



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 Umbré



Philippe Péroù¹, Franck Bielle^{2,3}, Thomas Bigot⁴, Vincent Foulionne⁵, Karine Bolloré⁵, Delphine Chrétiën¹, Patricia Gil^{6,7}, Serafin Gutiérrez^{6,7}, Grégory L'Ambert⁸, Karima Mokhtar^{1,2,3}, Jan Hellert⁹, Marie Flamand⁹, Carole Tamietti⁹, Muriel Couplioir¹⁰, Anne Huard de Verneuil¹⁰, Sarah Temmam¹, Thérèse Couderc¹¹, Edouard De Souza Cunha², Susana Boldura^{2,13}, Isabelle Plu^{2,13,19}, Marie Bernadette Delisle¹², Fabrice Bonnevilled¹³, David Brassat¹⁴, Claire Fieschi¹⁵, Marion Malphettes¹⁵, Charles Duyckaerts¹⁶, Bertrand Mathon^{11,16}, Sophie Demerut¹⁷, Danielle Seilhean^{18,19} and Marc Eloit¹⁸

¹Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, Paris 75031, France; ²Département de Neurologie, Hôpital Raymond-Canonville, AP-HP Sorbonne, Centre Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris 75013, France; ³Sorbonne Université, Paris Centre Institut CNRS, INSERM UMS 1237, CNRS UMR 7233, Paris, France; ⁴Rue de Biologie, Centre de Neurobiologie et Biostatistique – CBIS, Institut Pasteur, UPR 3756, CNRS UMR 113, Paris 75013, France; ⁵Pathogenesis and Control of Chronic Infections, INSERM, Université de Montpellier, Établissement Français de Sang, CHU de Montpellier, France; ⁶CIRAD, UMR/ASTRE, P3-8398 Montpellier, France; ⁷ASTRE, CIRAD, INRA, Université de Montpellier, France; ⁸ED Medicine, Université de Montpellier, France; ⁹Structural Biology Unit, Institut Pasteur, CNRS UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ²⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ³⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁴⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁵⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁶⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁷⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁸⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ⁹⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁰⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹¹⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹²⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁸INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹³⁹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁰INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴¹INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴²INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴³INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁴INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁵INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁶INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁷INSERM UMR 113, Paris 75013, France; ¹⁴⁸INSERM

Contexte

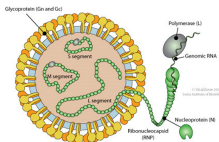
Notre laboratoire a mis en place une collaboration avec le laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière pour explorer une série post-mortem de cas d'encéphalites humaines d'étiologie inconnue par un séquençage NGS profond et non ciblé du transcriptome, à la recherche de séquences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

Résultat

Le virus Urbain, un virus du genre *tobaccharivirale*, 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 Urbain a été décrit initialement dans les années 1960-70 à l'ouest de Madagascar, où il était responsable d'épidémies sporadiques de méningo-encéphalites mortelles (dont Thomme), ni détectée en Europe. Cette infection par le virus Urbain 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 sur la population de la région Occitanie a permis de découvrir que les personnes atteintes de cette maladie étaient toutes proches du virus Urbain 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 « encéphalitiques » n'a pas permis de confirmer la présence du virus Urbain dans la population française. Cependant, la détection de l'infection dans la population générale est au plus faible, ce qui ne reflète donc pas la réalité 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.

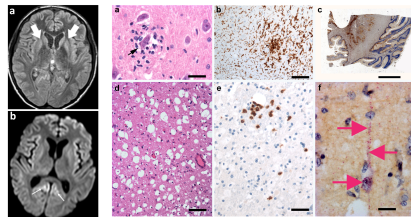


1950

1970

Cas 1 (Moissac, 2013)

- Homme de 21 ans agammaglobulinémie de Bruton.
- Aucun voyage hors de France métropolitaine.
- Altération de l'état général, anorexie. Dégénération rapide de l'état neurologique, syndrome tétapyramidal, évolution vers mutisme et grabatatisation.
- 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).



