



**HAL**  
open science

## 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-03467121v1>**

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



**Philippe Pérot<sup>1</sup>**, Franck Bielle<sup>2,3</sup>, Thomas Bigot<sup>4</sup>, Vincent Foulongne<sup>5</sup>, Karine Bolloré<sup>5</sup>, Delphine Chrétien<sup>1</sup>, Patricia Gil<sup>6,7</sup>, Serafin Gutiérrez<sup>6,7</sup>, Grégory L'Ambert<sup>8</sup>, Karima Mokhtar<sup>2,3</sup>, Jan Hellert<sup>9</sup>, Marie Flamand<sup>9</sup>, Carole Tamietti<sup>9</sup>, Muriel Couplier<sup>10</sup>, Anne Huard de Verneuil<sup>10</sup>, Sarah Temmam<sup>11</sup>, Thérèse Couderc<sup>11</sup>, Susana Boluda<sup>12,13,19</sup>, Isabelle Plu<sup>2,3,19</sup>, Marie Bernadette Delisle<sup>12</sup>, Fabrice Bonneville<sup>13</sup>, David Brassat<sup>14</sup>, Claire Fieschi<sup>15</sup>, Marion Malphettes<sup>16</sup>, Charles Duyckaerts<sup>2,3</sup>, Bertrand Mathon<sup>3,16</sup>, Sophie Demerut<sup>17</sup>, Danielle Selhane<sup>3,19</sup> and Marc Elie<sup>1,18</sup>

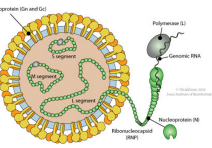
<sup>1</sup> Pathogen Discovery Laboratory, Institut Pasteur, Paris (75015), France; <sup>2</sup> Département de Neuropathologie Raymond Escourrou, AP-HP-Sorbonne, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France; <sup>3</sup> Sorbonne Université, Brain Institute (ICM, INSERM, UMRs 1127, CNRS, UMR 7225), Paris, France; <sup>4</sup> Hub de Bioinformatique et Biostatistique – CIRB, Institut Pasteur, UMR 3756, CNRS, Paris (75015), France; <sup>5</sup> Pathogenesis and Control of Chronic Infections, INSERM, University of Montpellier, Etablissement Français du Sang, CHU Montpellier, Montpellier, France; <sup>6</sup> ASTRI, CIRAD, INRA, University of Montpellier, Montpellier, France; <sup>7</sup> Structural Virology Unit, Institut Pasteur, CNRS UMR 3969 Paris (75015), France; <sup>8</sup> UMR Virologie, ANRS, INRAE, UMR, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 rue du Général de Gaulle, F-93009, Maisons-Alfort, France; <sup>9</sup> Biologie de l'Infection Unit, Institut Pasteur, Inserm U1117, Paris (75015), France; <sup>10</sup> Laboratoire de Neuropathologie, Laboratoire universitaire d'anatomie et d'ophtologie pathologiques, CHU de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France; <sup>11</sup> Département de Neurologie, CHU de Toulouse and UMR 1214 TONIC, Université de Toulouse, Inserm, France; <sup>12</sup> CRIC-SEP, Pôle des Neurosciences CHU Toulouse and UMR 1304, Université de Toulouse III, Toulouse, France; <sup>13</sup> Service d'immunologie clinique, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université de Paris, France; <sup>14</sup> AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, Département de Neurologie, Paris, France; <sup>15</sup> Department of Neurology, Neuro ICU, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France; <sup>16</sup> Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Maisons-Alfort, France; <sup>17</sup> CNR ATNC, Reference Center for Non-Conventional Transmissible Agents), Laboratory and neuropathology network for the surveillance of Great-Head Inborn Diseases, 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.

