

Cours #6 :

Nouveaux paradigmes de prise en charge des
émergences épidémiques

Séminaire #6 (en Anglais)

Réseaux sociaux, « big data », « machine learning »
et Google : quand l'épidémiologie devient numérique
Marcel Salathé (Ecole Polytechnique fédérale de
Lausanne et Université de Genève)

Nouveaux paradigmes de prise en charge des émergences épidémiques

Prof. Philippe Sansonetti

Leçon # 6

Collège de France
1^{er} février 2017



Une quatrième rupture épidémiologique dans le domaine des maladies infectieuses ?

1^{ère} rupture = Néolithique (75 000 ans avant JC): début d'organisation socioéconomique des populations de cueilleurs-pêcheurs-chasseurs. Début de sédentarité, domestication animale/élevage, agriculture. Généralisation de peuplements humains permanents de taille croissante (coqueluche, tuberculose, rougeole)

2^{ème} rupture = 1^{er} siècle après JC: urbanisation et échanges commerciaux à l'échelle du continent eurasiatique (rencontre Empire romain et Empire chinois). "Unification microbienne de l'Eurasie" (peste, variole, tuberculose, lèpre)

3^{ème} rupture = XV^{ème} siècle: conquêtes maritimes. "Unification microbienne" Nouveau Monde-Ancien Monde (variole, rougeole, typhus, syphilis, choléra, grippe), "commerce triangulaire" et introduction du paludisme aux Amériques

4^{ème} rupture = Anthropocène: multiplication des émergences et globalisation (VIH, SRAS/MERS, fièvres hémorragiques, antibiorésistance, etc...)

D'après McMichael AJ. 2001. Human frontiers, environments and diseases: past patterns, Uncertain futures. Cambridge University Press

Roger F. 2016. Emergence de maladies infectieuses (éditions Quae)

Moteurs de l'émergence, conséquences sur anticipation et contrôle

Les "tempêtes microbiennes" (François Roger) résultent de causes écologiques/ environnementales, anthropologiques, socio-économiques, contacts plus fréquents entre homme et faune sauvage, accroissement exponentiel des échanges et voyages intercontinentaux

Anticipation et contrôle des émergences infectieuses nécessite une approche globale et intégrée :

- biologique
- écologique/environnementale (régression de la biodiversité)
- anthropologique, socio-économique (insécurité alimentaire des populations pauvres crée des conditions d'émergence: intensification du "bush hunting", déforestation réduction de la biodiversité,...)
- climatique (migration des populations de vecteurs, accroissement des interfaces homme - faune domestique/sauvage)

Dynamiques humaines et sociales en regard des situations favorables à l'émergence et des mesures à prendre - éventuellement drastiques - pour les éviter ou en diminuer l'impact: perception des rapports coût-utilité par les professionnels de la santé, de l'agriculture et de l'élevage, des populations concernées et de la population en général

De la théorie à la pratique...

Les programmes d'Agences internationales

- ONU: "Objectifs de développement du millénaire" (en santé publique)
- OIE (Office International des Epizooties): programmes en santé animale = consolidation des services vétérinaires et programmes de recherche et développement en santé animale, y compris le développement de stratégies d'éradication des grandes épizooties pandémiques (peste ovine/bovine)
- Intervention croissante de fondations privées: Wellcome Trust, Fondation Bill & Melinda Gates

Résultats demeurent contrastés face à des réalités complexes et intensifiées: changements environnementaux, climatiques, intensification de l'agriculture et de l'élevage du fait du boom démographique, intensification des échanges commerciaux, usage incontrôlé des antibiotiques en milieu médical, vétérinaire et en élevage

De la pratique aux réalités...

Renforcement qualitatif et quantitatif des moyens de surveillance sanitaire globale

Deux objectifs:

Meilleur suivi développement épidémies émergentes

Meilleure évaluation mesures sanitaires prises afin de contrôler épidémies

Anticipation de la survenue d'émergences spécifiques brutales (VIH, Ebola, grippe aviaire hautement pathogène comme H5N1) = exercice actuellement impossible malgré suivi des déterminants biologiques (surtout épizooties) et déterminants anthropologiques, socio-économiques et environnementaux

Les outils ne permettent pas encore d'anticiper "the black swann" et/ou "the perfect storm" (Paté-Cornell, 2012)

Le pourront-ils ?

Incertitude à propos de certaines étapes du "cahier des charges" du saut d'espèce/ émergence

Détection des évènements de "spill over" dans des "hot spots" où le passage de pathogènes épizootiques est vraisemblable et suivi

Anticiper "black swann" et "perfect storm": organisation

Identifier des "hot spots" concentrant les conditions de survenue d'un saut d'espèce/émergence

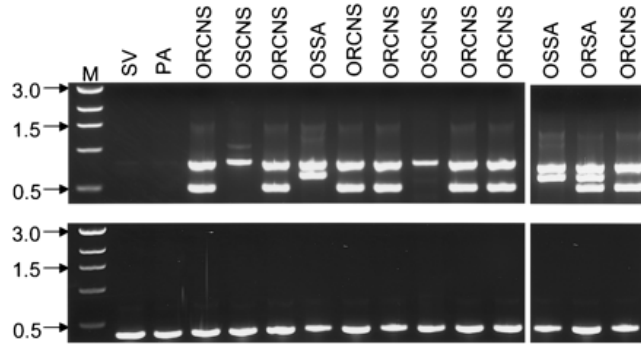
Identifier la présence de pathogènes potentiels dans réservoirs animaux et vecteurs ainsi que des passages chez l'homme

Some progress in recent years

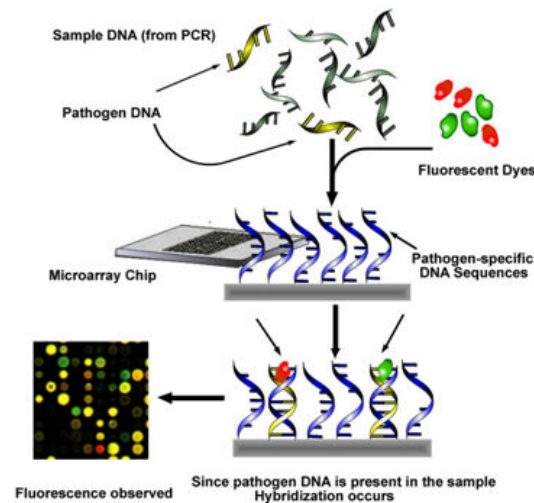


- ProMED
- GPHIN, HealthMap
- WHO GOARN, GLEWS
- WHO Revised IHR(2005)
- FAO/OIE/WHO Tripartite collaborations
- CDC: FETP, Global Disease Detection (GDD)
- DoD AFHSC/GEIS, DTRA

Anticiper "black swann" et "perfect storm": outils



PCR multiplex



Microarray
DNA
(équivalent immuno)

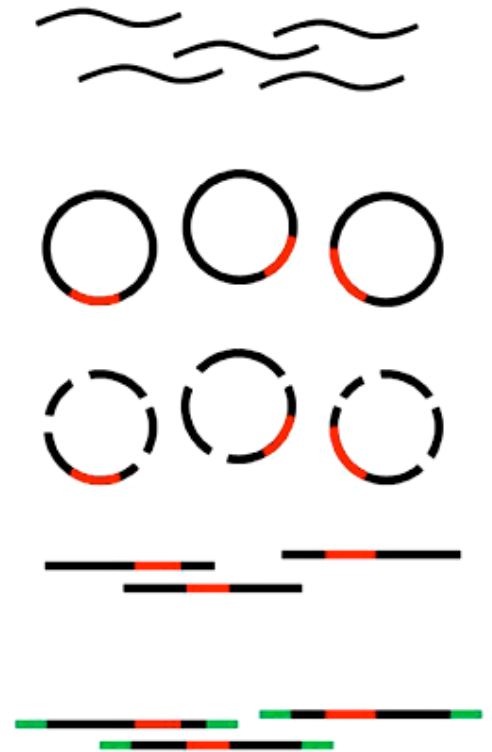
Genomic DNA of defined length
(e.g. 1.5, 3, 5, 10, 15 or 20 kb)

Ligation to linkers at both ends
and circularization via linkers

Fragmentation, e. g. by
restriction enzymes

Enrichment of fragments
containing the linker, e. g. via a
biotin label fused to the linker

Preparation of a sequencing
library by addition of adapters



Séquençage de nouvelle génération

Predict: stratégie de surveillance ciblée sur les "hot spots"

Exemple: campagnes de détection de virus par USAID: Predict 1/2

Stephen S Morse (Columbia & UC, Davis)

Rationnel:

1407 pathogènes humains

58 % zoonotiques

130/177 pathogènes émergents récents étaient zoonotiques (Woolhouse et coll. 2005. Emerg Infect Dis)

"Pre-empt or combat, at their source, the first stages of the emergence of zoonotic diseases that pose a significant threat to public health (potentially pandemic infection)

Developing global capacity to anticipate and prevent emerging zoonotic diseases from wildlife pathogens"

"Hot spots" surveillés:

Chasse

Rencontres/conflits bétail-faune sauvage

Evènements rapportés: morbidité/mortalité (homme/animaux)

Exploitation forestière/déforestation

2012-2013



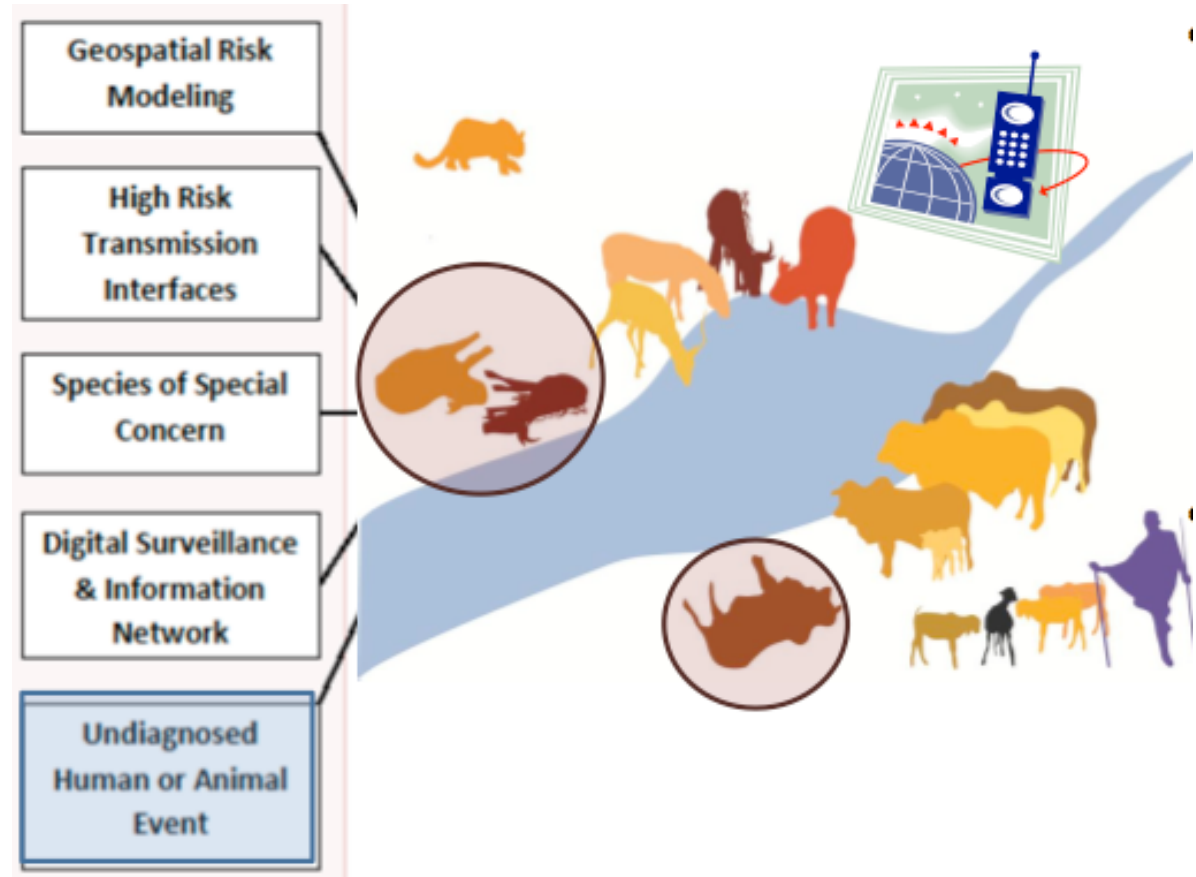
Stratégies de surveillance ciblée sur les "hot spots"

