



26 février 2003

LES HARAS NATIONAUX

La maladie de Borna en France

Par : G.Dauphin, S.Zientara
 AFSSA LERPAZ
 22 rue P. Curie - BP67
 94703 MAISONS-ALFORT cedex

Résumé

Le virus de la maladie de Borna (BDV) est responsable de méningo-encéphalite non purulente, souvent fatale chez les chevaux et moutons et historiquement localisée dans une zone enzootique située en Allemagne et dans la vallée du Rhin entre la Suisse et l'Autriche. Même si les cas cliniques de maladie de Borna ont jusqu'ici été décrits presque exclusivement dans la zone enzootique, des infections par le BDV sont désormais observées dans de nombreux pays et chez diverses espèces animales, y compris l'homme. Deux études françaises ont montré pour la première fois la présence du virus chez les chevaux français : des anticorps chez 8,3% de chevaux cliniquement sains, de l'ARN viral chez des chevaux présentant ou non des troubles nerveux. En outre, quelques cas cliniques de maladie de Borna ont été suspectés en France. L'épidémiologie de la maladie de Borna est encore mal connue, mais sa mise en évidence récente chez des chevaux français ainsi que son aspect potentiellement zoonotique obligent désormais à la vigilance à l'égard de cette infection. Le récent réseau des maladies nerveuses équine peut permettre d'assurer une surveillance et d'évaluer l'importance épidémiologique de ce type de maladie.

Mots-clés : Borna - cheval - virus - zoonose

Summary

Borna disease virus (BDV) causes non purulent meningoencephalitis, often fatal in horses and sheep and is present in an enzootic area located in Germany and in the Rhine valley between Switzerland and Austria. Even though clinical cases have so far been reported almost exclusively in the enzootic area, BDV infections seem henceforth to be described in several countries and in different animal species, including humans. Two French studies have detected for the first time BDV infection in horses : antibodies in 8.3% of clinically healthy horses, viral RNA in horses with or without nervous disorders. Furthermore, a few clinical cases of Borna disease have been suspected in France. The Borna disease epidemiology is not well known yet, but the recent detection of infected French horses and the potential zoonotic aspect of Borna disease necessitate to be vigilant regarding this infection. The recent web focussed on equine nervous diseases can be a good tool for surveillance and evaluation of the epidemiological importance of this kind of disease.

