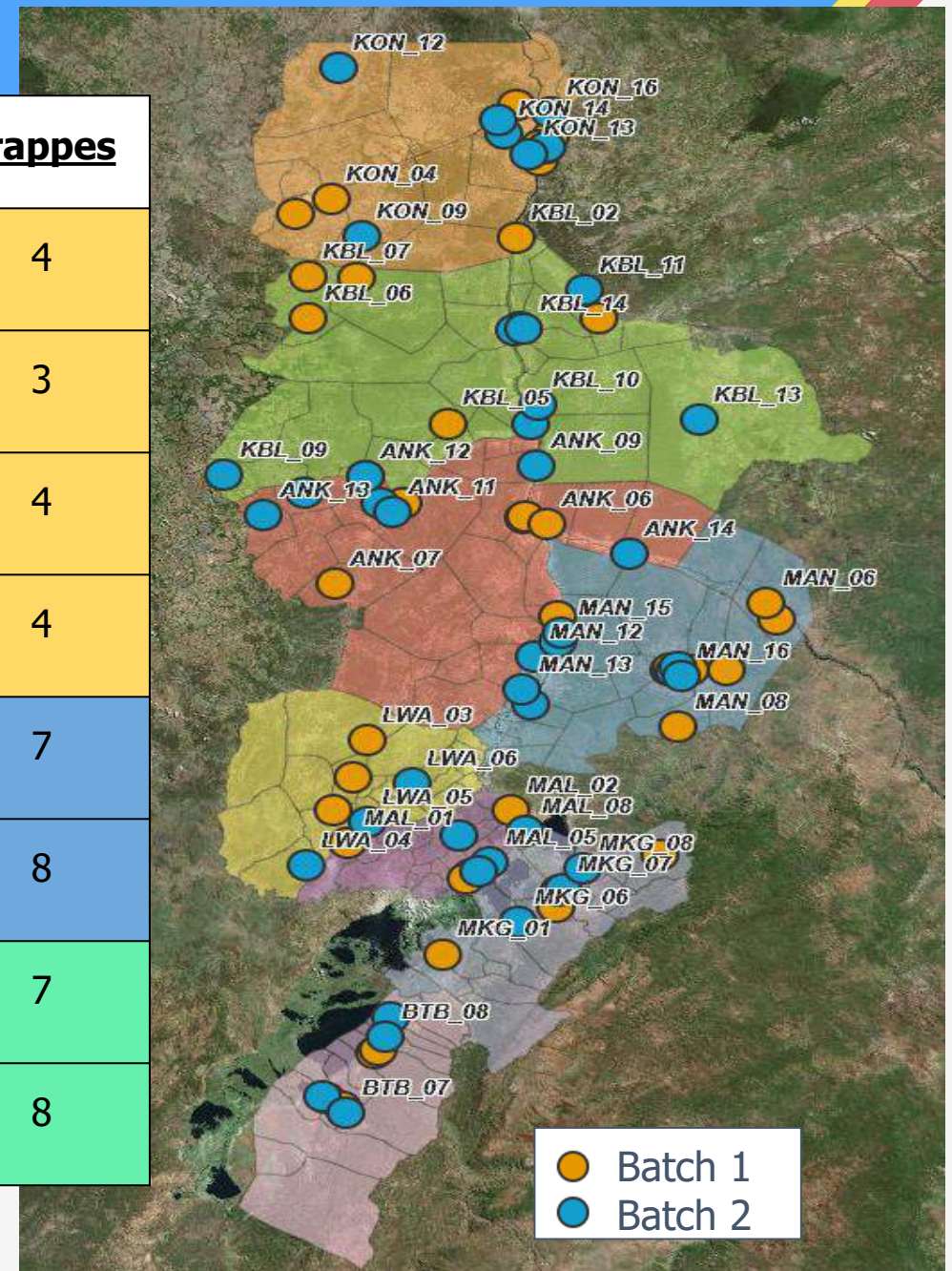
15 grappes par pool avec 20 enfants par grappe

- Sélectionné de manière aléatoire les points SIG en utilisant les couches d'établissements de la région

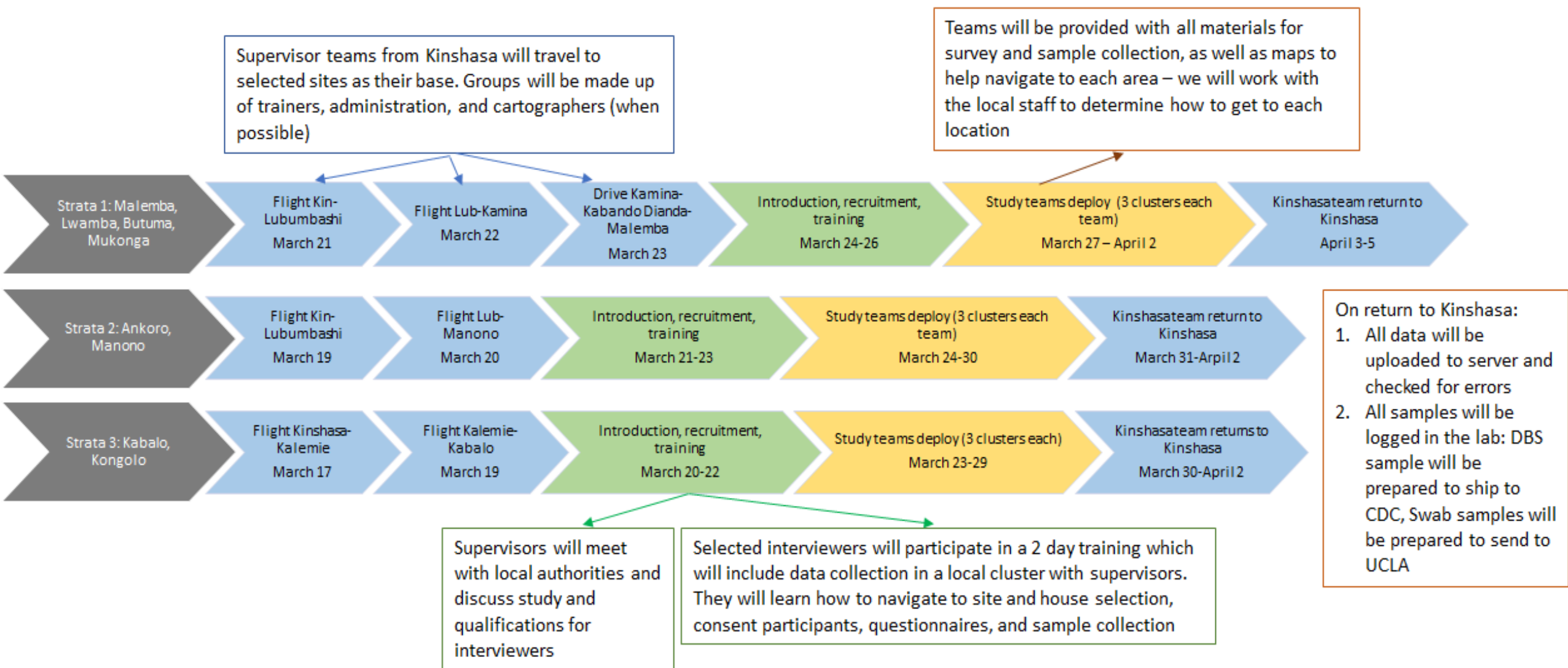
3 pool avec 300 enfants seront enrôlés - dans les ménages consentants, codé:

- BTB_LWA_MAL_MKG (H Lmmi Ob)
- ANK_MAN (Tngnka Ob)
- KON_KAB (Tngnka Ref)

<u>Zone de Santé</u>	<u>Grappes</u>
Butumba	4
Lwamba	3
Malemba-Nkulu	4
Mukanga	4
Ankoro	7
Manono	8
Kabalo	7
Kongolo	8



Déploiement des équipes



Analyses de laboratoire et statistiques

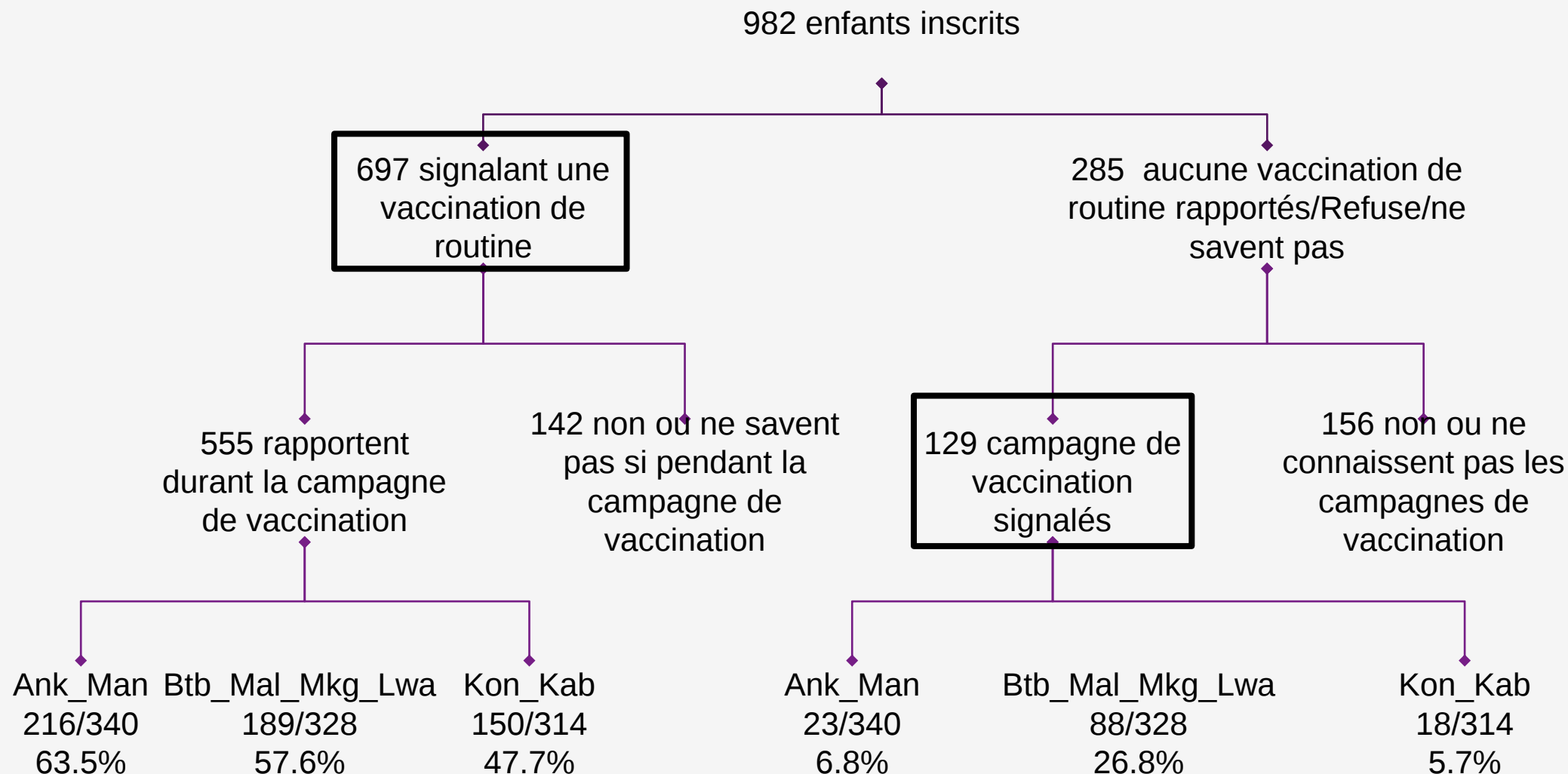
- Les données de cette étude ont été analysées pour évaluer le fardeau que représente les PVDVs. La prévalence et les autres facteurs épidémiologiques seront calculés.
- **Teste Polio (CDC-Atlanta):** Teste de microneutralisation pour quantifier les anticorps aux poliovirus de type 1, 2 et 3.
- **Rougeole, Tétanos, Rubéole, Oreillons, Varicelle testés (UCLA-INRB):** plusieurs tests ont été utilisés pour analyser la réponse des anticorps aux RORV
- **Analyse du microbiome et métabolomique (Equipe UCLA Microbiome):** L'analyse du microbiome sur les écouvillons oraux. Les analyses comparatives initiales évalueront les différences des microbiomes auprès des groupes vaccinés vs les groupes de contrôle. Les profils Immunologiques seront examinés au même moment que les métabolomiques non-ciblés pour identifier les facteurs originaux potentiellement reliés à l'immunité contre les PVDV (Metabolon mView).