Espèces surveillées:

Primates
Chauves-souris
Rongeurs
Oiseaux/volailles
Porcs
Ongulés

Recueil d'échantillons sur le terrain

Essai isolement viral
Diagnostic moléculaire
Puces, séquençage profond
Sérologie/ techniques innovantes



Bilan PREDICT

Echantillons prélevés chez 35 000 animaux

200 nouveaux virus identifiés au sein de la faune sauvage: corona, boca, herpes, retro, adeno, rhabdo

Pathogènes humains retrouvés dans la faune sauvage et pathogènes d'origine animale retrouvés chez l'homme ("spill-over")

Rendement +++ des approches de diagnostic moléculaire au niveau des grandes familles virales

Mais pas de détection anticipée d'un événement d'émergence

Diagnostic de pathogènes en possible "attente de saut d'espèce" voire de "spill over" n'est pas suffisant

Devant masse d'information, comment extraire signaux pertinents du bruit de fond ?

Sur quel(s) pathogène(s) potentiel(s) focaliser ?

Nécessité de développer des algorithmes plus puissants d'évaluation

- Pérennité de la surveillance

- Définition de paramètres d'anticipation de l'émergence d'un pathogène "candidat au saut d'espèce"

A Novel Rhabdovirus Associated with Acute Hemorrhagic Fever in Central Africa

Gilda Grard^{1,2*}, Joseph N. Fair^{3,5}, Deanna Lee^{4,5*}, Elizabeth Slikas⁶, Imke Steffen⁶, Jean-Jacques Muyembe⁷, Taylor Sittler^{4,5}, Narayanan Veeraraghavan^{4,5}, J. Graham Ruby^{8,9}, Chunlin Wang¹⁰, Maria Makuwa⁷, Prime Mulembakani⁷, Robert B. Tesh¹¹, Jonna Mazet¹², Anne W. Rimoin¹³, Travis Taylor³, Bradley S. Schneider³, Graham Simmons⁶, Eric Delwart⁶, Nathan D. Wolfe³, Charles Y. Chiu^{4,5,14*}, Eric M. Leroy^{1,2*}

1 Viral Emergent Diseases unit, Centre International de Recherches Médicales de Franceville, Franceville, Gabon, **2** MIVEGEC, UMR (IRD 224 - CNRS 5290 - UM1 - UM2), Institut de Recherche pour le Développement, Montpellier, France, **3** Global Viral Forecasting, Incorporated, San Francisco, California, United States of America, **4** Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, California, United States of America, **5** UCSF-Abbott Viral Diagnostics and Discovery Center, San Francisco, California, United States of America, **6** Blood Systems Research Institute, San Francisco, California, United States of America, **7** Institut National de Recherche Biomédicale, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo, **8** Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland, United States of America, **9** Department of Biochemistry, University of California, San Francisco, California, United States of America, **10** Department of Biochemistry, Stanford University, Stanford, California, United States of America, **11** Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, United States of America, **12** Department of Epidemiology, University of California at Davis, Davis, California, United States of America, **13** Department of Epidemiology, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California, United States of America, **14** Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco, San Francisco, California, United States of America

2012



BACV

Identification ultraprécoce de l'émergence d'un nouveau pathogène:





3 cas de fièvres hémorragiques, 2 rapidement mortelles dans le Bas-Congo (RDC), 1 survivant, 1 forme asymptomatique (pbt plus)

Utilisation du séquençage profond

Identification d'un Rhabdovirus = Bas-Congo Hemorrhagic Fever (BACV). Contamination = fluides corporels. Réservoir ?

Rhabdovirus responsables de syndromes grippaux ou d'encéphalites (rage). **Pas jusqu'à présent de fièvre hémorragique** (Septicémie/hémorragie chez le poisson = Novirhabdovirus)

Perennité de la surveillance: Veille ciblée soutenue au saut d'espèce

Rétrovirus ARN		PNH → Homme	{	morsures	SIV / HIV	Epidémique
		PNH → Homme		Contact sanguin	STLV-1 / HTLV-1	Endémique
Bunyavirus ARN		Rongeurs → Homme	{	Inhalation	Hantaavirus	Sporadique
		Rongeurs → Homme		poussières contaminées	Sin nombre virus	Epidémique
Arenavirus ARN		Rongeurs → Homme	{	Contacts	Junivirus	Endémo- épidémique
		Rongeurs → Homme			Machupovirus	
Paramyxovirus ARN		Chauve- souris	{	Contacts	Morbillivirus équin (Hendra virus)	Epidémique
					Homme Chevaux	Nipahvirus
		Porcs Humans				

Une surveillance microbiologique et immunologique soutenue au sein des populations humaines à risque est essentielle au dépistage précoce et au suivi des épisodes de passage de la barrière d'espèce.

D'après Antoine Gessain,
Institut Pasteur

Spumavirus (Foamy virus): ready for emergence ?

**Travail exemplaire de veille à l'émergence du
groupe d'Antoine Gessain, Institut Pasteur**

Les "foamy virus" (FV) ou Spumavirus (virus spumeux) ont été décrits pour la première fois en 1954 comme des agents cytopathiques transmissibles sur des cellules dérivées de rein de macaque.

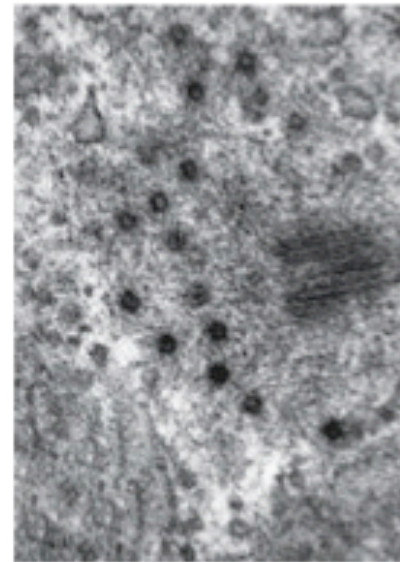
Les FV constituent le seul genre de la sous-famille *Spumaretrovirinae*.

Les FV sont considérés comme les plus anciens des virus ARN des vertébrés (co-spéciation avec les primates de l'Ancien Monde depuis plus de 30 millions d'années).

Génome: ~ 12 Kb, LTR, *gag*, *pol*, *env* + gènes accessoires (*Tas*, *Bet*, etc.) et quelques caractéristiques moléculaires spécifiques.

Fort effet cytopathique *in vitro* sur de nombreuses lignées cellulaires

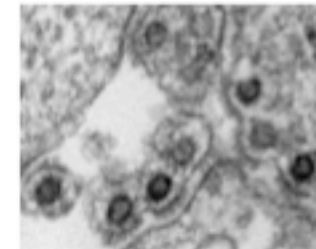
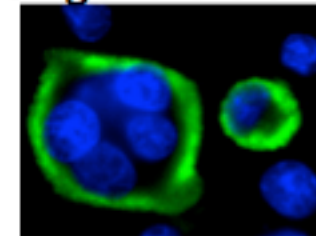
Tropisme *in vivo* : lymphocytes CD4+, CD8+, monocytes. Récepteur inconnu



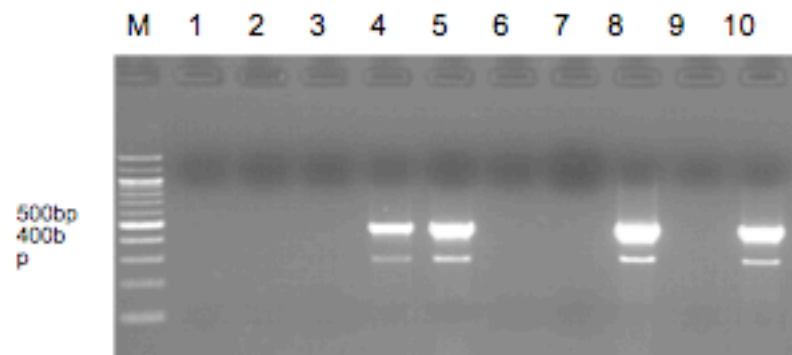
Spumavirus (Foamy virus): prêts pour l'émergence ? Forêt équatoriale, Cameroun

Parmi les 1266 personnes testées, un total de 13 a été trouvé infecté par un FV (Sérologie + et PCR +). Anamnèse de morsure de singe lors d'une chasse (cicatrices)