Keywords : Borna - horse - virus - zoonosis

INTRODUCTION

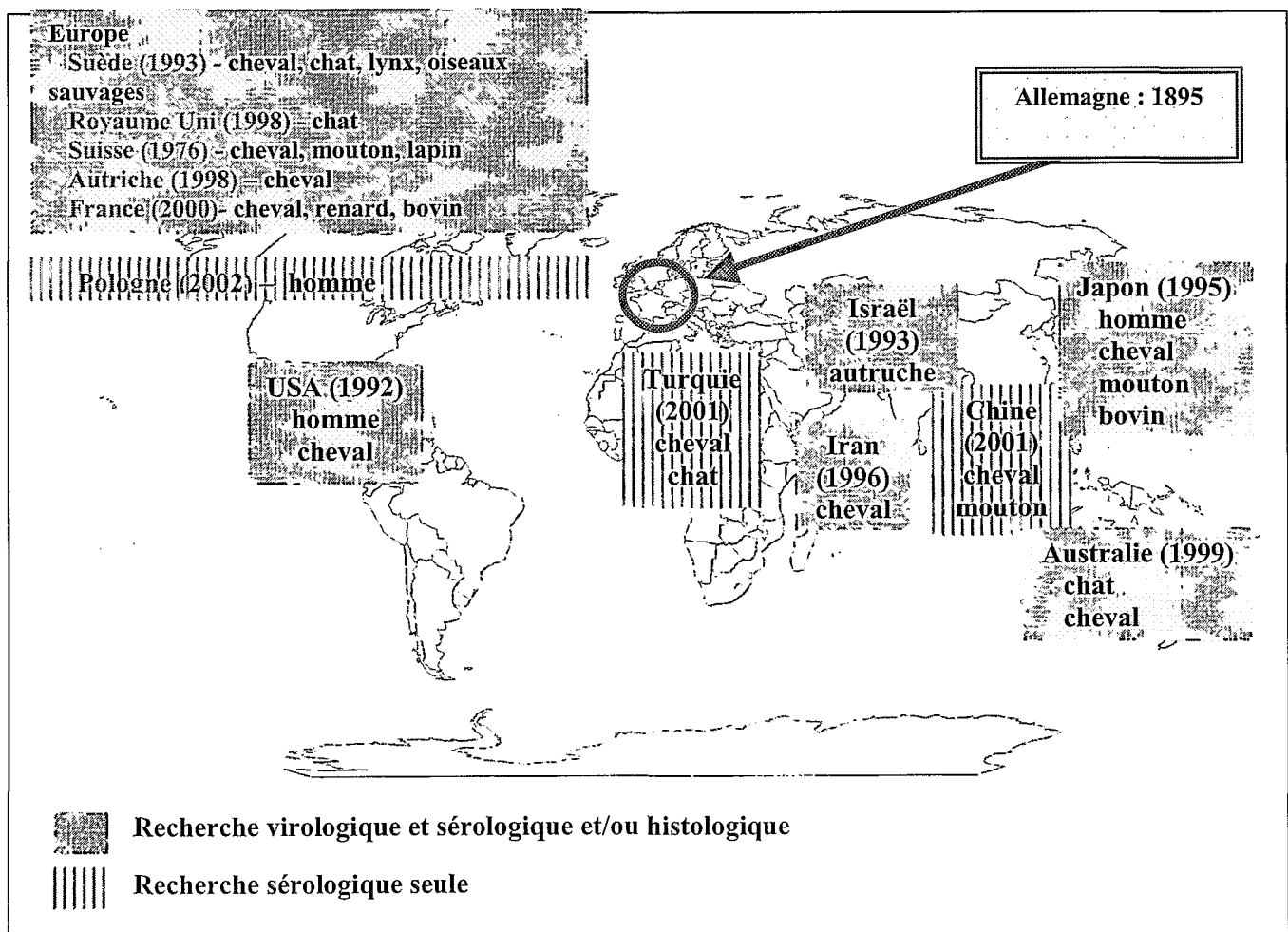
La première description de la maladie de Borna est ancienne puisqu'elle date du 18^e siècle et son nom lui a été donné suite à une épizootie qui décima un régiment de cavalerie en 1895 en Saxe, autour de la ville de Borna. La maladie de Borna est une méningo-encéphalite non purulente, souvent fatale chez les chevaux et moutons et elle est historiquement située en Allemagne dans la vallée du Rhin située entre la Suisse, l'Autriche et le Lichtenstein (Staeheli, 2000). Aujourd'hui il semble que cette infection soit présente dans de nombreux pays et chez de nombreuses espèces animales à sang chaud (chiens, chats, rongeurs, chèvres, lapins, autruches...), y compris dans l'espèce humaine. Toutefois, le caractère zoonotique du BDV est à l'état de controverse depuis 15 ans. Le BDV peut être également transmis expérimentalement à une grande variété d'espèces animales. L'agent étiologique de la maladie de Borna a été caractérisé tardivement (en 1994) : le virus de la maladie de Borna (BDV) est un virus à ARN négatif, simple brin, enveloppé et non segmenté (ARN NNS).

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. Distribution géographique

Alors que la maladie de Borna a été observée pendant longtemps uniquement en Europe centrale, sa distribution géographique semble plus étendue : des infections ont été décrites au Nord de l'Europe, aux USA, Japon, Iran et Israël (Figure I). Toutefois, très peu de cas cliniques de maladie de Borna chez les chevaux et moutons ont été rapportés en dehors de la région enzootique d'Europe centrale (Richt et Rott, 2001). La raison pour laquelle la maladie de Borna reste aussi localisée malgré les nombreux échanges d'animaux, reste inconnue.

Figure I
Travaux ayant mis en évidence des infections par le BDV dans le monde
Worldwide surveys that have detected BDV infections



1.2. Mode de transmission

Les connaissances sont encore limitées sur le mode de transmission. Le virus est probablement transmis via les sécrétions salivaires, nasales et conjonctivales puisque de l'ARN de BDV a été détecté dans ces sécrétions (Richt *et al.*, 1993). 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 cellules blanches du sang 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 (Stacheli *et al.*, 2000). Enfin, la possibilité de transmission verticale du BDV reste peu documentée, même si elle a été décrite chez les chevaux (Hagiwara *et al.*, 2000 ; Dauphin *et al.*, 2001).

