



INSTITUT NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE

# Gestion de l'émergence virale dans son impact transfusionnel potentiel

Syria LAPERCHE

Virginie SAUVAGE

CNR des hépatites B et C et du VIH en Transfusion  
INTS

Journée de médecine transfusionnelle  
16 ème journée éducationnelle de la S.F.d' Hémaphérèse  
27 novembre 2015

# Risque résiduel transfusionnel viral (2012-2014)

---

	Nombre de cas incidents	Risque résiduel (IC 95%)
VIH	27	1/3 000 000 (0 - 1/900 000)
HTLV (FM)	2	1/9 000 000 (0 - 1/1 700 000)
VHC	3	1/33 000 000 (0 - 1/2 700 000)
VHB*	4	1/6 400 000 (0 - 1/1 500 000)

*\*données ajustées pour tenir compte du caractère transitoire de l'ADN du VHB*

# Facteurs d'impact de l'émergence infectieuse sur le risque transfusionnel

---

- Agent
  - Circulation sanguine
  - Pathogénicité
- Donneur
  - Résidant ou ayant séjourné dans une région de circulation active
  - Virémie, aigue ou chronique, asymptomatique
- Produits sanguins
  - Survie et persistance de l'agent dans le produit durant le conditionnement et/ou la conservation
  - Efficacité de la transmission sanguine par l'importance de l'inoculum+++
  - Degré d'inactivation/Type de produit
- Receveurs
  - Pathologie sous-jacente
  - Statut immunitaire

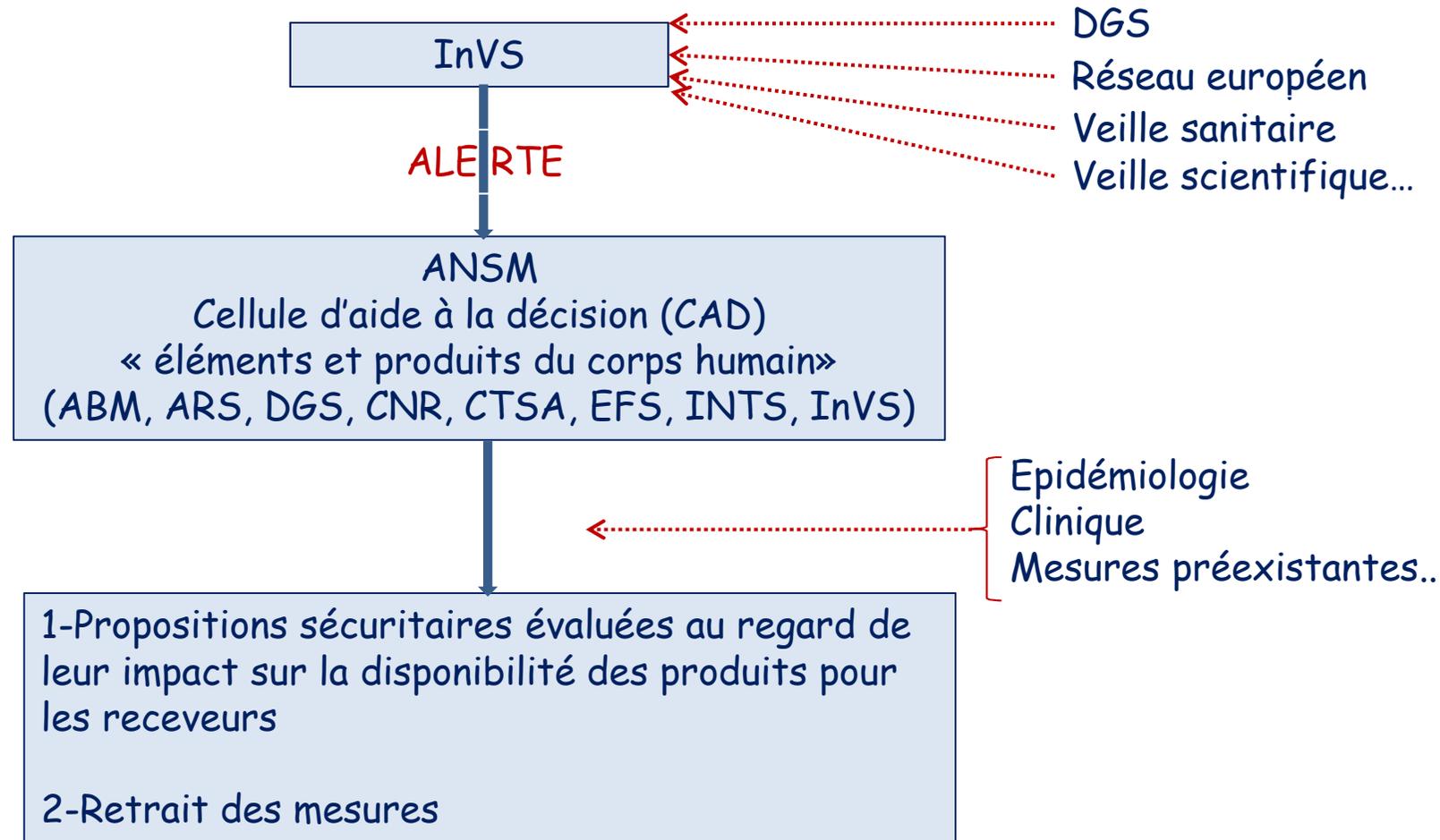
# Emergence et leviers de sécurité dans les étapes de la chaîne transfusionnelle