Collecte des données

ANK_MAN		BTB/MAL/MKG/LWA		KON_KAB	
CLUSTER ID	Children sampled	CLUSTER ID	Children sampled	CLUSTER ID	Children sampled
ANK_01	23	BTB_01	22	KBL_01	22
ANK_02	24	BTB_02	22	KBL_02	23
ANK_03	22	BTB_03	21	KBL_03	18
ANK_04	22	BTB_04	22	KBL_04	13
ANK_05	22	LWA_01	22	KBL_05	22
ANK_06	27	LWA_02	22	KBL_06	22
ANK_10	22	LWA_03	22	KBL_07	21
MAN_01	24	MAL_01	22	KON_01	21
MAN_02	23	MAL_02	23	KON_02	22
MAN_03	23	MAL_03	22	KON_03	22
MAN_04	22	MAL_04	21	KON_04	22
MAN_05	22	MKG_01	22	KON_06	21
MAN_07	22	MKG_02	22	KON_07	22
MAN_08	22	MKG_03	21	KON_08	23
MAN_12	20	MKG_04	22	KON_13	20
Total	340	Total	328	Total	314

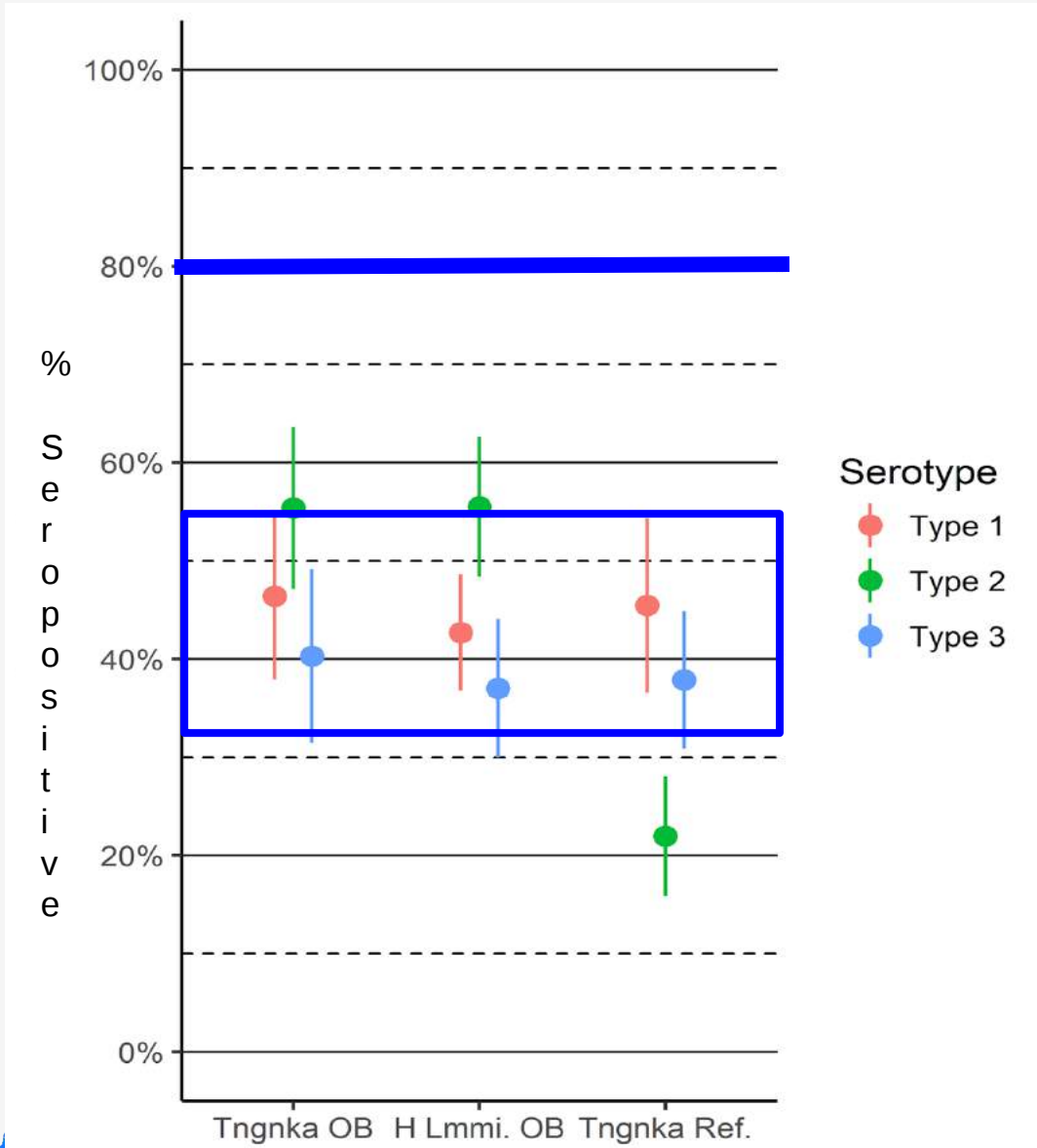
- **982** questionnaires ont été administré dans **841** ménages.
- **989** échantillons collectés – Tous les échantillons ont été envoyés au CDC le 12 Avril.
- Problèmes au niveau des grappes:
 - Aucune grappe de remplacement utilisée pour BTB/MAL/MKG/LWA/KBL
 - Une grappe de remplacement utilisée à Kongolo: KON_5 → KON_13
 - Une grappe de remplacement utilisée à Ankoro: ANK_7 → ANK_10
 - Une grappe de remplacement utilisée à Manono: MAN_6 → MAN_12
- Refus: 20 ménages contenant des éligibles ont refusé de participer
 - 4 qui haïssent la vaccination
 - 12 n'avaient pas leurs responsables présents
 - 4 pour d'autres raisons

Vaccination de routine vs campagne



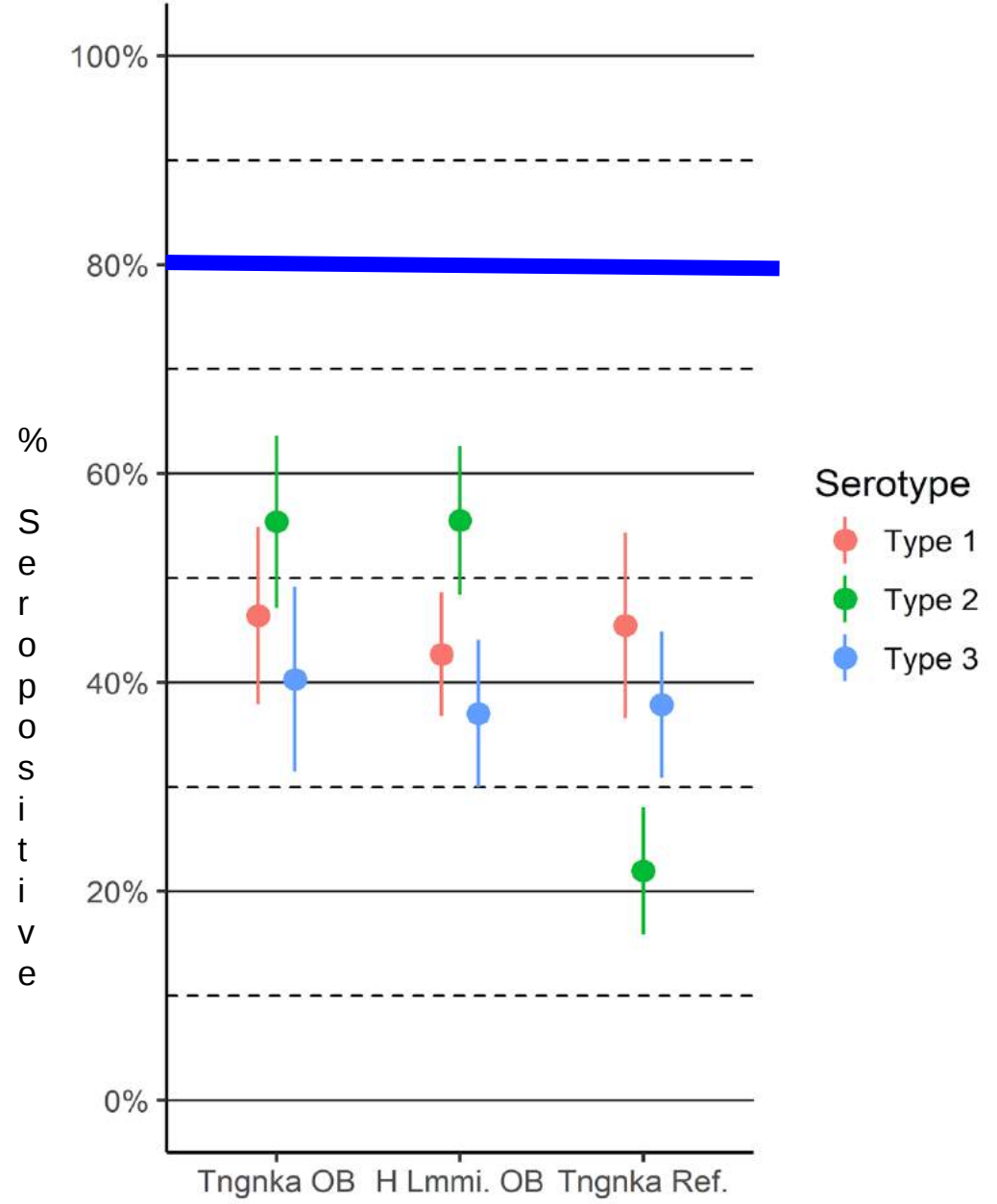
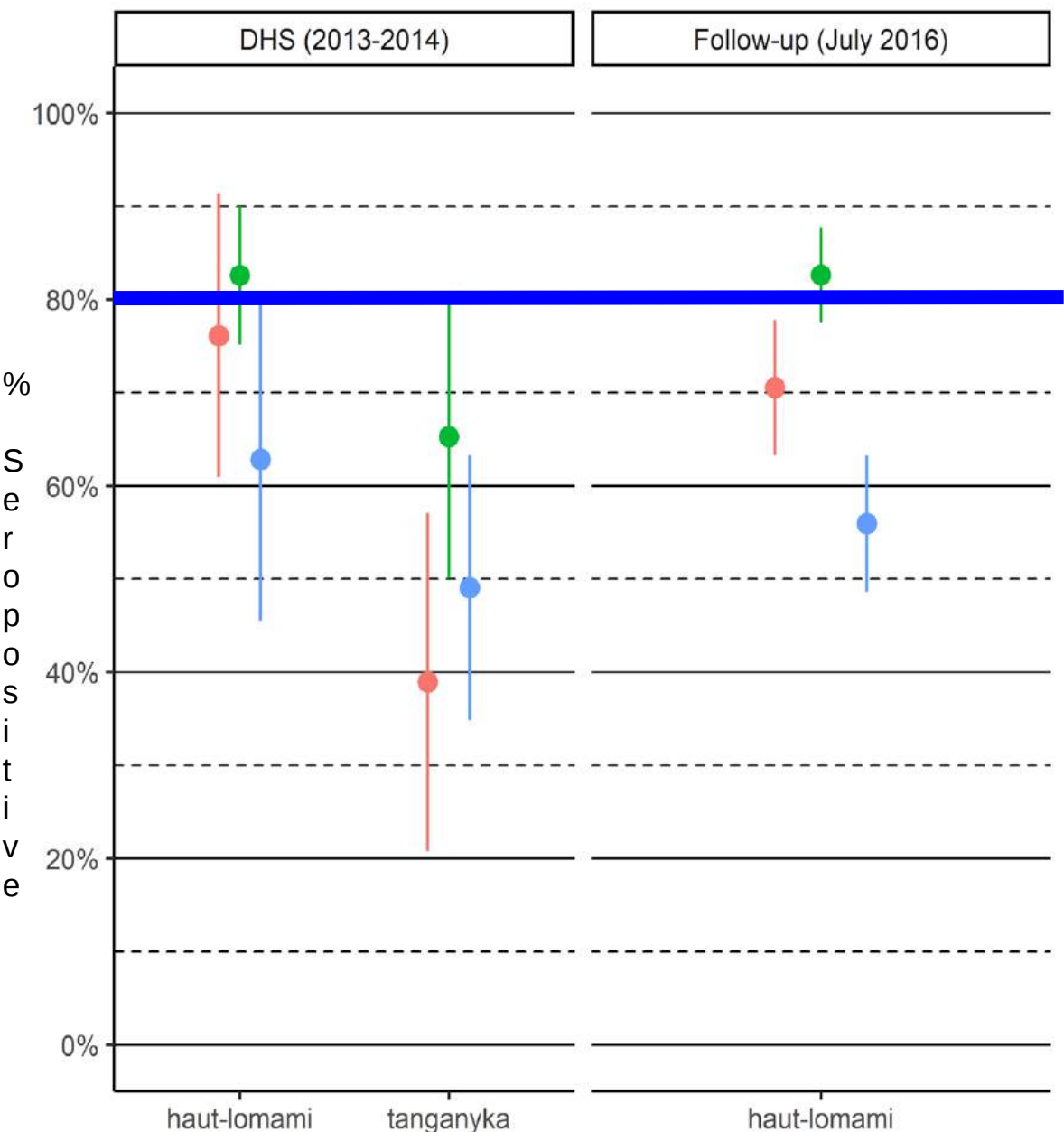
- Btb_Mal_Mkg_Lwa = 84.4% exposé à une campagne vaccination
- Ank_Man = 70.3% exposé à une campagne de vaccination
- Kon_Kab = 53.7% exposé à une campagne de vaccination