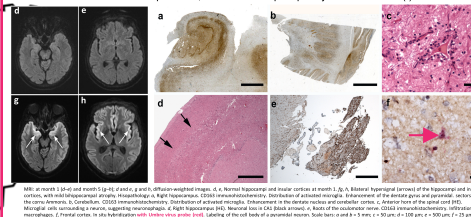
MR1: Area 16b; (3) in diffusion-weighted (4) histology, a Parahippocampal cortex (5). Microglial cells surrounding a neuron (black arrow), suggesting neuroinflammation. 6, Dentate nucleus. 10a-1: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) involving the optic nerves and spinal cord. 10a-2: Cerebellum. 10b: Cerebellum. 10c: Cerebellum. 10d: Cerebellum. 10e: Cerebellum. 10f: Cerebellum. 10g: Cerebellum. 10h: Cerebellum. 10i: Cerebellum. 10j: Cerebellum. 10k: Cerebellum. 10l: Cerebellum. 10m: Cerebellum. 10n: Cerebellum. 10o: Cerebellum. 10p: Cerebellum. 10q: Cerebellum. 10r: Cerebellum. 10s: Cerebellum. 10t: Cerebellum. 10u: Cerebellum. 10v: Cerebellum. 10w: Cerebellum. 10x: Cerebellum. 10y: Cerebellum. 10z: Cerebellum. 11: Frontal cortex. In situ hybridization with *Herpesvirus* probe (red). Labeling of the infected neurons (black arrow). Scale bars: 10a-1, 10a-2, 10a-3, 10a-4, 10a-5, 10a-6, 10a-7, 10a-8, 10a-9, 10a-10, 10a-11, 10a-12, 10a-13, 10a-14, 10a-15, 10a-16, 10a-17, 10a-18, 10a-19, 10a-20, 10a-21, 10a-22, 10a-23, 10a-24, 10a-25, 10a-26, 10a-27, 10a-28, 10a-29, 10a-30, 10a-31, 10a-32, 10a-33, 10a-34, 10a-35, 10a-36, 10a-37, 10a-38, 10a-39, 10a-40, 10a-41, 10a-42, 10a-43, 10a-44, 10a-45, 10a-46, 10a-47, 10a-48, 10a-49, 10a-50, 10a-51, 10a-52, 10a-53, 10a-54, 10a-55, 10a-56, 10a-57, 10a-58, 10a-59, 10a-60, 10a-61, 10a-62, 10a-63, 10a-64, 10a-65, 10a-66, 10a-67, 10a-68, 10a-69, 10a-70, 10a-71, 10a-72, 10a-73, 10a-74, 10a-75, 10a-76, 10a-77, 10a-78, 10a-79, 10a-80, 10a-81, 10a-82, 10a-83, 10a-84, 10a-85, 10a-86, 10a-87, 10a-88, 10a-89, 10a-90, 10a-91, 10a-92, 10a-93, 10a-94, 10a-95, 10a-96, 10a-97, 10a-98, 10a-99, 10a-100, 10a-101, 10a-102, 10a-103, 10a-104, 10a-105, 10a-106, 10a-107, 10a-108, 10a-109, 10a-110, 10a-111, 10a-112, 10a-113, 10a-114, 10a-115, 10a-116, 10a-117, 10a-118, 10a-119, 10a-120, 10a-121, 10a-122, 10a-123, 10a-124, 10a-125, 10a-126, 10a-127, 10a-128, 10a-129, 10a-130, 10a-131, 10a-132, 10a-133, 10a-134, 10a-135, 10a-136, 10a-137, 10a-138, 10a-139, 10a-140, 10a-141, 10a-142, 10a-143, 10a-144, 10a-145, 10a-146, 10a-147, 10a-148, 10a-149, 10a-150, 10a-151, 10a-152, 10a-153, 10a-154, 10a-155, 10a-156, 10a-157, 10a-158, 10a-159, 10a-160, 10a-161, 10a-162, 10a-163, 10a-164, 10a-165, 10a-166, 10a-167, 10a-168, 10a-169, 10a-170, 10a-171, 10a-172, 10a-173, 10a-174, 10a-175, 10a-176, 10a-177, 10a-178, 10a-179, 10a-180, 10a-181, 10a-182, 10a-183, 10a-184, 10a-185, 10a-186, 10a-187, 10a-188, 10a-189, 10a-190, 