# Identification d'un nouvel arbovirus neurotrope en France : le virus Umbre

Philippe Pérot, Franck Bielle, Thomas Bigot, Vincent Foulongne, Karine Bolloré, Delphine Chrétien, Patricia Gil, Serafin Gutierrez, Grégory L'Ambert, Karima Mokhtari, et al.

▶ **To cite this version:**

Philippe Pérot, Franck Bielle, Thomas Bigot, Vincent Foulongne, Karine Bolloré, et al.. Identification d'un nouvel arbovirus neurotrope en France : le virus Umbre. XXIIIèmes Journées Francophones de Virologie, Apr 2021, Montpellier, France. pasteur-03467121

**HAL Id: pasteur-03467121**
**https://pasteur.hal.science/pasteur-03467121**

Submitted on 6 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NoDerivatives 4.0 International License

# Identification d'un nouvel arbovirus neurotrope en France : le virus Umbre

P071

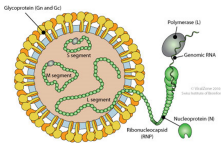
**Philippe Pérot**[1], Franck Bielle[2,3], Thomas Bigot[4], Vincent Foulongne[5], Karine Bolloré[5], Delphine Chrétien[1], Patricia Gil[6,7], Serafín Gutiérrez[6,7], Grégory L'Ambert[8], Karima Mokhtari[2,3], Jan Hellert[9], Marie Flamand[9], Carole Tamietti[9], Muriel Coulpier[10], Anne Huard de Verneuil[10], Sarah Temmam[1], Thérèse Couderc[11], Edouard De Sousa Cunha[2], Susana Boluda[2,3,19], Isabelle Plu[2,3,19], Marie Bernadette Delisle[12], Fabrice Bonneville[13], David Brassat[14], Claire Fieschi[15], Marion Malphettes[15], Charles Duyckaerts[2,3], Bertrand Mathon[3,16], Sophie Demeret[17], Danielle Seilhean[2,3,19] and Marc Eloit[1,18]

[1] Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, Paris (75015), France. [2] Département de Neuropathologie Raymond Escourolle, AP-HP-Sorbonne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France. [3] Sorbonne Université, Brain Institute (ICM; INSERM, UMRS 1127; CNRS, UMR 7225), Paris, France. [4] Hub de Bioinformatique et Biostatistique – C3BI, Institut Pasteur, USR 3756, CNRS, Paris (75015), France. [5] Pathogenesis and Control of Chronic Infections. INSERM, University of Montpellier, Etablissement Français du Sang, CHU Montpellier, Montpellier, France. [6] CIRAD, UMR ASTRE, F-34398 Montpellier, France. [7] ASTRE, CIRAD, INRA, University of Montpellier, Montpellier, France. [8] EID Méditerranée, Montpellier, France. [9] Structural Virology Unit, Institut Pasteur, CNRS UMR 3569, Paris (75015), France. [10] UMR Virologie, ANSES, ENVA, INRAE, UPE, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 Av du Gal de Gaulle, F-94704, Maisons-Alfort, France. [11] Biology of Infection Unit, Institut Pasteur, Inserm U1117, Paris (75015), France. [12] Laboratoire de Neuropathologie, Laboratoire universitaire d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France. [13] Department of Neuroradiology, CHU de Toulouse and UMR 1214 ToNIC, Université de Toulouse, Inserm, France. [14] CRC-SEP, Pole des Neurosciences CHU Toulouse and UMR 1043, Université de Toulouse III, Toulouse, France. [15] Service d'immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, France. [16] AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Department of Neurosurgery, Paris, France. [17] Department of Neurology, Neuro ICU, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France. [18] Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France. [19] CNR ATNC (Reference Center for Non-Conventional Transmissible Agents), Laboratory and neuropathology network for the surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease, Santé Publique France, AP-HP, Paris, France.

**Contexte**
Notre laboratoire a mis en place une collaboration avec le laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière pour explorer une série post-mortem de cas d'encéphalites humaines d'étiologie inconnue par un séquençage NGS profond et non ciblé du transcriptome, à la recherche de séquences de pathogènes.

