

LA MALADIE DE BORNA

Introduction

La maladie de Borna est une méningo-encéphalomyélite non purulente affectant principalement les chevaux et moutons. Elle a été décrite pour la première fois à la fin du XVIIIe siècle dans le sud de l'Allemagne où elle sévissait de manière sporadique. Elle doit son nom à la ville Borna en Saxe, où elle sévit sous forme épizootique et décima une centaine de chevaux de cavalerie en 1895.

Agent pathogène

Le virus de la maladie de Borna (BDV) a été récemment caractérisé : c'est un virus enveloppé à ARN négatif, simple brin, enveloppé et non segmenté (figure 1). Il a été classifié dans une nouvelle famille des *Bornaviridae*, de l'ordre des *Mononegavirales*. Contrairement à la majorité des virus à ARN, le génome du BDV semble présenter une extrême stabilité dans le temps (le premier isolat, la souche V date de 1929 et est proche génétiquement des isolats récents), d'une zone géographique à l'autre et surtout d'une espèce animale à l'autre. Cette extrême stabilité du virus a toutefois été remise en question lors de la mise en évidence d'un nouveau génotype (la souche No/98) isolé d'un cheval autrichien (hors de la zone enzootique d'Europe centrale), qui présente une variabilité génétique de 15% avec toutes les autres souches de BDV. Néanmoins la séquence en acides aminés est conservée par rapport aux autres souches de BDV.

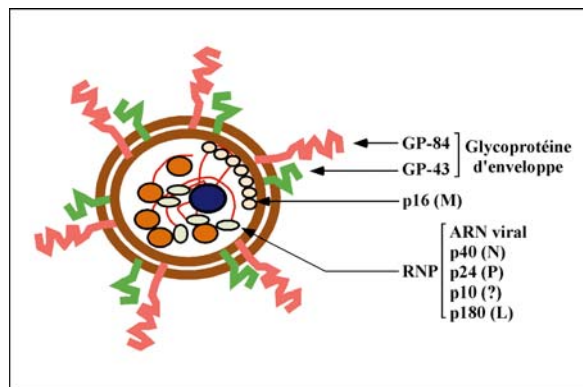


Figure 1 : Représentation schématique du BDV (Gonzalez-Dunia, 1998)

Le BDV se caractérise par un neurotropisme, une réplication non cytotytique et une persistance dans le système nerveux central (SNC). D'autres sites de réplication du BDV ont été mis en évidence : dans le système nerveux périphérique et des cellules du sang, du thymus et de la moelle osseuse.

Epidémiologie

➤ Spectre d'hôtes

La maladie de Borna a été initialement rapportée chez les chevaux et les moutons, mais d'autres espèces animales à sang chaud peuvent également être naturellement infectées, tels que les bovins, les chèvres, les lapins, les chiens, les chats et une variété d'autres espèces comme les autruches, les chevreuils, les singes, les alpagas, les lamas et récemment, les lynx et les renards. La maladie expérimentale est possible chez la plupart de ces espèces, y compris chez les primates. De plus, des marqueurs spécifiques du BDV ont été détectés chez l'homme ces 10 dernières années, en particulier chez les patients psychiatriques. Par ailleurs, les troubles

neurologiques et émotionnels observés chez l'homme seraient fortement comparables à ceux observés chez l'animal infecté par le BDV. Cependant l'aspect zoonotique de la maladie de Borna est encore extrêmement controversé et la communauté scientifique reste encore prudente sur une éventuelle infection humaine et encore plus sur la possibilité de maladie psychiatrique humaine.

