



ARTICLE ORIGINAL

# Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus<sup>☆</sup>

## Physiopathology of rotavirus diarrhea

M. Lorrot<sup>a,\*</sup>, M. Vasseur<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Service de pédiatrie générale, faculté de médecine Paris-VII, hôpital Robert-Debré, 82, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

<sup>b</sup>Unité Inserm 756, faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, université Paris-11, 5, rue J.-B.-Clément, 92296 Châtenay-Malabry, France

### MOTS CLÉS

Rotavirus ;  
Gastroentérite ;  
Diarrhée ;  
Physiopathologie ;  
NSP4

### KEYWORDS

Rotavirus;  
Gastroenteritis;  
Diarrhea;  
Physiopathology;  
NSP4;  
Intestinal Cl<sup>-</sup> secretion

**Résumé** Le rotavirus est l'agent pathogène le plus fréquent des diarrhées de l'enfant de moins de cinq ans dans le monde. L'infection des entérocytes matures des villosités de l'intestin grêle entraîne les anomalies structurales et fonctionnelles complexes de l'épithélium à l'origine de la diarrhée. L'infection diminue les fonctions de digestion (diminution de l'activité des disaccharidases) et d'absorption des nutriments (diminution de l'absorption du glucose via SGLT1 et de l'absorption de la leucine) à l'origine de la diarrhée osmotique. La diarrhée à rotavirus comporte également une hypersécrétion modérée du chlore dans la lumière intestinale. La glycoprotéine non structurale NSP4 du rotavirus est la première entérotoxine virale connue, elle a la capacité d'induire la diarrhée sécrétoire chez le souriceau en l'absence de lésions histologiques. Contrairement à ce qui est observé dans les diarrhées dues à des entérotoxines bactériennes (toxine du cholera ou d'*Escherichia coli*), la diarrhée à rotavirus s'accompagne d'une augmentation de l'absorption villositaire du chlore alors que la sécrétion de chlore par les cellules cryptiques reste inchangée. Les mécanismes d'action de NSP4 apparaissent très différents de ceux impliqués par les entérotoxines bactériennes. NSP4 pourrait agir en augmentant le calcium intracellulaire par l'intermédiaire du système nerveux entérique (SNE).

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Summary** The rotavirus is the major cause of infantile gastroenteritis. The virus infects the mature enterocytes of the villus tip of the small intestine and induces a watery diarrhea. Diarrhea can occur in the absence of histological changes in the intestine, and, conversely, the histological changes can be asymptomatic. Rotavirus decreases the activities of digestive enzymes at the apical brush border membrane and inhibits Na<sup>+</sup>-solute cotransport systems. Accumulation of carbohydrates in the intestinal lumen as well as malabsorption of nutrients and a concomitant inhibition of water absorption can lead to a malabsorptive component of diarrhea. Since the discovery of the NSP4 enterotoxin, several hypotheses have been proposed in favour of an additional secretion component in the pathogenesis of diarrhea. Rotavirus induces a moderate net chloride secretion at the onset of the diarrhea. The mechanisms appear to be

<sup>☆</sup> Article paru précédemment dans *Archives de pédiatrie* 2007; 14 (suppl. 3): S131–96.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [mathie.lorrot@rdb.aphp.fr](mailto:mathie.lorrot@rdb.aphp.fr) (M. Lorrot).

different from those used by bacterial enterotoxin that cause pure secretory diarrhea. Rotavirus stimulated  $Cl^-$  reabsorption in villi and failed to stimulate  $Cl^-$  secretion in crypt. Intestinal villi could secrete chloride as a result of rotavirus infection. The chloride secretory response is regulated by a dependant calcium-signalling pathway induced by NSP4. The overall response is weak, suggesting that NSP4 may exert both secretory and subsequent antisecretory actions, hence limiting  $Cl^-$  secretion.

© 2007 Publié par Elsevier Masson SAS.

Le rotavirus est le pathogène le plus fréquent des diarrhées de l'enfant de moins de cinq ans. C'est le pathogène à l'origine des diarrhées les plus sévères, entraînant 440 000 à 600 000 décès par an d'enfants de moins de cinq ans dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement où surviennent 82 % des décès dus au rotavirus [1–3] (Tableau 1).

La transmission majoritaire du virus est la voie orofécale. Après une incubation courte, comprise entre 24 et 48 heures, le virus provoque une diarrhée plus ou moins marquée allant du portage asymptomatique à la diarrhée profuse avec déshydratation. La diarrhée est souvent accompagnée de vomissements et d'une fièvre élevée et peut persister plusieurs jours. Le rotavirus est également un pathogène majeur chez l'animal, touchant les jeunes de nombreuses espèces de mammifères et d'oiseaux. Le rotavirus infecte des individus de tous âges, mais la diarrhée n'apparaît que chez les plus jeunes.