Résultats d'enquête sérologique polio par pool

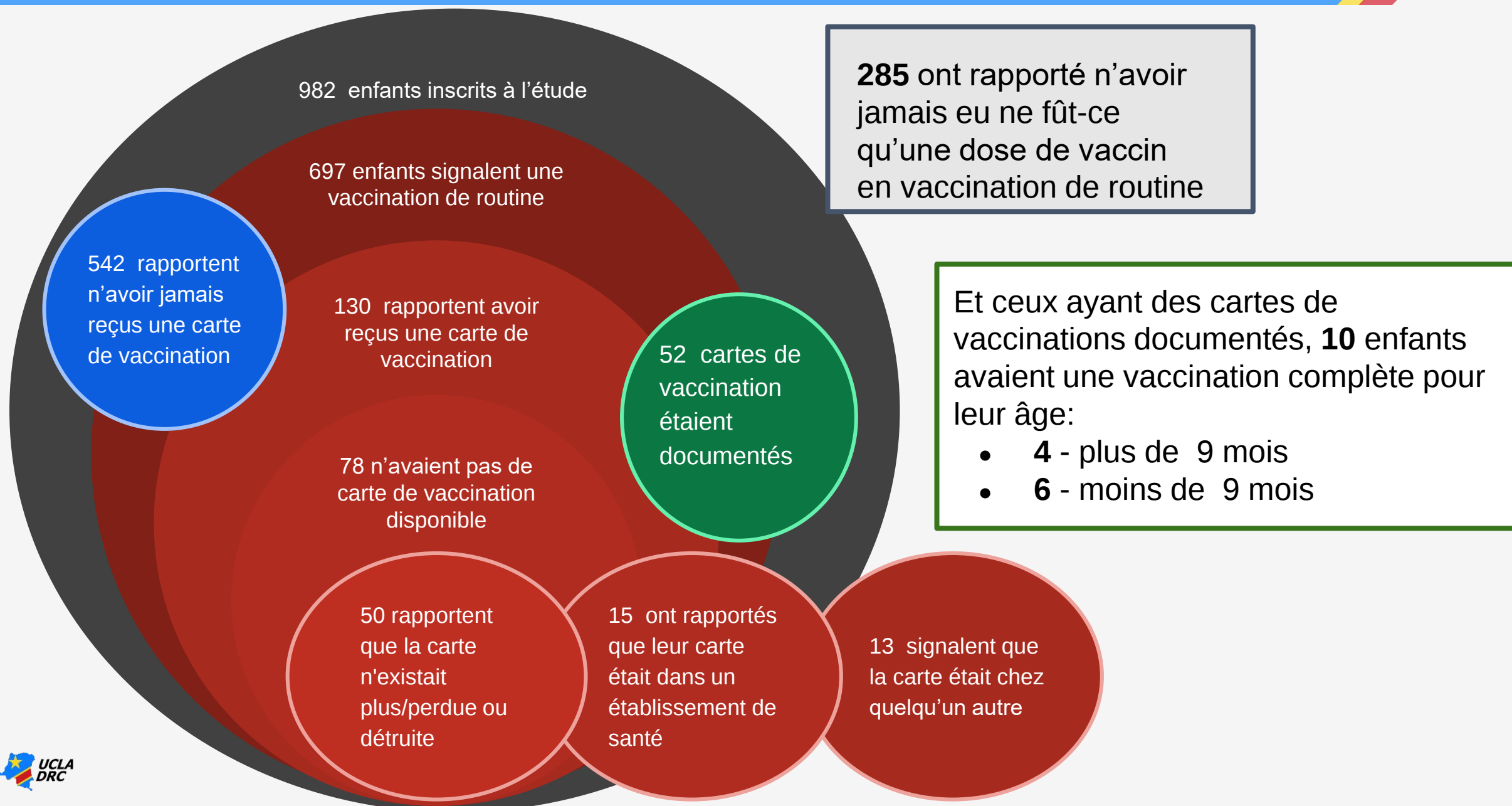


- Type 1 et 3 séropositivité identique entre 3 pools
- Type 2 séropositivité plus élevé dans les pools avec une campagne récente
- Dans le Tngnka Ref - on ne pouvait qu'avoir le type 2 de la vaccination de routine VPI au moment de l'étude

Comparaison avec les enquêtes sérologiques précédentes (6-23 mois)



Résultats sur la couverture vaccinale



Vue d'ensemble sur la vaccination

		Timing	All children	Pool		
			n(%)	Tngnka Ob n(%)	H Lmmi Ob n(%)	Tngnka Ref n(%)
VPO		<i>Birth</i>	524 (53.4)	207 (60.9)	151 (46.2)	166 (52.0)
BCG		<i>Birth</i>	510 (52.0)	197 (57.9)	152 (46.5)	161 (50.5)
VPO-1,2,3	Full	<i>6,10,14 weeks</i>	417 (42.5)	160 (38.4)	102 (24.5)	154 (36.9)
	Partial		134 (13.7)	58 (17.1)	42 (12.8)	34 (10.9)
DTP-1,2,3	Full	<i>6,10,14 weeks</i>	364 (37.1)	131 (38.5)	100 (30.6)	132 (42.2)
	Partial		107 (10.9)	26 (7.6)	17 (5.2)	23 (7.3)
Pneumo-1,2,3	Full	<i>6,10,14 weeks</i>	364 (37.1)	129 (37.9)	96 (29.4)	138 (44.1)
	Partial		101 (10.3)	37 (10.9)	36 (11.0)	29 (9.3)
IPV		<i>14 weeks</i>	397 (40.5)	159 (46.8)	104 (31.8)	133 (42.5)
Measles**		<i>9 Months</i>	298 (49.7)	129 (62.9)	76 (36.5)	93 (53.8)
Yellow Fever**		<i>9 Months</i>	255 (43.5)	96 (46.8)	74 (35.6)	85 (49.1)

** Limited to Children > 11 months

Résultats:

- 52 (5.3%) sur 982 enfants avaient une carte de vaccination lors de l'interview, provenant des rappels
- Pendant les rappels, seulement 42.5% enfants ont reçu 3 doses de VPO en vaccination de routine
- **23-28% ont rapporté** une histoire de vaccination complète pour âge

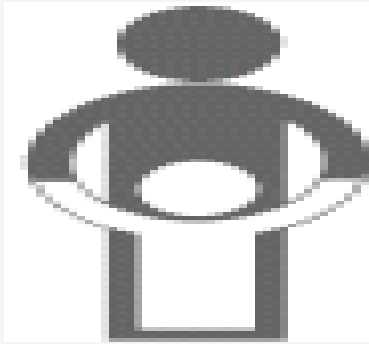
Résultats

- Une brève enquête sérologique a été déployé en utilisant la technologie des SIG pour la sélection des sites, l'étude a pris au total 10 jours: 3 jours de formations et 7 jours de déploiement
 - Le partage des résultats avec le PEV a commencé une semaine après l'achèvement de l'étude
 - Les résultats des tests ont été disponibles un mois après l'achèvement
- La couverture vaccinale contre la polio après la campagne dans la région lors de la récente flambée de **cVDPV2** par rapport au site de contrôle
 - **Type 2 immunité:** Tngnka Ob et H Lmmi Ob: ~50%, Tngnka Ref: 18%
- Tandis que la couverture dans les sites sélectionnés avec campagnes était plus élevé que dans les sites de contrôle, le rapport de couverture est en dessous de 80%, ce qui indique que cela n'est pas assez élevé pour stopper la circulation
- Le rapport du niveau d'immunisation lors des vaccinations de routine laisse à désirer pour tous les pools- et démontrent que l'immunisation du type 2 est fortement tributaire de la campagne de vaccination

Publications from this work

1. Higgins, S.G., Hoff, N.A., Gadoth, A., Fusellier, A., Mukadi, P., Alfonso, V., Randall, C., Ashbaugh, H., Poncheri, M., Doshi, R.H. and Gerber, S., 2019. Field Test and Validation of the Multiplier Measles, Mumps, Rubella, and Varicella-Zoster Multiplexed Assay System in the Democratic Republic of the Congo by Using Dried Blood Spots. *mSphere*, 4(4), pp.e00112-19.
2. Alfonso, V.H., Bratcher, A., Ashbaugh, H., Doshi, R., Gadoth, A., Hoff, N., Mukadi, P., Ghanem, A., Cheng, A., Gerber, S. and Mwamba, G.N., 2019. Changes in childhood vaccination coverage over time in the Democratic Republic of the Congo. *PloS one*, 14(5), p.e0217426.
3. Ashbaugh, H.R., Cherry, J.D., Hoff, N.A., Doshi, R.H., Alfonso, V.H., Gadoth, A., Mukadi, P., Higgins, S.G., Budd, R., Randall, C. and Okitolonda-Wemakoy, E., 2018. Association of Previous Measles Infection With Markers of Acute Infectious Disease Among 9-to 59-Month-Old Children in the Democratic Republic of the Congo. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*.
4. Alfonso, V.H., Doshi, R.H., Mukadi, P., Higgins, S.G., Hoff, N.A., Bwaka, A., Mwamba, G.N., Okitolonda, E., Muyembe, J.J., Gerber, S. and Rimoim, A.W., 2018. Prevalence of Rubella Antibodies Among Children in the Democratic Republic of the Congo. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(1), pp.28-34.
5. Doshi, R.H., Eckhoff, P., Cheng, A., Hoff, N.A., Mukadi, P., Shidi, C., Gerber, S., Wemakoy, E.O., Muyembe-Tafum, J.J., Kominski, G.F. and Rimoim, A.W., 2017. Assessing the cost-effectiveness of different measles vaccination strategies for children in the Democratic Republic of Congo. *Vaccine*, 35(45), pp.6187-6194.
6. Doshi, R.H., Alfonso, V.H., Mukadi, P., Hoff, N.A., Gerber, S., Bwaka, A., Higgins, S.G., Sinai, C., Cowell, B., Ngoie Mwamba, G. and Okitolonda, E., 2018. Low Varicella Zoster Virus Seroprevalence Among Young Children in the Democratic Republic of the Congo. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(2), pp.138-143.
7. Okitolonda-Wemakoy, E., Muyembe-Tamfum, J.J., Gerber, S.K., Cherry, J.D. and Rimoim, A.W., 2018. Predictors of measles vaccination coverage among children 6–59 months of age in the Democratic Republic of the Congo. *Vaccine*, 36(4), pp.587-593.
8. Voorman, A., Hoff, N.A., Doshi, R.H., Alfonso, V., Mukadi, P., Muyembe-Tamfum, J.J., Wemakoy, E.O., Bwaka, A., Weldon, W., Gerber, S. and Rimoim, A.W., 2017. Polio immunity and the impact of mass immunization campaigns in the Democratic Republic of the Congo. *Vaccine*, 35(42), pp.5693-5699.
9. Doshi, R.H., Alfonso, V.H., Hoff, N.A., Mukadi, P., Gerber, S., Bwaka, A., Higgins, S.G., Mwamba, G.N., Okitolonda, E., Muyembe, J.J. and Rimoim, A.W. (2017). Evidence of Mumps Infection Among Children in the Democratic Republic of Congo. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. doi: 10.1097/INF.0000000000001483
10. Doshi, R. H., Mukadi, P., Shidi, C., Mulumba, A., Hoff, N. A., Gerber, S., Okitolonda-Wemakoy, E., Ilunga, B. K., Muyembe, J. J., Rimoim, R. W. (2015). Field evaluation of measles vaccine effectiveness among children in the Democratic Republic of Congo. *Vaccine*, 33(29): 3407-3414. PMID: 25937449
11. Doshi, R. H., Shidi, C., Mulumba, A., Eckhoff, P., Nguyen, C., Hoff, N.A., Gerber, S., Okitolonda, E., Ilunga, B.K., Rimoim, A.W. (2014). The effect of immunization of measles incidence in the Democratic Republic of Congo: Results from a model of surveillance data. *Vaccine*, 33(48): 6786-6792. PMID: 26476363

Partenaires



Health Research & Training Program

2. CARTOGRAPHIE DES ÉTABLISSEMENTS HUMAINS ET DES VARIABLES DÉMOGRAPHIQUES À PARTIR DE L'IMAGERIE SATELLITAIRE À HAUTE RÉOLUTION DANS LES PROVINCES DE BANDUNDU, KONGO CENTRAL ET KINSHASA, RDC

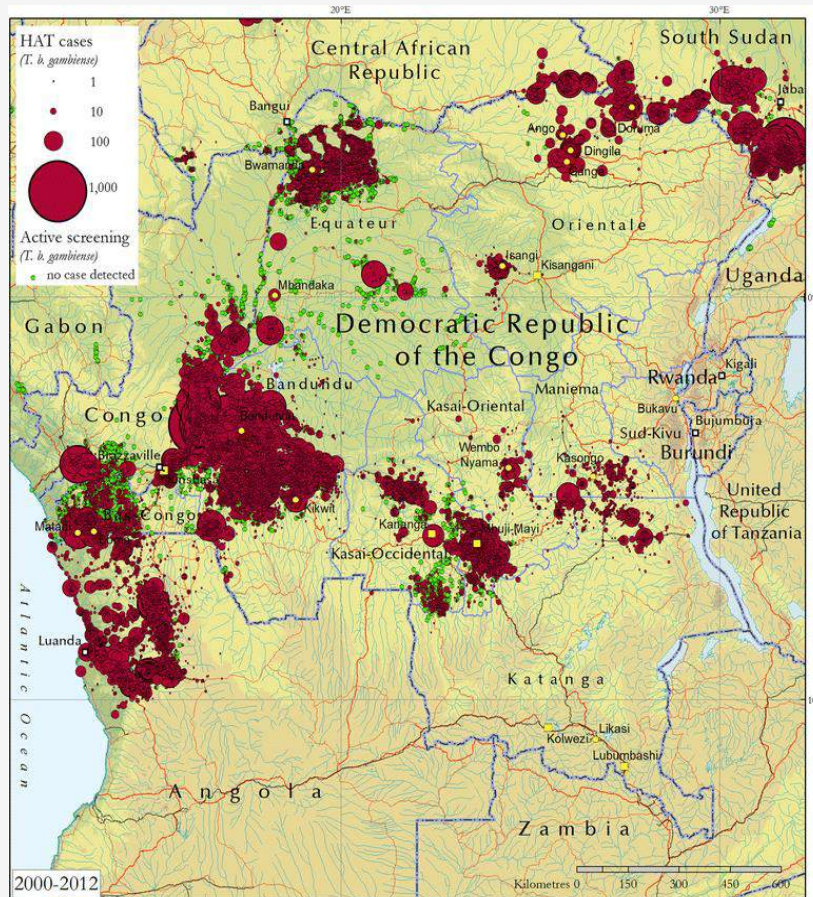
2015 – 2019

Funding: Bill and Melinda Gates Foundation and UNFPA



CONTEXTE

- Plus de 80% de cas THA sur le continent africain ont été signalés en RDC (RDC); Près de la moitié des cas de THA en RDC se retrouvent dans la ancienne province de Bandundu.