➤ **Répartition géographique**

La maladie de Borna a été observée pendant longtemps uniquement en Europe centrale, en particulier en Allemagne. Aujourd'hui la distribution géographique de la maladie est encore incertaine mais des infections ont été décrites principalement au nord de l'Europe, aux USA, au Japon, en Iran et en Israël (figure 2). Toutefois, seuls quelques cas cliniques de maladie de Borna chez les chevaux et les moutons ont été rapportés en dehors de la région enzootique d'Europe centrale, en particulier un cas dans l'Est de l'Autriche et deux cas au Japon. Dans le cas autrichien, le cheval était infecté par un nouveau génotype de BDV (No/98). La raison pour laquelle la maladie de Borna reste aussi localisée malgré les échanges d'animaux, reste inconnue. Des infections par le BDV ont récemment été décrites pour la première fois en France. Une première étude séro-épidémiologique menée dans la population équine française en 1999 a permis de détecter 14 chevaux séropositifs sur 158 (8,9%). Une autre enquête (menée à l'AFSSA Alfort) a révélé la présence d'ARN dans 24/196 cerveaux ou prélèvements de sang de chevaux, bovins et renards testés, ainsi qu'un taux de séroprévalence de 9% (15/155) chez des chevaux sains et 30% (35/119) chez des chevaux présentant des troubles nerveux. De plus, des cas cliniques suspectés de maladie de Borna ont été décrits récemment en France. Toutefois, l'incidence de la maladie de Borna est totalement inconnue en France.