La physiopathologie de l'infection à rotavirus a été très étudiée in vivo après l'infection naturelle ou expérimentale de jeunes animaux (souriceaux, lapereaux, rats, porcelets, veaux, agneaux) et in vitro sur différents types cellulaires en culture. Cependant, malgré des travaux considérables, les mécanismes à l'origine de la diarrhée restent encore imparfaitement élucidés [4].

L'infection des entérocytes est aiguë et responsable des anomalies structurales et fonctionnelles de l'épithélium à l'origine de la diarrhée. L'infection à rotavirus a longtemps été considérée comme étant strictement limitée aux villosités de l'intestin grêle. Des publications récentes rapportent l'existence de manifestations extra-intestinales de l'infection qui pourraient être liées à la présence d'une virémie [5].

Les mécanismes impliqués dans la diarrhée associent une malabsorption des nutriments et une hypersécrétion des électrolytes. L'infection entraîne également l'activation du système nerveux entérique [4,6]. Enfin, une protéine non structurale du rotavirus, la protéine NSP4, a été

décrite en 1996 comme étant la première entérotoxine virale [7–9].

### Caractéristiques générales de l'infection de l'intestin grêle par le rotavirus

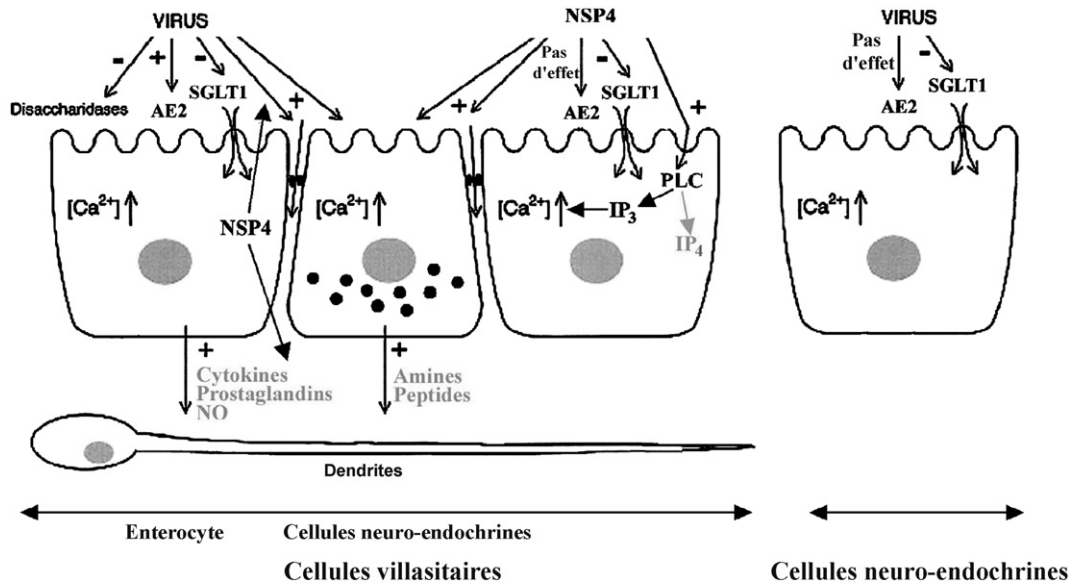
Le rotavirus a un tropisme spécifique pour les entérocytes matures du sommet des villosités de l'intestin grêle. La fixation du virus, puis son entrée dans la cellule est un processus complexe en plusieurs étapes impliquant plusieurs récepteurs cellulaires actuellement non identifiés. Une première étape implique des récepteurs cellulaires apicaux contenant parfois de l'acide sialique, puis le virus se fixe à certaines intégrines de la membrane basolatérale des entérocytes [10,11]. L'internalisation dans le cytoplasme s'effectue ensuite par un phénomène d'endocytose dépendant du calcium [12]. Des protéines et particules virales sont synthétisées lors du premier cycle réplcatif et, entre autres, la protéine virale NSP4 est sécrétée. À la fin du cycle viral, la lyse des entérocytes permet la libération dans la lumière intestinale des particules et des protéines virales nouvellement synthétisées. Au pic de l'infection, on dénombre plus de  $10^{11}$  particules virales par millilitre de selles. Les particules virales peuvent ensuite infecter les cellules adjacentes. L'infection des entérocytes et la libération de la protéine NSP4 dans la lumière intestinale entraînent une série d'évènements conduisant à la diarrhée (Fig. 1).

### Altérations morphologiques de la muqueuse de l'intestin grêle observées lors de l'infection par le rotavirus

L'infection des entérocytes matures du sommet ou du milieu des villosités de l'intestin grêle conduit à la mort cellulaire, au raccourcissement des microvillosités et à la réduction de la surface d'absorption de l'épithélium intestinal. Cepen-

**Tableau 1** Caractéristiques majeures des diarrhées dues aux entérotoxines bactériennes et à l'entérotoxine virale NSP4.