1.3. Saisonnalité

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 (Dürwald et Ludwig, 1997 ; Richt *et al.*, 1997). L'incidence augmentée 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.

1.4. Réservoir du virus

L'absence de mutations génomiques 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 (Stacheli *et al.*, 2000 ; Richt et Rott, 2001). Les rongeurs sont des réservoirs et des vecteurs potentiels du virus, mais leur rôle dans l'épidémiologie de la maladie de Borna n'a pas été démontré. 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 (Richt *et al.*, 1997). L'infection n'est pas systématiquement diagnostiquée, principalement à cause de son caractère souvent cliniquement inapparent. Il semble que 11,5% des chevaux allemands sains présentent une sérologie positive en Borna (Herzog *et al.*, 1994) et 22,5% dans les régions enzootiques de l'Allemagne (Richt et Rott, 2001). Dans les écuries avec des animaux malades, la séroprévalence peut s'élever à 50% (Richt *et al.*, 2000). Pourtant l'incidence de la maladie de Borna qui semblait être d'environ 0,3% en 1960 semble se trouver aujourd'hui seulement entre 0,02 et 0,04% en Allemagne. La ou les raisons d'une telle disparité entre la séroprévalence très élevée et la faible incidence de la maladie de Borna sont encore inconnues.

2. LA MALADIE DE BORNA

Les infections naturelles se manifestent principalement chez les chevaux et moutons. L'infection par le BDV est associée à des désordres neurologiques et comportementaux. Les manifestations cliniques chez les animaux infectés naturellement ou expérimentalement dépendent de l'hôte (espèce animale, race, âge) et de la souche virale. Puisque les génomes des souches de BDV diffèrent de moins de 5%, les facteurs liés à l'hôte semblent constituer la part majeure de la variabilité de l'expression de la maladie.

2.1. La maladie aiguë

Chez le cheval, une faible proportion des animaux infectés présente des signes cliniques. La période d'incubation est variable, entre 2 semaines et quelques mois. La maladie de Borna chez le cheval entraîne simultanément ou consécutivement des troubles du comportement, de la sensibilité et de la mobilité (Dürwald et Ludwig, 1997). 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, une hyperexcitabilité, agressivité, léthargie, somnolence, stupeur. En phase finale, des paralysies

peuvent apparaître, suivies de convulsions souvent associées avec 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 suivies de la mort.

La maladie clinique dure d'une à trois semaines et les taux de mortalité des chevaux malades atteignent 80 à 100% (50% des moutons) (Richt *et al.*, 2000). Il est maintenant certain que l'évolution la plus courante de la maladie n'est pas la mort de l'animal. 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 (Ludwig et Bode, 2000).

2.2. La maladie chronique

Pour des raisons qui ne sont pas encore claires aujourd'hui, certains animaux survivent à la maladie aiguë, et développent quelques semaines après la phase aiguë, une maladie chronique (Katz *et al.*, 1998). 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 (Dürwald et Ludwig, 1997 ; Richt et Rott, 2001). 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 (Katz *et al.*, 1998). 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 subtils du comportement, maladie neurologique sévère ou infection asymptomatique) est liée à des différences de souches virales, de dose virale ou de résistance génétique de l'hôte.

3. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE BORNA

Le diagnostic est une problématique importante dans le domaine du BDV, principalement à cause des faibles niveaux de répllication et d'excrétion du virus. Bien qu'une grande variété de techniques diagnostiques ait été développée, aucune standardisation n'est encore établie et de grandes différences ont été observées entre les résultats publiés. Les essais inter-laboratoires sont encore rares et leurs résultats souvent contradictoires.

La maladie de Borna peut être diagnostiquée par sérologie, isolement viral, détection d'antigène, RT-PCR (amplification de l'ARN viral), mais aucune méthode n'est suffisamment sensible et spécifique pour permettre à elle seule un diagnostic de certitude. De plus, il semble qu'il n'y ait pas une bonne corrélation entre les résultats sérologique, moléculaire et la clinique : un animal peut par exemple être cliniquement sain et présenter de l'ARN viral dans les cellules du sang et une sérologie négative.