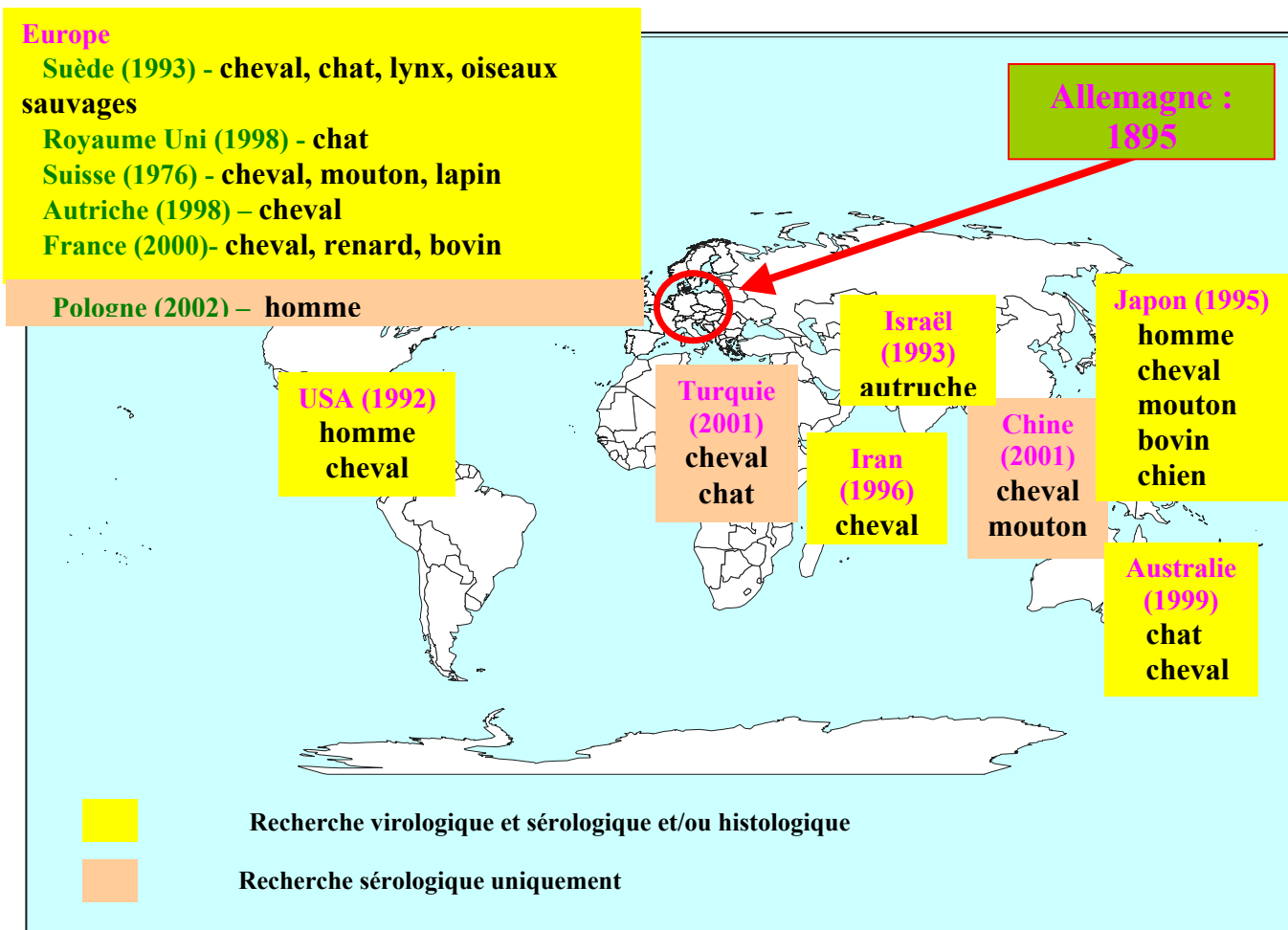


Figure 2. Travaux ayant rapporté des infections par le BDV dans le monde

➤ **Transmission**

Les connaissances sont encore limitées sur le mode de transmission. Le virus est probablement excrété par les sécrétions salivaires, nasales et conjonctivales puisque de l'ARN de BDV a été détecté dans ces sécrétions. La contamination a lieu par voie olfactive, soit par contact direct avec ces sécrétions, soit par l'alimentation ou l'eau contaminée. La présence d'ARN et de protéines de BDV dans les leucocytes sanguins évoque une possibilité de transmission par voie hématogène. Toutefois, la transmission directe de chevaux à chevaux ou de moutons à moutons n'a jamais été montrée. Enfin, la possibilité de transmission verticale du BDV reste peu documentée, même si elle a été décrite chez les chevaux.

L'infection naturelle des chevaux et moutons est rare et d'apparition sporadique et enzootique. Elle a un caractère saisonnier : son incidence augmente au printemps et au début de l'été. L'incidence accrue de la maladie durant le printemps et l'été pourrait être liée à une activité plus intense du cheval de sport à cette période de l'année ou au caractère saisonnier d'un éventuel vecteur. De plus, la situation sanitaire de l'élevage infecté semble être un facteur important dans la dissémination du virus.

En outre, l'homologie génétique entre les souches de BDV isolées à partir d'animaux d'espèces différentes (chevaux, moutons et autres animaux de ferme) évoque une source virale commune. Les rongeurs pourraient être des réservoirs et des vecteurs potentiels du virus, mais leur rôle dans l'épidémiologie de la maladie de Borna n'a pas été démontré : la seule étude sur la prévalence de l'infection naturelle des rongeurs sauvages n'a révélé aucun cas d'infection.

De nombreux animaux séropositifs cliniquement sains ou avec des infections subcliniques peuvent également constituer des sources potentielles d'infection pour d'autres animaux et éventuellement l'homme. L'infection n'est pas systématiquement diagnostiquée, principalement à cause de son caractère souvent asymptomatique. Il semble que 11,5% des chevaux allemands cliniquement sains présentent une sérologie positive pour BDV et 22,5% dans les régions enzootiques de l'Allemagne. Dans les écuries avec des animaux malades, la prévalence peut s'élever jusqu'à 50%. Pourtant l'incidence de la maladie de Borna, qui semblait être d'environ 0,3% en 1960 (en Allemagne) semble se trouver aujourd'hui seulement entre 0,02 et 0,04%. Les raisons d'une telle disparité entre la séroprévalence très élevée et la faible incidence de la maladie de Borna sont encore inconnues.

Maladie humaine ?