La ville de Kinshasa est la province la plus peuplée de la RDC, avec les régions urbaines et rurales qui contiennent des écosystèmes favorables à la transmission du THA

Avoir un dénominateur précis est un élément essentiel pour évaluer l'impact de la lutte anti vectorielle

Le dernier recensement effectué en RDC remonte à plus de 30 ans en 1984, et à ce jour, toutes les estimations démographiques proviennent en grande partie d'extrapolations (croissance de 3% par an) sur la base des données du recensement de 1984.

Cette méthodologie brute ne tient pas compte des différences de caractéristiques démographiques, de densité de population et des taux de croissance démographique entre les types d'établissement humains

OBJECTIFS DE L'ETUDE

QUESTION DE RECHERCHE:

Quelles sont les différences démographiques entre les établissements humains urbains et ruraux dans les provinces de Bandundu et Kinshasa? Comment est-ce que ces différences des caractéristiques démographiques influencent la surveillance de la THA et des autres maladies?

Dans le but d'arriver à l'élimination de la THA, cette étude vise les objectifs suivants:

OBJECTIF PRINCIPAL :

1. Collecter les données démographiques et mener une enquête dans les ménages urbains et ruraux dans les provinces de Kinshasa et Bandundu en vue de contrôler et éliminer ces maladies endémiques émergentes et ré émergentes.

OBJECTIFS SECONDAIRES :

1. Améliorer la cartographie des zones de santé et de leurs villages en validant / identifiant des établissements identifiés et non identifiés à travers la vérification sur terrain des images satellitaires.
2. Collecter les données de base des formations sanitaires.
3. Analyser ces données pour permettre leur utilisation dans l'amélioration de la surveillance de la THA et les soins de santé liés à la THA dans les provinces de KINSHASA et BANDUNDU, et en plus des autres programmes (comme le PEV) qui ont besoin de données démographiques à haute résolution.
4. Proposer comment utiliser correctement les données obtenues par cette étude pour arriver à lutter efficacement contre la THA et d'autres maladies en RDC.

DESCRIPTION DU SITE



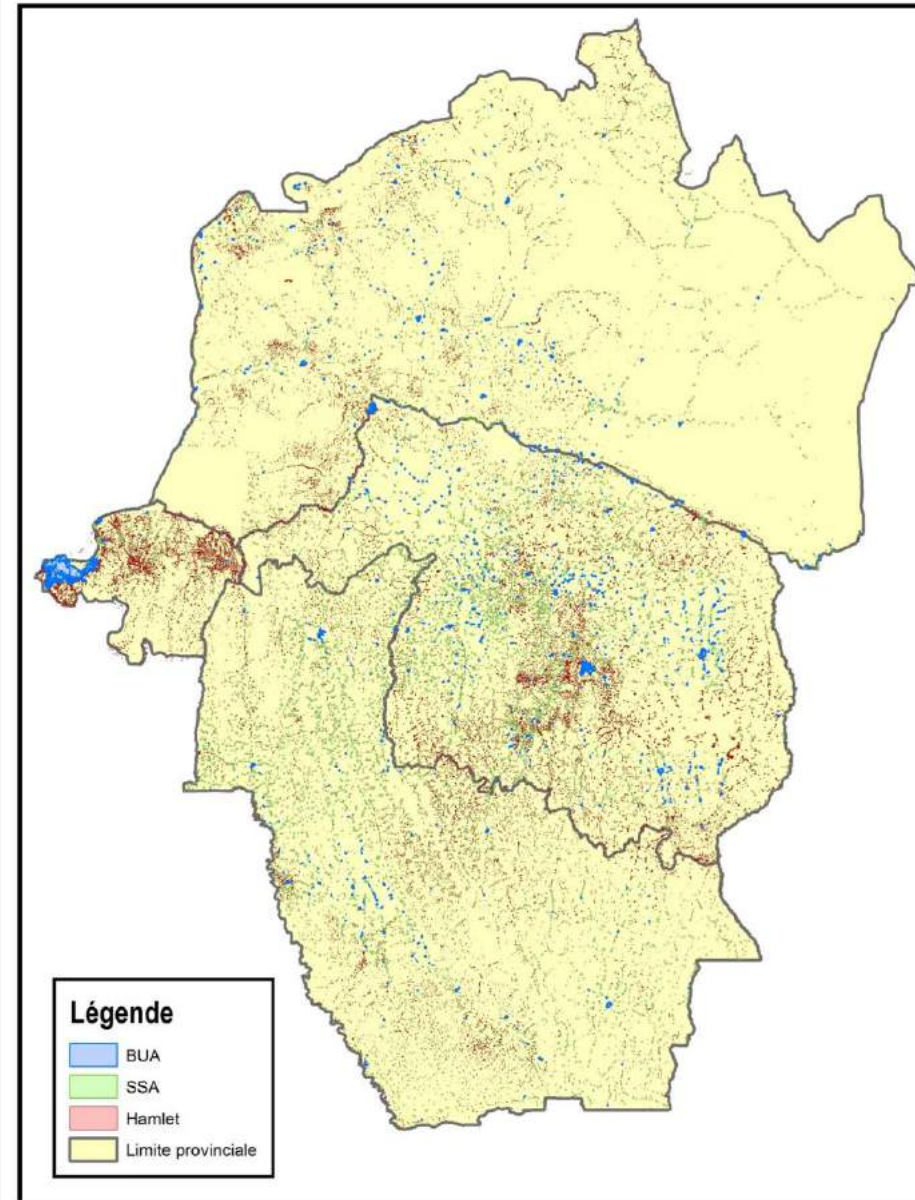
BUAs
(Built-Up
Areas)



SSAs
(Small
Settlement
Areas)



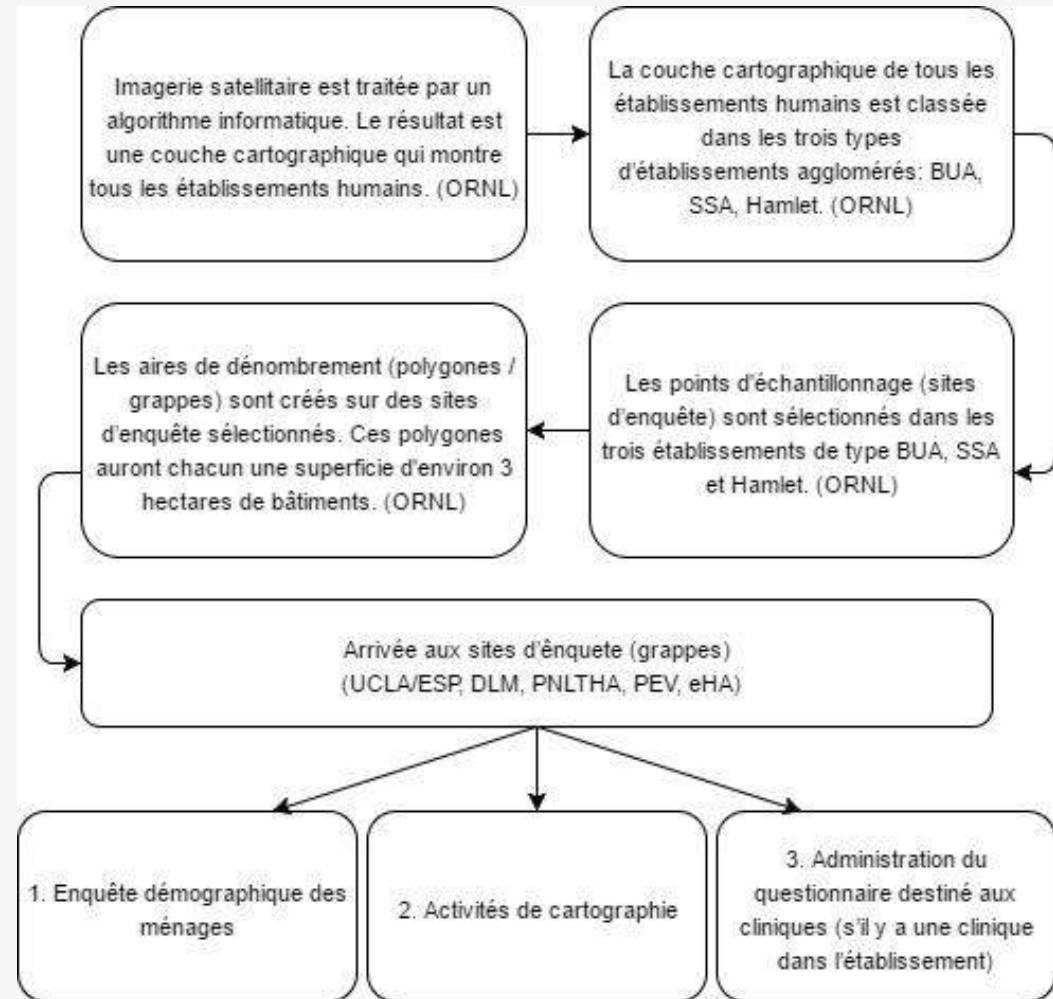
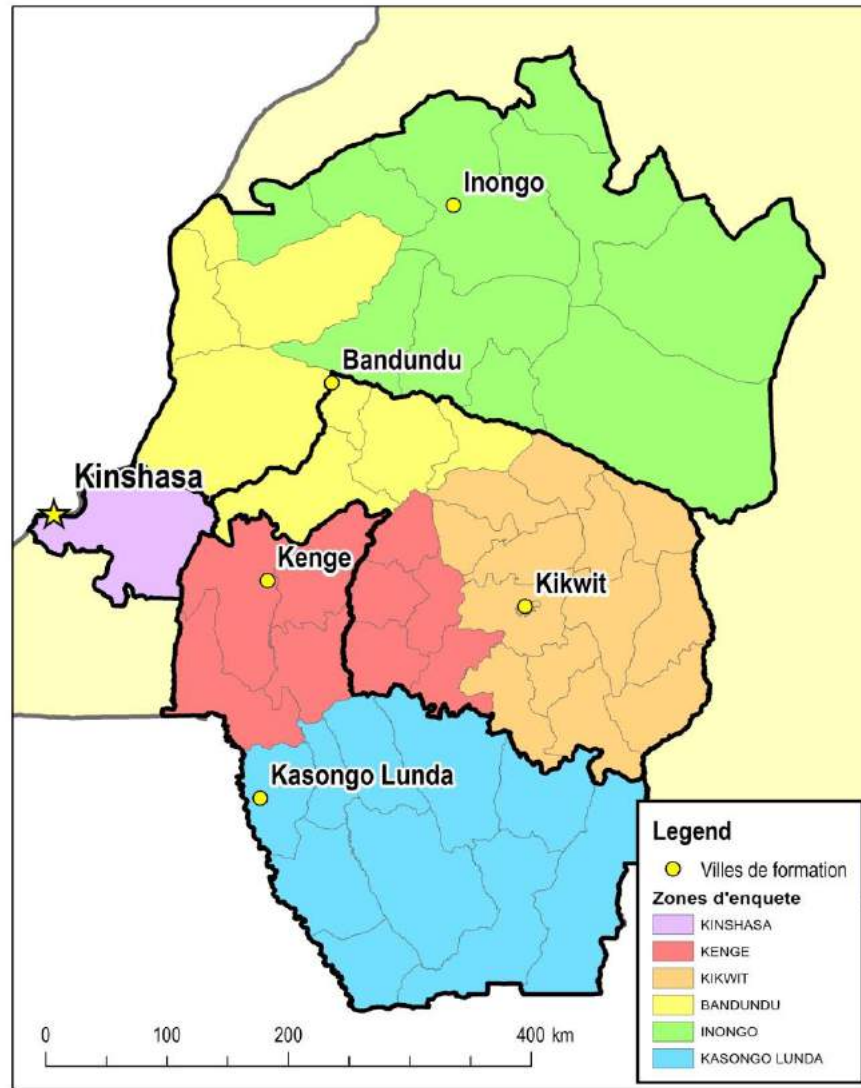
Hamlets