---

- Ajournement des sujets à risque
  - Séjours en zone d'endémie ou d'épidémie
  - Signes cliniques
  - Information post don
  - Suppressions ponctuelles de collecte
  
- Dépistage d'un marqueur biologique de virémie
  
- Inactivation du produit sanguin

	Chikungunya (1952)	Dengue (1943)	Zika (1947)	West Nile Virus (1937)
Vecteur	Aedes (aegypti, albopictus, polynesiens...)	Aedes	Aedes (aegypti, polynesiens...)	Culex +++
Incubation	4-7 jours	5-7 jours	3-12 jours	2-14 jours
Virémie moyenne	5-7 jours (2 jours avant clinique)	5-7 jours	2-5 jours	1- 3 jours
Clinique	>80% Sd pseudo grippal (2-5 jours) arthralgies +++++	15-45% Sd pseudo-grippal saignements Formes graves dengue hémorragique	<20% Sd pseudo grippal (2-5 jours) Guillain Barré (microcéphalie?)	<20% Sd pseudo-grippal (2-6 jours) < 1% (terrain) Expression neurologique sévère (DC 10 %)
Transmission vectorielle inter humaine	OUI	OUI	OUI	NON
Transmission transfusionnelle rapportée	NON	OUI	NON	OUI

# Gestion d'une alerte Arboviroses en France dans son impact sur la sécurité des produits sanguins



# VHE généralités

---

- Famille : *Hepeviridae*, Genre : *Hepevirus*, virus à ARN, **non enveloppé**
- **Résistance** à pH acide, détergents, stabilité thermique
- 2 entités distinctes
  - Épidémique: pays à faibles conditions d'hygiène, transmission féco-orale, gt 1-2
  - **Autochtone**: pays industrialisés, zoonose, transmission par voie alimentaire, gt 3(4)  
Prévalence IgG élevée ~ 25% en France
- Incubation moy 40 jours
- Virémie : 4 semaines
- Clinique (gt3)
  - **67-98% asymptomatique**
  - hépatite aiguë résolutive dans la plupart des cas en 3-4 semaines
  - manifestations extra hépatiques : neurologiques (5%), rénales, hématologiques..
  - Immunodéprimés : infection persistante (60%)

# VHE et transfusion en 2015 en bref

---

- La transmission transfusionnelle par PSL (MDS non décrite) du VHE est une réalité
  - Prévalence de l'ARN en France ~ 1/3800 (2013)
  - Pourcentage de transmission globale ~ 42% (Hewitt Lancet 2014)
  - Dépend de l'inoculum et de la présence concomitante des IgG
  - Receveurs immunodéprimés à risque
- Mesures de prévention pour les produits sanguins :
  - Dépistage ARN-VHE plasma SD en France de dec 2012 à jan 2015
  - Depuis dépistage ARN-VHE (stock 20-30% plasma IA et Se négatifs)
  - Dépistage ARN-VHE plasma SD en Europe (jan 2015, Pharmacopée Européenne : Allemagne, Pays Bas)
- Le risque d'infection environnementale est supérieur au risque transfusionnel (cf données de l'hémovigilance)
- Sous-estimation clinique

# Niveaux d'efficacité des leviers de sécurité dans les étapes de la chaîne transfusionnelle vis-à-vis des arbovirus et du VHE

---

	Arbov	VHE
➤ Ajournement des sujets à risque		
▪ Donneurs en provenance des zones à risque	++++	NON
▪ Interruption des collectes dans les zones à risque	++	NON
▪ Comportements à risque	NON	NON
▪ Signes cliniques	+/-	NON
▪ Information post-don	++	NON
➤ Dépistage d'un marqueur biologique de virémie		
▪ Anticorps	NON	NON
▪ ARN	+++	+++
➤ Inactivation des pathogènes		
▪ PSL	+++	NON
▪ MDS	+++	+++

Le risque infectieux  
transfusionnel de demain?