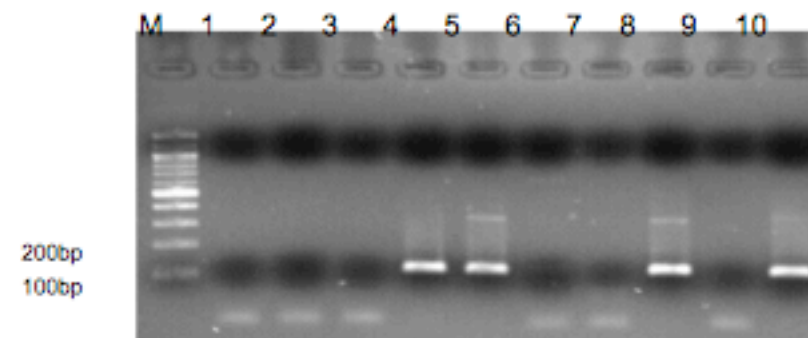
Sérologie



Polymerase chain reaction

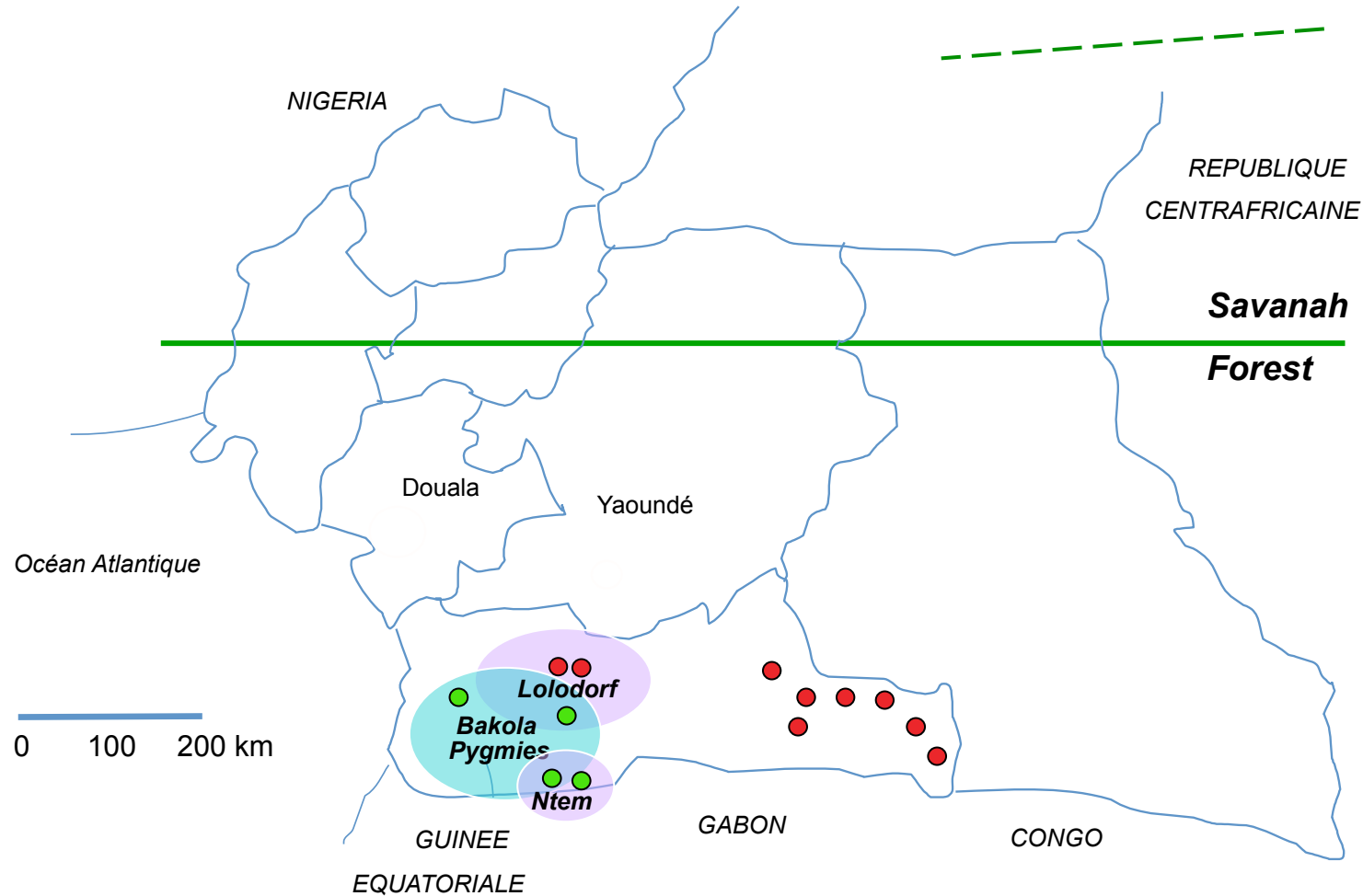


425 bp du gène de l'*integrase*. 1, 2, 4, 5, 7, 8: échantillons; 3, 6, 9: contrôles négatifs; 10: contrôle positif.



109 bp de la région LTR. 1, 2, 4, 5, 7, 8: échantillons; 3, 6., 9: contrôles négatifs; 10 contrôle positif.

Localisation géographique des 13 sujets retrouvés positifs pour FV par sérologie et PCR



- “Etude chasseurs”. 9/102
- Etude épidémiologique globale. 4/1164

A Severe Bite From a Nonhuman Primate Is a Major Risk Factor for HTLV-1 Infection in Hunters From Central Africa

Claudia Filippone,^{1,2} Edouard Betsem,^{1,2,3} Patricia Tortevoye,^{1,2} Olivier Cassar,^{1,2} Sylviane Bassot,^{1,2} Alain Froment,⁴ Arnaud Fontanet,^{5,6} and Antoine Gessain^{1,2}

¹Institut Pasteur, Unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, Département de Virologie, and ²CNRS, UMR 3569, Paris, France; ³Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université Yaoundé I, Yaoundé, Cameroun; ⁴Institut de Recherche pour le Développement, Musée de l'Homme, ⁵Institut Pasteur, Unité de Recherche et d'Expertise Epidémiologie des Maladies Emergentes, Département d'Infection et Epidémiologie, and ⁶Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France

Virology 435 (2013) 187–199



Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)

Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yviro



Review

HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: Discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology

Antoine Gessain^{a,b,*}, Réjane Rua^{a,b,c}, Edouard Betsem^{a,b,d}, Jocelyn Turpin^{e,f,g}, Renaud Mahieux^{e,f,g}

^a Institut Pasteur, Unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes, France, Département de Virologie, Institut Pasteur, 25–28 rue du Dr Roux, 75724 Paris, Cedex 15, France

^b CNRS, URA3015, 28 Rue du Dr. Roux, F-75015 Paris, France

^c Université Paris Diderot, Cellule Pasteur, Paris, France

^d Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1, Yaoundé, Cameroon

^e Oncogenèse Rétrovirale, Unité de Virologie Humaine, INSERM U758, Lyon, France

^f Ecole Normale Supérieure, 46 allée d'Italie, F69364 Lyon Cedex 07, France

^g UMS3444/US8, Lyon, F69364, France

Définition de paramètres d'anticipation de l'émergence d'un pathogène "candidat au saut d'espèce": la capacité d'émergence est-elle écrite ?

Saut d'espèce/émergence = événement rare car complexe, multifactoriel, variable selon pathogènes = robustesse de la barrière d'espèce

Spécificité au niveau du récepteur:

Nécessaire mais pas suffisante pour virus Influenza: changement d'affinité de HA pour son récepteur = première étape de l'adaptation de la souche aviaire H5N1 au mammifère (furet) + autres étapes (ARN polymérase)

Nécessaire et (semble-t-il) suffisante pour virus Corona

Insuffisante = 2 récepteurs pour le VIH (CD4 et CCR5) + plusieurs autres étapes dans la biologie cellulaire de la réplication du virus

Définition de paramètres d'anticipation de l'émergence d'un pathogène "candidat au saut d'espèce": la capacité d'émergence est-elle écrite ?

Importance relative (taux de succès) du degré de parenté d'espèces hôtes contre la fréquence de contacts: VIH1 (chimpanzé-homme) contre Corona/SRAS/MERS (chauve-souris/civette/camélidés-homme)

Est-ce que des virus appartenant à la même famille et infectant un large spectre d'hôtes différents ont plus de chance de sauter la barrière d'espèce ? Peut-être, mais toujours jusqu'à présent reconnu à postériori

Capacité d'évolution des virus: haut taux de mutation, schémas de co-évolution hôte-virus

Transmissibilité essentielle pour le succès épidémique/pandémique

Relation +/- importante avec la virulence

Génétique de la transmissibilité mal connue

Mécanismes de transmission pas toujours bien connus

Pathogènes émergents: veille internationale et Règlement sanitaire international



Face au "dynamisme" du monde microbien, pour détecter les maladies infectieuses émergentes, en définir le niveau de menace pour la santé publique et établir des interventions efficaces, l'OMS a développé et coordonne un Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN)

Relie plusieurs réseaux de surveillance nationaux et internationaux

Certains sont spécifiques de maladies à risque épidémique connu (grippe, dengue, fièvre jaune, méningite)

D'autres sont conçus pour repérer des événements inhabituels (émergence du SRAS/MERS,...) qu'ils soient naturels, accidentels ou délibérés (bioterrorisme)

Effort pour moderniser le Règlement sanitaire international et pour soutenir tous les pays dans le renforcement de leurs capacités d'alerte et de réponse aux épidémies émergentes en veillant à ce que l'assistance technique appropriée provienne rapidement aux populations touchées

Soutien à la préparation nationale aux épidémies en s'assurant du caractère pérenne des actions

Procédures pour l'alerte et la réponse aux épidémies

Phase de recueil de données s'appuie sur des outils innovants permettant le recueil en temps réel de renseignements sur les épidémies

65 % des premières informations mondiales concernant les épidémies de maladies infectieuses viennent de sources informelles, y compris reportages de presse et Internet

Ex: Global public health intelligence network (GPHIN) intègre éléments collectés par:

Analyse continue et systématique des sites web, des nouvelles radio- et télédiffusées, journaux locaux et nationaux en ligne

Sites web des autorités de santé publique nationales

Forums sociaux (recherche de discussions en cours sur le thème "épidémies")

Langues: au minimum Anglais, Français, Arabe, Chinois, Russe, Espagnol

"Epidémiologie digitale"

Procédures pour l'alerte et la réponse aux épidémies

Sources officielles d'informations sur les épidémies:

Gouvernements/ministères de la santé

Bureaux de l'OMS dans les pays (141)

Centres et laboratoires collaborateurs de l'OMS

Centres universitaires, autres institutions académiques, autres agences de l'ONU, laboratoires militaires d'outre mer, Réseau international des Institut Pasteur, ONG ayant une forte implantation dans les pays à risque (MSF)

Plusieurs dizaines de dossiers quotidiens

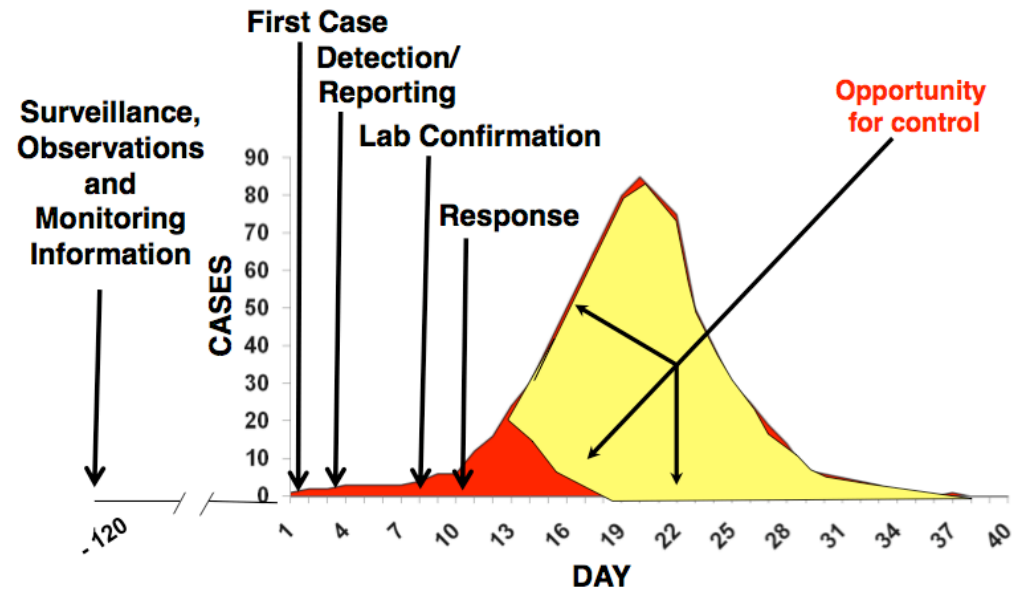
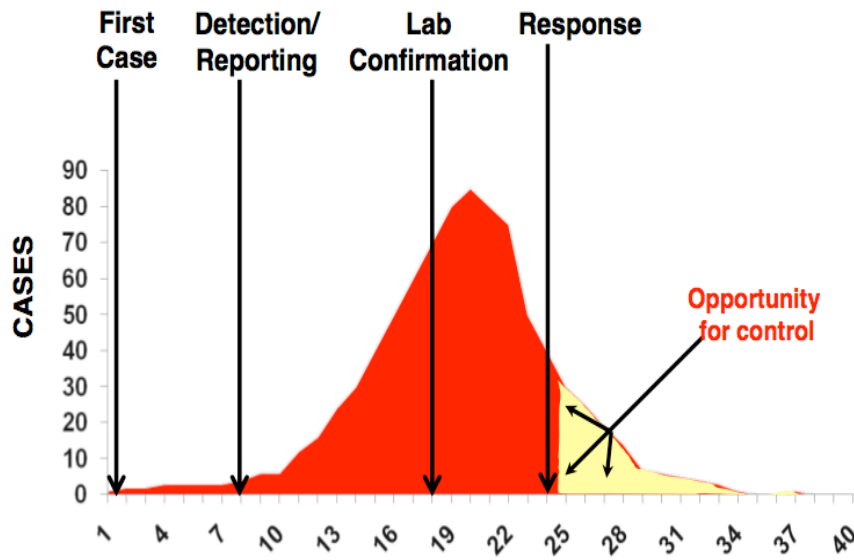
Informations confirmées portées à la connaissance de la communauté internationale