TAILLE D'ECHANTILLON

	BUA	SSA	Hamlet	Total
Kinshasa 1	85	5	8	98
Kwango	15	77	26	118
Kwilu	56	97	40	193
Mai-Ndombe	24	32	14	70
Kinshasa 2				188
Kongo Central				237
Total				904

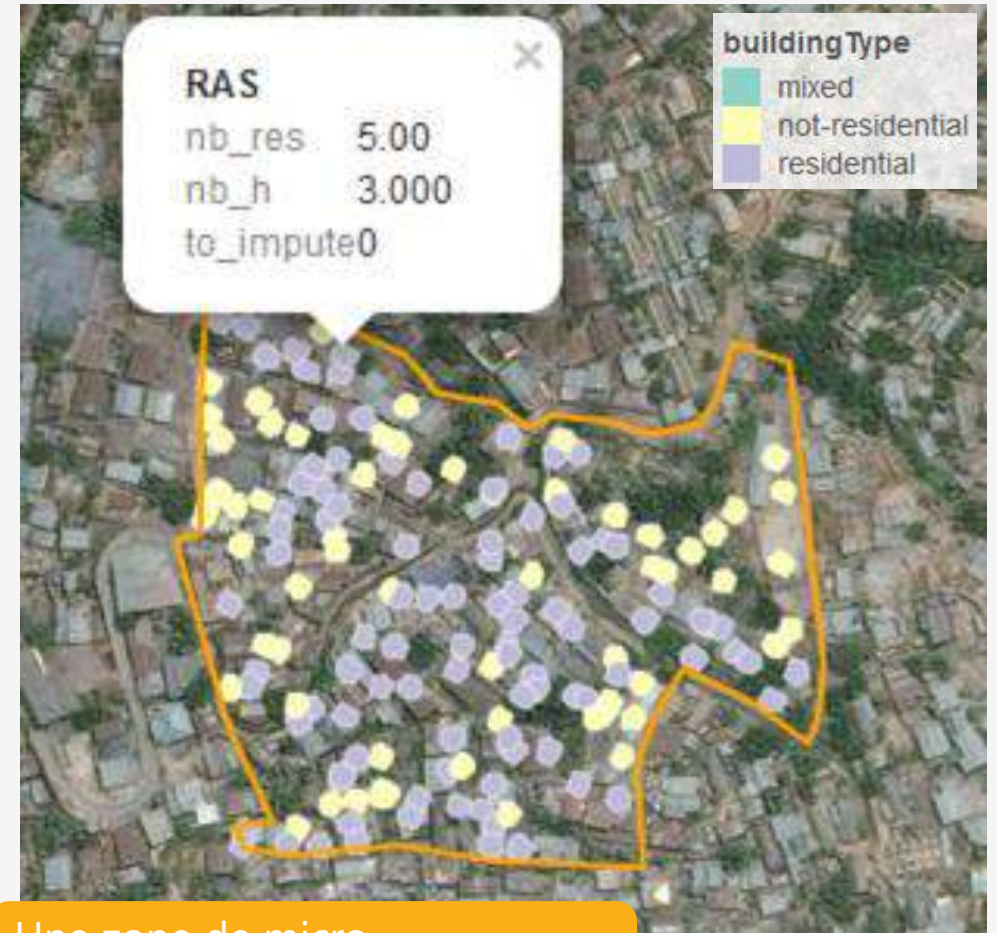
RECRUTEMENT



Enquête de micro-recensement

- **Dénombrement de l'ensemble de la population** d'une zone géographiquement bien définie
- **Trois niveaux d'enquête:**
 - Nombre de bâtiments résidentiels
 - Nombre d'unités d'habitation
 - Nombre de résidents permanents
- Chaque zone de micro-recensement couvre environ **trois hectares de bâti**

Données de terrain



Une zone de micro-recensement à Kinshasa



Les estimations de population

Les estimations agrégées au niveau provincial

- Kinshasa
- Kwilu
- Kwango
- Mai-Ndombe
- Kongo-Central



Nmean	Estimation de la population moyenne agrégée au niveau provincial
Nlow	Seuil inférieur de l'intervalle de confiance de l'estimation agrégée au niveau provincial
Nup	Seuil supérieur de l'intervalle de confiance de l'estimation agrégée au niveau provincial
Nncrnt	Mesure de l'incertitude: ((Nup - Nlow) / Nmean)

Les estimations modélisées de population v0.1

3. SCHISTOSOMIASIS AND STI CO-INFECTION IN PREGNANT WOMEN IN THE DEMOCRATIC REPUBLIC OF CONGO

2015 - 2017

Funding: UCLA CFAR Grant from the AIDS Institute



Schistosomiasis and STI co-infection in pregnant women

DRC hosts a large burden of schistosomiasis infection, prevalence of HIV remains low in the general population (1.3%)

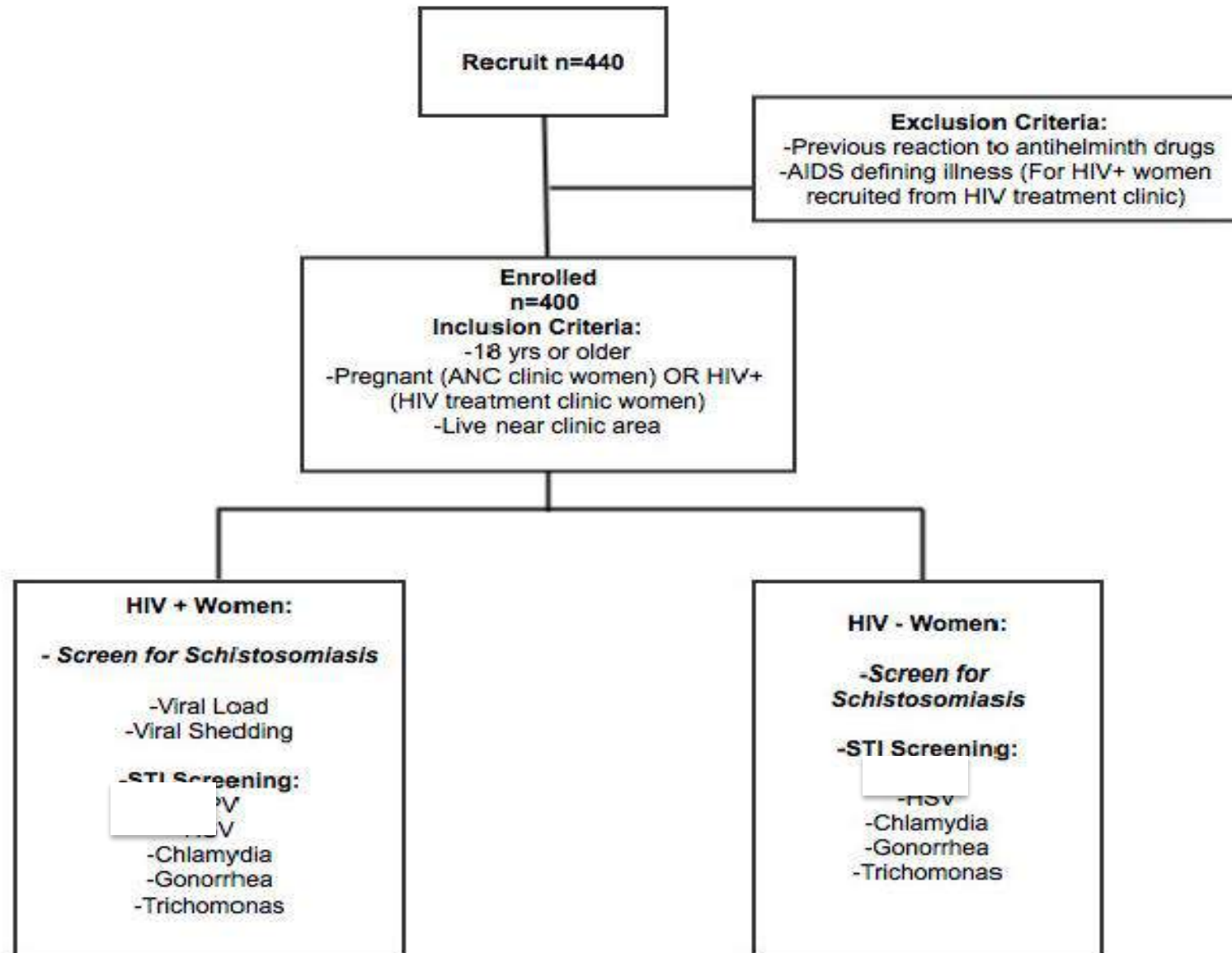
Objectives:

To assess the burden of schistosomal infections, in particular, *S. haematium* in women seeking care at established antenatal clinics in the Democratic Republic of the Congo (DRC) and to quantify the increased risk of HIV infection in women with schistosomiasis.

To identify correlates of STI and schistosomal co-infection in endemic regions of the DRC

To estimate the prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* in pregnant women attending selected antenatal clinics in DRC. Self-collected vaginal swabs will be tested for *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, and *T. vaginalis* using Xpert CT/NG assay and TV assay (Cepheid, Sunnyvale, CA) by study personnel.

RECRUITMENT



Analyses de laboratoire et stockage

HIV

Touts les femmes enceinte sont testés pour HIV et syphilis by the National HIV Prorgram

Samples will rest with National Program, we will only ask for access to final results

Schistosomiase

La urine seront testés au laboratoire locale avec microscopie photonique

Le reste de l'urine sera séché sur du papier filtre et envoyée à Kinshasa pour tests ultérieurs

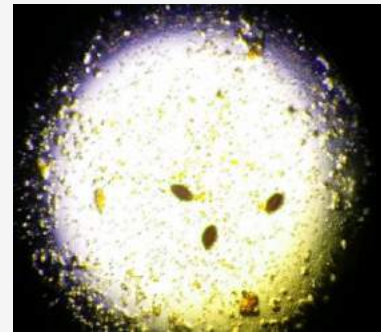
STIs

Les écouvillons seront testés en Kinshasa avec le GeneExpert

Samples will not be stored after testing

Publications from this work

1. Gisele Mvumbi, FELTP Thesis, 2017
2. Adva Gadoth, PhD Thesis, 2019
3. Shannon, C.L., Bristow, C.C., Hoff, N.A., Wynn, A., Nguyen, M., Medina-Marino, A., Cabeza, J., Rimoin, A.W. and Klausner, J.D., 2018. Acceptability and Feasibility of Rapid Chlamydial, Gonococcal, and Trichomonal Screening and Treatment in Pregnant Women in Six Low-to-Middle Income Countries. Sexually transmitted diseases.
4. Gadoth, A., Mvumbi, G., Hoff, N.A., Musene, K., Mukadi, P., Ashbaugh, H.R., Doshi, R.H., Javanbakht, M., Gorbach, P., Okitolonda-Wemakoy, E. and Klausner, J.D., 2019. Urogenital Schistosomiasis and Sexually Transmitted Coinfections among Pregnant Women in a Schistosome-Endemic Region of the Democratic Republic of Congo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, p.tpmd190024.



COLLABORATIVE EBOLAVIRUS RESEARCH IN THE DEMOCRATIC REPUBLIC OF THE CONGO WITH SURVIVORS, HEALTH CARE WORKERS, VACCINATED POPULATIONS, AND OTHER AT RISK PERSONS

2015 - CURRENT

Funding: Atreca Inc (BMGF), Stanford/FDA, BMGF, Duke



Collaborative Ebolavirus Research in DRC

- Immune profiles and antibody discovery in Ebolavirus disease (EVD) survivors
- Ebolavirus serosurveillance in health care workers
- Ebolavirus vaccine immunogenicity
- Long term sequelae in EVD survivors



Immune Profiles and Antibody Discovery in EVD Survivors

Yambuku 1976



Kikwit 1995

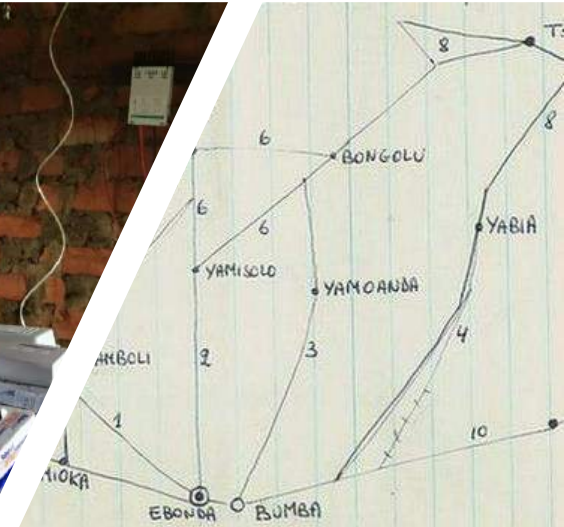


Boende 2014



EVD Survivor Studies: Specific Aims

- Assess immune profiles of survivors from outbreaks from 1976 to present in DRC
- Identify long term health outcomes of EVD survivors in DRC
- Compare EVD survivor immune profiles with seropositive and seronegative close contacts



raison m'mon 20.10.16. avec madame Bumba.
no Masamba 2.11.16.