# Agents infectieux émergents et transfusion sanguine

- Le risque transfusionnel infectieux lié aux agents connus (VIH, VHB, VHC, HTLV) est à ce jour maîtrisé dans les pays industrialisés
- En revanche, persiste un risque potentiel lié à **l'émergence d'agents infectieux inconnus** ou très distants de ceux identifiés, et à pouvoir pathogène pour l'homme
- Menace réelle d'autant qu'une partie non négligeable des sujets transfusés sont immunodéprimés
- A l'heure actuelle, il n'existe pas un processus d'inactivation des pathogènes qui soit utilisé sur l'ensemble des produits sanguins
- Certains de ces processus ont une efficacité partielle, notamment sur les virus non-enveloppés (Parvovirus B19, VHA ou VHE)
- Inactivation peut être partielle pour des concentrations de virus (très) élevées (Zhang W et al., 2012)

Risque majeur représenté par un **agent viral nouveau**:

- phase virémique prolongée et asymptomatique
- processus inactivation partielle (voire inefficace)
- transmission par voie intraveineuse
- pathogène pour le receveur

# Outils de détection et d'identification des virus

- Méthodes classiques d'identification d'agents viraux:
  - Culture cellulaire (système approprié pour pénétration et réplication du virus)
  - Immunohistochimie, imagerie (microscopie électronique)
  - **Recherche d'antigènes**
  - **Sérologie**
  - **Biologie moléculaire**: PCR , puces à ADN...
- Une approche sans *a priori* qui permet de **découvrir des génomes « nouveaux »** au sein d'un échantillon complexe
  - la métagénomique associée au Séquençage haut débit (SHD)
- **La métagénomique** est un procédé méthodologique qui vise à étudier l'ensemble des génomes contenus dans un même milieu.
- **Séquençage dit haut débit** car permet de séquencer en un *run*, plusieurs millions de séquences (fragments) en parallèle et simultanément.

# Métagénomique et Séquençage Haut Débit

- Approche qui permet de déterminer l'étiologie de pathologies infectieuses non étiquetées:
- En 2008, premier exemple de découverte d'un nouveau virus pathogène pour l'homme par métagénomique
  - Identification d'un nouveau polyomavirus humain (MCPyV) à l'origine d'un cancer cutané, le carcinome de Merkel

Science. 2008 February 22; 319(5866): 1096–1100. doi:10.1126/science.1152586.

## Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma

Huichen Feng, Masahiro Shuda, Yuan Chang\*, and Patrick S. Moore\*  
Molecular Virology Program, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh, 5117 Centre Avenue, Suite 1.8, Pittsburgh, PA 15213, USA



## ➤ Depuis...

OPEN ACCESS Freely available online

### Newly Discovered Ebola Virus Associated with Hemorrhagic Fever Outbreak in Uganda

Jonathan S. Towner<sup>1</sup>, Tara K. Sealy<sup>1</sup>, Marina L. Khristova<sup>2</sup>, César G. Albariño<sup>1</sup>, Sean Conlan<sup>3</sup>, Serena A. Reeder<sup>1</sup>, Phenix-Lan Quan<sup>3</sup>, W. Ian Lipkin<sup>3</sup>, Robert Downing<sup>4</sup>, Jordan W. Tappero<sup>4</sup>, Samuel Okware<sup>5</sup>, Julius Lutwama<sup>6</sup>, Barnabas Bakamutumaho<sup>6</sup>, John Kayiwa<sup>6</sup>, James A. Comer<sup>1</sup>, Pierre E. Rollin<sup>1</sup>, Thomas G. Ksiazek<sup>1</sup>, Stuart T. Nichol<sup>1\*</sup>

1 Special Pathogens Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, 2 Scientific Resources Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, 3 Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America, 4 Global AIDS Program, Centers for Disease Control and Prevention, Entebbe, Uganda, 5 Ministry of Health, Republic of Uganda, Kampala, Uganda, 6 Uganda Virus Research Institute, Entebbe, Uganda

NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

MARCH 6, 2008 VOL. 358 NO. 10

### New Arenavirus in a Cluster of Renal Transplant-Associated Diseases

Julian Druce, Ph.D., Lei Du, Ph.D., Thomas Tran, Ph.D., Chris Birch, Ph.D., Thomas Briese, Ph.D., Sean Conlan, Ph.D., Phenix-Lan Quan, Ph.D., Jeffrey Hui, B.Sc., John Marshall, Ph.D., Jan Fredrik Simons, Ph.D., Michael Egholm, Ph.D., Christopher D. Paddock, M.D., M.P.H.T.M., Wun-Ju Shieh, M.D., Ph.D., M.P.H., Cynthia S. Goldsmith, M.G.S., Sherif R. Zaki, M.D., Ph.D., Mike Catton, M.D., and W. Ian Lipkin, M.D.

OPEN ACCESS Freely available online

### Polyomavirus Associated with Acute Liver Failure in Central Africa

air<sup>3\*</sup>, Deanna Lee<sup>4,5\*</sup>, Elizabeth Slikas<sup>6</sup>, Imke Steffen<sup>6</sup>, Jean-Baptiste Houton<sup>4,5</sup>, Narayanan Veeraraghavan<sup>4,5</sup>, J. Graham Ruby<sup>8,9</sup>, Chunlin Wang<sup>10</sup>, D. M. M. Mbakani<sup>7</sup>, Robert B. Tesh<sup>11</sup>, Jonna Mazet<sup>12</sup>, Anne W. Rimoin<sup>13</sup>, D. M. M. Hnneider<sup>3</sup>, Graham Simmons<sup>6</sup>, Eric Delwart<sup>6</sup>, Nathan D. Wolfe<sup>3</sup>, D. M. M. Leroy<sup>1,2\*</sup>

# Séquençage haut débit et métagénomique

- **Approche qui permet la description du virome/microbiome de différents types de prélèvements:**

[Sci Prog](#). 2013;96(Pt 2):153-70.