(site web OMS et Relevé Epidémiologique Hebdomadaire)

Procédures pour l'alerte et la réponse aux épidémies



Veille/anticipation/diagnostic précoce = opportunité de contrôle plus précoce: "tuer l'épidémie émergente dans l'oeuf"



Stratégies de contrôle des épidémies de pathogènes émergents sur le terrain

Opérations concernant des pathogènes émergents dangereux (Ebola, Marburg, Nipah, SRAS, MERS, peste pulmonaire)

- Mécanismes de coordination clairs et cohérents, mobilisation sociale intense
- Prise en charge des malades sécurisée et humanisée
- Système performant de recherche active des cas et de suivi de leurs contacts pour couper les chaînes de transmission
- Support logistique garantissant les conditions nécessaires de bon fonctionnement des opérations

Lors du déploiement des équipes internationales sur le terrain, la première étape consiste à établir un "**Comité de coordination des activités de lutte et de contrôle**", organe politique" des équipes médicales. A pour but:

- D'assurer la coordination générale des opérations
- De définir le rôle respectif des équipes et les circuits d'information au cours des opérations

Lorsque tout est stabilisé: mise en place d'un "**Comité international de coordination technique et scientifique de lutte contre l'épidémie (CICTS)**"

Stratégies de contrôle des épidémies de pathogènes émergents sur le terrain

Rôle du CICTS

Assure la coordination des aspects techniques et scientifiques de la réponse au sein des équipes nationales et internationales

Veille à la bonne application des stratégies adoptées par le Comité de coordination

Mise en place d'un programme de mobilisation sociale et d'éducation sanitaire = phase essentielle !

Objectif principal: informer la population et promouvoir les pratiques diminuant la transmission communautaire de la maladie

Intervention d'anthropologues médicaux:

Analysant les modèles explicatifs locaux du malheur qui s'abat sur la population

Aidant les équipes médicales à adapter leurs actions aux cultures locales

"Communication pour agir sur les comportements" (COMBI) visant à modifier les comportements individuels et communautaires sert de base aux actions de mobilisation sociale

(Renganathan et coll. 2005. Global Public Health Communication)

Stratégies de contrôle des épidémies de pathogènes émergents sur le terrain

L'objectif principal est la rupture des chaînes de transmission

L'équipe chargée de la surveillance épidémiologique organise la recherche active des cas et évalue chaque nouveau cas détecté qui sera éventuellement isolé s'il répond à la définition adoptée

Tous les sujets ayant été en contact avec des malades sont suivis pour la durée de la période d'incubation

Si les signes de la maladie apparaissent, ils sont à leur tour isolés

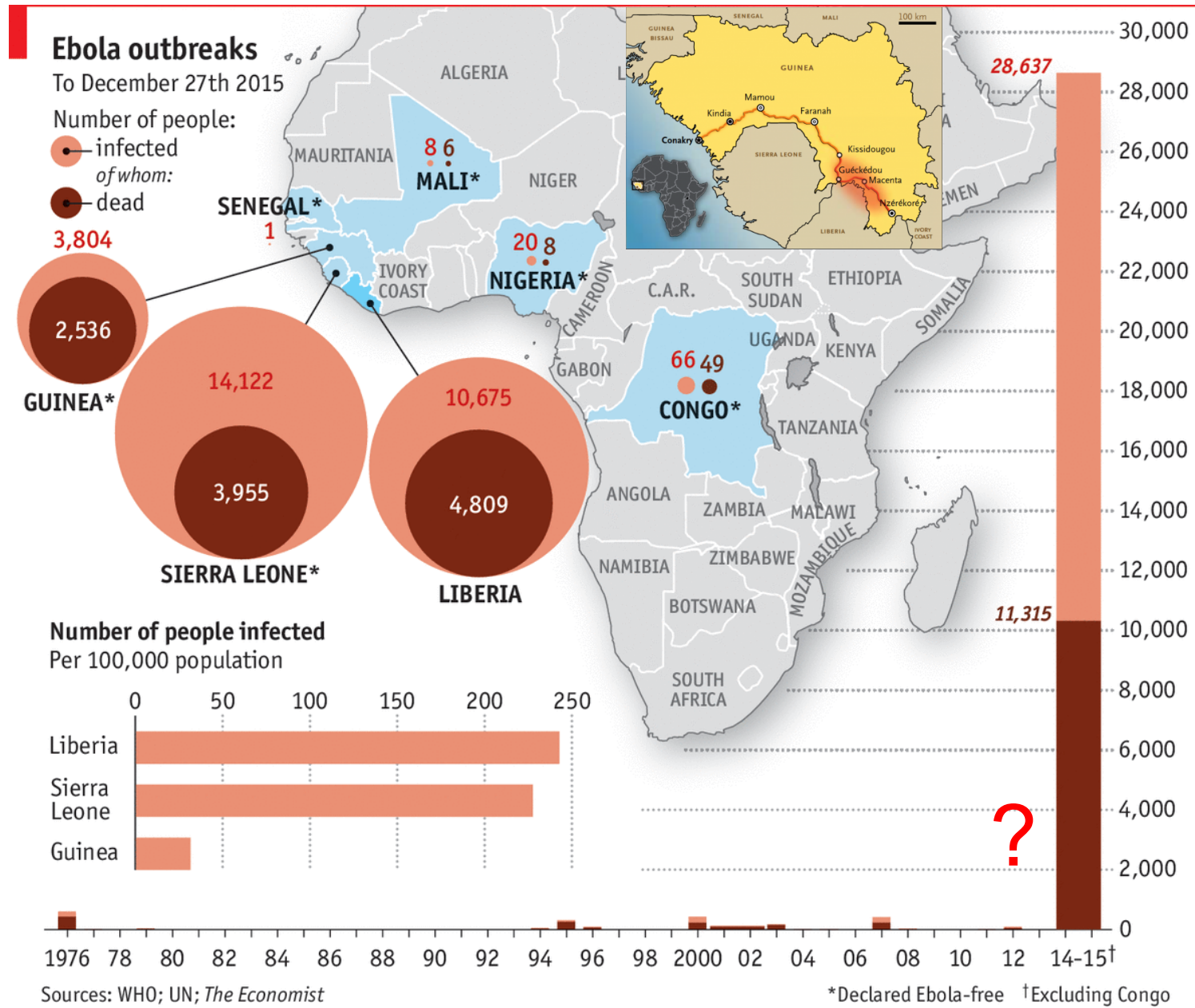
Utilisation éventuelle de médicaments antibactériens (peste pulmonaire) ou antiviraux

Chaque fois que le mode de contamination de cas index peut être identifié par enquête épidémiologique, des équipes de spécialistes en écologie sont envoyées afin d'identifier les réservoirs naturels du pathogène (éventuellement animal) et d'éventuels vecteurs (contrôle des flambées futures)

A ce stade, il existe rarement un traitement (autre que symptomatique) ou un vaccin, il faut donc compter sur ces données concernant la dynamique précoce de l'épidémie pour "tuer dans l'oeuf" la prochaine flambée

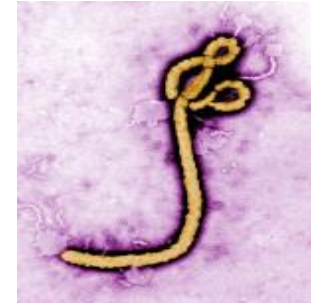
Etude des mécanismes immunitaires chez l'homme infecté et chez les animaux réservoirs, anticipation prochaines émergences et modifications comportementales

Ebola: maladie infectieuse emblématique de l'émergence



Facteurs de l'émergence ?

Guinée épicercentre après cas index



1ère étape:

Saut d'espèce (région sylvatique) = probable exacerbation de l'épizootie (saison sèche durée exceptionnelle, compétition alimentaire grands singes/chauve souris)
+ intrusion forestière humaine croissante du fait de la crise économique/sociale rurale entraînant insécurité alimentaire, "bush hunting intensif"

2ème étape:

Expansion locale, puis loco-régionale incluant Sierra-Leone et Liberia voisins, puis urbaine = hors contrôle

- Extrême pauvreté (revenu moyen = 1€/jour)
- Précarité des systèmes de santé, insuffisance qualitative et quantitatives des personnels médicaux et paramédicaux, infrastructures inexistantes ou délabrées (guerre civile, échec des politiques de développement), équipements/matériels (gants, seringues jetables, protections) inexistantes
- Manque de confiance des populations dans les médecins, les étrangers, recours à des guérisseurs
- Négation de l'existence d'un agent contagieux
- Non respect des mesures d'isolement de base: retours hôpital-domicile de patients en incubation, malades cachés, poursuite des rites funéraires

Epidémie Ebola en Afrique de l'Ouest: prévention et contrôle

Isolement en structures dédiées = lits médicalisés en centres d'accueil et de soins dédiés dans des conditions de sécurité pour le personnel soignant
Isolement des cas cliniques avérés prévenant la dissémination de la maladie

Discussions entre deux modèles: **gros centres de prise en charge traitement et isolement** ("Ebola Treatment Units" ETU et "Ebola Holding Centers" EHC) ayant la faveur des autorités, disposant de moyens médicaux (techniques/personnels) conséquents, mais vite submergés et devenant parfois trop distants des foyers
"Centres de Soins Communautaires" ayant la faveur des ONG (MSF)
(Camacho et coll. 2015. PLoS Curr; Gulland. 2014. BMJ)

Dépistage/identification et hospitalisation des sujets contacts (WHO. 2014. Key considerations for the implementation of community care centers)

Education/engagement communautaire = changement de comportement des populations. Introduction d'une dimension socio-anthropologique (Funk et coll. 2014. Nature)

