

Emmanuelle Cotto, Hervé Fleury, Marie-Edith Lafon*

Le virus de la maladie de Borna

RÉSUMÉ

Le virus de la maladie de Borna, seul représentant des *Bornaviridae*, est principalement responsable d'une encéphalomyélite équine mais possède un spectre d'hôte très large, tant naturellement qu'expérimentalement. Il a été détecté chez l'homme et pourrait être associé à l'apparition ou à l'aggravation de la schizophrénie ou de la maladie bipolaire. Cependant, l'absence de technique consensuelle de diagnostic chez l'homme rend l'interprétation des résultats difficile et ne permet pas d'incriminer formellement ce virus dans la physiopathologie des maladies psychiatriques.

MOTS-CLÉS

Virus de la maladie de Borna, maladie bipolaire, schizophrénie, biologie moléculaire, sérologie

Borna disease virus

SUMMARY

Borna disease virus is the only member of *Bornaviridae* and is principally responsible for equine meningoencephalitis. It has also a wide natural and experimental host range. It was detected in humans and could be associated with the appearance or worsening of schizophrenia or bipolar disorders. However, the absence of consensual diagnostic techniques in humans impairs the interpretation of results. It is presently impossible to formally incriminate BDV in the pathophysiology of psychiatric disorders.

KEYWORDS

Borna disease virus, bipolar disorder, schizophrenia, molecular biology, serology

I – Introduction

La maladie de Borna est une zoonose causée par un virus neurotrope qui se localise préférentiellement au niveau de régions du cerveau impliquées dans le contrôle des comportements. En raison de sa distribution dans le système nerveux central et des manifestations cliniques qu'il induit chez l'animal, le virus de la maladie de Borna (Borna disease virus, BDV) pourrait avoir un rôle dans certaines maladies psychiatriques humaines.

II – Le virus et la physiopathologie

Le virus de la maladie de Borna appartient à la famille des *Mononegavirales*, comme les *Filoviridae* (virus de l'hépatite C, virus Marburg et Ebola), les *Paramyxoviridae* (rougeole) et les *Rhabdoviridae* (rage) (1). Il est l'unique représentant du taxon des *Bornaviridae* (2, 3). Ce virus possède une enveloppe hérissée de glycoprotéines virales et une capside de symétrie hélicoïdale. Le génome, constitué d'ARN monocaténaire non segmenté, de polarité

négative, a une taille d'environ 8,9 kb, et comporte 6 cadres ouverts de lecture codant pour 3 groupes principaux de protéines : la nucléoprotéine p40 et la phosphoprotéine p24, les protéines de matrice p16 et d'enveloppe p56, l'ARN polymérase-ARN dépendante p180. Le génome du BDV se caractérise par une remarquable stabilité intra et inter-espèces (4, 5).

Le BDV se transmet essentiellement par voie nasale, avec une infection du neuro-épithélium olfactif après contact direct avec de la salive, des sécrétions nasales ou conjonctivales, ou des excréments d'animaux infectés. L'infection peut aussi être obtenue par voie orale (nourriture ou eau contaminées).

Le virus se multiplie dans le noyau des cellules neuronales du site d'inoculation, puis migre par voie axonale vers le système nerveux central. Il se localise alors préférentiellement au niveau du système limbique (hippocampe notamment). Il se multiplie, et dissémine par voie axonale dans les nerfs périphériques vers les glandes salivaires, lacrymales et sébacées, pour être relargué dans les sécrétions (1).

*Laboratoire de Virologie EA2968, Université Bordeaux 2 - 146, rue Léo Saignat - 33076 Bordeaux cedex - Tél. : 05 56 79 55 10 - Fax : 05 56 79 11 40
E-Mail : marie-edith.lafon@viro.u-bordeaux2.fr

Lors de la phase primaire de l'infection, il existe une importante réponse inflammatoire au niveau du système nerveux central. La présence du virus dans l'organisme induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire, principalement médiée par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. La réplication virale étant non cytotolytique, la réponse inflammatoire et immunitaire est *in fine* responsable de la destruction neuronale (6, 7).

Le BDV pourrait interagir avec les systèmes de neurotransmission cérébraux faisant intervenir le glutamate, la dopamine, la sérotonine, et interférer avec la réponse des neurones aux facteurs neurotropes de survie et de différenciation.