**Résultat**
Le virus Umbre, un virus du genre orthobunyavirus, a été identifié chez deux patients immunodéprimés décédés en 2013 et 2019. Le virus infecte des neurones du cortex cérébral, la moelle épinière et le foie. Le virus Umbre a été décrit initialement dans les années 1950 dans des populations de moustiques Culex en zone Asie Pacifique, mais n'avait auparavant ni été isolé chez des mammifères (dont l'homme), ni détecté en Europe. Cette infection par le virus Umbre chez deux patients français, dont l'un vivait dans la région Occitanie et n'avait jamais voyagé en dehors de France métropolitaine, et l'autre avait fait une croisière en méditerranée avant l'apparition des symptômes, nous a amené à rechercher l'origine de la contamination dans des moustiques. Une investigation réalisée en partenariat avec le CIRAD de Montpellier et l'EID Méditerranée a permis d'identifier des séquences du genre orthobunyavirus très proches du virus Umbre dans des moustiques Culex de Camargue. Une enquête sérologique par un test développé à l'Institut Pasteur sur une population du sud de la France composée d'environ 300 personnes « contrôles » et d'une vingtaine de cas « encéphalites » n'a pas mis en évidence de réponse anticorps contre le virus Umbre. Ce résultat suggère que la fréquence de l'infection dans la population générale est au plus faible, ce qui ne reflète donc pas le risque pour les personnes immunodéprimées.

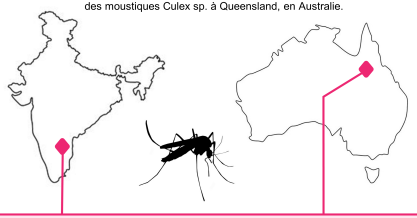
**Conclusion**
Cette découverte d'un nouvel arbovirus responsable d'encéphalite, et son existence en France, présente un intérêt particulier en matière de santé publique.




## Virus Umbre

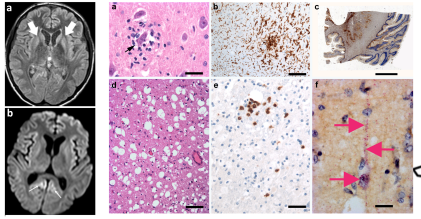
→ Famille : Peribunyaviridae
→ Genre : Orthobunyavirus
→ Vecteur probable : Culex sp.
→ Première description du virus : 1950 (Inde)
→ Transmission à l'homme : **nouveauté**
→ Symptôme : **encéphalite**
(chez deux patients immunodéprimés)

Le virus Umbre a été identifié pour la première fois dans des moustiques Culex sp. en Inde dans les années 1950, puis rapidement référencé comme arbovirus probable. Dans les années 1970, des virus apparentés au virus Umbre au sein du genre Orthobunyavirus, nommés Little Sussex et Koongol, ont été identifiés dans des moustiques Culex sp. à Queensland, en Australie.



## Cas 1 (Moissac, 2013)

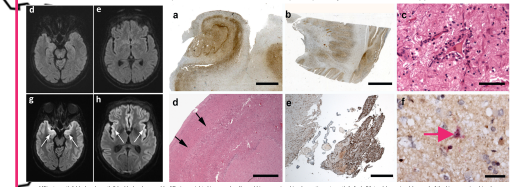
→ Homme de 21 ans, agammaglobulinémie de Bruton.
→ Aucun voyage hors de France métropolitaine.
→ Altération de l'état général, anorexie. Dégradation rapide de l'état neurologique, syndrome tétrapyramidal, évolution vers mutisme et grabatérisation.
→ Bilan auto-immun et marqueurs tumoraux : normaux.
→ IRM : hypersignal du cortex et discret hypersignal des putamens.
→ Prélèvements cérébraux post-mortem : spongiose (mais PrP neg), activation microgliale diffuse et infiltrats inflammatoires péri-vasculaires.
→ Détection du **virus Umbre** par NGS, neurones marqués par hybridation in situ (*f*).