	Entérotoxines bactériennes : <i>Vibrio cholerae</i> et <i>Escherichia coli</i>	Entérotoxine virale : NSP4 produite par le rotavirus
Altérations morphologiques	Non	Non
Absorption du glucose via SGLT1	Inchangée	Diminuée
Absorption du chlore par les cellules des villosités	Diminuée	Augmentée
Sécrétion du chlore par les cellules des cryptes	Augmentée	Inchangée
Sécrétion nette du chlore	Massive	Modérée
Médiateurs intracellulaires de la sécrétion de chlore	Nucléotides cycliques (AMP et GMP cyclique)	Ca <sup>2+</sup>



**Figure 1** Physiopathologie de la diarrhée due au rotavirus et à l'entérotoxine NSP4. Le schéma, adapté de Lundgren et Svensson [4], résume les effets du rotavirus et de NSP4 sur l'épithélium intestinal (les signes – et + indiquent, respectivement, inhibition et activation).

dant, il n'y a pas de relation claire entre l'infection, les lésions muqueuses et la diarrhée. La diarrhée peut apparaître en l'absence ou avant toute lésion histologique et, inversement, les lésions histologiques peuvent être asymptomatiques.

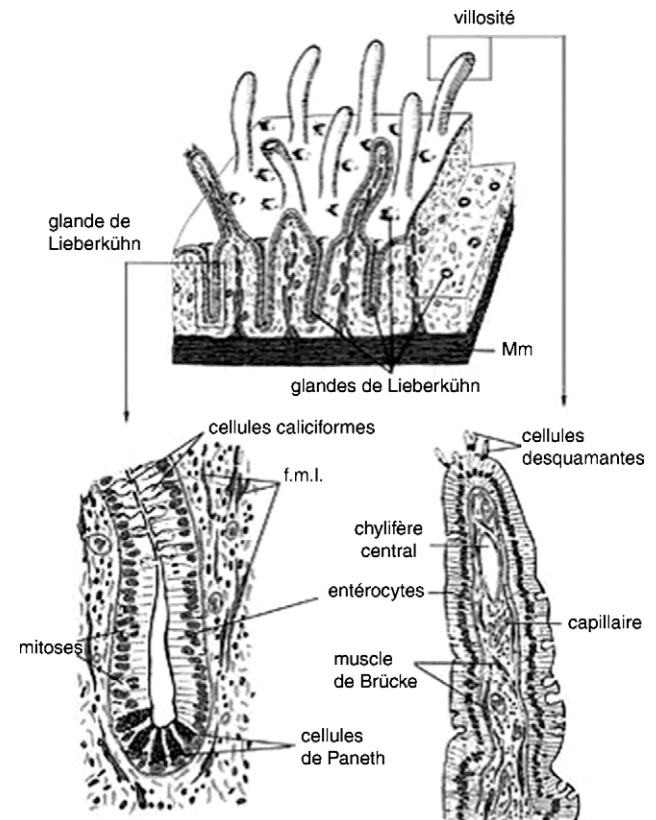
Chez l'homme, les études histologiques sont peu nombreuses [13, 14], la plupart des études ont été réalisées chez l'animal [15, 16]. Les modifications histologiques apparaissent dans les 24 à 36 heures postinfection (PI) et sont maximales dans les 72 heures PI. Leur sévérité dépend à la fois des souches virales et de l'hôte. La gravité des lésions histologiques varie allant d'une muqueuse normale à des lésions modérées (élargissement des villosités, infiltration cellulaire discrète de la lamina propria, vacuolisation des entérocytes des villosités) ou sévères (épithélium cuboïdal avec atrophie des villosités secondaire à l'exfoliation progressive des cellules du sommet des villosités, hypertrophie des cryptes, réaction inflammatoire très importante) [13–16].

**Physiologie de l'intestin grêle**

La muqueuse de l'intestin grêle est constituée d'une monocouche de cellules épithéliales. Elle comprend l'étage des villosités et l'étage des cryptes (Fig. 2).

