

intermédiaires semblent rares. Seuls 5 à 25 pour cent des galaxies sans bulbe abriteraient un trou noir de poids moyen suffisamment gros pour être détecté.

Les observations de trous noirs intermédiaires pourraient contribuer à expliquer la corrélation entre les gros trous noirs et les gros bulbes. Comme je l'ai évoqué précédemment, les trous noirs supermassifs dans les galaxies à gros bulbe représentent souvent un millième de la masse du bulbe. La croissance d'un trou noir supermassif semble intimement liée à celle du bulbe qui l'enserme. Si cette corrélation est valable dès la formation du bulbe, alors il ne devrait pas y avoir de corrélation entre les propriétés des galaxies sans bulbe et celles de leurs trous noirs intermédiaires.

Grandir au gré des collisions

L'une des principales théories proposées pour expliquer l'origine de cette étroite corrélation est la suivante : les galaxies elliptiques et les bulbes massifs se forment lorsque des galaxies spirales entrent en collision. Au cours de la fusion, les interactions gravitationnelles sèment la pagaille dans les disques, envoyant les étoiles dans tous les sens au sein d'une région sphérique (la future galaxie elliptique ou bulbe). Les nuages de gaz entrent en collision pendant la fusion et migrent vers le centre du bulbe sous l'effet de la gravité, déclenchant un sursaut de formation stellaire, ce qui augmente la masse stellaire du bulbe.

Dans le même temps, les trous noirs centraux de chaque galaxie fusionnent et absorbent une partie du gaz frais au centre de la galaxie. Bulbes et trous noirs supermassifs peuvent ainsi croître et évoluer de concert au fil des fusions de galaxies. Lorsque le trou noir atteint environ un millième de la masse du bulbe, son «souffle» l'emporte et repousse le gaz hors du centre galactique, mettant fin à la croissance.

Les trous noirs intermédiaires dans les galaxies sans bulbe, comme NGC 4395, n'auraient jamais profité des festins offerts par les fusions. Au lieu de cela, ces germes restants n'auraient grossi qu'au hasard d'encas de gaz croisés au centre de la galaxie, sans lien avec les fusions qui dirigent l'évolution d'ensemble de celle-ci. Certaines galaxies sans bulbe pourraient ne pas contenir de trou noir du tout. C'est le cas de la galaxie spirale «pure» M33 – très sem-



LA GALAXIE NGC 4395, une galaxie spirale sans bulbe, a été la première où l'on a découvert un trou noir central de masse intermédiaire.

blable par son apparence physique à NGC 4395 –, qui ne contient clairement aucun trou noir de plus de 1 500 masses solaires. Les indices s'accumulent en faveur de ce tableau liant la croissance des trous noirs à la formation du bulbe, mais de nombreux détails restent à élucider.

Quant à la question de la formation des germes de trous noirs, la rareté des trous noirs intermédiaires renforce la théorie de l'effondrement direct de nuages de gaz dans l'Univers précoce. Si l'effondrement stellaire rendait compte des premiers germes de trous noirs, presque toutes les galaxies sans bulbe devraient abriter des trous noirs d'au moins 10 000 masses solaires. Il semble cependant que les plus petites d'entre elles ne contiennent pas de trou noir.

D'autres indices sont aussi en faveur du scénario d'effondrement direct. En particulier, la faible corrélation des masses des trous noirs intermédiaires avec celles de leurs galaxies hôtes correspond mieux aux prédictions de ce scénario. Et il est bien plus facile d'aboutir à un trou noir d'un milliard de masses solaires en quelques millions d'années si les germes sont déjà très massifs au départ.

Bien sûr, de nouvelles données pourraient conduire à revoir cette conclusion. Par exemple, quand on pourra étudier des galaxies moins lumineuses que celles du relevé SDSS, la proportion de galaxies dotées de trous noirs intermédiaires pour-

rait augmenter ou baisser. Il est également possible que certaines galaxies abritent des trous noirs intermédiaires en dehors du centre galactique.

Beaucoup d'inconnues

Pour l'heure, de nombreuses questions concernant les trous noirs intermédiaires restent ouvertes. Sont-ils plus répandus dans certains types de petites galaxies ? De telles corrélations suggéreraient de nouveaux mécanismes d'interaction des trous noirs et de leurs galaxies hôtes avant les épisodes de fusion.