## Microbiome in human health and disease.

[Madupu R](#), [Szapkowski S](#), [Nelson KE](#).

Genomic Medicine group at the J. Craig Venter Institute, USA [rmadupu@jvci.org](mailto:rmadupu@jvci.org)

[BMC Microbiol](#). 2013 May 25;13:116. doi: 10.1186/1471-2180-13-116.

## Human milk metagenome: a functional capacity analysis.

[Ward TL](#), [Hosid S](#), [Ioshikhes I](#), [Altosaar I](#).

Department of Biochemistry, Microbiology and Immunology, University of Ottawa, Ottawa, ON K1H 8M5, Canada.

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

## Human Skin Microbiota: High Diversity of DNA Viruses Identified on the Human Skin by High Throughput Sequencing

Vincent Foulongne<sup>1</sup>, Virginie Sauvage<sup>2</sup>, Charles Hebert<sup>3</sup>, Olivier Dereure<sup>1</sup>, Justine Cheval<sup>3</sup>, Meriadeg Ar Gouilh<sup>2</sup>, Kevin Pariente<sup>3</sup>, Michel Segondy<sup>1</sup>, Ana Burguière<sup>2</sup>, Jean-Claude Manuguerra<sup>2</sup>, Valérie Caro<sup>4</sup>, Marc Eloit<sup>3,5,6\*</sup>

1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1058- University of Montpellier I- Montpellier University Hospital, Department of Biology and Pathology- Laboratory of Virology and Department of Dermatology, Montpellier, France, 2 Institut Pasteur, Laboratory for Urgent Responses to Biological Threats, Paris, France, 3 Pathoquest, Paris, France, 4 Institut Pasteur, Genotyping of Pathogens and Public Health Platform, Paris, France, 5 Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, UMR \*\*\* Virologie ENVA, INRA ANSES, Maisons Alfort, France, 6 Institut Pasteur, Department of Virology, Paris, France

JOURNAL OF VIROLOGY, Aug. 2011, p. 7948-7950  
0022-538X/11/\$12.00 doi:10.1128/JVI.00639-11  
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 85, No. 15

## Identification of the First Human *Gyrovirus*, a Virus Related to Chicken Anemia Virus<sup>†</sup>

Virginie Sauvage,<sup>1</sup> Justine Cheval,<sup>2</sup> Vincent Foulongne,<sup>3</sup> Meriadeg Ar Gouilh,<sup>1</sup> Kevin Pariente,<sup>1</sup> Jean Claude Manuguerra,<sup>1</sup> Jennifer Richardson,<sup>4</sup> Olivier Dereure,<sup>5</sup> Marc Lecuit,<sup>6</sup> Ana Burguière,<sup>1</sup> Valérie Caro,<sup>7</sup> and Marc Eloit<sup>2,4,8\*</sup>



## Metagenomic Analysis of Viruses from Bat Fecal Samples Reveals Many Novel Viruses in Insectivorous Bats in China

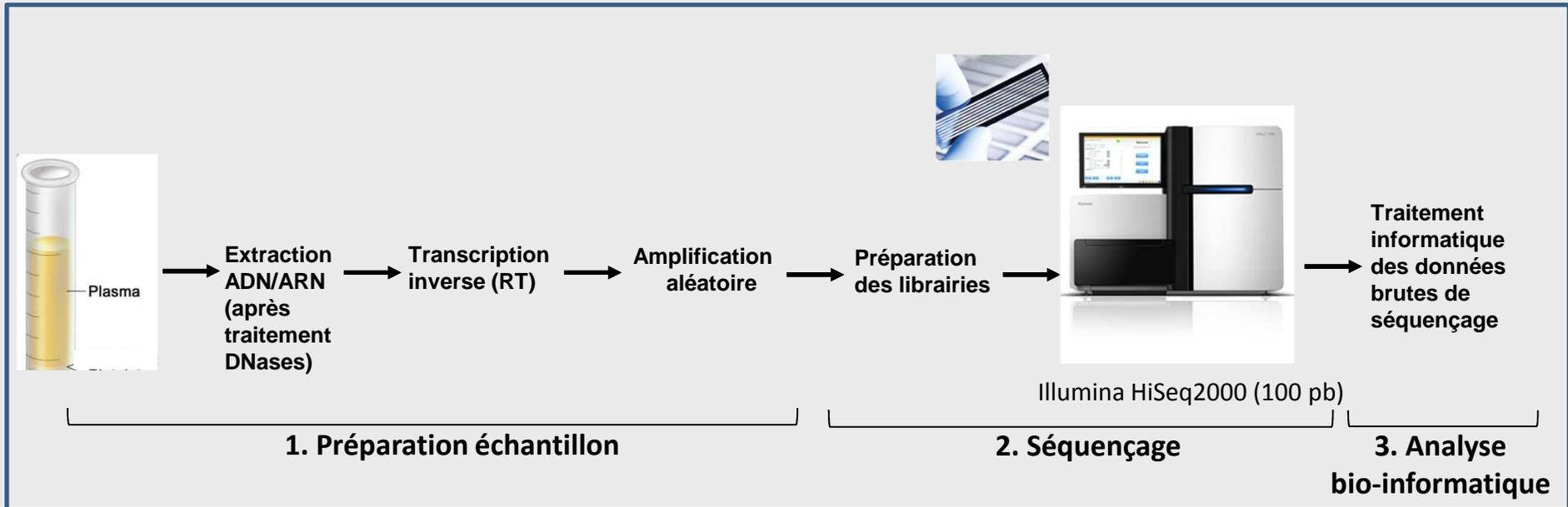
Xingyi Ge,<sup>a</sup> Yan Li,<sup>a</sup> Xinglou Yang,<sup>a</sup> HuaJun Zhang,<sup>a</sup> Peng Zhou,<sup>a</sup> Yunzhi Zhang,<sup>b</sup> and Zhengli Shi<sup>a</sup>