MRI: Axial FLAIR (*a*) et diffusion-weighted (*b*). Histology: *a*, Parahippocampal cortex (HE). Microglial cells surrounding a neuron (black arrow), suggesting neuronophagia. *b*, Dentate nucleus. IBA-1 immunohistochemistry. Diffuse microglial activation and microglial nodule. *c*, Cerebellum. CD163 immunohistochemistry. Distribution of activated microglia. Enhancement in the dentate nucleus. *d*, Temporal cortex. Hematoxylin & eosin staining; Spongiosis. *e*, Caudate nucleus. CD3 immunohistochemistry. Clusters of T lymphocytes. *f*, Frontal cortex. In situ hybridization with Umbre virus probe (red). Labeling of the cell body and dendritic shaft of a pyramidal neuron. Scale bars: *a* and *e* = 50 µm, *b* and *d* = 100 µm, *c* = 5 mm, *f* = 25 µm.

## Cas 2 (Val de Marne, 2019)

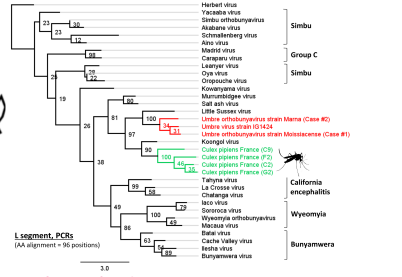
→ Femme de 58 ans, suivie pour un désordre immunologique complexe, traitée et en rémission d'un lymphome cutané folliculaire.
→ Séjour en Camargue quelques semaines avant l'apparition des symptômes.
→ Ralentissement psychomoteur puis dégradation de l'état neurologique en 4 mois, conduisant au mutisme puis au coma et au décès.
→ Bilan auto-immun et infectieux : négatifs.
→ IRM : hypersignaux bilatéraux de l'hippocampe, du pole temporal et du cortex insulaire, progressant vers l'atrophie.
→ Prélèvements cérébraux post-mortem : activation microgliale diffuse, infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires, perte neuronale sévère avec perte complète des cellules de Purkinje.
→ Détection du **virus Umbre** par NGS, neurones marqués par hybridation in situ (*f*).



MRI: at month 1 (*d–e*) and month 5 (*g–h*), *d* and *e*, *g* and *h*, diffusion-weighted images. *d*, *e*, Normal hippocampi and insular cortices at month 1. *g*, *h*, Bilateral hypersignal (arrows) of the hippocampi and insular cortices, with mild leptomeningeal atrophy. Neuropathology: *a*, Right hippocampus. CD163 immunohistochemistry. Distribution of activated microglia. Enhancement of the dentate gyrus and pyramidal sectors of the cornu Ammonis. *b*, Cerebellum. CD163 immunohistochemistry. Distribution of activated microglia. Enhancement in the dentate nucleus and cerebellar cortex. *c*, Anterior horn of the spinal cord (HE). Microglial cells surrounding a neuron, suggesting neuronophagia. *d*, Right hippocampus (HE). Neuronal loss in CA1 (black arrows). *e*, Axons of the oculomotor nerve. CD163 immunohistochemistry. Infiltration by macrophages. *f*, Frontal cortex. In situ hybridization with Umbre virus probe (red). Labeling of the cell body of a pyramidal neuron. Scale bars: *a* and *b* = 5 mm; *c* = 50 µm; *d* = 100 µm; *e* = 500 µm; *f* = 25 µm.

## Moustiques Camargue

→ 4000 moustiques Culex pipiens capturées en Camargue en 2015, 133 pools réalisés.
→ Recherche par RT-PCR de séquences du clade Umbre/Koongol/Little Sussex.
→ 4 pools positifs pour le virus Koongol (en vert) apparenté au virus Umbre (en rouge).




## Enquête sérologique (CHU Montpellier)

→ 34 sérums de patients du sud de la France avec diagnostic de méningite ou méningo-encéphalites, plus 300 sérums de patients contrôles, analysés par ELISA à la recherche d'anticorps anti-Umbre.
→ Aucun résultat positif.

1950 1970 2013 2019

Référence article : Identification of Umbre Orthobunyavirus as a Novel Zoonotic Virus Responsible for Lethal Encephalitis in 2 French Patients with Hypogammaglobulinemia. Clin Infect Dis 2020

*Contact présentateur : philippe.perot@pasteur.fr*