Encadrement des funérailles/enterrements (Nielsen et coll. 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep)

**EQUIPEMENT
DE PROTECTION
CONTRE EBOLA**



LUNETTES DE PROTECTION

MASQUE FACIAL

COMBINAISON

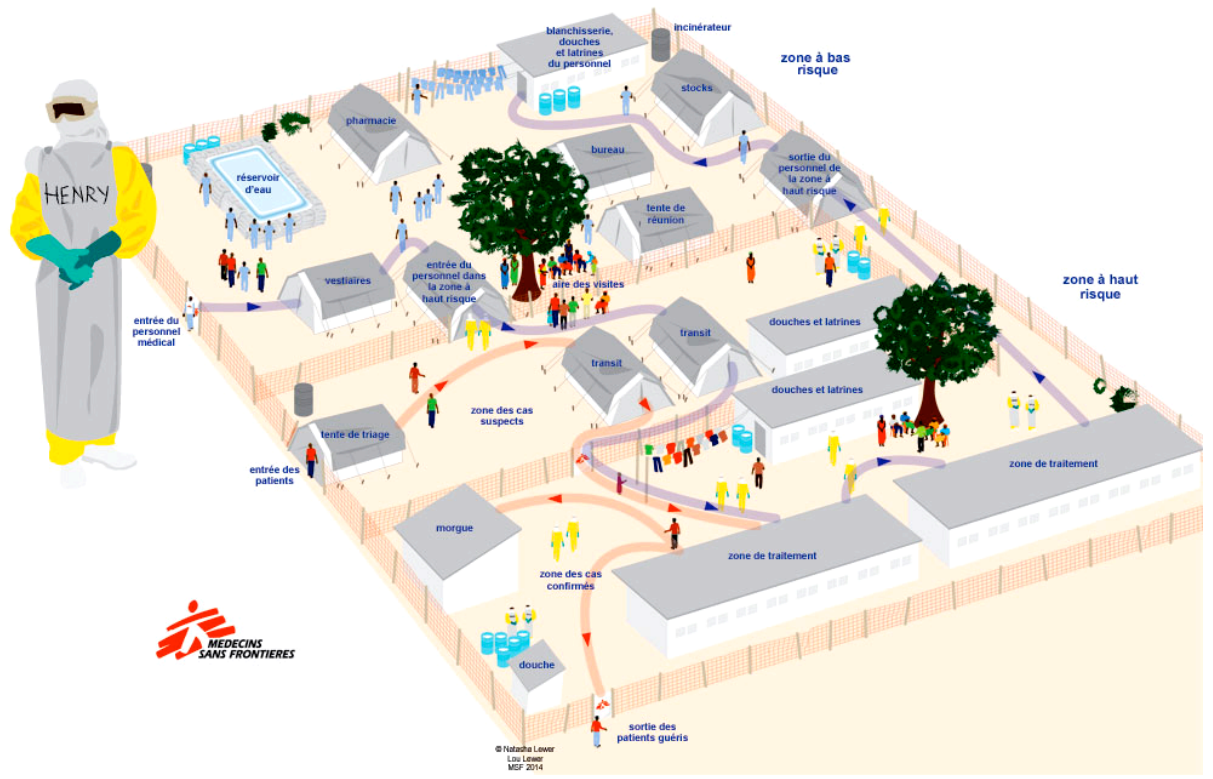
DEUX PAIRES DE GANTS

TABLIER EN PLASTIQUE

BOTTES EN CAOUTCHOUC



© John Moore/Getty Images



© Natacha Lewer
Lewer
MSF 2014

Difficulté évaluation rétrospective des actions

Etudes a posteriori montrent la difficulté de modéliser/évaluer l'impact des mesures d'augmentation du nombre de lits de traitement selon les modèles car grande hétérogénéité des conditions épidémiologique de transmission selon les régions et amélioration globale en parallèle de la prise en charge de l'épidémie: éducation, progression du diagnostic, sécurisation des enterrements. Autant de facteurs confondants pour la modélisation de l'impact de l'augmentation du nombre de lits (Kucharski et coll. 2015. PNAS)

Conclusion = rôle majeur indiscutable de l'ouverture de nouveaux lits d'accueil sans pour autant pouvoir privilégier un modèle (ETU vs EHC vs CCC)

Une certitude: la prochaine fois, aller plus vite...

Interventions médicales

Traitement du choc volémique réduit la mortalité

Nombreuses approches thérapeutiques
antiviraux seuls ou en combinaison
produits sanguins, immunothérapies

Vaccin...

Suivi tardif (sanctuaires viraux, transmission sexuelle)

Sujets résistants

Ethique des études cliniques

Vis à vis des patients

Vis à vis des médecins/scientifiques locaux (équité)

RESEARCH ARTICLE

Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea

Daouda Sissoko^{1,2}, Cedric Laouenan^{3,4}, Elin Folkesson⁵, Abdoul-Bing M'Lebing⁶, Abdoul-Habib Beavogui⁷, Sylvain Baize^{8,9}, Aلسeny-Modet Camara⁵, Piet Maes^{10,11}, Susan Shepherd⁶, Christine Danel^{1,6,12}, Sara Carazo⁵, Mamoudou N. Conde⁶, Jean-Luc Gala^{13,14,15,16}, Géraldine Colin^{1,12,17}, Hélène Savini¹⁸, Joseph Akoi Bore^{10,19,20}, Frederic Le Marcis²¹, Fara Raymond Koundouno^{10,19,20}, Frédéric Petitjean⁶, Marie-Claire Lamah⁵, Sandra Diederich^{10,22}, Alexis Tounkara⁵, Geertrui Poelart⁵, Emmanuel Berbain⁵, Jean-Michel Dindart⁶, Sophie Duraffour^{10,11}, Annabelle Lefevre⁵, Tamba Leno⁵, Olivier Peyrouset⁶, Léonid Irengé^{13,16}, N'Famara Bangoura⁵, Romain Palich⁶, Julia Hinzmann^{10,23}, Annette Kraus^{10,24}, Thierno Sadou Barry⁵, Sakoba Berette⁶, André Bongono⁵, Mohamed Seto Camara⁵, Valérie Chanfreau Munoz⁶, Lanciné Doumbouya⁶, Souley Harouna⁶, Patient Mumbere Kighoma⁶, Fara Roger Koundouno⁶, René Lolamou⁶, Cécé Moriba Loua⁶, Vincent Massala⁶, Kinda Moumouni Célia Provost⁶, Nenefing Samake⁶, Conde Sekou⁶, Abdoulaye Soumah⁶, Isabelle Arnould⁶, Michel Saa Komano⁵, Lina Gustin⁵, Carlotta Berutto⁵, Diarra Camara⁵, Fodé Saydou Camara⁵, Joliene Colpaert⁵, Léontine Delamou⁵, Lena Jansson⁵, Etienne Kourouma⁵, Maurice Loua⁵, Kristian Malme⁵, Emma Manfrin⁵, André Maomou⁵, Adele Millinouno⁵, Sien Ombelet⁵, Aboubacar Youla Sidiboun⁵, Isabelle Verreckt⁵, Pauline Yombouno⁵, Anne Bocquin⁹, Caroline Carbonnelle⁹, Thierry Carmoi¹⁶, Pierre Frange²⁵, Stéphane Mely⁹, Vinh-Kim Nguyen²⁶, Delphine Pannetier⁶, Anne-Marie Taburet²⁷, Jean-Marc Treluyer²⁵, Jacques Kolie⁷, Raoul Moh^{1,12}, Minerva Cervantes Gonzalez^{3,4}, Eeva Kuisma^{10,28}, Britta Liedigk^{10,29}, Didier Ngabo^{10,28}, Martin Rudolf^{10,29}, Ruth Thom^{10,28}, Romy Kerber^{10,29}, Martin Gabriel^{10,29}, Antonino Di Caro^{10,30}, Roman Wölfel^{10,31}, Jamal Badir^{13,14}, Mostafa Bentahir^{13,16}, Yann Deccache^{13,16}, Catherine Dumont^{13,16}, Jean-François Durant^{13,15}, Karim El Bakkouri^{13,15}, Marie Gasasira Uwamahoro^{13,15}, Benjamin Smits^{13,15}, Nora Toufik^{13,14}, Stéphane Van Cauwenberghe^{13,16}, Khaled Ezzedine¹, Eric Dortenzio³², Louis Pizarro³², Aurélie Etienne^{3,4}, Jérémie Guedj^{3,4}, Alexandra Fize^{8,9}, Eric Barte de Sainte Fare⁶, Bernadette Murgue³³, Tuan Tran-Minh¹⁷, Christophe Rapp¹⁸, Pascal Piguet⁵, Marc Poncin⁵, Bertrand Draguez⁵, Thierry Allaford Duverger⁶, Solenne Barbe⁶, Guillaume Baret⁶, Isabelle Defourny⁶, Miles Carroll^{10,28,34}, Hervé Raouf⁹, Augustin Augier⁶, Serge P. Eholie^{1,12,35}, Yazdan Yazdanpanah⁴, Claire Levy-Marchal³³, Annick Antierrens⁵, Michel Van Herp⁵, Stephan Günther^{10,29}, Xavier de Lamballerie³⁶, Sakoba Keita³⁷, France Mentre^{3,4}, Xavier Anglaret^{1,12,38}, Denis Malvy^{1,2,38}, JIKI Study Group¹¹



CrossMark
click for updates

OPEN ACCESS

Citation: Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing A-B, Beavogui A-H, Baize S, et al. (2016) Experimental Treatment with Favipiravir for Ebola Virus Disease (the JIKI Trial): A Historically Controlled, Single-Arm Proof-of-Concept Trial in Guinea. *PLoS Med* 13(3): e1001967. doi:10.1371/journal.pmed.1001967

Academic Editor: Marc Lipsitch, Harvard School of Public Health, UNITED STATES

Received: September 18, 2015

Accepted: January 21, 2016

Published: March 1, 2016

Copyright: © 2016 Sissoko et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are

Favipiravir: antiviral
(inhibiteur ARN polymérase ARN-dépendante):
Grippe, West Nile, Fièvre Jaune

Essai multicentrique non randomisé pour raisons éthiques:
Difficulté dans contexte dramatique de randomiser des patients au sein de familles/villages
Ambiance d'incompréhension risquant de pousser des patients à refuser des soins

Résultats:
Faisabilité +++
Tolérance
(difficile à apprécier sans contrôles),
efficacité (idem)
Diminution des charges virales appréciées semi-quantitativement sur "Cycle Threshold, Ct" en RT-PCR

Et le vaccin dans tout ça ?

Malgré certaines difficultés, la vaccination demeure en théorie, lorsqu'un vaccin efficace est disponible, l'intervention la plus efficace et la plus rentable en matière de rapport coût-bénéfice, en santé publique

La récente épidémie d'infection par le virus Ebola en Afrique de l'Ouest repose de manière aigüe, après le SIDA, le problème de la place de la vaccination dans le contrôle global d'une épidémie ou d'une pandémie

Si l'on observe les grandes émergences récentes, aucune n'a été contrôlée par un vaccin. Même dans le cas de la pandémie récente de grippe H1N1, le rôle réel du vaccin - très rapidement développé - dans la régression de la pandémie est difficile à cerner

Peut-on viser à l'élimination/éradication d'une maladie transmissible sans un vaccin efficace ?