State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China,<sup>a</sup> and Yunnan Institute of Endemic Diseases Control and Prevention, Dali, China<sup>b</sup>

## Human Polyomavirus Related to African Green Monkey Lymphotropic Polyomavirus

Virginie Sauvage, Vincent Foulongne, Justine Cheval, Meriadeg Ar Gouilh, Kevin Pariente, Olivier Dereure, Jean Claude Manuguerra, Jennifer Richardson, Marc Lecuit, Ana Burguière, Valérie Caro, and Marc Eloit

# Workflow



**Librairie:** fragments de longueur définie associés à des adaptateurs

# Séquenceurs de 2<sup>ème</sup> génération

## Desktop sequencers

## Massively parallel sequencers



From <http://www.illumina.com>

**MiSeq**  
Illumina  
(2011)



**NextSeq 500**  
Illumina  
(2014)



**Ion PGM**  
Ion Torrent  
(2011)



From <https://www.thermofisher.com>

**Ion S5 System**  
Ion Torrent  
(2016)



**Ion Proton**  
Ion Torrent  
(2012)



From <http://www.illumina.com>

**HiSeq 2500**  
Illumina  
(upgrade HiSeq  
2000)

	Single-lane flow cell	4-lane flow cell	Ion 314 chip	Ion 316 chip	Ion 318 chip	Ion 520 Chip	Ion 530 chip	Ion 540 chip	Ion PI chip	Ion PII chip (2016)	8-lane flow cell
<b>Maximum read length</b>	2 x 300b	2 x 150b	Up to 400b	Up to 400b	Up to 400b (up to 500b, 2016)	Up to 400b	Up to 400b	Up to 200b	Up to 200b (400b, 2016)	100b	2 x 100b
<b>Number of single reads</b>	25M**	130M*	Up to 0.6M	Up to 3M	Up to 5.5M	Up to 5M	Up to 20M	Up to 80M	Up to 80M	Up to 330M	3B**
<b>Output/run</b>	15Gb	39Gb	Up to 100Mb	Up to 1Gb	Up to 2Gb	Up to 2 Gb	Up to 8Gb	Up to 15 Gb	Up to 10 Gb	Up to 32 Gb	600Gb
<b>Run time</b>	55hrs	26hrs	2.5-4hrs	3-5hrs	4-7hrs	2.5-4hrs	2.5-4hrs	2.5hrs	2-4hrs	4hrs	11 days
<b>Applications</b>											
<b>Human Whole Genome</b>	x	o	x	x	x	x	x	x	x	o	o
<b>Exome</b>	o	o	x	x	x	x	x	o	o	o	o
<b>Small Genome</b>	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	x
<b>Targeted</b>	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o	o
<b>Transcriptome</b>	x	o	x	x	x	x	x	o	o	o	o
<b>ChIP-Seq</b>	o	o	x	x	x	x	o	o	o	o	o
<b>16S Metagenomics</b>	o	o	x	o	o	o	o	o	o	o	o
<b>Whole Metagenomics</b>	o	o	x	x	x	x	x	o	o	o	o

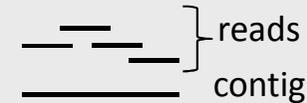
b: base; M: Million; B: Billion; \*: Mid Mode; \*\*: high output mode with v3 chemistry

Table 1: Features of the most commonly used next-generation sequencing platforms in research and clinical diagnostic laboratories.