III – La maladie de Borna

1. L'infection naturelle

La maladie de Borna est une encéphalite équine, mortelle dans plus de 80 % des cas lorsque les symptômes sont déclarés (1). Après une période d'incubation d'environ 4 semaines, l'animal présente des troubles du comportement variés en rapport avec une involution du système limbique. Il est sujet à la dépression et l'anorexie, effectue des mouvements répétitifs circulaires, devient ataxique, hypokinétique, présente une hyperréflexie et une hyperesthésie. S'installe ensuite un dysfonctionnement des centres moteurs et autonomes, avec apparition de paralysies. La mort survient après une à trois semaines. Chez les survivants, des récurrences sont possibles et s'observent essentiellement après un stress. Cette maladie a reçu son nom de la ville de Borna dans la province de Saxe, à la fin du XIX^{ème} siècle, lorsque furent décimés des centaines de chevaux atteints d'encéphalite, dans un régiment de cavalerie de cette ville. La maladie naturelle a été depuis décrite en Europe (Allemagne, France, Autriche, Suède, Suisse), aux USA, en Australie, au Japon et en Israël. Elle touche les chevaux et les moutons, mais aussi plus rarement les ânes, chèvres, vaches, cerfs, lamas, alpacas, lapins, chiens, chats, lynx, autruches (8). En plus des animaux malades, il existerait de nombreux porteurs asymptomatiques (jusqu'à 60 % des cas) (9).

La transmission materno-fœtale du BDV chez les rongeurs aboutit à une infection persistante et asymptomatique du nouveau-né, avec excrétion virale prolongée dans l'urine et les fèces. Des rongeurs sauvages pourraient ainsi représenter le réservoir animal du BDV. Cette hypothèse est confortée par l'existence d'un pic saisonnier de maladies de Borna en Allemagne au printemps et en été, et par le nombre plus élevé de cas de maladie de Borna dans les fermes à bas niveau d'hygiène où les aliments destinés aux animaux peuvent être contaminés par des déjections de rongeurs. De plus, la maladie naturelle semble auto-limitée et sporadique, faisant du cheval et des animaux touchés de probables hôtes accidentels.

2. L'infection expérimentale

Le BDV est facilement inoculable à de nombreuses espèces animales, telles que le poulet, le lapin, le porc, le rongeur ou le primate. Les périodes d'incubation, les signes cliniques et la sévérité de la maladie dépendent de l'espèce animale, de son statut immunologique, de son âge, de l'isolat viral utilisé et de la porte d'entrée de l'inoculum. On observe alors des tableaux neurologiques divers aboutissant le plus souvent à la mort de l'animal (1). La persistance virale, mode évolutif le plus fréquent chez le nouveau-né infecté, est également possible.

IV – Outils diagnostiques

1. Recherche directe

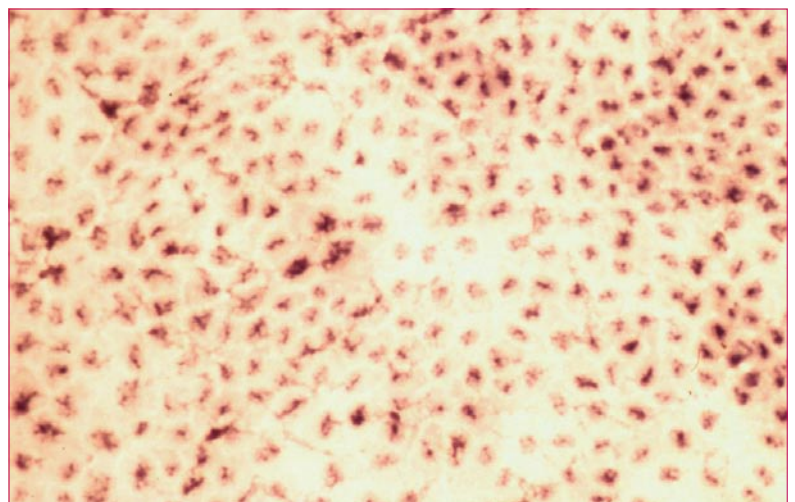
L'ARN viral peut être recherché dans les fluides divers et dans les lésions cérébrales par RT-PCR. Une étape de PCR nichée est le plus souvent réalisée pour augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection. La révélation se fait en gel d'agarose standard, ou en hybridation moléculaire. Les régions les plus souvent utilisées sont les gènes codant pour les protéines p24 et p40.

Cette technique peut être suivie d'un séquençage du génome dans la région amplifiée, afin de déterminer la souche en cause et de suivre l'éventuelle évolution des souches.