La plupart des galaxies sans bulbe sont-elles totalement dépourvues de trous noirs intermédiaires, ou ces derniers sont-ils simplement trop petits – de l'ordre d'un millier de masses solaires – pour être détectés pour l'instant ? De tels trous noirs seraient très certainement issus de l'effondrement d'étoiles. Ou encore, peut-être toutes les galaxies sans bulbe hébergent-elles un imposant trou noir intermédiaire – de 10 000 à 100 000 masses solaires –, mais qui serait la plupart du temps inactif, faute de gaz à engloutir ? Nous ne pourrions alors plus conclure que les trous noirs intermédiaires sont rares. Selon les réponses, les théories de formation des galaxies et des trous noirs supermassifs prendront des orientations radicalement différentes. ■



1. LES TOXINES BOTULIQUES

sont produites par *Clostridium botulinum*, des bactéries en forme de bâtonnets (tels ceux représentés sur cette vue d'artiste).

Dans un environnement stressant, la bactérie forme une structure résistante – la spore – qui ne se multiplie plus.

La spore germe à nouveau quand l'environnement devient favorable, colonise le lieu (un aliment ou directement la flore intestinale) et excrète les toxines.

César Mattei et Frédéric Meunier

L'étude des mécanismes d'action des toxines botuliques, responsables d'une maladie grave, le botulisme, a permis la mise au point de traitements de certaines maladies neuromusculaires.

Toxines poison et

Durant l'été 2011, plusieurs personnes ont été victimes d'une intoxication alimentaire après avoir consommé des tapenades artisanales achetées dans le Sud de la France. Ces produits en conserve étaient contaminés par les plus puissantes toxines du règne vivant : les toxines botuliques. Ces toxines sont synthétisées par une bactérie anaérobie, *Clostridium botulinum*. L'ingestion de cette bactérie présente dans certains aliments peut entraîner une infection alimentaire complexe, le botulisme, qui doit son nom au latin *botulus* (boudin) – l'une des premières descriptions de la maladie, à la fin du XVIII^e siècle en Allemagne, ayant identifié des saucisses comme agent contaminant. Les documents historiques sur les intoxications alimentaires sont rares avant le XVIII^e siècle, mais on sait qu'au X^e siècle, l'empereur byzantin Léon VI interdit

la fabrication de boudin, sans doute suite à une intoxication de type botulisme.

Des toxines du système nerveux

D'un côté responsables d'intoxications alimentaires graves et considérées comme une arme biologique potentielle, ces molécules naturelles sont également utilisées en médecine, et ce, dans un nombre croissant d'indications thérapeutiques. La description des mécanismes d'action de ces toxines à l'échelle cellulaire a beaucoup progressé et devrait permettre de développer encore leur utilisation thérapeutique tout en limitant leurs effets secondaires. C'est cette dualité des toxines botuliques que nous examinerons ici, de la maladie qui les fit connaître aux traitements qu'elles fournissent. Nous verrons comment

maladie et traitements reposent sur un même principe : la paralysie flasque des muscles. Mais, tout d'abord, qu'est-ce qu'une toxine ?

Du grec *toxicon* (poison recouvrant les flèches), une toxine est une biomolécule létale à faible concentration, qui confère un pouvoir paralysant à l'organisme qui la sécrète. On en trouve partout. Dans le règne animal, les toxines sont les constituants majeurs des venins : scorpions, serpents, araignées, cônes, insectes, amphibiens, et bien d'autres, utilisent les toxines dans des stratégies de prédation ou de défense contre un adversaire. Les espèces animales ont évolué en fonction de leur environnement, parfois en synthétisant des toxines, dans une sorte de course à l'armement biologique entre espèces concurrentes. Les végétaux sécrètent aussi des toxines, qu'ils utilisent souvent pour repous-



© MedicalRF.com/Corbis

botuliques : médicament

L'ESSENTIEL

- ✓ Produites par une bactérie présente dans le sol, les toxines botuliques contaminent l'homme *via* des aliments en conserve mal ou pas stérilisés.
- ✓ Le botulisme se traduit par une paralysie flasque des muscles, qui peut entraîner la mort.
- ✓ Les toxines bloquent les signaux transmis par le système nerveux aux muscles, les empêchant de se contracter.
- ✓ Depuis quelques années, plusieurs cibles moléculaires des toxines dans les neurones ont été identifiées.
- ✓ La compréhension du mécanisme d'action des toxines permet de les utiliser pour traiter certaines pathologies liées à une hyperstimulation des muscles.

ser des parasites ou des herbivores. Certains champignons et algues sont également des producteurs de toxines. Enfin, comme *Clostridium botulinum*, de très nombreux types de bactéries libèrent des toxines qui faciliteraient leur expansion, et sont en conséquence des vecteurs de maladies (tétanos, diphtérie, anthrax, choléra...).