10a-191, 10a-192, 10a-193, 10a-194, 10a-195, 10a-196, 10a-197, 10a-198, 10a-199, 10a-200, 10a-201, 10a-202, 10a-203, 10a-204, 10a-205, 10a-206, 10a-207, 10a-208, 10a-209, 10a-210, 10a-211, 10a-212, 10a-213, 10a-214, 10a-215, 10a-216, 10a-217, 10a-218, 10a-219, 10a-220, 10a-221, 10a-222, 10a-223, 10a-224, 10a-225, 10a-226, 10a-227, 10a-228, 10a-229, 10a-230, 10a-231, 10a-232, 10a-233, 10a-234, 10a-235, 10a-236, 10a-237, 10a-238, 10a-239, 10a-240, 10a-241, 10a-242, 10a-243, 10a-244, 10a-245, 10a-246, 10a-247, 10a-248, 10a-249, 10a-250, 10a-251, 10a-252, 10a-253, 10a-254, 10a-255, 10a-256, 10a-257, 10a-258, 10a-259, 10a-260, 10a-261, 10a-262, 10a-263, 10a-264, 10a-265, 10a-266, 10a-267, 10a-268, 10a-269, 10a-270, 10a-271, 10a-272, 10a-273, 10a-274, 10a-275, 10a-276, 10a-277, 10a-278, 10a-279, 10a-280, 10a-281, 10a-282, 10a-283, 10a-284, 10a-285, 10a-286, 10a-287, 10a-288, 10a-289, 10a-290, 10a-291, 10a-292, 10a-293, 10a-294, 10a-295, 10a-296, 10a-297, 10a-298, 10a-299, 10a-300, 10a-301, 10a-302, 10a-303, 10a-304, 10a-305, 10a-306, 10a-307, 10a-308, 10a-309, 10a-310, 10a-311, 10a-312, 10a-313, 10a-314, 10a-315, 10a-316, 10a-317, 10a-318, 10a-319, 10a-320, 10a-321, 10a-322, 10a-323, 10a-324, 10a-325, 10a-326, 10a-327, 10a-328, 10a-329, 10a-330, 10a-331, 10a-332, 10a-333, 10a-334, 10a-335, 10a-336, 10a-337, 10a-338, 10a-339, 10a-340, 10a-341, 10a-342, 10a-343, 10a-344, 10a-345, 10a-346, 10a-347, 10a-348, 10a-349, 10a-350, 10a-351, 10a-352, 10a-353, 10a-354, 10a-355, 10a-356, 10a-357, 10a-358, 10a-359, 10a-360, 10a-361, 10a-362, 10a-363, 10a-364, 10a-365, 10a-366, 10a-367, 10a-368, 10a-369, 10a-370, 10a-371, 10a-372, 10a-373, 10a-374, 10a-375, 10a-376, 10a-377, 10a-378, 10a-379, 10a-380, 10a-381, 10a-382, 10a-383, 10a-384, 10a-385, 10a-386, 10a-387, 10a-388, 10a-389, 10a-390, 10a-391, 10a-392, 10a-393, 10a-394, 10a-395, 10a-396, 10a-397, 10a-398, 10a-399, 10a-400, 10a-401, 10a-402, 10a-403, 10a-404, 10a-405, 10a-406, 10a-407, 10a-408, 10a-409, 10a-410, 10a-411, 10a-412, 10a-413, 10a-414, 10a-415, 10a-416, 10a-417, 10a-418, 10a-419, 10a-420, 10a-421, 10a-422, 10a-423, 10a-424,

2013

2019

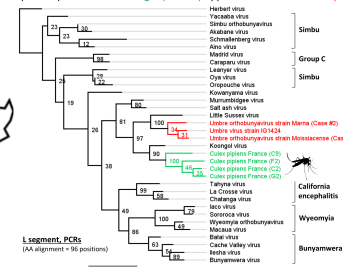
Cas 2 (Val de Marne, 2019)

- Femme de 58 ans, suivie pour un désordre immunologique complexe, traitée et en rémission d'un lymphome cutané folliculaire.
- Séjour en Carmargue 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 Urbine** par NGS, neurones marqués par hybridation in situ (f).



▲ 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.