Aucune étiologie infectieuse n'a encore été identifiée pour de nombreuses maladies psychiatriques humaines, telles que la schizophrénie, l'autisme, la démence, la dépression chronique... Le Bornavirus pourrait être à l'origine de pathologies psychiatriques de ce type. C'est pourquoi un grand nombre d'études portent depuis plus de 15 ans sur la détection de marqueurs d'infection par le BDV chez l'homme.

D'une part, des études sérologiques ont montré la présence d'anticorps spécifiques du Bornavirus dans des sérums de patients présentant des troubles psychiatriques ou neurologiques ainsi que chez des personnes saines en Allemagne, au Japon et aux Etats Unis. Il semble que la séroprévalence soit supérieure chez les patients comparé aux individus normaux. Toutefois, les résultats sérologiques sont très variables d'un laboratoire à l'autre et certaines équipes n'ont pas pu mettre en évidence la présence d'anticorps anti-BDV chez l'homme, principalement en raison de la faible affinité démontrée des anticorps humains pour les antigènes du BDV. D'autre part, des protéines et de l'ARN du virus BDV ont été mis en évidence à la fois dans les leucocytes du sang circulant et dans du tissu cérébral humain. Une vingtaine d'études comparables basées sur la détection d'ARN viral dans le sang de patients psychiatriques ont été menées et les résultats étaient très divergents. Des études multicentriques réalisées en Allemagne ont également montré un taux de séropositivité situé entre 0 et 30% pour les mêmes prélèvements de sang testés en aveugle par différents laboratoires. Des doutes subsistent donc

quant aux résultats de RT-PCR. Enfin, du virus infectieux a été isolé dans quelques travaux à partir de tissu cérébral et de culots leucocytaires totaux.

L'ensemble de ces observations est donc en faveur d'une possibilité d'infection humaine par le Bornavirus. La communauté scientifique reste cependant encore prudente sur cette éventuelle infection humaine et encore plus sur la possibilité de maladie psychiatrique humaine associée à une infection par le Bornavirus. Enfin, aucune transmission de l'animal à l'homme n'a encore été démontrée : le caractère zoonotique de la maladie reste donc lui aussi controversé.

Tableau clinique

Chez le cheval, une faible proportion des animaux infectés présentent des signes cliniques. La période d'incubation est variable, entre 2 semaines et quelques mois. La phase initiale de la maladie se manifeste par des signes non spécifiques comme hyperthermie, anorexie, coliques et constipation. Pendant la phase aiguë, les signes neurologiques sont variés : postures anormales, déficit proprioceptif, mouvements répétitifs, grincement de dents, marche en cercle, raideur de la nuque, nystagmus, strabisme, myosis associés à des réactions anormales aux stimuli extérieurs telles que hyperexcitabilité, agressivité, léthargie, somnolence, stupeur. L'hyperthermie, qui peut précéder l'apparition des premiers signes nerveux, n'est pas observée dans tous les cas puisqu'elle peut être brève. En phase finale, des paralysies peuvent apparaître, suivies de convulsions souvent associées à des mouvements de "pousser au mur" (en raison de l'augmentation de pression du LCR causée par l'inflammation), parfois un décubitus avec pédalage et des convulsions précédant la mort. La maladie clinique dure d'une à trois semaines et les taux de mortalité des chevaux malades atteignent 80 à 100%. Il est maintenant reconnu que les formes aiguës de la maladie ne sont pas les formes les plus courantes. Beaucoup de cas d'infection asymptomatique sont observés dans la population équine, avec occasionnellement, des modifications légères du comportement et/ou des mouvements ataxiques, suivis de la guérison de l'animal.

