



ARTICLE ORIGINAL

Physiopathologie de la diarrhée à rotavirus[☆]

Physiopathology of rotavirus diarrhea

M. Lorrot^{a,*}, M. Vasseur^b

^aService de pédiatrie générale, faculté de médecine Paris-VII, hôpital Robert-Debré, 82, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

^bUnité 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⁻ 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⁺-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

[☆] Article paru précédemment dans *Archives de pédiatrie* 2007; 14 (suppl. 3): S131–96.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : 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 réplicatif 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 ²⁺ |

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4170458>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4170458>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)