Les entérocytes des villosités sont responsables des fonctions de digestion et d'absorption. Ces cellules se distinguent par leur forme cylindrique typique et leur structure polarisée ; elles sont délimitées par deux membranes distinctes séparées par les jonctions serrées (Fig. 3). La membrane de bordure en brosse située au pôle apical de l'entérocyte exprime de nombreuses enzymes hydrolytiques (peptidases, amino-peptidases, disaccharidases, phosphatase alcaline) nécessaires à la digestion des nutriments. Elle comporte également des protéines impliquées dans l'absorption des nutriments : la protéine SGLT1 per-

met l'absorption couplée du sodium et du glucose, la protéine GLUT5 absorbe le fructose, d'autres transporteurs permettent l'absorption spécifique des acides aminés et des peptides. Les électrolytes ont également leurs transporteurs spécifiques : les transporteurs NHE-2 et NHE-3



**Figure 2** Structure de la muqueuse intestinale.

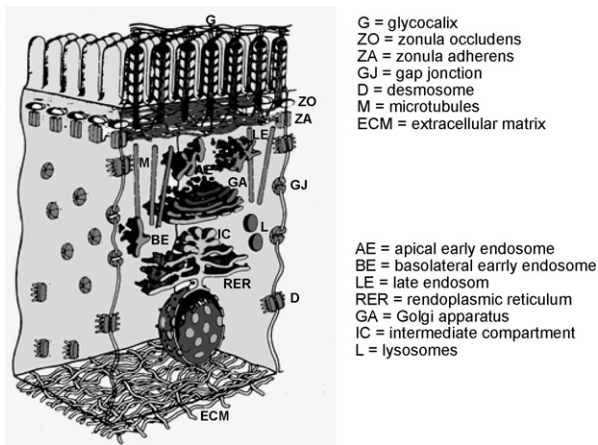


Figure 3 Entérocyte polarisé [43].

absorbent le sodium en échange de protons intracellulaires, le transporteur AE2 absorbe le chlore en échange avec  $\text{HCO}_3^-$ . La membrane basolatérale, située à la face séreuse de l'entérocyte, est spécialisée dans la sécrétion vers le milieu intérieur des nutriments et des électrolytes absorbés au niveau apical.

Les entérocytes des cryptes sont responsables des fonctions de sécrétion. Les membranes de ces cellules expriment majoritairement des protéines impliquées dans la sécrétion intestinale : ainsi le transporteur  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC1) situé au niveau de la membrane basolatérale permet l'entrée, puis l'accumulation du chlore dans la cellule, le canal chlore *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) permet la sortie du chlore dans la lumière intestinale.

### Altérations fonctionnelles de l'épithélium de l'intestin grêle induites lors de l'infection à rotavirus

La multiplication du virus dans les entérocytes entraîne des anomalies fonctionnelles de ces cellules, expliquant les cas de diarrhée survenant avant ou sans lésions morphologiques de la muqueuse intestinale.

L'infection est responsable d'altérations des fonctions de digestion et d'absorption des nutriments de l'épithélium intestinal entraînant une diarrhée malabsorptive et osmotique. Les anomalies du transport de l'eau et des électrolytes entraînent la diarrhée sécrétoire. Le modèle proposé dans la Fig. 1, adaptée de Lundgren et Svensson [4], résume les connaissances sur la physiopathologie de la diarrhée à rotavirus.

### Diminution de l'activité des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes et diarrhée osmotique

L'infection à rotavirus diminue l'activité de plusieurs enzymes entérocytaires. Les disaccharidases de la bordure en brosse (lactase, maltase et saccharase isomaltase) sont particulièrement touchées. La diminution de l'activité de ces enzymes a été mise en évidence chez des nourrissons

atteints de gastroentérites à rotavirus et dans des modèles animaux, et a pu être corrélée à une malabsorption des sucres. La diminution d'activité des disaccharidases n'est pas corrélée à l'intensité des lésions histologiques [17,18].

Les mécanismes cellulaires mis en jeu par l'infection virale sont impliqués dont la diminution de l'activité de plusieurs enzymes entérocytaires ont été mieux compris grâce à l'utilisation de cellules humaines en culture de type entérocytaire Caco-2 infectées in vitro par le rotavirus. Il a pu ainsi être montré que l'infection virale perturbe l'insertion membranaire apicale de la saccharase isomaltase (SI) et diminue son activité ; ces phénomènes surviennent avant la phase de lyse entérocytaire [19]. Les modifications de l'expression et de l'activité de la SI seraient liées à un mécanisme dépendant de la protéine kinase A [20]. Dans ce même modèle, il a été montré que la diminution d'activité de la lactase serait liée à l'action de l'entérotoxine virale NSP4 [21]. Le rotavirus altère la biosynthèse d'une autre enzyme de la bordure en brosse : la dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) impliquée dans la digestion des protéines [22].

La diminution d'activité de ces enzymes conduit principalement à la maldigestion des sucres. Leur accumulation dans la lumière intestinale augmenterait l'osmolarité du contenu intestinal et entraînerait la diarrhée osmotique. Ce mécanisme constitue le rationnel de l'utilisation des laits sans lactose lors de la réalimentation des enfants présentant une intolérance au lactose secondaire à l'infection à rotavirus.