3.1. Le diagnostic non spécifique

Le tableau clinique de la maladie de Borna est constitué d'une grande variété de signes cliniques, mais qui sont non spécifiques. De plus, la concentration des protéines et la quantité de LCR sont légèrement modifiées au cours de la phase aiguë, en raison de l'encéphalite. Cependant, ces indicateurs sont non spécifiques de la maladie de Borna (Staeheli *et al.*, 2000 ; Richt et Rott, 2001).

3.2. Le diagnostic sérologique

De manière générale, les techniques sérologiques sont mises en difficulté par des taux d'anticorps le plus souvent très faibles (Katz *et al.*, 1998 ; Staeheli *et al.*, 2000). Les anticorps sont détectables dans 100% des cas au cours de la maladie aiguë mais ils sont plus difficilement détectables dans le cas d'une maladie subaiguë ou chronique. Les tests sérologiques sont le plus souvent basés sur les protéines les plus immunogènes du BDV, p24 et p40. Les anticorps anti-p24 et anti-p40 sont recherchés par Western blot, ELISA ou immunofluorescence indirecte (IFI), mais aucune de ces 3 techniques n'est validée.

3.3. Le diagnostic histo-pathologique

Grâce à l'histologie, des degrés variables d'encéphalite sont observables (infiltrations de lymphocytes en zones périvasculaires et parenchymateuses). 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 (Caplazi et Ehrensperger, 1998). La sensibilité de la technique histologique peut être améliorée par l'immunohistochimie grâce à la visualisation des antigènes majeurs du BDV : p24 (nucléoprotéine) et p40 (phosphoprotéine) ou par hybridation *in situ*. Ces techniques sont sensibles et utiles dans le cas d'une répartition hétérogène des cellules infectées dans un tissu.

3.4. Le diagnostic virologique

- par isolement viral

La meilleure technique diagnostique d'une infection par le BDV est l'isolement viral à partir du sujet infecté (Carbone, 2001), mais cette technique est à la fois lourde et peu concluante. En effet, le virus infectieux étant fortement associé avec la membrane plasmique, il est extrêmement difficile à isoler à partir des sécrétions. En général, l'isolement est effectué par inoculation d'homogénats de tissu infecté (cérébral) à une culture de cellules ou à un animal de laboratoire (Hatalski *et al.*, 1997 ; Staeheli *et al.*, 2000 ; Carbone, 2001).

- par RT-PCR ou RT-PCR nichée

La RT-PCR peut être appliquée sur du tissu cérébral et il semble que du génome viral soit détectable également dans le sang circulant (cellules blanches) de chevaux, bovins et chats naturellement infectés (Vahlenkamp *et al.*, 2000). Cette technique extrêmement sensible pose toutefois des problèmes de contamination croisée entre les échantillons ou par des souches de laboratoire. D'autre part, la mise en évidence d'un nouveau génotype identifié par Nowotny *et al.* (2000) n'a pu être réalisée à l'aide d'amorces standard pour la détection du Borna, mais par de nouvelles amorces. Ceci montre que des génotypes ayant des modifications de séquences dans le gène cible de la PCR peuvent échapper à la détection (Staeheli *et al.*, 2000 ; Schwemmler, 2001).

4. INFECTION HUMAINE PAR LE BDV ?

Depuis plus de 15 ans de publications de travaux sur les arguments sérologiques, pathologiques ou virologiques d'infection humaine par le BDV, l'idée de l'infection humaine par le BDV n'a toujours pas été validée par la communauté médicale et scientifique. L'association de cette infection avec des syndromes psychiatriques d'étiologie inconnue, d'ordre affectif (dépression) ou psychotique (schizophrénie), ou avec les encéphalites aiguës ou chroniques d'origine idiopathique, est encore plus controversée. Cette controverse autour l'infection humaine par le BDV est liée à des difficultés techniques de mise au point et de validation d'un test standard de diagnostic d'une infection humaine par le BDV (Carbone, 2001).

5. PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BORNA

Une vaccination obligatoire a été menée en Saxe, Bavière et Hesse entre 1962 et 1992 en ex-Allemagne de l'Est, avec un vaccin lapinisé atténué. La campagne a cessé suite aux changements politiques et aux doutes concernant son efficacité (Ludwig et Bode, 2000 ; Richt *et al.*, 2000). Cette campagne de vaccination a sans doute été responsable d'une large dissémination du virus dans ces régions de l'Allemagne. La vaccination n'est plus, à l'heure actuelle, envisagée vis-à-vis d'une infection persistante du système nerveux central.