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

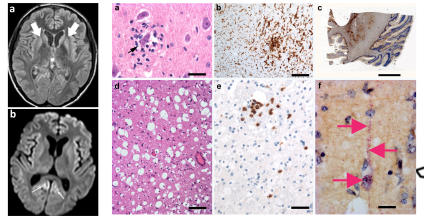
Le virus Umbre a été identifié pour la première fois dans des moustiques Culex sp. en Inde dans les années 1950, puis rapidement référencé comme arbovirus probable. Dans les années 1970, des virus apparentés au virus Umbre au sein du genre Orthobunyavirus, nommés Little Sussex et Koonjong, ont été identifiés 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. Dégradation rapide de l'état neurologique, syndrome tétrapyramidal, évolution vers mulisme et grabatatisation.  
→ Bilan auto-immun et marqueurs tumoraux : normaux.  
→ IRM : hypersignal du cortex et discret hypersignal des putamens.  
→ Prélèvements cérébraux post-mortem : spongieux (moins PIP neg), activation microgliale diffuse et infiltrats inflammatoires péri-vasculaires.  
→ Détection du **virus Umbre** par NGS, neurones marqués par hybridation in situ (I).

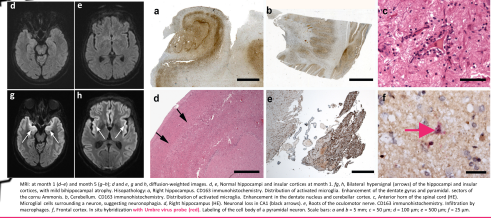


MR1. Axial (A) and sagittal (B) MRI scans of patient 1. (A) Coronal T2-weighted MRI scan showing hyperintense signal in the cerebral cortex and putamen. (B) Sagittal T2-weighted MRI scan showing hyperintense signal in the cerebral cortex and putamen. (C) Histological section showing spongiform degeneration of the cerebral cortex. (D) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (E) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (F) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (G) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (H) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (I) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (J) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (K) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (L) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (M) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (N) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (O) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (P) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Q) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (R) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (S) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (T) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (U) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (V) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (W) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (X) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Y) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Z) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red).

2013 2019

## Cas 2 (Val de Marne, 2019)

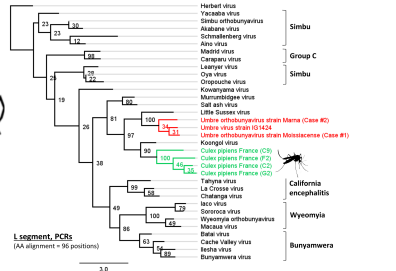
→ Femme de 58 ans, suivie pour un désordre immunologique complexe, traitée et en rémission d'un lymphome cutané folliculaire.  
→ Séjour en Camargue quelques semaines avant l'apparition des symptômes.  
→ Ralentissement psychomoteur puis dégradation de l'état neurologique en 4 mois, conduisant au mutisme puis au coma et au décès.  
→ Bilan auto-immun et infectieux : négatifs.  
→ IRM : hypersignaux bilatéraux de l'hippocampe, du pôle 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 complètes des cellules de Purkinje.  
→ Détection du **virus Umbre** par NGS, neurones marqués par hybridation in situ (I).



MR1. Axial (A) and sagittal (B) MRI scans of patient 2. (A) Coronal T2-weighted MRI scan showing hyperintense signal in the hippocampus and insular cortex. (B) Sagittal T2-weighted MRI scan showing hyperintense signal in the hippocampus and insular cortex. (C) Histological section showing spongiform degeneration of the cerebral cortex. (D) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (E) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (F) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (G) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (H) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (I) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (J) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (K) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (L) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (M) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (N) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (O) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (P) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Q) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (R) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (S) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (T) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (U) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (V) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (W) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (X) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Y) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red). (Z) Immunohistochemical staining of the cerebral cortex showing positive staining for Umbre virus (red).

## Moustiques Camargue

→ 4000 moustiques Culex pijsiens capturés en Camargue en 2016, 133 pools réalisés.  
→ Recherche par RT-PCR de séquences du clade Umbre/Koonjong/Little Sussex.  
→ 4 pools positifs pour le virus **Koonjong** (en vert) apparenté au **virus Umbre** (en rouge).



## Enquête sérologique (CHU Montpellier)

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