1. problèmes quarantaine

1.1. * camp militaire : par des nouvelles depuis 3 j.
responsables nommés : 2 soeurs de l'hôpital.
(payement, quarantaine)

1.2. * bicus économique pourant eho de dire
personnes déplacées peuvent rentrer, b

1.3. * ravitaillement de la zone endémique

- camions → Yambulu avec rev
payer, avec responsabilité
- exportation de riz récolté
→ d'après salaire pr
→ attendre jusqu'à

1.4. 4x villages avaient été a
par la Masamba
+ d'après un rayon de 1000
liste → à Masamba
* approvisionnement pr
à d'après Bumba

ALERE, 3ans, 0°
DA, 43, 0°, Bumba
entend 100), entendant 6.11.16

43 ans, 0°, infirmier camp quarantaine
Bumba.



EVD Survivor Studies: Laboratory Methods

Sample Collection:

- Serum, Plasma, Buffy Coat, PBMCs

Serology:

- ADI ELISA: Human Anti-Zaire Ebola Virus GP and NP antibodies (INRB-UCLA Lab)
- Luciferase immunoprecipitation system (LIPS): viral protein 40 (VP40) (Simmons/ UCSF Lab)
- FANG assay (Hensley/ IRF Lab)
- Pan-Filovirus assays (Crowe/ Vanderbilt; Ollmann-Saphire/ La Jolla Institute for Immunology)
- Neutralization assays:
 - Pseudo type micro-neutralization assay (Simmons/USCF Lab)
 - Plaque reduction neutralization test (PRNT) using live Ebola virus (Hensley/IRF lab)

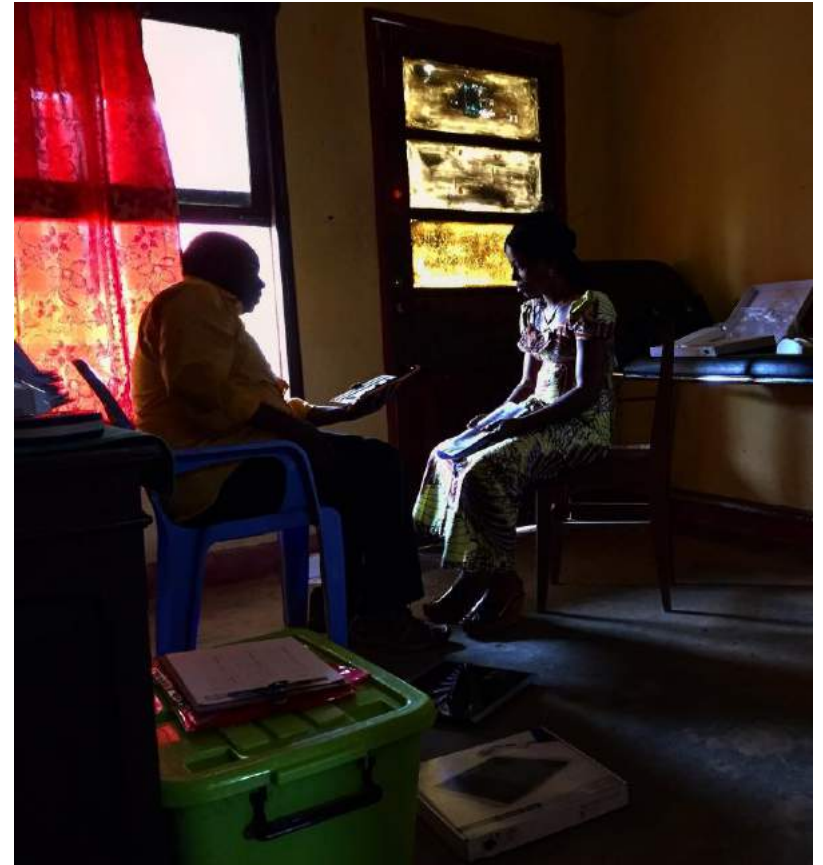


EVD Survivor ZEBOV Antibody Profiles:

Yambuku (1976)
Boende (2014)

Survivor ID	ADI GP	FANG GP	NP	VP40	Pseudo Neutralization	PRNT
YAMBUKU -1	+	+	+	-	-	-
YAMBUKU -2	+	-	-	-	-	-
YAMBUKU -3	+	-	-	-	-	-
YAMBUKU -4	+	-	-	-	-	-
YAMBUKU -5	-	+	+	-	+	+
YAMBUKU -6	+	-	+	-	-	-
YAMBUKU -7	-	-	+	-	-	-
YAMBUKU -8	+	-	+	-	-	-
YAMBUKU -9	+	+	+	+	++	+
YAMBUKU -10	+	+	+	-	+	+
YAMBUKU -11	+	+	+	-	++	+
YAMBUKU -12	+	-	+	-	-	-
YAMBUKU -13	-	+	+	+	-	-
YAMBUKU -14	+	-	+	-	-	-
BOENDE -15	+	+	+	-	-	+
BOENDE -16	+	+	-	-	-	-
BOENDE -17	+	+	+	-	-	+
BOENDE -18	+	-	-	-	-	-
BOENDE -19	-	+	-	-	+	-
BOENDE -20	+	-	-	-	-	+
BOENDE -21	+	-	-	-	-	-
BOENDE -22	+	+	+	-	-	-
BOENDE -23	+	+	+	+	++	-
BOENDE -24	+	+	+	+	-	-
BOENDE -25	+	+	+	-	-	-
BOENDE -26	+	-	-	-	-	-
BOENDE -27	+	+	-	-	-	+

Ebolavirus serosurveillance in health care workers (HCW) studies



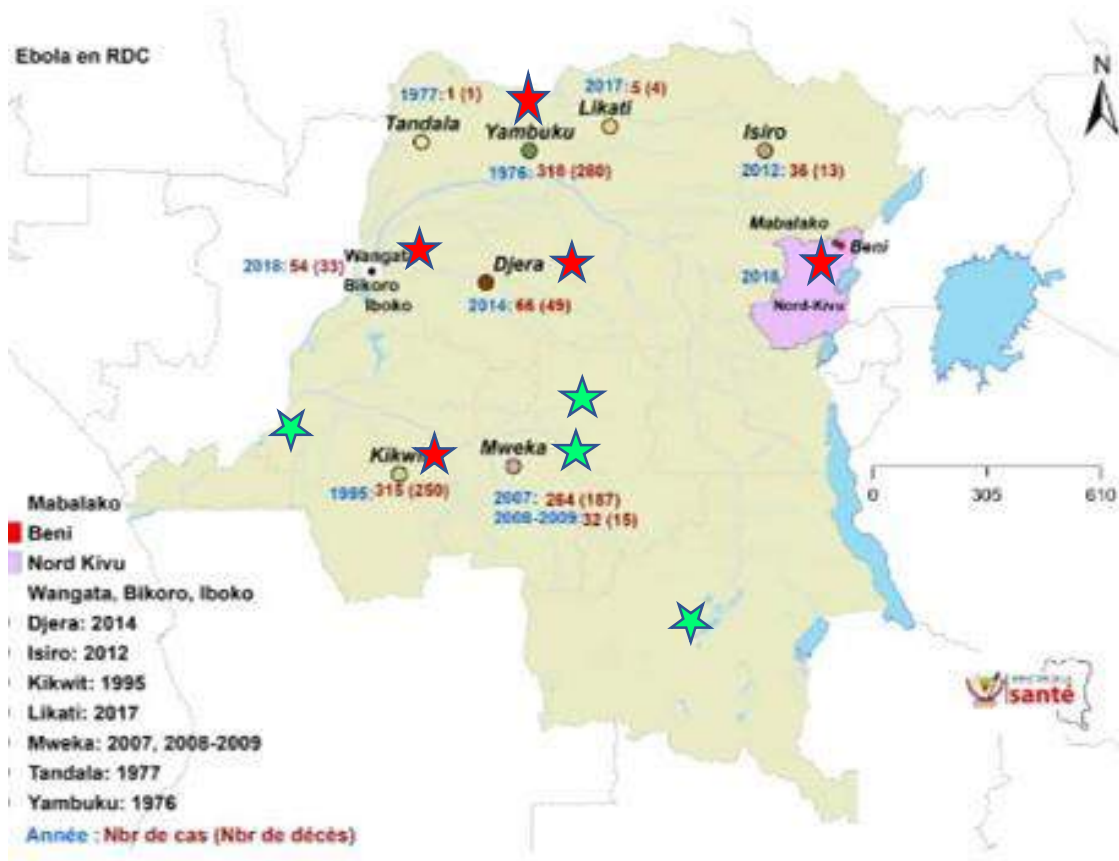
Health Care Workers are on the front lines and
at greatest risk for infection

Ebolavirus Serosurveillance Studies

Specific Aims:

- Establish cohorts of health care workers (HCWs) throughout DRC to monitor at regular time points for serologic evidence of exposure to Ebolavirus and/or other VHF
- Assess seroprevalence of antibodies against multiple EBOV and pan-filovirus viral proteins in HCWs
- Characterize immune responses in individuals who have evidence of exposure EBOV and/or other VHFs
- Identify risk factors and health outcomes of EBOV-seropositive individuals who may have had asymptomatic / unrecognized EVD





ESTABLISHED HCW COHORTS IN DRC

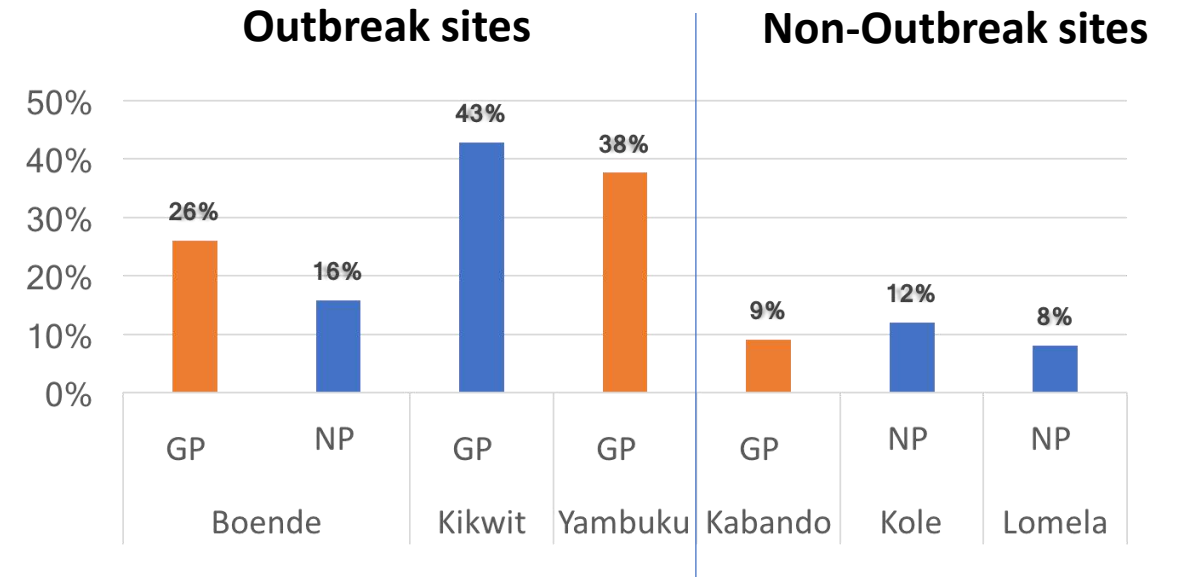
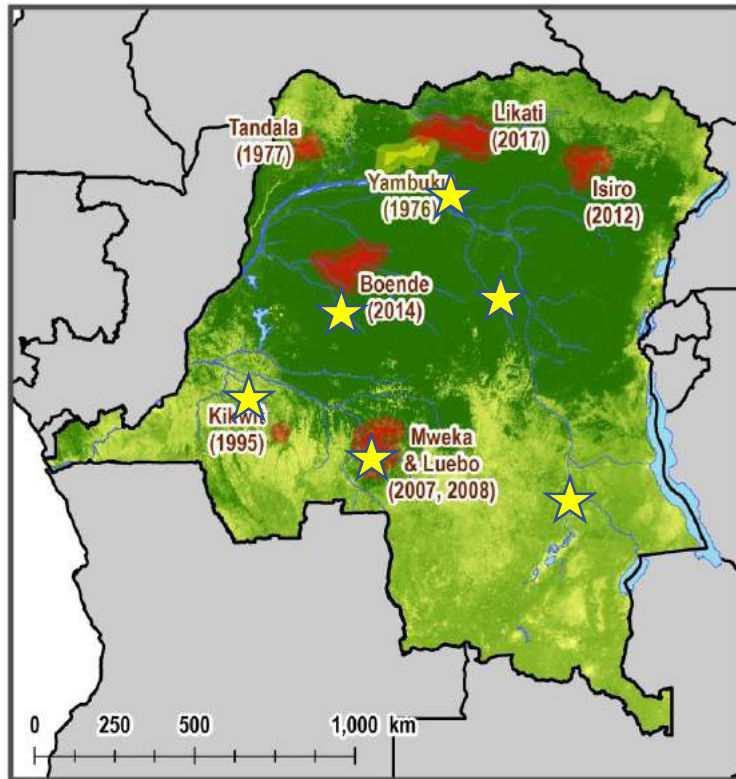
OUTBREAK SITES