Des essais de traitement ont été menés mais donnent globalement peu de satisfaction. Une équipe allemande soutient l'efficacité de l'amantadine *in vitro* et *in vivo* (Bode *et al.*, 1997). Ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres équipes. D'autres molécules antivirales peuvent avoir une action sur la glycoprotéine d'enveloppe ou interférer avec la réplication, comme la ribavirine (Jordan *et al.*, 1999) mais ces molécules présentent en général une toxicité. Une découverte récente de l'action d'une molécule normalement inhibitrice d'ADN

polymérase (AraC) inhibant la réplication du virus *in vitro* va peut-être ouvrir un nouveau champ d'exploration sur le traitement de l'infection (Bajramovic *et al.*, 2002).

Enfin, Richt *et al.* (2000) évoquent la relative efficacité de la filtration du LCR (400 ml de LCR par jour pendant 5 jours) afin d'aider à la réduction des composants solubles et cellulaires présents dans le système nerveux central. Son efficacité réelle est encore à déterminer, mais elle aurait permis la guérison de deux chevaux atteints de maladie de Borna (Grabner, 1999).

6. LA MALADIE DE BORNA EN FRANCE

6.1. Les études françaises

Une première étude séro-épidémiologique inter-laboratoire menée dans une population de chevaux sains en France en 1999 a permis de détecter 14 chevaux séropositifs sur 158 (8,9%) (Galabru *et al.*, 2000). L'AFSSA Alfort a développé des outils diagnostiques virologique de détection de l'ARN viral dans le sang ou le cerveau et sérologique de détection des anticorps dans le sérum. Ces outils ont également permis de montrer pour la première fois la présence d'ARN viral chez des chevaux en France. L'enquête a révélé par RT-PCR la présence d'ARN de BDV dans 24 / 196 cerveaux ou prélèvements de sang de chevaux, bovins et renards (Dauphin *et al.*, 2001). Ces prélèvements provenaient majoritairement d'animaux ayant présenté des troubles neurologiques. Parmi les 14 chevaux qui ont montré de l'ARN de BDV dans le sang, nous avons mis en évidence 4 chevaux séronégatifs, 4 douteux et 9 séropositifs. La plupart de ces résultats sérologiques ont été confirmés par le laboratoire de virologie de l'Université vétérinaire de Leipzig (Allemagne).

Enfin, une étude a été réalisée chez l'homme par le CHU de Bordeaux et a permis de détecter de l'ARN de BDV chez 11 patients VIH (Virus de l'Immunodéficience humaine) sur 82 et 1 patient transplanté sur 40 (Cotto, 2000). Ces 3 études ont bien montré la présence du virus Borna en France.

6.2. Cas cliniques français

Un très faible nombre de cas cliniques de maladie de Borna a été décrit en dehors de la zone enzootique et aucune souche virale n'a jamais été isolée en dehors de cette même zone. Toutefois, plusieurs cas cliniques de chevaux atteints de maladie de Borna ont été identifiés en France. Certains d'entre eux sont décrits ci-après.

Deux poneys

Deux poneys d'un club hippique situé dans le sud-ouest de la France ont présenté un tableau nerveux aigu à un mois d'intervalle avec des convulsions et des tremblements. Suite à cet épisode aigu, ils ont présenté pendant quelques semaines, des tremblements de la tête et de l'encolure, une spasticité des postérieurs et une atonie de la queue. Les animaux sont restés apathiques pendant quelques semaines (en décubitus fréquent) puis leur état s'est progressivement amélioré. Les outils développés à l'AFSSA d'Alfort ont permis de détecter chez ces deux poneys de l'ARN viral dans le sang deux fois à six mois d'intervalle, ainsi que des anticorps dans les 3 prélèvements de sérum réalisés à six mois d'intervalle. Le laboratoire de virologie de l'Université vétérinaire de Leipzig (Pr Müller) a également détecté des antigènes viraux et des complexes immuns (formés par des antigènes viraux et des anticorps dirigés contre ces mêmes antigènes du BDV). Ces poneys ne présentent actuellement plus de signes nerveux. L'ensemble de ces résultats permet de supposer que ces 2 poneys ont présenté une maladie de Borna et sont probablement aujourd'hui porteurs du virus. Sept autres poneys vivant dans la même écurie ont été prélevés : seul un poney ne présentait ni ARN viral ni anticorps contre l'infection ; chez les autres poneys soit de l'ARN viral soit des anticorps, soit les deux ont été détectés. Un de ces poneys a présenté des tremblements et une ataxie très passagers, quelques semaines après l'apparition des troubles nerveux des deux premiers poneys.