### Diminution du transport intestinal du glucose et des acides aminés

Les capacités d'absorption des entérocytes sont également altérées. La leucine et le glucose ont la particularité d'être absorbés par des transporteurs dépendants du sodium. Il a été montré que l'absorption du sodium, de l'eau et du glucose est fortement diminuée au niveau du jéjunum lors de l'infection à rotavirus du porcelet [16]. Cette observation a été confirmée dans le modèle du rat nouveau-né, avec une sécrétion nette d'eau entre 12 et 48 heures PI, parallèle à la diminution de l'absorption du sodium [23]. Dans le modèle murin, il a été montré une diminution de l'absorption de la leucine [24].

Avec des membranes de bordure en brosse purifiées d'intestin de lapins, Halaihel et al. montrent que l'infection diminue l'absorption du D-glucose (par le transporteur SGLT1) et de L-leucine [25]. L'inhibition de l'absorption du glucose et de la leucine a lieu lors de l'infection naturelle et lors de l'infection expérimentale des lapins. Pour les deux transporteurs étudiés, l'infection à rotavirus diminue la vitesse maximale ( $V_{\text{max}}$ ) et n'altère ni la constante d'affinité des transporteurs ( $K_T$ ), ni la constante de diffusion ( $K_d$ ). Cette inhibition a lieu sans modification de l'expression membranaire de la protéine SGLT1. L'infection agirait sur le fonctionnement même de SGLT1 en l'empêchant de transporter son substrat de part et d'autre de la membrane.

L'infection à rotavirus entraîne une inhibition spécifique des transporteurs intestinaux permettant l'absorption des solutés organiques avec le sodium. Ces transporteurs sont couplés au transport de l'eau, leur inhibition entraînerait une inhibition généralisée de la réabsorption de l'eau qui

pourrait être une des causes de la diarrhée à rotavirus en l'absence de toute lésion histologique.

### Modification du cytosquelette d'actine des entérocytes et augmentation de la perméabilité intestinale paracellulaire

L'infection *in vitro* par le rotavirus de cellules humaines en culture de type entérocytaire Caco-2 entraîne une désorganisation profonde du cytosquelette entérocytaire. Le réseau de deux protéines structurales de la bordure en brosse, l'actine et la villine, est complètement redistribué. La tubuline, protéine majeure du transport vésiculaire et du maintien de la polarité cellulaire et la cytokératine 18 sont également désorganisées par l'infection. Ces anomalies sont liées pour la plupart à l'augmentation de la concentration du calcium intracellulaire [26].

L'organisation des cellules épithéliales polarisées en monocouche permet à l'épithélium intestinal de fonctionner comme une barrière entre la lumière intestinale et le milieu intérieur. La perméabilité des jonctions serrées règle la diffusion des solutes et de l'eau à travers l'espace paracellulaire. L'infection par le rotavirus provoque l'ouverture des jonctions serrées et l'augmentation de la perméabilité intestinale [27,28]. La distribution des protéines des jonctions serrées telles que la claudine-1, l'occludine et de la protéine zonula occludens-1 (ZO-1) est modifiée [29]. La modification de la perméabilité paracellulaire peut être secondaire à l'action de NSP4 [27]. Ces modifications pourraient être provoquées suite à l'augmentation du  $Ca^{2+}$  intracellulaire dans les tissus infectés ou suite à l'action de médiateurs de l'inflammation agissant directement ou par l'intermédiaire du système nerveux entérique [4].

### Sécrétion nette d'électrolytes

Les modifications du transport de l'eau et des électrolytes entraînent la diarrhée de type sécrétoire qui pourrait expliquer les cas de diarrhées survenant avant ou en l'absence de lésions histologiques. Dans un modèle de souriceaux nouveau-nés infectés par le rotavirus, par des techniques de perfusion, Starkey et al. observent une sécrétion nette de  $Cl^-$  dans la lumière intestinale (intestin grêle et côlon), maximale 72 heures après l'infection, se normalisant à 120 à 144 heures [30,31].

Récemment, dans un modèle de jeunes lapins infectés par le rotavirus, Lorrot et al. montrent que la concentration de  $Cl^-$  dans la lumière intestinale diminue dans les deux premiers jours après l'infection, indiquant une absorption « nette », puis augmente à trois jours pour devenir significative à sept jours, dénotant une sécrétion « nette » [32]. Toutefois, la sécrétion « nette » de  $Cl^-$  est modérée et nettement inférieure à celle observée dans les diarrhées sécrétoires causées par les entérotoxines bactériennes de type *V. cholerae* et *E. coli*.

L'infection à rotavirus induit une forte augmentation de l'absorption du  $Cl^-$  par les villosités de l'intestin grêle et non une malabsorption comme au cours des diarrhées sécrétoires causées par les entérotoxines bactériennes. En effet, le transporteur  $Cl^-/H^+$  (AE2) qui est l'entité moléculaire res-

ponsable de l'absorption du  $Cl^-$  par les entérocytes des villosités est activé au cours de l'infection à rotavirus [32]. Avec des membranes de bordure en brosse purifiées des entérocytes isolés des cryptes de l'intestin grêle, les mêmes auteurs démontrent que l'activité de AE2 dans les membranes cryptiques n'est pas modifiée au cours de l'infection à rotavirus, tandis que l'activité de SGLT1 y est très fortement diminuée [33].