2. Sérologie

Les anticorps anti-BDV sont détectés dans le sérum et le LCR par trois types de techniques : l'immunofluorescence indirecte sur culture de cellules C6 astrocytaires de rat ou cellules MDCK rénales de chien infectées *in vitro* par le BDV (figure 1 et figure 2 page suivante), le Western-blot (figure 3, page suivante), et plus récemment la technique ELISA. Ces techniques sont le plus souvent ciblées sur la recherche d'anticorps dirigés contre les protéines p24 et p40.

Figure 1
Aspect morphologique d'une culture de cellules MDCK infectées par le BDV, observée au microscope optique inversé.



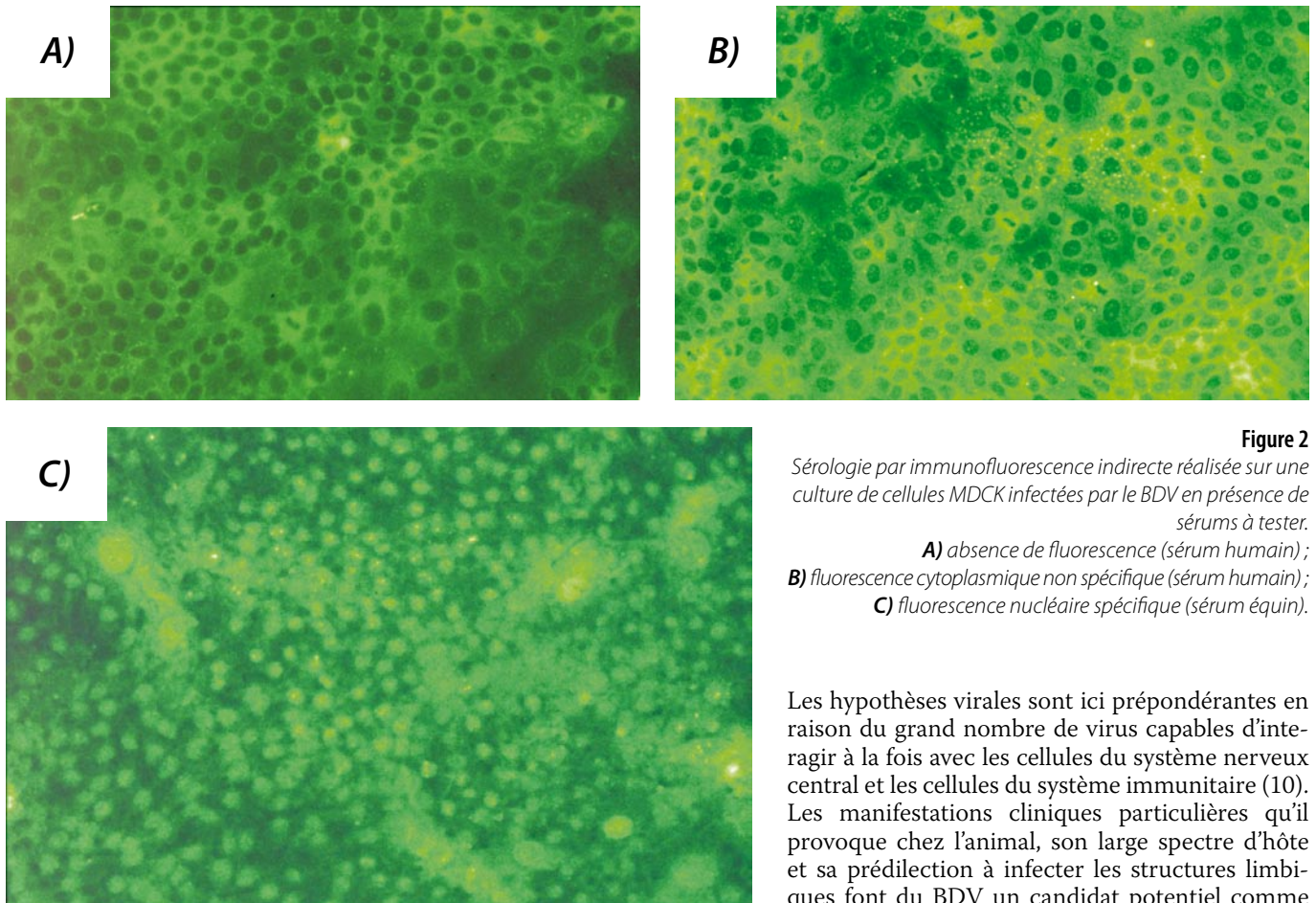
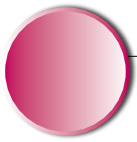


Figure 2

Sérologie par immunofluorescence indirecte réalisée sur une culture de cellules MDCK infectées par le BDV en présence de sérums à tester.

