



**HAL**  
open science

## Bornavirus

Cécile Malnou, Daniel Gonzalez-Dunia

► **To cite this version:**

Cécile Malnou, Daniel Gonzalez-Dunia. Bornavirus. Traité de Virologie Médicale, 2019. hal-02391491

**HAL Id: hal-02391491**

**<https://hal.science/hal-02391491>**

Submitted on 9 Dec 2019

**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.

## Bornavirus

Dr Cécile Malnou, Maître de conférences en virologie à l'Université Paul Sabatier, Toulouse  
Dr Daniel Gonzalez-Dunia, DR1 CNRS, Chef d'équipe au Centre de Physiopathologie de Toulouse  
Purpan, Toulouse

Affiliation des auteurs : Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan (CPTP), INSERM, CNRS,  
Université de Toulouse, UPS, Toulouse, France

Adresse :

Inserm UMR 1043 – CNRS UMR 5282 - CPTP

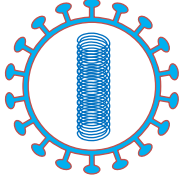
CHU Purpan

BP3028

31024 Toulouse Cedex 3, France

[cecile.malnou@univ-tlse3.fr](mailto:cecile.malnou@univ-tlse3.fr) ; [daniel.dunia@inserm.fr](mailto:daniel.dunia@inserm.fr)

## 1. Carte d'identité

Virus de la maladie de Borna (BoDV)	
<b>Ordre :</b> <i>Mononegavirales</i>	
<b>Famille :</b> <i>Bornaviridae</i>	
<b>Genre :</b> <i>Bornavirus</i>	
<b>Espèces :</b> BoDV-1 et BoDV-2	
<b>Génome :</b> ARN monocaténaire, polarité négative, 8,9 kb	
<b>Taille :</b> 70 à 130 nm	

## 2. Historique

Dès le XVII<sup>e</sup> siècle, des traités vétérinaires font mention d'une maladie neurologique fatale caractéristique affectant les chevaux de ferme en Allemagne. Celle-ci est ensuite désignée en 1885 sous le nom de maladie de Borna, après un épisode de contamination de plusieurs chevaux de l'armée allemande en poste dans la ville de Borna, en Saxe. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la nature infectieuse de la maladie, et le virus responsable, furent identifiés par l'équipe allemande de W. Zwick. Initialement décrits chez les animaux de ferme et d'autres mammifères, des virus génétiquement proches sont ensuite identifiés chez les oiseaux, les rongeurs ou les reptiles. Enfin, des études moléculaires ont permis de mettre en évidence que des séquences nucléotidiques apparentées aux *Bornavirus* sont présentes au sein du génome d'un certain nombre de mammifères, y compris chez l'être humain. Ce phénomène correspond à « l'endogénéisation » (c'est-à-dire, l'intégration d'éléments viraux dans le génome d'un hôte) d'un virus proche circulant déjà il y a plusieurs dizaines de millions d'années. Tout ceci a conduit à une profonde réorganisation de la taxonomie de la famille des *Bornaviridae* en 2017. Le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) a notamment préconisé de remplacer l'ancienne abréviation du virus de la maladie de Borna (BDV) par celle qui est désormais reconnue, BoDV, qui sera donc utilisée ici.

## 3. Structure du virus

Les particules virales du virus de la maladie de Borna (BoDV) sont sphériques et mesurent entre 70 et 130 nm de diamètre. L'enveloppe virale porte à sa surface 2 glycoprotéines virales gp84 et gp43 (la gp43 résultant du clivage protéolytique de la gp84) nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule cible. L'enveloppe est tapissée sur sa face interne de la protéine de matrice (M). L'origine de l'enveloppe reste non déterminée à ce jour. Le virion renferme en son sein la ribonucléoparticule (RNP), constituée du génome viral encapsidé dans la nucléocapside (N) à symétrie hélicoïdale, en

interaction avec l'ARN polymérase virale ARN-dépendante (L) et son cofacteur la phosphoprotéine (P) (**Fig. 1**). Le génome viral code une dernière protéine non structurale (X) qui n'est pas présente au sein de la particule virale. Le génome du BoDV présente une remarquable stabilité génétique.