*In vivo*, l'infection à rotavirus augmente l'absorption du  $Cl^-$  au niveau des villosités en activant le transporteur AE2. Ce même transporteur n'est pas modifié par l'infection au niveau des cryptes (voir Fig. 1). L'origine de la faible sécrétion de  $Cl^-$  observée au cours de la diarrhée reste à établir [34]. Les entérocytes du sommet des villosités pourraient être les cellules sécrétrices [35].

### NSP4 : la première entérotoxine virale

La glycoprotéine NSP4, une des protéines non structurales du virion, est la première entérotoxine virale décrite par l'équipe de M. Estes en 1996. Chez le souriceau, la protéine NSP4 entière purifiée ou le peptide synthétique NSP4 (114–135) induit une diarrhée avec hypersécrétion de chlore et d'eau. La diarrhée apparaît en l'absence de lésions histologiques, elle est spécifique de NSP4 et n'apparaît que chez les plus jeunes animaux, comme au cours de l'infection virale [36].

NSP4 peut être sécrétée par les cellules infectées, puis agir sur les cellules non infectées, en stimulant la sécrétion de chlore de l'eau, d'une manière similaire à ce qui est connu pour les entérotoxines bactériennes. À la différence des diarrhées à entérotoxines bactériennes qui agissent par le biais de médiateurs intracellulaires de type nucléotides cycliques, la diarrhée provoquée par le rotavirus dépend de l'élévation du calcium intracellulaire [37].

Ni les cellules cibles de l'action de NSP4, ni les mécanismes cellulaires impliqués dans la sécrétion du chlore dans la diarrhée à rotavirus et/ou suite à l'action de NSP4 ne sont connus. Des études ont été effectuées chez des souris knock-out déficientes homozygotes pour le gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) codant pour le canal chlore responsable de la sécrétion des cellules cryptiques. Ces souris ne développent pas de diarrhée suite à l'action d'entérotoxines activant l'AMP cyclique, telle la toxine cholérique. Elles présentent une diarrhée suite à l'infection par le rotavirus et à l'inoculation par NSP4 ou son peptide actif 114–135. Dans un autre modèle de cryptes entières isolées de l'intestin grêle et du côlon de souriceaux nouveau-né, NSP4 stimule directement l'influx d'iodine. Cet effet est dépendant du calcium et indépendant de l'expression de *CFTR* [38]. Ainsi, NSP4 stimulerait la diarrhée en activant la sécrétion du chlore par un mécanisme différent du canal *CFTR* et impliquant l'augmentation du calcium intracellulaire.

La protéine NSP4 n'a pas d'effet spécifique direct sur le transporteur  $Cl^-/H^+$  (AE2) de la membrane apicale des entérocytes villositaires responsable de l'absorption du chlore [33]. NSP4 pourrait agir indirectement en stimulant la sécrétion de chlore de manière indirecte par le biais de médiateurs chimiques (amines ou peptides) sécrétés par les cellules endocrines intestinales et capables d'activer le système nerveux entérique (SNE) [4].

NSP4 est également impliquée dans certaines modifications des fonctions des entérocytes à l'origine de la diarrhée osmotique.

Le peptide synthétique NSP4 (114–135) inhibe directement et spécifiquement l'absorption du glucose dépendante du Na<sup>+</sup> via SGLT1 par un phénomène d'inhibition non compétitive, comparable à l'inhibition observée *in vivo* [39]. NSP4 est responsable de la diminution d'activité de la lactase [21]. NSP4 modifie la perméabilité paracellulaire. Sur des cellules en culture, le dépôt apical de NSP4 induit une augmentation de la perméabilité paracellulaire et des modifications de la protéine ZO-1 associée aux jonctions serrées [22]. Ces effets pourraient être secondaires à l'action de médiateurs de l'inflammation produits au cours de l'infection directement ou par l'intermédiaire du SNE [40].

### Activation du système nerveux entérique et diarrhée sécrétoire

Les entérotoxines bactériennes sont responsables d'une hypersécrétion intestinale et accélèrent la motilité intestinale suite à l'activation du système nerveux entérique. L'implication du SNE permet d'expliquer comment des entérotoxines, présentes dans la lumière intestinale, déclenchent la sécrétion d'eau et d'électrolytes par les cellules cryptiques, sans que ces toxines puissent atteindre physiquement les cryptes. Les nerfs situés sous l'épithélium intestinal sont activés par les amines et peptides sécrétés par les cellules endocrines intestinales et/ou par les cytokines, les prostaglandines et le monoxyde d'azote (NO) produits par les entérocytes exposés aux microorganismes [41].