Le système nerveux central et périphérique est l'une des cibles principales des toxines, nommées alors neurotoxines. Pour des animaux venimeux, l'avantage d'une neurotoxine réside dans sa capacité à neutraliser une proie, en la paralysant. Dans des contextes écologiques très divers, l'usage d'un venin permet par exemple à un animal lent d'immobiliser rapidement une proie. La paralysie revêt deux formes antagonistes : une paralysie flasque – où l'adversaire perd son tonus musculaire – et une paralysie spastique,

exagération de la contraction musculaire qui « fige » l'animal ciblé.

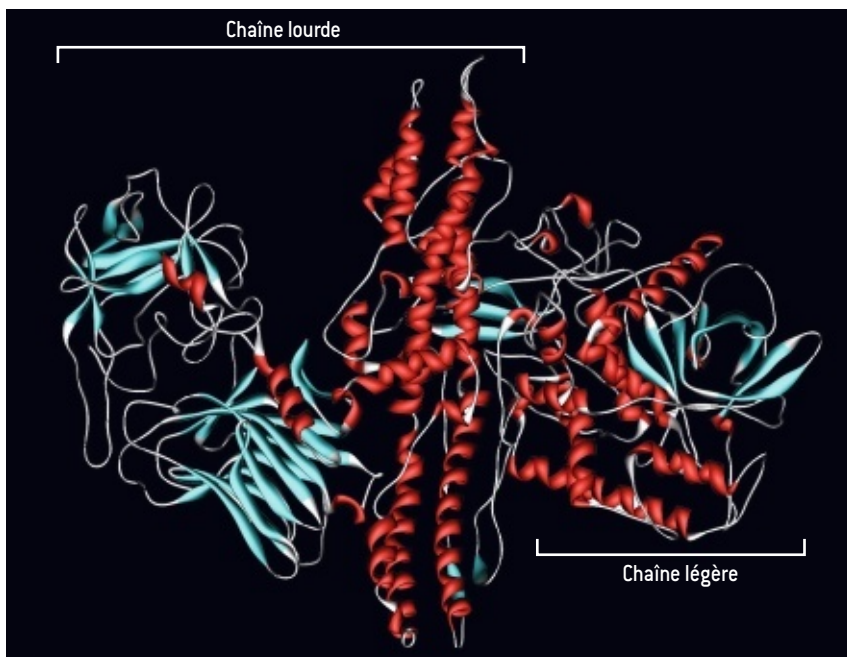
Ces effets paralysants sont dus à l'action d'une ou plusieurs toxines qui se fixent sur un récepteur membranaire impliqué dans la contraction musculaire. La compréhension du mode d'action d'une toxine permet à la médecine d'envisager un traitement adéquat dans des cas d'envenimations. En recherche, les neurotoxines sont aussi utilisées depuis plus d'un siècle comme outils pharmacologiques pour étudier les mécanismes moléculaires et physiologiques dans le système nerveux. Depuis plus longtemps encore, l'homme exploite le pouvoir de toxines dont il a observé les effets dans la nature, que ce soit pour la chasse (le curare) ou en médecine traditionnelle (la digitale).

Les toxines botuliques font partie des neurotoxines qui agissent sur le système

nerveux périphérique. C'est en étudiant les symptômes du botulisme et en recherchant les cibles de ces toxines dans le système nerveux que l'on a mis en évidence leurs mécanismes d'action.

Les symptômes : une paralysie flasque

Le botulisme revêt plusieurs formes chez l'homme. La plus répandue est le botulisme infantile, auquel on impute certains cas de mort spontanée du nouveau-né. Le passage, pour un nourrisson, du lait maternel à une nourriture exogène l'expose à des contaminants alimentaires que sa propre flore bactérienne, son système digestif et son système immunitaire, immatures, ne peuvent encore systématiquement éliminer. La présence abondante de *Clostridium botulinum* à la



2. LA TOXINE BOTULIQUE A comporte deux chaînes principales : une chaîne lourde qui lui permet d'entrer dans les neurones de l'organisme infecté, et une chaîne légère qui porte son activité toxique.