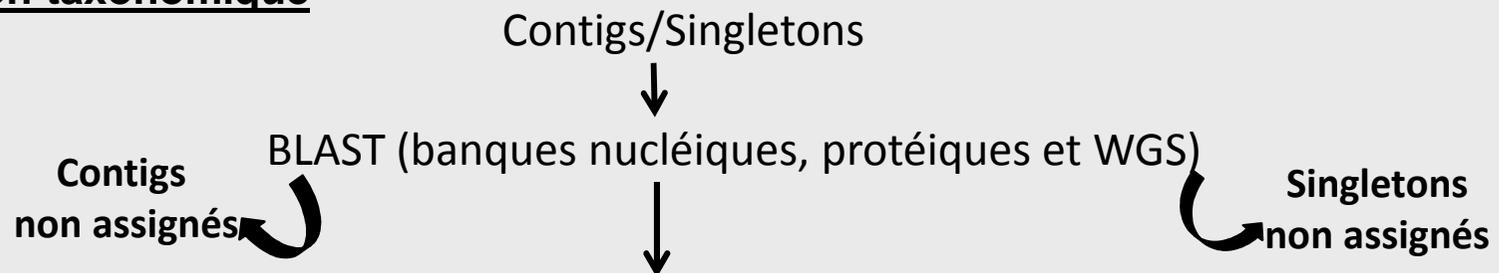
# Analyse bio-informatique

## Filtrage qualité puis assemblage

- Cinq filtres qualité successifs appliqués aux données brutes
  - **Reads identiques:** élimination de la redondance (reads 100 % identiques)
  - **Filtre qualité:** élimination ou coupure des reads de « faible qualité » ou homopolymères
  - **Reads adaptateurs:** élimination des séquences propres à la technique de séquençage
  - **Reads rRNA:** élimination des reads correspondant aux ARNr
  - **Reads hôte:** élimination des séquences humaines (“GRCh37/hg19”)
- Assemblage des séquences d'intérêt en **contigs** (> 100 nt)
- Séquences restantes non assemblées = **singletons**



## Assignment taxonomique



Identification d' agents infectieux connus, de variants ou d'agents « **nouveaux** »

# Viromes plasmatiques

## Echantillons plasmatiques provenant de sujets à risque (probabilité importante de contact avec des agents infectieux)

- 2 pools de 25 sujets polytransfusés en concentrés globulaires dans le cadre de pathologies hématologiques constitutionnelles  
Chaque Pool, 50 échantillons (25 paires) correspondant aux dates extrêmes de suivi  
→ Biothèque de paires de donneurs/receveur
- 1 pool de 7 sujets découverts HIV positifs au début de l'épidémie (fin années 80/début 90)
- 1 pool de 7 sujets infectés par le VHC dont le facteur de risque est la toxicomanie par voie intraveineuse
- 1 pool de 7 sujets infectés par le VHB dont le facteur de risque est l'exposition par transmission verticale ou dans la petite enfance (pays forte endémie)

## Séquences virales identifiées dans les échantillons plasmatiques des sujets polytransfusés

### Taxonomie proche

<u>Samples</u>	<u>Polytransfused Pool1</u>	<u>Polytransfused Pool2</u>
<u>Human endogenous retrovirus</u>	1 (187)	1 (7)
<u>Anelloviridae</u>	1,080 (190,205)	1,065 (131,818)
<u>Flaviviridae, GB virus C</u>	104 (22,960)	26 (3,562)
<u>Flaviviridae, Hepatitis C virus</u>	96 (5,990)	38 (1,435)
<u>Hepadnaviridae, Hepatitis B virus</u>	nd	nd
<u>Retroviridae, Human Immunodeficiency virus 1 or 2</u>	nd	nd

### Données épidémiologiques:

- Sérologie VHB: statut sérologique de sujets vaccinés ou guéris
- Sérologie HIV négative
- Sérologie VHC: 6/25 (Pool1) et 11/25 (Pool 2) sujets positifs  
→ confirmation présence HCV par RT-PCR sur extraction de chaque pool

## Séquences virales identifiées dans les échantillons plasmatiques des dons de sang HBV, HCV et HIV positifs

### Taxonomie proche

<u>Samples</u>	<u>Pool HBV</u>	<u>Pool HCV</u>	<u>Pool HIV</u>
<u>Human endogenous retrovirus</u>	nd	nd	3 (24)
<b>Anelloviridae</b>	<b>664 (246,754)</b>	<b>263 (44,993)</b>	<b>291 (168,106)</b>
<b>Flaviviridae, GB virus C</b>	<b>16 (229)</b>	<b>21 (339)</b>	<b>72 (61,018)</b>
<u>Flaviviridae, Hepatitis C virus</u>	35 (489)	122 (122,983)	36 (350)
<u>Hepadnaviridae, Hepatitis B virus</u>	10 (38,261)	5 (38,785)	13 (1,732,827)
<u>Retroviridae, Human Immunodeficiency virus 1 or 2</u>	nd	nd	nd
<u>Adenoviridae, Human adenovirus</u>	2 (49)	1 (2)	nd

Contig number (total read number derived from contigs and singletons)

### Données épidémiologiques:

- **Pool HBV:** Charge virale de  $3,5 \cdot 10^3$  UI/mL
- **Pool HCV:** Charge virale de  $1,6 \cdot 10^5$  UI/mL
- **Pool HIV:** - Patients « HIV controllers » avec des charges virales < 500 copies/mL  
Echantillon poolé à **150 copies/mL**  
- Un don de sang présentant une charge virale HBV de  $1,5 \cdot 10^8$  IU/mL  
Echantillon poolé à  **$2 \cdot 10^7$  IU/mL**