Cheval de concours de dressage

Il présentait de manière périodique une apathie, une hyperthermie et des troubles nerveux du type tremblements, agressivité, angoisse, affaissement de l'arrière-main. Cette maladie présente sous forme chronique a entraîné la réforme de ce cheval. Des anticorps ont été détectés lors de prélèvements réalisés à 3

ans d'intervalle. Aucun ARN viral n'a pu être amplifié à partir du sang, mais les prélèvements ont été réalisés en dehors d'une période de troubles nerveux.

Jeune jument trotteuse

Cette jeune jument présentant des troubles nerveux et des anticorps a été placée dans la ferme expérimentale de l'AFSSA Lyon, afin d'effectuer un suivi sérologique et virologique. Une exploration des marqueurs biologiques (antigénique, sérologique, viral) de l'infection sera effectuée et devrait permettre de décrire le niveau d'excrétion du virus, le niveau de sécrétion et la durée de la persistance des anticorps et la stabilité du génome viral chez un même animal. Des essais d'isolement de la souche virale seront effectués prochainement.

6.3. Réseau d'épidémiosurveillance des maladies nerveuses

Un réseau d'épidémiosurveillance des maladies nerveuses a été amorcé dans le cadre du RESPE (Réseau d'Épidémiologie- Surveillance des Pathologies Equines) et par la commission d'épidémiologie de l'AVEF (Association des Vétérinaires Equins Français). Ce réseau comporte 70 vétérinaires sentinelles, susceptibles d'envoyer des prélèvements de chevaux présentant des troubles nerveux (sang sur EDTA, LCR, sérum). Ce réseau va permettre à la fois de répondre aux besoins des vétérinaires dans le cas de maladies nerveuses d'origine infectieuse, et de disposer d'un nombre important de prélèvements de chevaux présentant des troubles nerveux, qui pourront être échangés entre les laboratoires, et aideront à l'évaluation de la prévalence de maladies, telles que la maladie de Borna, (Encéphalomyélite équine à protozoaires) l'EPM, le West Nile, la rhino-pneumonie forme nerveuse... dans la population équine française.

CONCLUSION

De manière générale, il est difficile de savoir aujourd'hui si le constat épidémiologique d'une présence accrue du BDV correspond à une plus large dissémination du BDV, ou simplement à une meilleure prise en compte de sa présence et l'amélioration des techniques diagnostiques. Toutefois, la maladie de Borna pourrait avoir une incidence importante sur l'industrie hippique en France et dans d'autres pays, étant donné son caractère zoonotique, mais qui est encore fortement controversé. Deux hypothèses majeures sont suggérées quant à l'éventuelle infection de l'homme par le virus de la maladie de Borna : le virus pourrait être présent dans un réservoir animal commun et être distribué à toutes les espèces animales à sang chaud, y compris à l'espèce humaine. Mais il est aussi possible que l'homme soit infecté par un virus très proche biologiquement du virus de la maladie de Borna.

La première nécessité en termes de BDV est la validation d'un ou plusieurs tests diagnostiques. La variété d'espèces infectées, le faible titre et la faible affinité des anticorps anti-BDV dans la plupart des infections naturelles, le faible niveau d'excrétion du virus, constituent des difficultés pour la validation des techniques diagnostiques. Toutefois, cette validation passe nécessairement par des essais inter-laboratoires et, pour les techniques sérologiques, par l'établissement d'un ensemble de sérums de référence d'espèces variées.

Ce travail a été réalisé grâce au soutien financier du Conseil d'Orientation Scientifique et Technique des Haras Nationaux.

Références

BIBLIOGRAPHIE

Bahmani MK, Nowrouzian I, Nakaya T, Nakamura Y, Hagiwara K, Takahashi H, Rad MA, Ikuta K. Varied prevalence of Borna disease virus infection in Arabic, thoroughbred and their cross-bred horses in Iran. *Virus Res.*, 1996, 45,1, 1-13.