L'activation des réflexes sécrétoires par le SNE pourrait également expliquer la diarrhée sécrétoire due au rotavirus [34]. Lundgren et Svensson ont montré que deux tiers de la sécrétion intestinale induite lors de l'infection à rotavirus serait liée à une activation du SNE [42]. Dans un modèle murin, ils observent une diminution de la sécrétion d'eau et d'électrolytes induite par l'infection à rotavirus après l'utilisation de produits capables de bloquer la transmission nerveuse du SNE [4].

Au cours de l'infection à rotavirus, l'infection de quelques cellules du sommet des villosités intestinales pourrait stimuler le SNE, peut-être suite à l'action de NSP4. La stimulation du SNE pourrait être secondaire à l'action de médiateurs de l'inflammation produits lors de l'infection [4]. Dans des cellules en culture, NSP4 et le rotavirus stimulent la production de NO. Des métabolites du NO sont retrouvés dans les urines des souris et des enfants infectés par le rotavirus. Ainsi, l'absence de diarrhée sécrétoire chez les souris adultes infectées par le rotavirus pourrait être secondaire à l'absence d'augmentation des cytokines stimulant le SNE chez les adultes [41].

### Conclusion

La diarrhée induite par le rotavirus est complexe et implique plusieurs mécanismes. L'infection va entraîner des anomalies morphologiques et fonctionnelles de l'épithélium à l'origine de la diarrhée. L'infection à rota-

virus diminue les fonctions de digestion (diminution de l'activité des disaccharidases) et d'absorption des nutriments (diminution de l'absorption du glucose via SGLT1, diminution de l'absorption de la leucine). Elle entraîne aussi des anomalies du transport de l'eau et des électrolytes à l'origine de la diarrhée sécrétoire. L'augmentation de la sécrétion du chlore dans la lumière intestinale est liée à l'action du système nerveux entérique. L'infection à rotavirus augmente l'absorption villositaire du chlore, mais ne modifie pas la sécrétion de chlore par les cellules des cryptes. La glycoprotéine virale non structurale NSP4 est la première entérotoxine virale connue : elle induit la sécrétion de chlore et d'eau en l'absence de lésions histologiques. Cependant, son mécanisme d'action est très différent de celui des entérotoxines bactériennes : elle induit une diarrhée non purement sécrétoire, mais aussi osmotique. Ni les mécanismes cellulaires à l'origine de la sécrétion du chlore dans la lumière intestinale ni le site et le mode d'action de NSP4 ne sont actuellement connus.

### Références

- [1] Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 1657–708.
- [2] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565–72.
- [3] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006;12:304–6.
- [4] Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* 2001;3:1145–56.
- [5] Blutt SE, Matson DO, Crawford SE, et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Med* 2007;4:e121.
- [6] Stephen J. Pathogenesis of infectious diarrhea. *Can J Gastroenterol* 2001;15:669–83.
- [7] Morris AP, Estes MK. Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G303–10.
- [8] Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J Virol* 2004;78:10213–20.
- [9] Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996;272:101–4.
- [10] Ruiz MC, Cohen J, Michelangeli F. Role of Ca<sup>2+</sup> in the replication and pathogenesis of rotavirus and other viral infections. *Cell Calcium* 2000;28:137–49.
- [11] Lopez S, Arias CF. Early steps in rotavirus cell entry. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;309:39–66.
- [12] Martin S, Lorrot M, El Azher MA, et al. Ionic strength- and temperature-induced K (Ca) shifts in the uncoating reaction of rotavirus strains RF and SA11: correlation with membrane permeabilization. *J Virol* 2002;76:552–9.
- [13] Davidson GP, Gall DG, Petric M, et al. Human rotavirus enteritis induced in conventional piglets. Intestinal structure and transport. *J Clin Invest* 1977;60:1402–9.
- [14] Davidson GP, Barnes GL. Structural and functional abnormalities of the small intestine in infants and young children with rotavirus enteritis. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:181–6.
- [15] Greenberg HB, Clark HF, Offit PA. Rotavirus pathology and pathophysiology. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;185:256–83.