## 4. Multiplication du virus

### 4-1. Cellules cibles

*In vivo*, le BoDV se propage dans l'organisme principalement par voie axonale et se multiplie préférentiellement dans les neurones, avec une prédilection pour les structures limbiques du système nerveux central (cortex et hippocampe en particulier). Dans les phases tardives de l'infection, le virus est aussi retrouvé dans les astrocytes, les cellules de Schwann et les épendymocytes, puis se répand au système nerveux périphérique et aux organes.

*In vitro*, le BoDV est capable d'infecter un grand nombre de lignées cellulaires mais présente cependant un tropisme préférentiel pour les cellules d'origine neurale, dans lesquelles il se multiplie et se dissémine de manière beaucoup plus efficace que dans les autres types cellulaires (**Fig. 2**).

### 4-2. Multiplication du virus

Beaucoup d'inconnues subsistent concernant le cycle de multiplication du BoDV qui est, de manière remarquable, parfaitement non cytotytique. Le récepteur cellulaire, encore non identifié, est reconnu par la glycoprotéine virale de surface (gp 43/84), permettant l'attachement du virus à sa cellule cible, qui précède son internalisation par endocytose dépendante de la clathrine (**Fig. 3**). Par la suite, l'acidification du pH de l'endosome permet la fusion des membranes virale et cellulaire et la libération de la RNP dans le cytoplasme. Une caractéristique unique du BoDV au sein de l'ordre des *Mononegavirales* consiste en la localisation nucléaire de son cycle de multiplication. La RNP est ainsi importée dans le noyau, puis des usines de transcription virales aussi appelées vSPOTs (*viral speckles of transcripts*) vont s'organiser en complexes en interaction avec la chromatine cellulaire. La transcription des différents ARNm viraux par l'ARN polymérase virale débute ensuite, suivie de l'épissage de certains d'entre eux. Ces ARN sont coiffés et polyadénylés avant d'être exportés dans le cytoplasme afin d'être traduits. Par la suite, l'ARN génomique sert de matrice pour sa propre réplication par l'ARN polymérase ARN-dépendante virale. A ce jour, le site d'assemblage des nouvelles particules virales et les modalités du bourgeonnement des virions ne sont pas clairement définis. Une hypothèse est que le virus se transmettrait principalement par des contacts intercellulaires, sous forme de RNP et non sous forme enveloppée.

## 5. Epidémiologie

La distribution géographique du BoDV semble être mondiale, même si le foyer central d'infection se situe en Europe centrale (Allemagne, Autriche, Liechtenstein, Suisse). Le virus a aussi été détecté au Japon, en Suède, en Finlande, en Israël et aux Etats-Unis. L'existence de très nombreux cas d'infections asymptomatiques chez les animaux, qui pourraient en fait représenter la majorité des cas, suggère que la répartition géographique de ce virus est très certainement plus large qu'initialement envisagée.

Le BoDV présente un spectre d'hôte remarquablement large. Des cas d'infection par le BoDV ont été décrits chez de nombreux animaux domestiques et sauvages : principalement cheval et mouton, mais aussi chèvre, vache, cerf, lama, âne, alpaga, lapin, chien, chat, macaque, lynx et autruche. Les musaraignes (notamment de l'espèce *Crocidura leucodon*), les campagnols ou d'autres rongeurs pourraient constituer les réservoirs naturels du virus.

Le BoDV peut également être transmis par inoculation expérimentale à un grand nombre d'espèces animales telles que les rongeurs et les primates et on considère qu'il peut potentiellement infecter tous les animaux à sang chaud. Le modèle d'étude le plus couramment utilisé est le rat Lewis, qui présente un tableau clinique et une réponse immunitaire très similaires à ce qui est observé pour l'infection naturelle chez le cheval.