- Yambuku , Mongala Province (1976)
- Kikwit , Kwilu Province (1995)
- Boende , Tshuapa Province (2014)
- Mbandaka, Equateur Province (2018)
- Beni, North Kivu Province (2019)

NON-OUTBREAK SITES

- Kinshasa, Kinshasa Province
- Kabando Dianda, Haut Lomami Province
- Kole, Sankuru Province
- Lomela, Sankuru Province

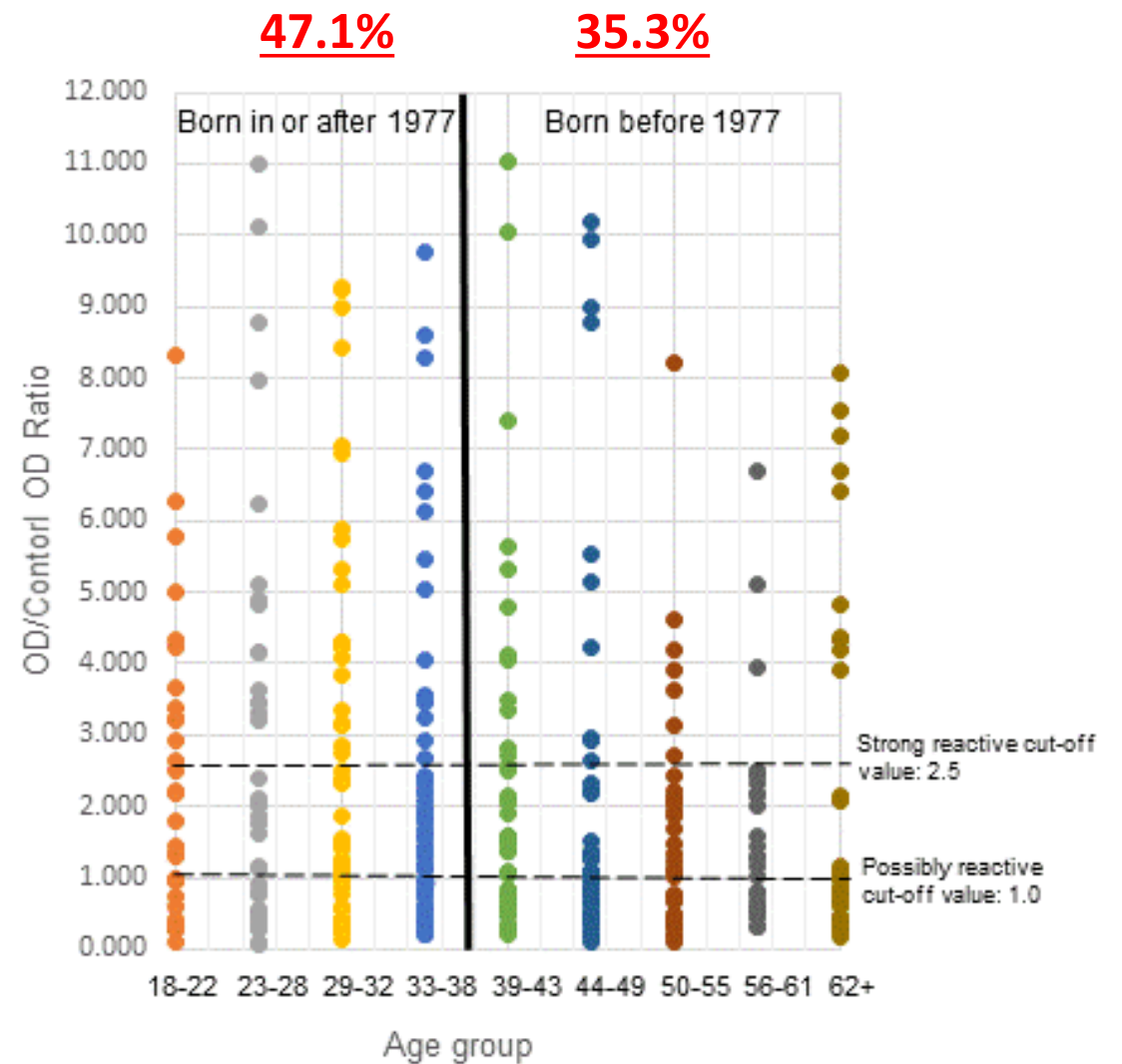
Ebolavirus Serosurveillance in Health Care Workers



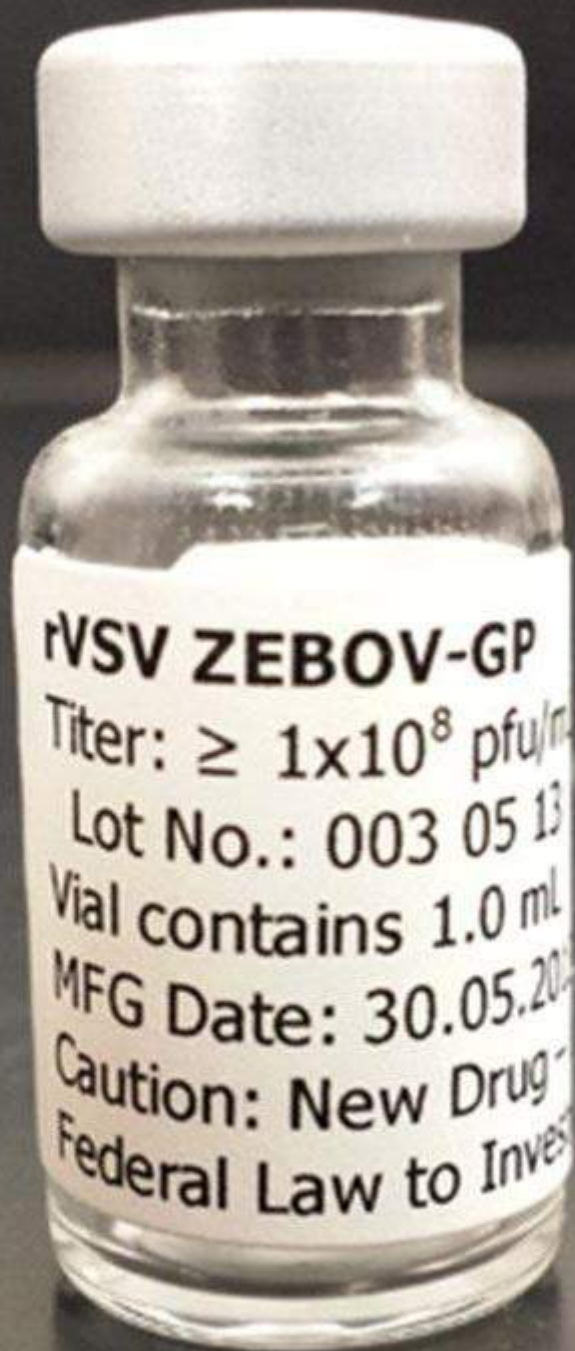
Ebolavirus seroprevalence in HCWs

Health care workers born before vs. after 1977

Yambuku Health Zone
Equateur Province, DRC



Ebolavirus vaccine immunogenicity studies



rVSV ZEBOV-GP Vaccine

Immunogenicity: Study Aims

PRIMARY AIMS:

- Characterize humoral immune responses of rVSV ZEBOV-GP recipients at several time points pre-and post-vaccination as compared to unvaccinated controls
- Assess durability of immune response to ZEBOV GP in vaccinated individuals in outbreak areas
- Investigate potential immunologic markers of vaccine efficacy in individuals receiving rVSV ZEBOV-GP vaccine in DRC

SECONDARY AIMS:

- Assess seroprevalence of multiple EBOV and pan-filovirus viral proteins in rVSV ZEBOV-GP vaccine recipients pre- and post-vaccination as compared to unvaccinated controls
- Compare immune responses in individuals who have serologic evidence of exposure to EBOV prior to vaccination vs. those who do not at various time points pre and post vaccination.
- Identify potential correlates of protection in individuals receiving rVSV ZEBOV-GP vaccine
- Identify novel neutralizing and non-neutralizing antibodies that may lead to next generation vaccines and immune-based therapies
- Compare immune profiles of EVD survivors, asymptomatically infected and vaccinated individuals

rVSV ZEBOV-GP Vaccine Immunogenicity: Study Methods

Observational cohort

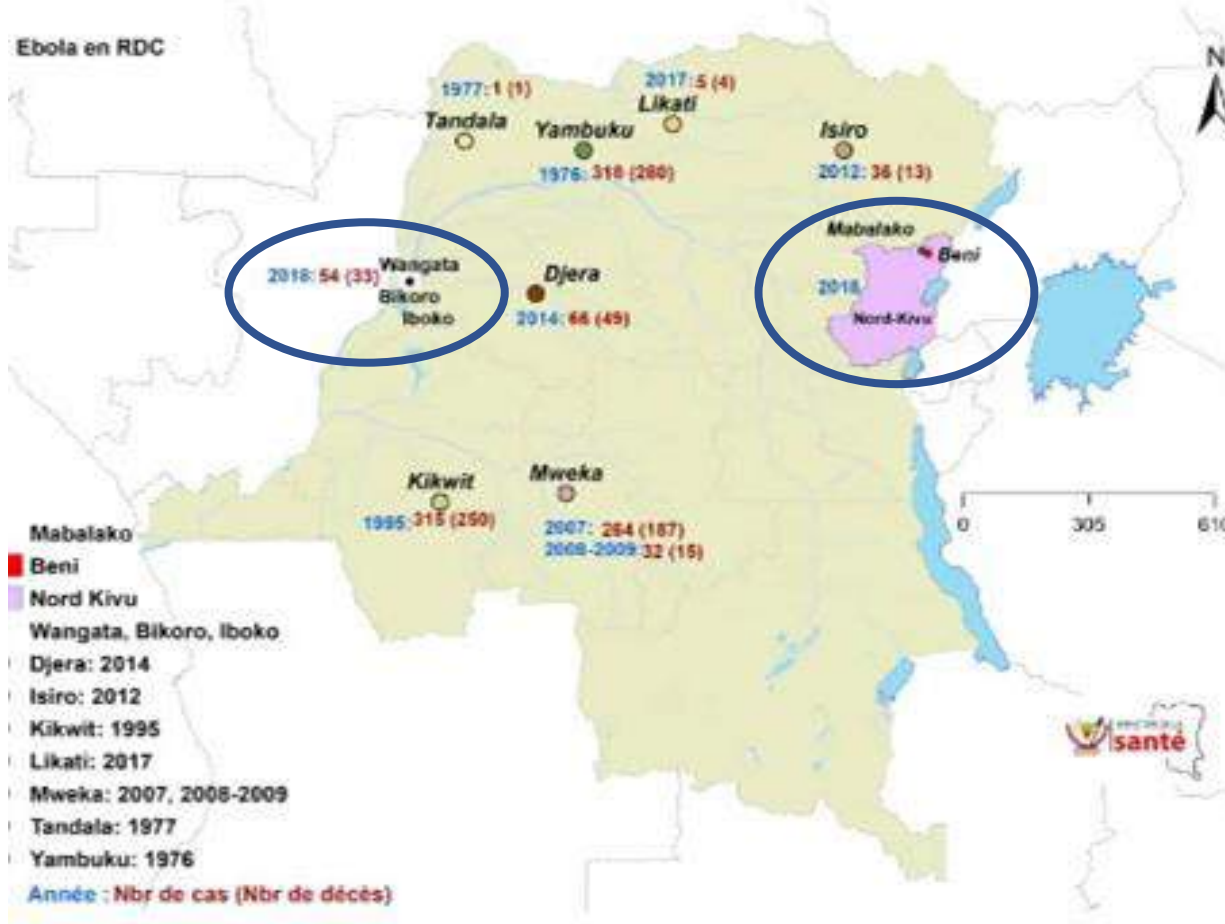
Targeted groups

- Merck rVSV ZEBOV-GP vaccine recipients
- Unvaccinated controls:
 - Health Care Workers
 - Close Contacts
 - General Population

Data Collection Schedule

- Day 0, Day 21, 6 months, 12 months





Equateur (n=2009)