Pas de donneurs de sang connu pour être co-infecté HCV/HBV et RT-PCR HCV négative sur pool HIV et échantillons d'origine (= erreur de démultiplexage)

# Conclusions

- Pas d'identification d'agents viraux nouveaux
- Un virome plasmatique principalement constitué d'Anellovirus
- **Cependant...**  
Protocole utilisé n'a pas permis d'identifier des virus présents à des titres faibles (HIV et B19)
- Si agents nouveaux à de tels titres = NON IDENTIFIÉS
- **Limites actuelles:**
  - La sensibilité (charges virales faibles)
  - Assignation taxonomique « ambiguë » (contigs d'assignation *Bunyaviridae*...)
  - Une proportion de séquences et contigs sans réponse à l'heure actuelle dans les banques  
= Non assigned/Inconnus

Attention !!!

*"tout le monde est d'accord pour dire que les inconnus sont importants, cependant ceux-ci sont en général ignorés"...*  
*Dutilh BE et al. 2014. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. Nat Comm.*

**La métagénomique virale: un nouvel outil de surveillance des agents infectieux connus et de détection d'agents infectieux émergents**

# Nouveaux virus identifiés par métagénomique en lien avec la Transfusion

## Virome Analysis of Transfusion Recipients Reveals a Novel Human Virus That Shares Genomic Features with Hepaciviruses and Pegiviruses

Amit Kapoor,<sup>a</sup> Arvind Kumar,<sup>a</sup> Peter Simmonds,<sup>b</sup> Nishit Bhuva,<sup>a</sup> Lokendra Singh Chauhan,<sup>a</sup> Bohyun Lee,<sup>a</sup> Amadou Alpha Sall,<sup>c</sup> Zhezheng Jin,<sup>d</sup> Stephen S. Morse,<sup>e</sup> Beth Shaz,<sup>f</sup> Peter D. Burbelo,<sup>g</sup> W. Ian Lipkin<sup>a</sup>

Center for Infection and Immunity, Columbia University, New York, New York, USA<sup>a</sup>; Roslin Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom<sup>b</sup>; Institute Pasteur de Dakar, 36, Avenue Pasteur, Dakar, Senegal<sup>c</sup>; Department of Biostatistics, MSPH, Columbia University, New York, USA<sup>d</sup>; Department of Epidemiology, MSPH, Columbia University, New York, USA<sup>e</sup>; New York Blood Centers, New York, New York, USA<sup>f</sup>; Dental Clinical Research Core, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA<sup>g</sup>

MBio. 2015 Sep 22;6(5):e01466-15.

- Sérum collectés aux USA entre **1974 et 1990**
- Identification human hepegivirus 1 (HHpgV-1)
- Caractéristiques VHC et pegivirus (GBV-C)
- 4/268 sujets HHpgV-1 pos (2 patients hémophiles et 2 patients polytransfusés)
- 3/4 sujets co-infectés HCV

## Marseillevirus-Like Virus Recovered From Blood Donated by Asymptomatic Humans

Nikolay Popgeorgiev,<sup>1</sup> Mickaël Boyer,<sup>1,\*</sup> Laura Fancello,<sup>1</sup> Sonia Monteil,<sup>1</sup> Catherine Robert,<sup>1</sup> Romain Rivet,<sup>1</sup> Claude Nappes,<sup>1</sup> Said Azza,<sup>1</sup> Jacques Chiaroni,<sup>2</sup> Didier Raoult,<sup>1</sup> and Christelle Desnues<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Émergentes, UM63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095; and <sup>2</sup>Etablissement Français du Sang, Anthropologie bio-culturelle, CNRS UMR6578, Aix-Marseille Université, Marseille, France

J Infect Dis. 2013 Oct 1;208(7):1042-50

- Dons de sang collectés EFS Marseille et Montpellier
- Identification Giant Blood Marseillevirus (GMB)
- 3/30 PCR GMB positif

Contents lists available at ScienceDirect

**Journal of Clinical Virology**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcv](http://www.elsevier.com/locate/jcv)

ELSEVIER

Short Communication

**Marseillevirus prevalence in multitransfused patients suggests blood transmission**

Nikolay Popgeorgiev<sup>a</sup>, Philippe Colson<sup>a</sup>, Isabelle Thuret<sup>b</sup>, Jacques Chiaroni<sup>c</sup>, Pierre Gallian<sup>d</sup>, Didier Raoult<sup>a,\*</sup>, Christelle Desnues<sup>2,\*</sup>

<sup>a</sup>Aix-Marseille Université, UMR63, CNRS 7278, IRD 198, INSERM 1095, 13005 Marseille, France  
<sup>b</sup>Service d'hématologie pédiatrique, centre de référence des Thalassémies, Hôpital d'Enfants de la Timone, AP-HM, 13385 Marseille cedex 5, France  
<sup>c</sup>Aix-Marseille Université, Etablissement Français du Sang, Anthropologie bio-culturelle, CNRS UMR6578, 13005 Marseille, France  
<sup>d</sup>Université de la Méditerranée Aix-Marseille 2, Institut de recherche pour le développement, Ecole des hautes études en santé publique, UMR 1130 "Émergence des pathogènes viraux", Marseille, France

J Clin Virol. 2013 Dec;58(4):722-5.