Pour des raisons qui ne sont pas encore bien définies aujourd'hui, certains animaux survivent à la maladie aiguë et développent quelques semaines après cette phase, une maladie chronique. Des épisodes récurrents peuvent ainsi apparaître tout au long de la vie de l'animal (en raison du caractère persistant du virus), tels que dépression, apathie, somnolence, comportement craintif, en particulier après un stress ou d'autres pathologies intercurrentes. Il est possible que les animaux infectés avec des faibles quantités de virus BDV survivent à la maladie aiguë et développent des troubles comportementaux chroniques. Du virus infectieux peut d'ailleurs être isolé chez un cheval en phase chronique de la maladie. Il reste encore à déterminer si l'évolution de la maladie naturelle vers 3 formes différentes (troubles légers du comportement, maladie neurologique sévère ou infection asymptomatique) est liée à des différences de souches virales, de charge virale ou de résistance génétique de l'hôte.

Pathogénie

L'infection expérimentale du rat a permis l'étude de la pathogenèse du BDV. La biologie du BDV est très proche de celle du virus rabique : le BDV se réplique dans les neurones situés au site d'inoculation (dans le nerf olfactif ou les terminaisons nerveuses oropharyngées ou intestinales); il migre ensuite par les nerfs périphériques vers le SNC, sous forme de ribonucléoprotéine par voie intra-axonale et de manière centripète. Le délai d'apparition de la maladie dépend de la distance entre le site d'inoculation et le SNC. La réplication du BDV est observée dans une variété de cellules : neurones, astrocytes, oligodendrocytes et cellules épendymales. Le BDV a un tropisme préférentiel pour le système limbique (en particulier l'hippocampe), puis il envahit progressivement tout le SNC. Toutefois, la mise en évidence

récente d'une virémie (le plus souvent accompagnée d'une maladie sévère) remet en question, au moins partiellement, le mode de dissémination par voie nerveuse du virus.

Contrairement à la plupart des virus, la morbidité et la mortalité observées lors d'une infection par le BDV sont davantage liées à la réponse immunitaire à médiation cellulaire de l'hôte contre le virus (conduisant à la mort des cellules infectées et des cellules non infectées avoisinantes) qu'à une lyse directe des cellules infectées par le virus lui-même. La phase d'hyperactivité correspond à une inflammation massive du SNC (infiltration massive de cellules mononucléées dans le parenchyme cérébral), qui s'accompagne d'une destruction neuronale importante. La réponse inflammatoire diminue ensuite fortement lors de la phase chronique malgré la présence du virus à des taux très importants. Les lymphocytes CD8+ jouent un rôle significatif dans la destruction des neurones infectés par le BDV, produisant ainsi un effet immunopathogène.

Diagnostic

La maladie de Borna peut être diagnostiquée par sérologie, détection d'antigène, PCR ou isolement du virus, mais aucune méthode n'est suffisante à elle seule pour effectuer un diagnostic de certitude. De plus, aucune méthode n'est, à l'heure actuelle, validée ; ce qui reflète la difficulté à établir le diagnostic d'infection par le BDV.

➤ Le diagnostic clinique

Le tableau clinique de la maladie de Borna est constitué d'une grande variété de signes cliniques, mais qui sont non spécifiques.

➤ Le diagnostic sérologique

Il permet la recherche des anticorps dans le sang et/ou le LCR par Western blot, ELISA ou immunofluorescence indirecte (IFI) chez l'animal vivant. Toutefois, les taux d'anticorps sont le plus souvent très faibles. Les anticorps sont détectables dans 100% des cas au cours de la maladie aiguë mais ils sont difficilement détectables dans le cas d'une maladie subaiguë ou chronique.

➤ Le diagnostic histo-pathologique

Des degrés variables d'encéphalite sont observables. Des corps d'inclusions de *Joest-Degen* situés dans les noyaux des neurones sont spécifiques du BDV, mais ils ne sont pas présents systématiquement. La sensibilité de la technique histologique peut être améliorée par l'immunohistochimie, par la visualisation des deux antigènes majeurs du BDV à l'aide d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux (figure 3). Cependant la répartition des cellules infectées dans le cerveau est très hétérogène ; la détection des cas de Borna peut donc parfois échapper à la détection.