Emergence d'un modèle de prise en charge de l'émergence

Modèle "émergent" pour le contrôle des maladies infectieuses émergentes ne bénéficiant pas d'un vaccin doit prendre en compte la nécessité de faire l'impasse – au moins au début – sur ce vaccin

Il implique une combinaison:

De diagnostic précoce par des outils adaptés et robustes au chevet du patient (POC)

La modélisation des étapes précoces de l'épidémie

Les mesures de base de santé publique, en particulier un isolement raisonné et efficace

Dans certains cas des traitements - même moyennement efficaces - qui pourraient diminuer la charge virale, donc le niveau de transmission et casser la chaîne épidémique

La disponibilité d'un vaccin permettrait alors de prendre en compte la prévention de la transition pandémique de l'épidémie ou sa réémergence

Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial



Ana Maria Henao-Restrepo, Ira M Longini, Matthias Egger, Natalie E Dean, W John Edmunds, Anton Camacho, Miles W Carroll, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Stefanie Hossmann, Mandy Kader Kondé, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, Conall H Watson, Sakoba Kéïta, Marie Paule Kieny*, John-Arne Røttingen*



Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)

Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hossmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kéïta, Souleymane Kone, Eeva Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen*, Marie-Paule Kieny*



Essai en « anneau »:

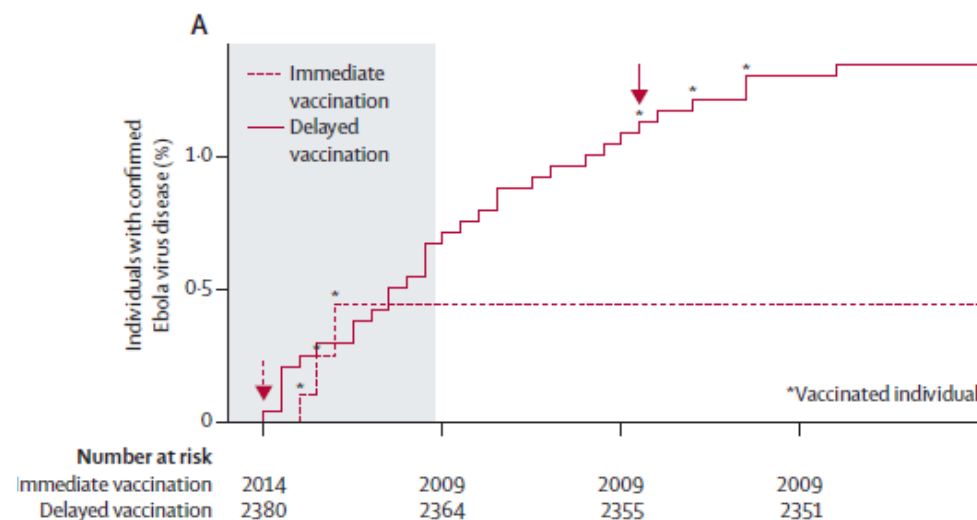
randomisation des contacts d'un cas et des contacts des contacts en 2 groupes:

- vaccination immédiate ou
 - vaccination différée à 21j
- 1 dose de vaccin

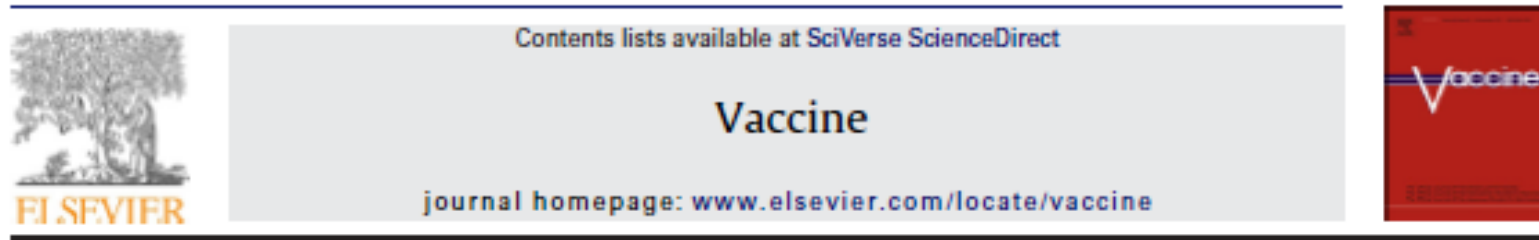
Résultats:

-> 10j suivant la vaccination : 0 cas dans le bras vaccination immédiate vs 16 cas dans le bras différé

Efficacité vaccinale : 100% (CI 95%: 74,7%-100.0%: p=0,0036)



Faut-il d'ailleurs développer en urgence un vaccin en cas d'émergence ?
En théorie OUI, en pratique...



The incidence of narcolepsy in Europe: Before, during, and after the influenza A(H1N1)pdm09 pandemic and vaccination campaigns

Leonoor Wijnans^{a,b}, Coralie Lecomte^a, Corinne de Vries^c, Daniel Weibel^{a,d,*}, Cormac Sammon^c, Anders Hviid^e, Henrik Svanström^e, Ditte Mølgaard-Nielsen^e, Harald Heijbel^f, Lisen Arnheim Dahlström^g, Jonas Hallgren^g, Par Sørensen^g, Poul Jennum^h, Mees Mosseveld^a, Martijn Schuemie^a, Nicoline van der Maasⁱ, Markku Partinen^j, Silvana Romio^a, Francesco Trotta^k, Carmela Santuccio^k, Angelo Menna^l, Giuseppe Plazzi^m, Keivan Kaveh Moghadam^m, Salvatore Ferroⁿ, Gert Jan Lammers^o, Sebastiaan Overeem^p, Kari Johansen^q, Piotr Kramarz^q, Jan Bonhoeffer^{d,r}, Miriam C.J.M. Sturkenboom^a

Augmentation incidence de narcolepsie en Europe après la campagne de vaccination A/H1N1 de 2009-2010 (Vaccin = Pandemrix, adjuvant AS03, GSK)

Augmentation d'incidence initialement observées en Suède et Finlande qui avaient décidé une vaccination de l'ensemble de leur population

Dans le groupe d'âge 5-19 ans: Odd Ratio (OR) = Suède 7,5, Finlande 6,4, Danemark 1,9, Pays Bas 1

Augmentation dans d'autres pays (UK, Irlande, France)

Orexines/Hypocrétines, éveil

Orexines (Davis et coll. 2011):

Orexine-A (Hypocrétine-1) = 33 aa

Orexine-B (Hypocrétine-2) = 28 aa

Clivage propeptide unique, 50 % d'identité

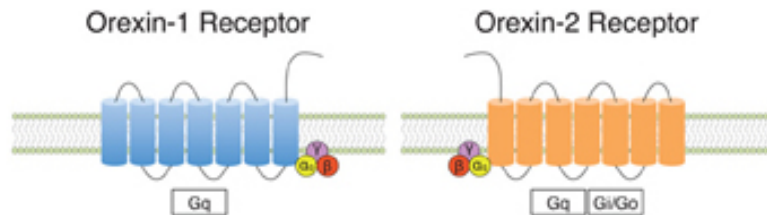
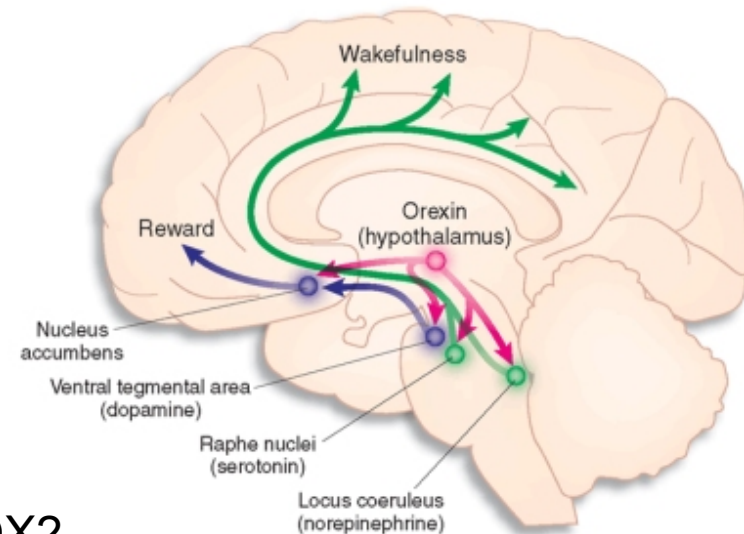
Produits par 10-20 000 neurones hypothalamus latéral/postérieur, extensions ensemble cerveau

(Marcus et coll. 2006)

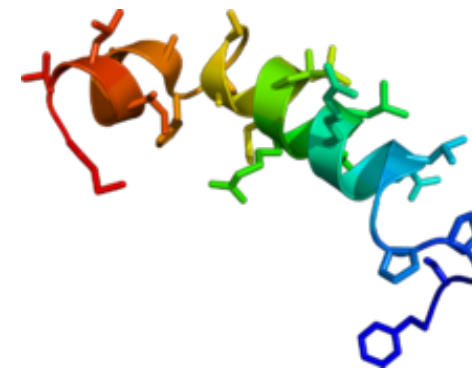
Lient récepteurs (couplés à protéines G) OX1 et OX2

(Orexine-A/OX1, OX2; Orexine-B/OX2

(Sakurai et coll. 1998)



Promotion de l'éveil, de la température corporelle, de la locomotion et de la dépense énergétique (Chemelli et coll. 1999)



Orexine B (Hypocrétine2)

Narcolepsie

**Déficit en Orexine = narcolepsie +/- catalepsie + obésité
(prévalence = 1/2000, début enfance/adolescence)**

Narcolepsie =

Mutation dans les gènes OX1/2 (clair chez le chien, moins chez l'homme)

Facteurs environnementaux = infection, autoimmunité (mimétisme antigénique) ?

Association à un groupe HLA de classe II particulier (Klein et coll. 2000).

Maladie autoimmune ?