La description récente en Allemagne de cas d'encéphalites fatales chez des éleveurs d'écureuils importés d'Amérique latine, dues à l'infection par un nouveau variant de *Bornavirus (variegated squirrel bornavirus 1, ou VSBS-1)* suggère que certains *Bornavirus* pourraient présenter un potentiel zoonotique. A l'heure actuelle, la signification clinique et l'importance épidémiologique des infections humaines par le BoDV demeurent encore un important sujet de controverse, notamment du fait de l'absence de méthodes diagnostiques standardisées.

## 6. Physiopathologie et pouvoir pathogène chez l'être humain

La contamination naturelle peut se dérouler par différentes voies, mais elle s'effectue en majorité après contamination par voie nasopharyngée par le biais de déjections d'animaux infectés, conduisant à l'infection de la sphère olfactive et transport rétrograde du virus vers le système nerveux. Des cas de transmission verticale ont également été rapportés. Les conséquences cliniques de ces infections sont extrêmement variables et dépendent de multiples facteurs qui ne sont pas tous bien caractérisés.

Dans le modèle du rat Lewis adulte immunocompétent, l'infection conduit à une méningo-encéphalite sévère fatale, médiée par la réponse immune antivirale (principalement la réponse des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>) dirigée contre les neurones infectés. A l'opposé, les rats infectés à la naissance

ne développent pas de réponse immune contre le BoDV et présentent une maladie neuro-développementale qui se manifeste par des perturbations de leur comportement, telles que des troubles de l'apprentissage, une réponse altérée vis à vis d'un nouvel environnement, ou une hyperactivité.

De façon générale, le virus persiste à vie dans le système nerveux des hôtes infectés, sans induire de dommages majeurs dans le parenchyme cérébral, sauf en cas de réponse immunitaire exacerbée. Le virus interfère cependant avec la signalisation cellulaire, notamment certains neurotransmetteurs (type GABA [acide gamma-aminobutyrique]), neurotrophines (type BDNF [*brain-derived neurotrophic factor*]) ou bien encore la signalisation dépendant de la protéine kinase C (PKC). Par analogie avec ces situations observées en culture cellulaire ou dans les modèles animaux, il a été proposé que les troubles neurologiques liés à cette infection chez l'être humain, si elle se vérifie, puissent provenir d'une altération de ces mêmes voies cellulaires.

Très récemment, l'agence Européenne de prévention et contrôle des maladies (ECDC) a émis une alerte concernant des cas d'encéphalites souvent fatales liées au BoDV, chez des receveurs de greffes d'organes solides (foie et rein) provenant d'un donneur qui habitait dans le sud de l'Allemagne, dans une région où le BoDV animal circule (<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/09-03-2018-RRA-Borna%20disease%20virus-Germany.pdf>). Même s'il est trop tôt pour tirer des conclusions précises à partir de ces cas isolés, ils soulignent cependant le risque zoonotique potentiel des infections à *Bornavirus* et des conséquences délétères qu'elles pourraient présenter.

## 7. Diagnostic au laboratoire

Il n'existe pas de test standard reconnu pour le diagnostic d'une infection potentielle par un *Bornavirus*, notamment chez l'être humain. Des outils sérologiques et moléculaires sont disponibles dans certains laboratoires, mais aucun n'est validé par la communauté scientifique dans son ensemble. Étant donné que le virus persiste essentiellement dans le système nerveux, les approches de détection du génome viral par RT-PCR à partir de prélèvements biopsiques sont difficilement réalisables. Les approches sérologiques (ELISA, détection de complexes immuns, Western blot ...) restent préférables, même si la faible avidité des anticorps circulant chez les hôtes infectés complique ces analyses.

## 8. Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement efficace contre les infections par le BoDV. Comme pour d'autres virus à ARN, la ribavirine semble avoir une activité antivirale, mais qui reste limitée. Certaines études avaient proposé que l'amantadine puisse être efficace contre ce virus, mais elles ont été contredites par la suite. Dans le cas des infections expérimentales *in vitro* et *in vivo* (modèles

animaux), il est montré que certains analogues nucléosidiques comme l'Ara-Cqqq (Cytarabine) étaient des inhibiteurs très efficaces de la multiplication du virus, mais ceux-ci présentent un grand nombre d'effets secondaires indésirables.