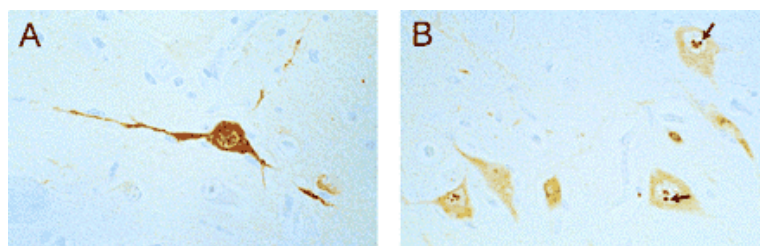


Figure 3. Immunohistochimie réalisée avec l'anticorps monoclonal Bo18 (complexe avidine-biotine) sur des coupes de cerveau (région de l'hippocampe) du cheval infecté par la souche No/98 (Nowotny *et al.*, 2000). (A) Marquage spécifique d'un neurone, (B) Marquage de neurones et visualisation des corps d'inclusion pathogénomiques de Joest-Degen (flèches) (grossissement 335).

➤ Le diagnostic virologique

* par isolement viral

Les méthodes classiques d'isolement viral à partir de tissu cérébral sont peu concluantes à cause du faible nombre de particules infectieuses produites et de la forte association du virus avec la membrane plasmique.

* par RT-PCR nichée

Elle peut être appliquée sur le cerveau ou le sang (figure 4) et permet d'amplifier les gènes viraux p24 et p40. Cependant cette technique extrêmement sensible pose des problèmes de contamination de laboratoire. D'autre part, les souches virales présentant des mutations au niveau des gènes cibles ne pourront être détectées par cette technique, comme cela a été le cas pour le génotype No/98 récemment mis en évidence.

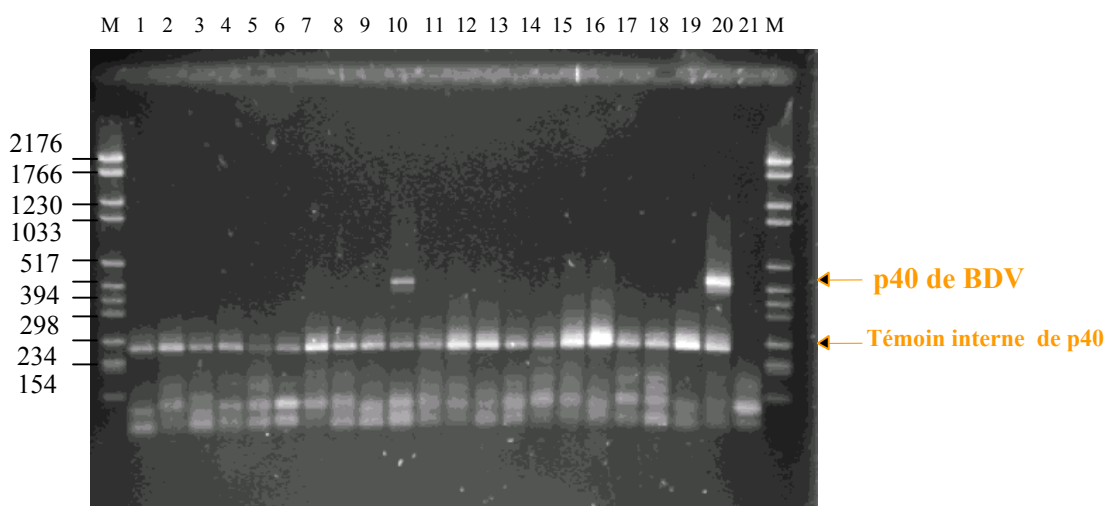


Figure 4. RT-PCR nichée effectuée à l'AFSSA Alfort avec les amorces p40 à partir de tissu cérébral équin et mettant en évidence de l'ARN du BDV dans un prélèvement d'encéphale (puits 10). Puits M : Marqueur VI ; Puits 1 à 8 et 10 à 18 : 2 extractions par prélèvement d'encéphale de cheval ; Puits 9 et 19 : témoin négatif d'extraction (cellules Vero non infectées) ; Puits 20 : témoin positif d'extraction ; Puits 21 : témoin négatif de la RT-PCR nichée.