HAPLOTYPES HLA LIÉS À LA NARCOLEPSIE		LIENS DES HAPLOTYPES IDENTIFIÉS À LA NARCOLEPSIE	
DR2	DQw1	Caucasoïdes	85% - 98% DR2
DR15	DQ6	Narcoleptiques afro-américains	70% DR15 - 100% DQ6
DRB1*1501	DQA1*0102	Narcoleptiques afro-américains Narcolepsie - Cataplexie	100% HLA DQB1*0602 90% HLA DQB1*0602
	DQB1*0602	<u>POPULATION GÉNÉRALE</u>	10% - 40% HLA DQB1*0602

Vaccins A/H1N1pdm09 développés en 4 mois

Pandemrix (majorité des cas de catalepsie observés)

Réassortant = NYMC X-179A

A/California/7/2009 (H1N1)v = pdm09/souche pandémique (fragments HA/NA et PB1)

NYMC X-157 = souche saisonnière H3N2 (fragments PB2, PA, NP, M, NS)

+ Adjuvant AS03

Focetria (minorité des cas de catalepsie observés)

Réassortant = NYMC X-181

NYMC X-179A (fragments HA/Na et PB1)

NYMC-X157 (fragments PB2, PA, NP, M, NS)

+ Adjuvant MF59C

Panenza (des cas, mais moins utilisé)

Réassortant = NYMC X-179A

Sans adjuvant

doi:10.1093/brain/awt187

Brain 2013; 136; 2486–2496 | 2486

BRAIN

A JOURNAL OF NEUROLOGY

Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France

Yves Dauvilliers,^{1,2} Isabelle Arnulf,^{2,3} Michel Lecendreux,^{2,4} Christelle Monaca Charley,⁵ Patricia Franco,^{2,6} Xavier Drouot,⁷ Marie-Pia d'Ortho,⁸ Sandrine Launois,⁹ Séverine Lignot,¹⁰ Patrice Bourgin,¹¹ Béatrice Nogues,¹² Marc Rey,¹³ Sophie Bayard,^{1,2} Sabine Scholz,^{1,2} Sophie Lavault,^{2,3} Pascale Tubert-Bitter,¹⁴ Cristel Saussier¹⁵ and Antoine Pariente¹⁰
on behalf of the Narcoflu-VF study group

Etude française

OR = 6,5 (< 18 ans)

OR = 4,7 (> 18 ans)

Aucune différence Pandemrix (adjuvant AS03) et Panenza (non adjuvanté)

INFLUENZA

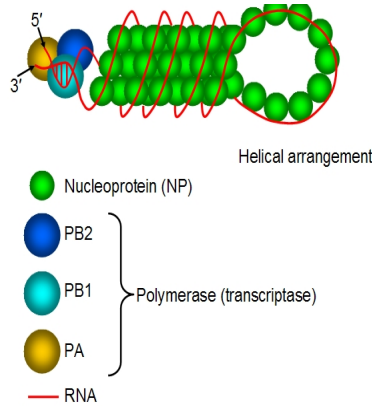
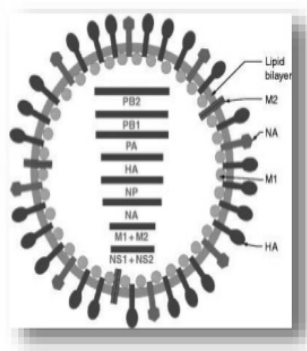
Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2

Syed Sohail Ahmed,^{1*†} Wayne Volkmuth,² José Duca,³ Lorenzo Corti,⁴ Michele Pallaoro,⁴ Alfredo Pezzicoli,⁵ Anette Karle,⁶ Fabio Rigat,⁷ Rino Rappuoli,⁸ Vas Narasimhan,⁹ Ilkka Julkunen,^{10,11} Arja Vuorela,¹⁰ Outi Vaarala,¹⁰ Hanna Nohynek,¹⁰ Franco Laghi Pasini,^{12,13} Emanuele Montomoli,^{14,15} Claudia Trombetta,¹⁴ Christopher M. Adams,¹⁶ Jonathan Rothbard,¹⁷ Lawrence Steinman^{18*}

Segmented RNA virus

– Eight segments; 10-11 proteins

- 1: Polymerase basic 2 (PB2)
- 2: Polymerase basic 1 (PB1)
- 3: Polymerase acidic (PA)
- **4: Hemagglutinin (HA)**
- 5: Nucleoprotein (NP)
- **6: Neuraminidase (NA)**
- 7: Matrix (M or M1/M2)
- 8: Non-structural (NS1/2)



Mimétisme antigénique: autoimmunité ?

Human hypocretin receptor 1 ₂₂₋₄₂	P	V	P	P	D	Y	E	D	E	F	-	L	R	Y	L	W	R	D	Y	L	Y	P
Human hypocretin receptor 2 ₂₉₋₅₀	L	N	P	T	D	Y	D	D	E	E	F	L	R	Y	L	W	R	E	Y	L	H	P
Influenza nucleoprotein ₁₀₆₋₁₂₆ (wild/X-179A strain)	R	E	L	I	L	Y	D	K	E	E	-	!	R	R	!	W	R	Q	A	N	N	G
e value=																						
0.026 (HCRT1)																						
0.0061 (HCRT2)																						
Influenza nucleoprotein ₁₀₆₋₁₂₆ (X-181 strain)	R	E	L	I	L	Y	D	K	E	E	-	M	R	R	!	W	R	Q	A	N	N	G
e value=																						
0.025 (HCRT1)																						
0.0045 (HCRT2)																						
Cross-reactive residues						Y	D		E	E		!	R		!	W	R					

Peptide avec séquence similaire dans une boucle exposée en surface de la NP
 Résidus aa en commun avec un fragment du premier domaine extracellulaire du récepteur 2 à l'OrexineB/Hypocrétine2

Proportion significative de sujets finlandais vaccinés (Pandemrix), porteurs du groupe HLA-DQB1*0602 présentaient des anticorps sériques contre le récepteur 2 à l'Hypocrétine comparés à des sujets non narcoleptiques exposés à l'infection pandémique ou ayant reçu le vaccin Focetria

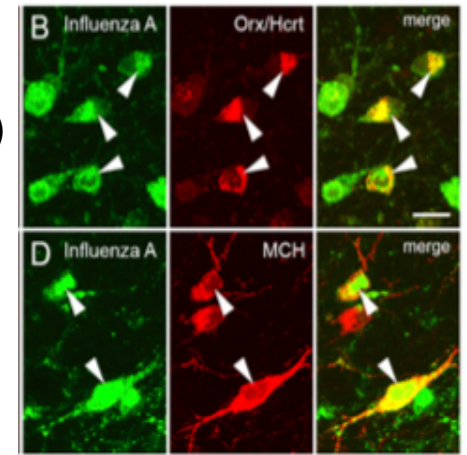
Spectrométrie de masse: Focetria contient 73 % de moins de NP que Pandemrix...

Infection virale par A/H1N1 touche les neurones HCRT hypothalamiques

Augmentation x3 du OR de narcolepsie en Chine dans les 6 mois suivant l'épidémie de grippe A/H1N1 (Han et coll. 2011. Ann Neurol)
Incidence de la narcolepsie saisonnière augmentée à l'occasion des épidémies saisonnières A/H1N1

Infection de souris Rag-/- (pas de lymphocytes B et T) par A/H1N1 entraîne des altérations des cycles veille-sommeil typiques d'un état narcoleptique

Absence de réponse B et T éliminant la résistance au virus et rôle d'une réponse autoimmune au virus révèlent tropisme du virus A/H1N1 dans le cerveau pour l'hypothalamus, particulièrement les neurones HCRT producteurs d'Orexine/Hypocrétine (Tesoriero et coll. 2015. PNAS)



Original Article

Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in china

Fang Han MD, Ling Lin MD, PhD, Simon C. Warby PhD, Juliette Faraco PhD, Jing Li BS, Song X. Dong MD, Pei An BS, Long Zhao BS, Ling H. Wang MD, Qian Y. Li MD, Han Yan MD, Zhan C. Gao MD, Yuan Yuan MD, Kingman P. Strohl MD, Emmanuel Mignot MD, PhD



View issue TOC
Volume 70, Issue 3
September 2011
Pages 410-417

PNAS



H1N1 influenza virus induces narcolepsy-like sleep disruption and targets sleep-wake regulatory neurons in mice

Chiara Tesoriero^{a,b,1}, Alina Codita^{c,1}, Ming-Dong Zhang^{a,d,1}, Andrij Cherninsky^a, Håkan Karlsson^a, Gigliola Grassi-Zucconi^b, Giuseppe Bertini^b, Tibor Harkany^{d,f}, Karl Ljungberg^g, Peter Liljestrom^g, Tomas G. M. Hökfelt^{a,2}, Marina Bentivoglio^b, and Krister Kristensson^{a,2}

^aDepartment of Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17177, Sweden; ^bDepartment of Neurological and Movement Sciences, University of Verona, Verona 37134, Italy; ^cSection of Neurogeriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences, and Society, Karolinska Institutet, Huddinge 14157, Sweden; ^dDivision of Molecular Neurobiology, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17177, Sweden; ^eDepartment of Brain Physiology, Institute of Biology of Taras Shevchenko National University, Kiev 01601, Ukraine; ^fDepartment of Molecular Neurosciences, Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Vienna A-1090, Austria; and ^gDepartment of Microbiology, Tumor, and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm SE-17177, Sweden

En conclusion

Biais dans études épidémiologiques ? (Sturkenboom et coll. 2015. Vaccine)

Adjuvant ? (Ahmed et coll. 2014. Autoimmunity; Nohynek et coll. 2012. PLoS One)

Important: adjuvant pour diminuer la dose d'Ag quand nécessité de préparation vaccinale en masse

Adjuvant non impliqué

Infection concurrente à la vaccination ? (Han et coll. 2011. Ann Neurol)

Mimétisme moléculaire

Avec Hypocrétine (De la Herran-Arita. 2014. Sci Transl Res, rétracté)

Avec Récepteur 2 à l'Hypocrétine (Ahmed et coll. 2015. Sci Transl Med)

Conséquences...

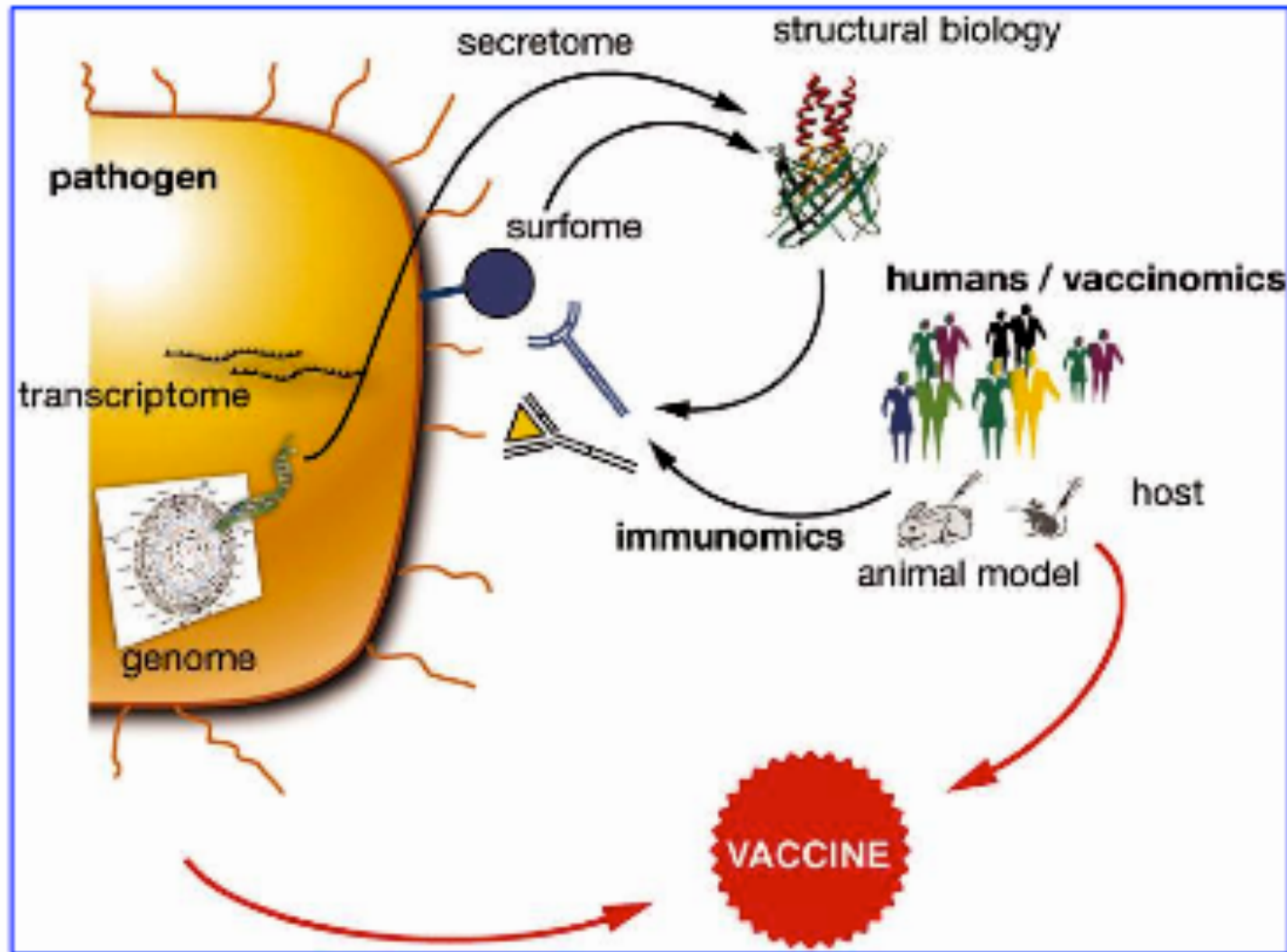
Accroître le niveau de pharmacovigilance