## 9. Prévention

Il n'existe pas de traitement préventif. La seule transmission zoonotique clairement avérée pour le BoDV étant par des rongeurs (notamment des écureuils), il est recommandé de limiter les contacts avec les déjections de ces animaux et d'éviter les morsures ou griffures.

### Messages importants

- Le BoDV présente un spectre d'hôte extrêmement large et peut conduire à des maladies neurologiques très variables qui dépendent de multiples facteurs, comme l'espèce infectée ou l'âge de l'infection.
- Le BoDV pourrait présenter un potentiel zoonotique, persister chez l'homme et se réactiver en provoquant des encéphalites dans certaines conditions d'immunosuppression (lors de greffe d'organe solide par exemple).
- Des séquences génétiques apparentées au BoDV sont retrouvées dans le génome de nombreuses espèces animales y compris l'être humain (intégration par endogénisation), indiquant qu'un virus proche circulait il y a des millions d'années.
- La particularité du BoDV au sein de l'ordre des *Mononegavirales* est de présenter un cycle de réplication nucléaire et non cytotylique.

### Pour en savoir plus

- Hoffman B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstraßer O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, Lutter C, Abendroth B, Teifke JP, Cadar D, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG, Beer M. A variegated squirrel Bornavirus associated with fatal human encephalitis. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(2):154-62.
- Charlier CM, Gonzalez-Dunia D, Malnou CE. Bornavirus et cellules cibles : une amitié presque sincère. *Virologie*. 2014;18(4):187-200.
- Horie M, Kobayashi Y, Suzuki Y, Tomonaga K. Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2013;368(1626):20120499.
- Lipkin WI, Briese T, Hornig M. Borna disease virus - fact and fantasy. *Virus research*. 2011;162(1-2):162-72.

- Lancaster K, Dietz DM, Moran TH, Pletnikov MV. Abnormal social behaviors in young and adult rats neonatally infected with Borna disease virus. *Behavioural brain research*. 2007;176(1):141-8.
- G. K. Amarasinghe et al. (Members of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) Bornaviridae, Filoviridae, Mononegavirales, Nyamiviridae, Paramyxoviridae, and Rhabdoviridae). Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Archives of Virology*. 2017. 162(8):2493-2504. doi10.1007/s00705-017-3311-7.



## Légendes des figures

### **Fig. 1 : Structure du virus de la maladie de Borna (BoDV)**

**A.** Représentation schématique de la particule virale

**B.** Organisation et stratégie de réplication et expression du génome viral

*D'après le site ViralZone (Swiss Institute of Bioinformatics)*

### **Fig.2 : Cultures primaires de neurones corticaux infectés par le BoDV.**

Les neurones sont isolés à partir de cortex d'embryons de rat Lewis puis infectés le lendemain de leur mise en culture. Une immunofluorescence a été réalisée contre la protéine N (nucléocapside) du BoDV (en vert) à des temps précoces de l'infection (photographie A) où un neurone infecté est visible, ou bien à des temps tardifs (photographie B, 14 jours post-infection) où l'ensemble de la culture est infecté.

### **Fig. 3 : Cycle de multiplication du BoDV.**

Le virus se fixe à un récepteur cellulaire, encore inconnu, et est internalisée par endocytose. L'acidification de l'endosome entraîne la fusion des membranes virale et cellulaire, libérant les ribonucléoparticules (RNP) dans le cytoplasme. Ces RNP sont importées dans le noyau où la transcription des ARN messagers (ARNm) est effectuée par l'ARN polymérase ARN-dépendante virale (L), ARNm qui peuvent ensuite être épissés puis exportés dans le cytoplasme pour être traduits en protéines. L'ARN génomique est ensuite répliqué par l'ARN polymérase ARN-dépendante virale, puis encapsidé pour former de nouvelles RNP qui se disséminent aux cellules voisines, sous forme de virions enveloppés ou par transmission de cellule à cellule sans bourgeonnement. P : phosphoprotéine ; N : nucléocapside.