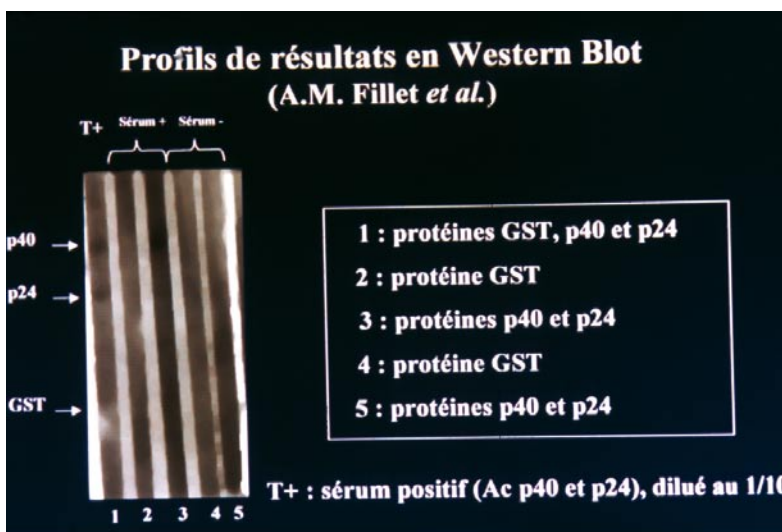
- A)** absence de fluorescence (sérum humain);
- B)** fluorescence cytoplasmique non spécifique (sérum humain);
- C)** fluorescence nucléaire spécifique (sérum équin).

Figure 3
Détection sérologique d'anticorps humains dirigés contre le BDV par Western blot vis-à-vis des protéines p24 et p40. (Dr Anne-Marie Fillet, CERVI, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.)

V – Le virus de la maladie de Borna chez l'homme

Les mécanismes pathogéniques des maladies psychiatriques impliquent très certainement des facteurs de susceptibilité génétique, des facteurs neuro-endocriniens et immunologiques (molécules catécholaminergiques et sérotoninergiques, réduction de la cytotoxicité médiée par les cellules NK,...), mais aussi des facteurs environnementaux.

Les hypothèses virales sont ici prépondérantes en raison du grand nombre de virus capables d'interagir à la fois avec les cellules du système nerveux central et les cellules du système immunitaire (10). Les manifestations cliniques particulières qu'il provoque chez l'animal, son large spectre d'hôte et sa prédilection à infecter les structures limbiques font du BDV un candidat potentiel comme cofacteur étiologique de désordres neuro-psychiatriques humains. L'attention a été particulièrement portée sur deux types de maladies psychiatriques ayant le plus de caractéristiques communes avec la maladie de Borna chez l'animal : la schizophrénie et la maladie bipolaire. Les arguments en faveur d'infection humaine par le BDV sont, soit la présence d'anticorps dans le sérum, soit la détection d'ARN viral dans le cerveau ou les cellules du sang périphérique. La prévalence de l'infection a pu être estimée à 0 à 4 % chez les donneurs de sang et 6 à 45 % parmi les patients atteints de schizophrénie ou de maladie bipolaire (11, 12, 13). Cependant, le rôle étiologique du BDV dans la survenue de troubles psychiatriques n'a jamais été formellement démontré. On peut supposer que l'infection par le BDV, en tant que facteur environnemental, pourrait favoriser la survenue d'une maladie psychiatrique chez un patient ayant une prédisposition, ou qu'elle agirait comme facteur aggravant. De plus, il n'existe actuellement aucune technique consensuelle de diagnostic de l'infection par le BDV chez l'homme. Et les anticorps anti-BDV détectés dans le sérum humain ont une avidité faible, ce qui peut faire suspecter une réaction antigénique croisée due à une infection par un autre pathogène. Un résultat sérologique n'est donc considéré positif que lorsque le sérum réagit avec au moins deux protéines du BDV, p24 et p40 essentiellement. L'ARN viral a également été détecté chez l'homme, dans des lésions cérébrales mais aussi dans les cellules sanguines circulantes.