- Sérums donneurs de sang asymptomatiques (EFS Montpellier) = 7/174 GMB positifs
- Sérums patients polytransfusés = 2/22 GMB positifs

- **Sauvage V** et al. No evidence of Marseillevirus-like virus presence in blood donors and recipients of multiple blood donors transfusions. J Infect Dis 2014;210(12):2017-8.
- **Phan TG** et al. Absence of giant blood Marseillevirus-like virus DNA detection by polymerase chain reaction in plasma from healthy US blood donors and serum from multiply transfused patients from Cameroon. Transfusion. 2015 Jun;55(6):1256-62.

# Perspectives

- Les maladies infectieuses émergentes peuvent apparaître à n'importe quel endroit de la planète
- Agents infectieux ont la capacité de se propager rapidement d'un pays à un autre, voire d'un continent à un autre par les voyageurs infectés et du fait des échanges commerciaux intenses (animaux, produits alimentaires, etc.)
- Importance de mettre en place des systèmes de surveillance pro-actifs pour identifier les virus inconnus, et ainsi anticiper pour mieux répondre au défi des maladies infectieuses émergentes
- Surveillance pro-active du réservoir animal: nombreux projets de métagénomique pour décrire le virome d'arthropodes (e.g insectes et tiques), de chauves-souris et de rongeurs.
- Projet « Métagénomique virale et sécurité transfusionnelle »:  
= Projet collaboratif INTS/Hemocentro Ribeiro Preto/Institut Pasteur)
  - **Exploration du virome plasmatique** de dons de sang collectés dans des zones « à risque » pour l'apparition d'agents viraux émergents:
    - **Collaboration avec l' Hemocentro de Ribeirao Preto (Brésil)**  
→ Collecte en Amazonie et autres régions d'intérêts en Amérique Latine
    - **Accès aux dons de sang du réseau d'Afrique francophone sub-saharienne**  
→ 15 000 dons collectés en 2012 en Mauritanie, Niger, Mali, Cameroun, RDC, Burundi et Madagascar

## Attention !!!

# Hybrid DNA virus in Chinese patients with seronegative hepatitis discovered by deep sequencing

Baoyan Xu<sup>a,b,1</sup>, Ning Zhi<sup>a,1,2</sup>, Gangqing Hu<sup>c,1</sup>, Zhihong Wan<sup>a</sup>, Xiaobin Zheng<sup>d</sup>, Xiaohong Liu<sup>a</sup>, Susan Wong<sup>a</sup>, Sachiko Kajigaya<sup>a</sup>, Keji Zhao<sup>c,3</sup>, Qing Mao<sup>b,2</sup>, and Neal S. Young<sup>a,3</sup>

<sup>a</sup>Hematology Branch and <sup>c</sup>Systems Biology Center, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD 20892; <sup>b</sup>Institute of Infectious Disease, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; <sup>d</sup>Department of Embryology, Carnegie Institution for Science, Baltimore, MD 21218

Edited\* by Harvey Alter, National Institutes of Health, Bethesda, MD, and approved March 19, 2013 (received for review March 4, 2013)

Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 18;110(25):10264-9.

- **Contexte:** Patients qui présentent des hépatites aiguës ou des hépatites chroniques agressives (+ cirrhose pour certains).

- Sérologies négatives pour les virus des hépatites A, B, C, D et E
- également pour CMV et EBV (Herpesvirus) et HIV.
- Hémocultures, cultures des urines ou d'écouvillons de gorge sont négatifs pour les bactéries.
- Tests additionnels négatifs: recherches anticorps anti-nucléaire, facteurs rhumatoïdes et anticorps anti-mitochondries

—————> **Cas d' hépatite d'étiologie inconnue**

- **Analyse par métagénomique**

- 92 sérums de patients (33 hépatites aiguës et 59 hépatites chroniques agressives)
- Présence dans les 10 pools d'une séquence de 3780 pb = séquence hybride **Parvovirus/Circovirus**
- Prévalence (70% patients sont positifs) et séroprévalence (84% patients IgG positifs)

### The Perils of Pathogen Discovery: Origin of a Novel Parvovirus-Like Hybrid Genome Traced to Nucleic Acid Extraction Spin Columns

Samia N. Naccache, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Alexander L. Greninger, Ph.D.<sup>1,2</sup>, Deanna Lee, Ph.D.<sup>1,2</sup> Lark L. Coffey Ph.D.<sup>3</sup>, Tung Phan, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>, Annie Rein-Weston, B.S., M.P.H.<sup>1,2</sup>, Andrew Aronsohn, M.D.<sup>4</sup>, John Hackett, Jr., Ph.D.<sup>5</sup>, Eric L. Delwart, Ph.D.<sup>3</sup>, and Charles Y. Chiu, M.D., Ph.D.<sup>1,2,6</sup>

J Virol. 2013 Nov;87(22):11966-77.