Bajramovic JJ, Syan S, Brahic M, De La Torre JC, Gonzalez-Dunia D. 1-beta-D-Arabinofuranosylcytosine inhibits Borna Disease Virus Replication and Spread. *J. Virol.*, 2002, 76, 12, 6268-76.

Bode L, Dietrich DE, Stoyloff R, Emrich HM, Ludwig H. Amantadine and human Borna disease virus *in vitro* and *in vivo* in an infected patient with bipolar depression. *Lancet*, 1997, 349, 9046, 178-179.

Caplazi P and Ehrensperger F. Spontaneous Borna disease in sheep and horses: immunophenotyping of inflammatory cells and detection of MHC-I and MHC-II antigen expression in Borna encephalitis lesions. *Vet Immunol Immunopathol.*, 1998, 61, 203-220.

Carbone KM. Borna disease virus and human disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, 14, 3, 513-527.

Cotto E. Prévalence de l'infection par le virus de la maladie de Borna en Aquitaine : étude préliminaire. 80p. Th : Méd. : Bordeaux 2 : 2000, 3008.

Dauphin G., Legay V., Sailleau C., Smondack S., Hammoumi S., and S.Zientara. Evidence of Borna disease virus genome detection in French domestic animals and in foxes (*Vulpes vulpes*). *J. Gen. Virol.*, 2001, 82, 9, 2199-2204.

Dürrwald, R. and Ludwig, H. Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *J. Vet. Med.*, 1997, 44, 147-184.

Galabru, J., Saron, M. F., Berg, M., Berg, A. L., Herzog, S., Labie, J., and Zientara, S. Borna Disease Virus antibodies in French Horses. *Vet. Rec.*, 2000, 147, 721-722.

Grabner A. New methods in the treatment of infections of the CNS : Filtration of CSF. In Proc. of the Int. Congress of Equine Medicine, Maastricht, 1999, p22.

Hagiwara K, Kamitani W, Takamura S, Taniyama H, Nakaya T, Tanaka H, Kirisawa R, Iwai H, Ikuta K. Detection of Borna disease virus in a pregnant mare and her fetus. *Vet Microbiol.*, 2000, 72, 207-216.

Hatalski, C. G., Lewis, A. J., and Lipkin, W. I. Borna Disease. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3, 129-135.

Herzog, S., Pfeuffer, I., Haberzettl, K., Feldmann, H., Frese, K., Bechter, K. & Richt, J. A. Molecular characterization of Borna disease virus from naturally infected animals and possible links to human disorders. *Arch. Virol.*, 1997, 13, 183-190.

Jordan I, Briese T, Averett DR, Lipkin WI. Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin. *J. Virol.*, 1999, 73, 9, 7903-7906.

Jordan I, Lipkin WI. Borna disease virus. *Rev. Med. Virol.* 2001, 11, 37-57.

Katz JB, Alstad D, Jenny AL, Carbone KM, Rubin SA, Waltrip RW. Clinical, serologic, and histopathologic characterization of experimental Borna disease in ponies. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1998, 10, 338-343.

Ludwig H, Bode L. Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev. Sci. Tech.*, 2000, 1, 259-288.

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.*, 2000, 74, 5655-5658.

Richt JA, Herzog S, Haberzettl K, Rott R. Demonstration of Borna disease virus-specific RNA in secretions of naturally infected horses by the polymerase chain reaction. *Med. Microbiol. Immunol.*, 1993, 182, 293-304.

Richt, JA, Pfeuffer, I., Christ, M., Frese, K., Bechter, K., & Herzog, S. Borna Disease Virus infection in animals and humans. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997, 3, 343-352.

Richt JA, Grabner A, Herzog S. Borna disease in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2000, 16, 579-595.

Richt JA, and Rott R. Borna disease virus: a mystery as an emerging zoonotic pathogen. *Vet. J.*, 2001, 161, 24-40.

Stacheli, P., Sauder, C., Hausmann, J., Ehrensperger, F. and Schwemmler, M. Epidemiology of Borna disease virus. *J. Gen. Virol.*, 2000, 81, 2123-2135.

Schwemmler M. Borna disease virus infection in psychiatric patients: are we on the right track? *Lancet Infect. Dis.*, 2001, 1, 46-52.

Vahlenkamp, T., Enbergs, H., and Müller, H. Experimental and natural borna disease virus infections: presence of viral RNA in cells of the peripheral blood. *Vet. Microbiol.*, 2000, 76, 229-244.