Traitement-Prophylaxie

Aucun traitement ni aucune prophylaxie ne sont encore disponibles. Des études préliminaires pour une vaccination éventuelle sont en cours. Comme pour toute infection virale et en particulier les infections persistantes, la prévention de l'infection par la vaccination semble l'approche préférée, plutôt que le traitement après l'établissement de l'infection. Cependant, ni la vaccination avec du virus inactivé, ni le transfert expérimental passif d'une immunité humorale n'ont montré de résultats vis-à-vis d'une protection ou d'une guérison de l'infection par le BDV chez des rats.

Des essais de traitement ont été menés. Une équipe allemande soutient l'efficacité de l'amantadine *in vitro* et *in vivo* chez un patient psychiatrique humain. Ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres équipes. Ce traitement est toutefois encore administré aux chevaux atteints de maladie de Borna aiguë en Allemagne, même si les praticiens ne reconnaissent pas réellement son efficacité. D'autres molécules antivirales peuvent avoir une action sur la glycoprotéine d'enveloppe ou interférer avec la réplication, comme la ribavirine mais ces molécules présentent en général une toxicité importante chez l'homme. Une découverte récente de l'action d'une molécule normalement inhibitrice d'ADN polymérase (AraC-Arabinofuranosylecytosine) inhibant la réplication du virus *in vitro* va peut-être ouvrir un

nouveau champ d'exploration sur le traitement de l'infection. En effet, cette molécule administrée au rat inhibe la réplication *in vivo* et prévient d'une infection persistante.

La filtration du LCR (400 ml de LCR par jour pendant 5 jours) pourrait aider à la réduction des composants solubles et cellulaires présents dans le SNC. Son efficacité réelle est encore à déterminer, mais elle a été appliquée chez l'homme pour des patients atteints du syndrome de Guillain-Baré (tableau nerveux aigu) et un cas de schizophrénie considéré comme une forme sub-clinique de maladie de Borna. Elle aurait également permis la guérison de deux chevaux atteints de maladie de Borna.

Diagnostic différentiel

Il est important de faire le diagnostic différentiel de la maladie de Borna chez le cheval avec la rage, les infections par le virus Herpès, l'encéphalite à tique, le botulisme, les méningites bactériennes, les encéphalomyélites virales (West Nile) et parasitaires.

Bibliographie

- Carbone K.M., Borna disease virus and human disease, *Clin. Microbiol. Rev.* 14 (2001) 513-527.
- Dauphin G., Legay V., Sailleau C., Smondack S., Hammoumi S., and Zientara S., Evidence of Borna disease virus genome detection in French domestic animals and in foxes (*Vulpes vulpes*), *J. Gen. Virol.* 82 (2001) 2199-2204.
- Galabru J., Saron M.F., Berg M., Berg A.L., Herzog S., Labie J., Zientara, S., Borna Disease Virus antibodies in French Horses, *Vet. Rec.* 147 (2000) 721-722.
- Gonzalez-Dunia D., Le virus de la maladie de Borna, *Virologie* 2 (1998) 191-198.
- Nowotny N., Kolodziejek J., Jehle CO., Suchy A., Staeheli P., Schwemmler M. Isolation and characterization of a new subtype of Borna disease virus. *J Virol.* 74 (2000) 5655-5658.
- Richt J.A., Grabner A., Herzog S., Borna disease in horses, *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 16 (2000) 579-595.
- Staeheli P., Sauder C., Hausmann J., Ehrensperger F., Schwemmler M., Epidemiology of Borna disease virus, *J. Gen. Virol.* 81 (2000) 2123-2135.