En France, une étude portant sur des patients immunodéprimés a révélé la présence d'ARN viral chez 13 % de cette population ciblée, avec un portage cliniquement asymptomatique (14).

VI – Conclusion

L'encéphalite équine, principale pathologie causée par le virus de la maladie de Borna, est connue depuis longtemps. Le diagnostic est clinique, sérologique, et peut être conforté par la détection d'ARN viral. Toutefois, le vrai ré-

servoir de ce virus n'est toujours pas clairement identifié. Du fait de son large spectre d'hôtes et des lésions cérébrales qu'il entraîne, le virus de la maladie de Borna est potentiellement impliqué dans l'étiologie ou l'aggravation de la schizophrénie ou de la maladie bipolaire. Mais, bien que différentes équipes aient pu mettre en évidence l'ARN du BDV ou des anticorps dirigés contre ce virus chez l'homme, il existe une grande hétérogénéité dans les résultats obtenus, ce qui ne permet pas à l'heure actuelle d'incriminer formellement le BDV dans une pathologie humaine particulière.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) LUDWIG H, BODE H and GOSZTONYI G. Borna disease : a persistent virus infection of the central nervous system. *Prog. Med. Virol.*, 1988, **35**, 107-151.
- (2) DE LA TORRE J C. Molecular biology of Borna disease virus : prototype of a new group of animal viruses. *J. Virol.*, 1994, **68**, 7669-7675.
- (3) SCHNEEMANN A, SCHNEIDER P A, LAMB R A and LIPKIN W I. The remarkable coding strategy of Borna disease virus : a new member of the nonsegmented negative strand RNA viruses. *Virology*, 1995, **210**, 1-8.
- (4) GONZALEZ-DUNIA D. Le virus de la maladie de Borna. *Virologie*, 1998, **2**, 191-198.
- (5) CUBITT B, OLDSTONE C and DE LA TORRE J C. Sequence and genome organization of Borna disease virus. *J. Virol.*, 1994, **68**, 1382-1396.
- (6) PLANZ O, BILZER T and STITZ L. Immunopathogenic role of T-cell subsets in Borna disease virus-induced progressive encephalitis. *J. Virol.*, 1995, **69**, 896-903.
- (7) SOBBE M, BILZER T, GOMMEL S, NOSKE K, PLANZ O and STITZ L. Induction of degenerative brain lesions after adoptive transfer of brain lymphocytes from Borna disease virus-infected rats : presence of CD8+ T cells and perforin mRNA. *J. Virol.*, 1997, **71**, 2400-2407.
- (8) RICHT J A, PFEUFFER I, CHRIST M, FRESE K, BECHTER K and HERZOG S. Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerging Infectious Disease*, 1997, **3**, 343-352.
- (9) NAKAMURA Y, KISHI M, NAKAYA T, ASAH I, TANAKA H, SENTSUI H, IKEDA K and IKUTA K. Demonstration of Borna diseases virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from healthy horses in Japan. *Vaccine*, 1995, **13**, 1076-1079.
- (10) YOLKEN R H and TORREY E F. Viruses, schizophrenia, and bipolar disorder. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, **8**, 131-145.
- (11) KISHI M, NAKAMURA Y, KAKINUMA M, TAKAHASHI H, SEKIGUCHI S, UCHIKAWA M, TADOKORO K, IKEDA K and IKUTA K. Prevalence of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from blood donors. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1995, **184**, 135-138.
- (12) SAUDER C, MULLER A, CUBITT B, MAYER J, STEINMETZ J, TRABERT W, ZIEGLER B, WANKE K, MUELLER-LANTZSCH N, DE LA TORRE J C and GRASSER F A. Detection of Borna disease virus antibodies and BDV RNA in psychiatric patients : evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA. *J. Virol.*, 1996, **70**, 7713-7724.
- (13) IWAHASHI K, WATANABE M, NAKAMURA K, SUWAKI H, NAKAYA T, NAKAMURA Y, TAKAHASHI H and IKUTA K. Clinical investigation of the relationship between Borna disease virus (BDV) infection and schizophrenia in 67 patients in Japan. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, **96**, 412-415.
- (14) COTTO E, NEAU D, CRANSAC-NEAU M, AURIACOMBE M, PELLEGRIN J L, RAGNAUD J M, FILLET A M, BELNARD M, FLEURY H and LAFON M E. Borna disease virus RNA in immunocompromised patients in southwestern France. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, **41**, 5577-5581.