Peu compatible avec l'urgence

A évaluer en fonction du rapport risque/bénéfice

Raison supplémentaire pour analyser/anticiper la dynamique précoce de l'épidémie

Conception des vaccins de prochaine génération: émergence de la **vaccinomie**



Efficient Methods To Isolate Human Monoclonal Antibodies from Memory B Cells and Plasma Cells

DAVIDE CORTI^{1,2} and ANTONIO LANZAVECCHIA²

¹Humabs BioMed SA, 6500 Bellinzona, Switzerland;

²Institute for Research in Biomedicine, 6500 Bellinzona, Switzerland

Isolement d'anticorps monoclonaux humains de cellules B "mémoire" et de plasmocytes

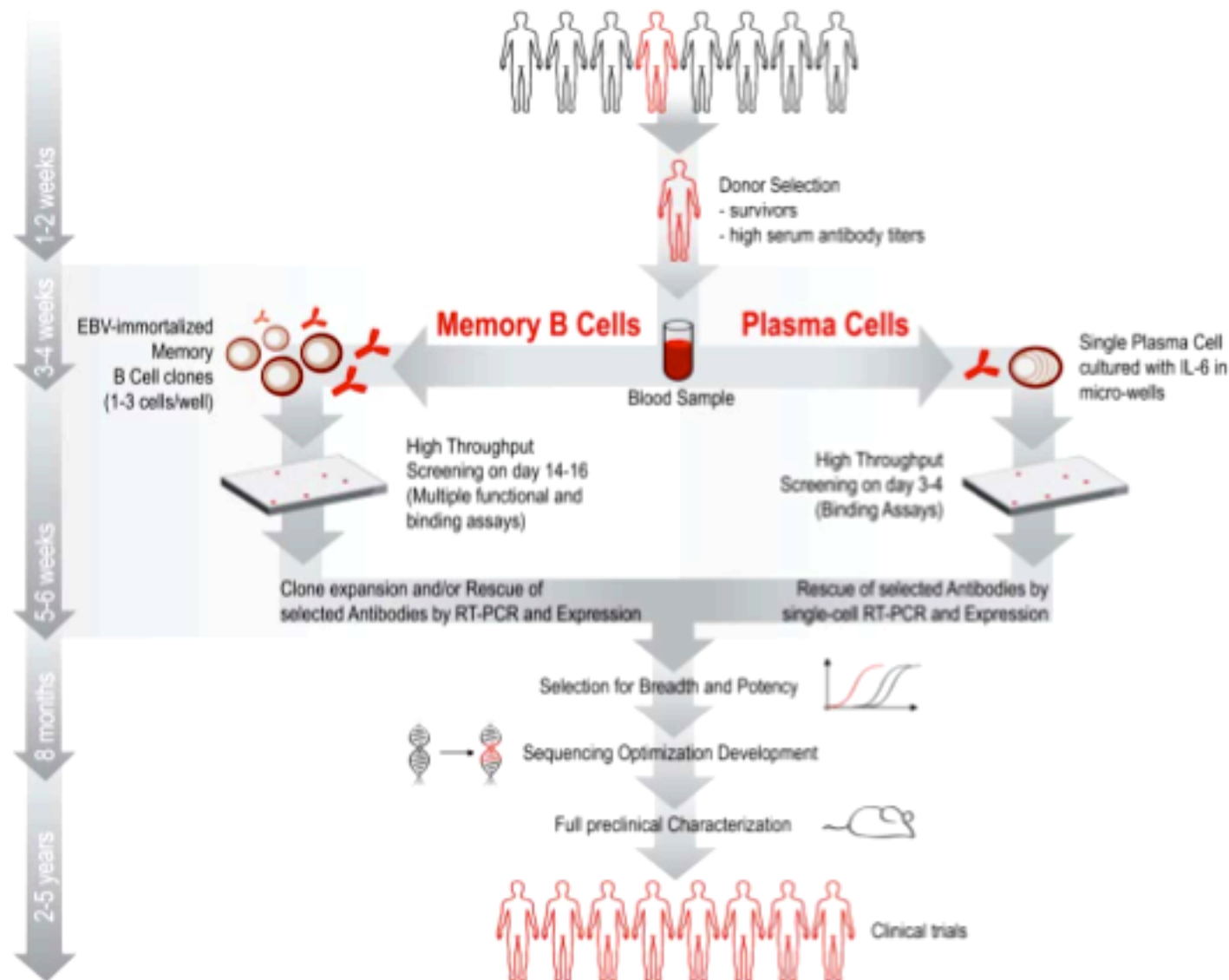


FIGURE 1 Interrogation of human memory B cells and plasma cell repertoires using high-throughput cellular screens. Shown is a timeline of the process that goes from the selection of donors to the isolation, characterization, and development of the antibodies.

Isolement d'anticorps monoclonaux humains de cellules B mémoire et de plasmocytes

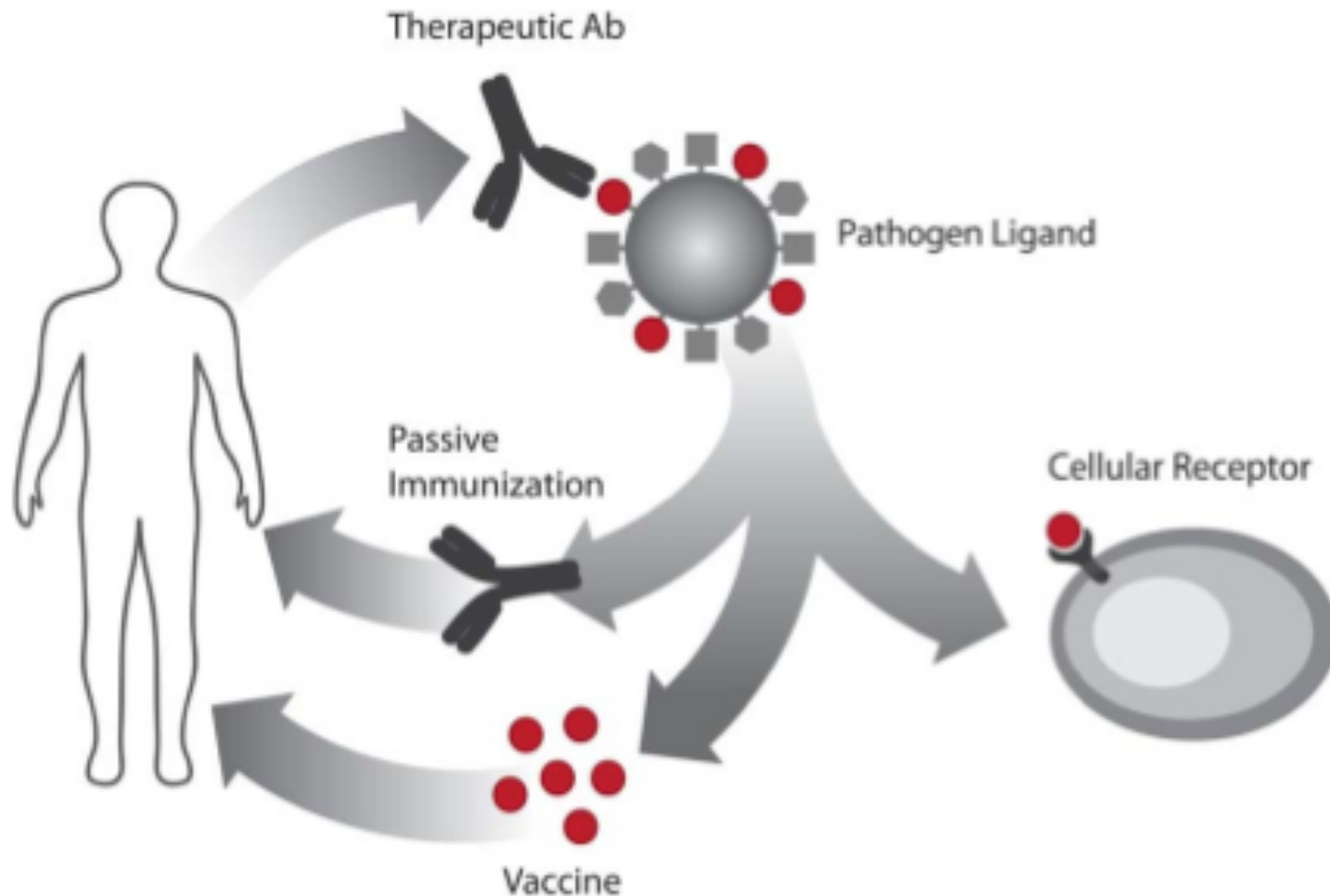


FIGURE 4 A target-agnostic approach to antibody discovery and vaccine design. In *evolutionary vaccinology*, donors that have developed a protective response are identified and

Isolement d'anticorps monoclonaux humains de cellules B mémoire et de plasmocytes

Influenza virus (Kallewaard NL et al., 2016, Cell; Xiong X et al., PNAS, 2015)

Zika (Stettler K et al., 2016, Science)

CMV (Gerna G et al., 2016, J Virol; Kabanova A et al., 2015, PNAS))

Rage (De Benedictis P et al., 2016, EMBO J)

Ebola (Corti D et al., 2016, Science)

MERS (Corti D et al., 2016, PNAS)

Norovirus (Lindesmith LC et al., 2015, Open For Infect Dis)

Paramyxoviruses (Corti D et al., 2013, Nature)



LabEx IBEID

Integrative Biology Of Emerging Infectious Diseases
Une ressource scientifique et technologique pour faire
face aux émergences infectieuses

Coordinators: Pascale Cossart & Philippe Sansonetti

LabEx Manager: Thierry Planchenault

Web site: <http://www.pasteur.fr/labex/ibeid>