- [16] Graham DY, Sackman JW, Estes MK. Pathogenesis of rotavirus-induced diarrhea-preliminary studies in miniature smine piglet. *Dig Dis Sci* 1984;29:1028–35.
- [17] Collins J, Starkey WG, Wallis TS, et al. Intestinal enzyme profiles in normal and rotavirus-infected mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:264–72.
- [18] Collins J, Candy DC, Starkey WG, et al. Disaccharidase activities in small intestine of rotavirus-infected suckling mice: a histochemical study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:395–403.
- [19] Jourdan N, Brunet JP, Sapin C, et al. Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J Virol* 1998;72:7228–36.
- [20] Martin-Latil S, Cotte-Laffitte J, Beau I, et al. A cyclic AMP protein kinase A-dependent mechanism by which rotavirus impairs the expression and enzyme activity of brush border-associated sucrase-isomaltase in differentiated intestinal Caco-2 cells. *Cell Microbiol* 2004;6:719–31.
- [21] Beau I, Cotte-Laffitte J, Geniteau-Legendre M, et al. An NSP4-dependant mechanism by which rotavirus impairs lactase enzymatic activity in brush border of human enterocyte-like Caco-2 cells. *Cell Microbiol* 2007;9:2254–66.
- [22] Beau I, Berger A, Servin AL. Rotavirus impairs the biosynthesis of brush-border-associated dipeptidyl peptidase IV in human enterocyte-like Caco-2/TC7 cells. *Cell Microbiol* 2007;9:779–89.
- [23] Salim AF, Phillips AD, Walker-Smith JA, et al. Sequential changes in small intestinal structure and function during rotavirus infection in neonatal rats. *Gut* 1995;36:231–8.
- [24] Katyal R, Rana SV, Vaiphei K, et al. Effect of rotavirus infection on small gut pathophysiology in a mouse model. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:779–84.
- [25] Halaihel N, Lievin V, Alvarado F, et al. Rotavirus infection impairs intestinal brush-border membrane Na<sup>(+)</sup> solute cotransport activities in young rabbits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G587–96.
- [26] Brunet JP, Cotte-Laffitte J, Linxe C, et al. Rotavirus infection induces an increase in intracellular calcium concentration in human intestinal epithelial cells: role in microvillar actin alteration. *J Virol* 2000;74:2323–32.
- [27] Tafazoli F, Zeng CQ, Estes MK, et al. NSP4 enterotoxin of rotavirus induces paracellular leakage in polarized epithelial cells. *J Virol* 2001;75:1540–6.
- [28] Obert G, Peiffer I, Servin AL. Rotavirus-induced structural and functional alterations in tight junctions of polarized intestinal Caco-2 cell monolayers. *J Virol* 2000;74:4645–51.
- [29] Dickman KG, Hempson SJ, Anderson J, et al. Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G757–66.
- [30] Starkey WG, Collins J, Candy DC, et al. Transport of water and electrolytes by rotavirus-infected mouse intestine: a time course study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:254–60.
- [31] Spencer AJ, Osborne MP, Haddon SJ, et al. X-ray microanalysis of rotavirus-infected mouse intestine: a new concept of diarrheal secretion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:516–29.
- [32] Lorrot M, Martin S, Vasseur M. Rotavirus infection stimulates the Cl<sup>-</sup> reabsorption process across the intestinal brush-border membrane of young rabbits. *J Virol* 2003;77:9305–11.
- [33] Lorrot M, Benhamadouche-Casari H, Vasseur M. Mechanisms of net chloride secretion during rotavirus diarrhea in young rabbits: do intestinal villi secrete chloride? *Cell Physiol Biochem* 2006;18:103–12.
- [34] Lorrot M, Vasseur M. How do the rotavirus NSP4 and bacterial enterotoxins lead differently to diarrhea? *J Virol* 2007;21(4):31.
- [35] Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003;111:931–43.
- [36] Michelangeli F, Ruiz MC. Physiology and pathophysiology of the gut in relation to viral diarrhea. In: Desselberger U, Gray J, editors. *Viral gastroenteritis*. Elsevier Science B. V; 2003. p. 23–50.
- [37] Dong Y, Zeng CQ, Ball JM, et al. The rotavirus enterotoxin NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1,4,5-trisphosphate production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:3960–5.
- [38] Zhang M, Zeng CQ, Morris AP, et al. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus-infected cells. *J Virol* 2000;74:11663–70.
- [39] Ciarlet M, Estes MK. Interactions between rotavirus and gastrointestinal cells. *Curr Opin Microbiol* 2001;4:435–41.
- [40] Halaihel N, Lievin V, Ball JM, Estes MK, Alvarado F, Vasseur M. Direct inhibitory effect of rotavirus NSP4 (114–135) peptide on the Na<sup>(+)</sup> D-glucose symporter of rabbit intestinal brush border membrane. *J Virol* 2000;74:9464–70.
- [41] Kordasti S, Istrate C, Banasaz M, et al. Rotavirus infection is not associated with small intestinal fluid secretion in the adult mouse. *J Virol* 2006;80:11355–61.
- [42] Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, et al. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000;21(287):491–5.
- [43] Louvard D, Kedinger M, Hauri HP. The differentiating intestinal epithelial cell: establishment and maintenance of functions through interactions between cellular structures. *Annu Rev Cell Biol* 1992;8:157–95.