- Wangata Health Zone
- Bolenge Health Zone

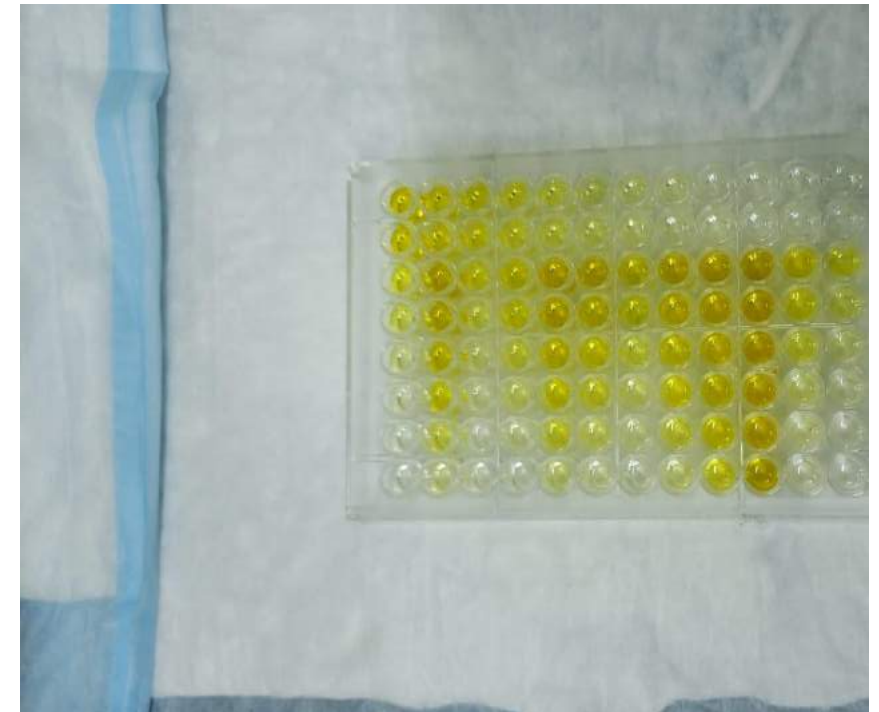
North Kivu (n=615)

- Mabalako Health Zone
- Beni Health Zone
- Oicha Health Zone

Current Study Sites: Equateur
and North Kivu Provinces

rVSV ZEBOV-GP Vaccine Immunogenicity: Laboratory Methods

- Field processing of samples on site in Equateur and N. Kivu Provinces → heat inactivation → storage at -20 C
- Serology performed at INRB-UCLA laboratory
 - FANG Assay: Hensley Laboratory, NIAID Integrated Research Facility (IRF)
 - Pan-Filovirus Assays: EO Sapphire Laboratory, La Jolla Institute for Immunology



rVSV ZEBOV-GP Vaccine Immunogenicity: Patient enrollment and follow-up to date

- **Equateur Province:**

- Visit 1, n= 494 (Day 0-21)
- Visit 2, n= 464 (Day 21-28)
- Visit 3, n= 445 (6 mo.)
- Unvaccinated Controls, n = 1515 (v1, v3)

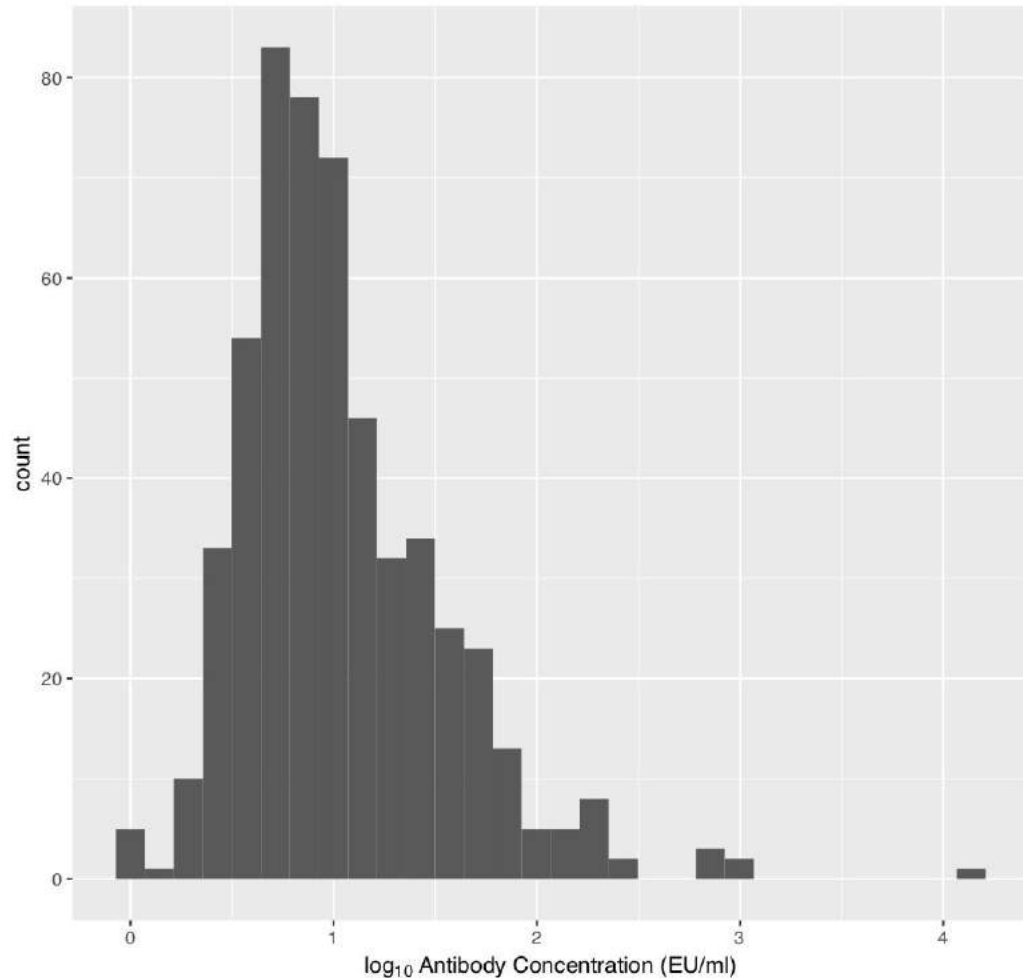
- **North Kivu Province:**

- Visit 1, n= 615 (Day 0)
- Visit 2, n= 554 (Day 21)
- Visit 3, n = 534 (6 mo.)

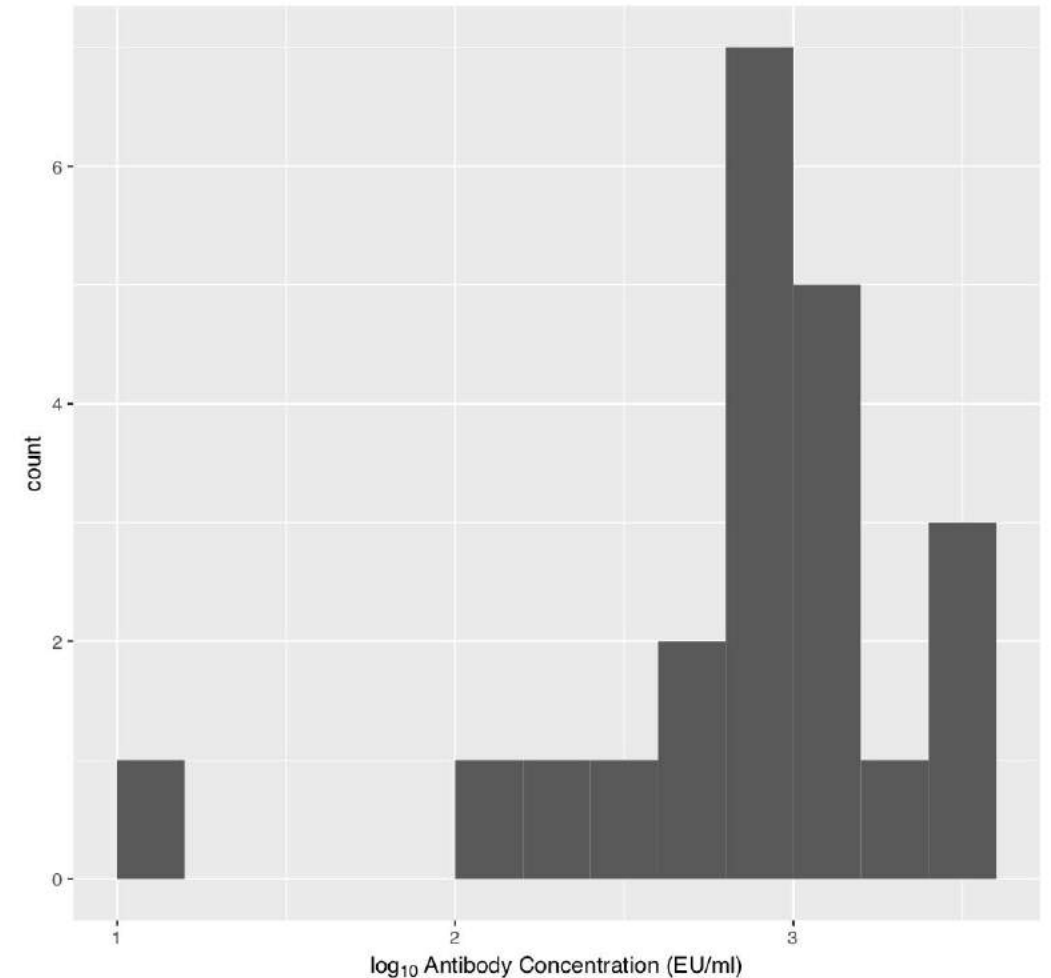


Preliminary FANG results from Beni, North Kivu, DRC: Pre- Post Vaccination

Visit 1: Pre-vaccination



Visit 2: 21 days Post-vaccination



Publications from this work

1. Worden, L., Wannier, R., Hoff, N. A., Musene, K., Selo, B., Mossoko, M., ... & Rimoin, A. W. (2018). Real-time projections of epidemic transmission and estimation of vaccination impact during an Ebola virus disease outbreak in the Eastern region of the Democratic Republic of Congo. arXiv preprint arXiv:1811.01175.
2. Hoff, N.A., Mukadi, P., Doshi, R.H., Bramble, M.S., Lu, K., Gadoth, A., Sinai, C., Spencer, D., Nicholson, B.P., Williams, R. and Mossoko, M., 2018. Serologic Markers for Ebolavirus Among Healthcare Workers in the Democratic Republic of the Congo. *The Journal of infectious diseases*, 40, pp.1-9.
3. Bramble, M.S., Hoff, N., Gilchuk, P., Mukadi, P., Lu, K., Doshi, R.H., Steffen, I., Nicholson, B.P., Lipson, A., Vashist, N. and Sinai, C., 2018. Pan-Filovirus Serum Neutralizing Antibodies in a Subset of Congolese Ebolavirus Infection Survivors. *The Journal of infectious diseases*, 40, pp.1-8.
4. Rimoin, A.W., Lu, K., Bramble, M.S., Steffen, I., Doshi, R.H., Hoff, N.A., Mukadi, P., Nicholson, B.P., Alfonso, V.H., Olinger, G. and Sinai, C., 2017. Ebola Virus Neutralizing Antibodies Detectable in Survivors of the Yambuku, Zaire Outbreak 40 Years after Infection. *The Journal of infectious diseases*, 217(2), pp.223-231.
5. Gilchuk, P., Kuzmina, N., Ilinykh, P.A., Huang, K., Gunn, B.M., Bryan, A., Davidson, E., Doranz, B.J., Turner, H.L., Fusco, M.L., Bramble, M.S., Hoff, N.A., and Crowe, J.E. 2018. Multifunctional pan-ebolavirus antibody recognizes a site of broad vulnerability on the ebolavirus glycoprotein. *Immunity*. 49(2), pp.363-374.
6. Kelly, J.D., Hoff, N.A., Spencer, D.A., Musene, K., Bramble, M.S., McIlwain, D., Okitundu, D., Porco, T.C., Rutherford, G.W., Glymour, M.M. and Bjornson, Z., 2018. Neurological, cognitive, and psychological findings among survivors of Ebola virus disease from the 1995 Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of Congo: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*.
7. Ashbaugh, H.R., Kuang, B., Gadoth, A., Alfonso, V.H., Mukadi, P., Doshi, R.H., Hoff, N.A., Sinai, C., Mossoko, M., Kebela, B.I. and Muyembe, J.J., 2017. Detecting Ebola with limited laboratory access in the Democratic Republic of Congo: evaluation of a clinical passive surveillance reporting system. *Tropical Medicine & International Health*, 22(9), pp.1141-1153.

COLLABORATORS

UCLA

Anne W. Rimoin
Nicole A. Hoff
Adva Gadoth
Megan Halbrook
Amelia Goldsmith
Thomas B Smith
Otto Yang

Institute National de Recherche Biomedical (INRB)

Jean-Jacques Muyembe-Tamfum
Steve Ahuka
Placide Mbala
Patrick Mukadi
Kamy Musene
Daniel Okitundu
Merly Tambo
Nathalie Kavira
Rachel Mutombe
Eddy Lusamako

NIH/NIAID R3T/IRF teams

Cliff Lane
Lisa Hensley
Bonnie Dighero-Kemp
Jon Marchand
Elizabeth Elliot
Gregory Kocher
Richard Bennett
Ian Crozier

USAMRIID

Gustavo Palacios
Michael Wiley
Catherine Pratt

Atreca Inc

Tito Serafini
Guy Cavet

DRC Kikwit Survivors Assoc.
DRC Ministry of Health
DRC EPI Program
Emile Okitolonda (KSPH)
Benoit Kebela (MOH DLM)
Matthias Massoko (MOH DLM)

La Jolla Institute for Immunology

Erica Ollmann Saphire
Liam King
Sean Hui

Duke University

Bradly Nicholson
Chris Woods

Vanderbilt University

James Crowe
Pavlo Gilchuk

Stanford University

Garry Nolan
David McIlwain
Zach Bjornson

UCSF/Blood Systems Institute

J. Daniel Kelly
Maria Glymour
George Rutherford
Travis Porco
Graham Simmons
Charles Chiu