Wikimedia Commons / Lacy et al., Nat. Struct. Biol. vol. 5, pp. 898-902, 1998.

surface d'aliments aussi courants que le miel représente un danger potentiellement mortel pour un bébé. C'est pourquoi l'utilisation du miel est déconseillée chez le nourrisson. La consommation accidentelle de la bactérie entraîne chez l'enfant une paralysie flasque. La mort survient par arrêt cardio-respiratoire.

Chez l'adulte, le botulisme est observé après ingestion d'aliments contaminés et mal stérilisés – c'est le cas de certaines conserves artisanales ou familiales. Une autre forme infectieuse de botulisme, qui se transmet par une plaie, a été observée chez des toxicomanes qui avaient échangé des seringues. Enfin, des cas – rares – de botulisme « de laboratoire » sont connus, chez les chercheurs qui manipulent la bactérie ou ses toxines. La contamination inter-humaine n'existe pas.

En fait, les cas de botulisme répertoriés sont rares : près de 1 000 par an dans le monde. En France, par exemple, entre 2007 et 2009, 45 personnes ont été atteintes, dont 4 bébés. Néanmoins, la maladie persiste et se manifeste souvent sous des formes graves qui justifient le maintien de la surveillance.

Chez une personne intoxiquée, les symptômes apparaissent 12 heures à 3 jours après l'exposition aux toxines. Les signes sont essentiellement d'ordre neurologique et musculaire : il s'agit d'une paralysie flasque, progressive et symétri-

que. La paralysie des muscles squelettiques est caractéristique du botulisme. Dans les cas graves, les muscles lisses du système respiratoire sont atteints, ce qui peut conduire à une paralysie respiratoire entraînant le décès si le sujet n'est pas pris en charge très rapidement. La récupération fonctionnelle complète des muscles paralysés survient généralement quelques mois après un épisode botulique. Des séquelles sont néanmoins possibles, en particulier une difficulté respiratoire ou une fatigabilité musculaire.

Un vaccin utilisé avec parcimonie

Avant d'identifier la toxine, on soulage la détresse respiratoire du malade en le plaçant sous ventilation artificielle. Quand le sérotype de la toxine est connu, un antiserum dirigé contre la toxine incriminée est administré.

D'origine animale, cette antitoxine constitue une protection efficace contre la toxine botulique de type A, à condition que le botulisme soit diagnostiqué suffisamment tôt. Toutefois, l'apparition de réactions allergiques aiguës a stimulé la recherche de nouveaux vaccins d'origine humaine. Ces vaccins ne sont administrés qu'aux personnels de laboratoire et aux militaires exposés à un risque de botulisme, car ils présentent un inconvénient majeur : ils excluent, pour les personnes vaccinées, l'utilisation de ces toxines comme traitements contre certaines pathologies neuromusculaires – une spécialité médicale, nous allons le voir, en expansion.

Contrairement à d'autres maladies bactériennes, le botulisme ne doit pas être traité avec des antibiotiques, car, en lysant les bactéries *Clostridium botulinum* présentes dans le système digestif, les antibiotiques augmenteraient la libération de toxines et leur concentration dans le sang.

Même si d'autres souches de bactéries *Clostridium* sécrètent des toxines botuliques, *Clostridium botulinum* en est le producteur principal. Présente dans les sols, la bactérie est particulièrement résistante aux diverses contraintes environnementales, notamment la chaleur, grâce à un mécanisme de sporulation. Elle entre dans un état de dormance en formant une structure résistante – une spore – qui redonnera une bactérie lorsque les conditions redeviendront favorables. Il existe sept sérotypes de toxines botuliques, dési-

Une toxine antidouleur

✓ Plusieurs neurotoxines sont exploitées en clinique. Ainsi, l'oméga-conotoxine MVIIA, sécrétée par le cône *Conus magus* (ci-dessous), est utilisée contre la douleur chronique, car elle inhibe des canaux calcium spécifiques des neurones sensoriels de la douleur. Elle est utilisée chez des malades atteints de cancer ou du sida avec une activité environ 10 000 fois supérieure à celle de la morphine.



© Shutterstock/Chel

gnés par les lettres A à G. Les intoxications alimentaires humaines sont très souvent associées aux sérotypes A, B ou E (dans le cas des tapenades contaminées, il s'agissait de la toxine botulique A).

Les toxines botuliques sont de grosses protéines dotées d'une activité protéolytique, c'est-à-dire capables de cliver – découper – certains types de protéines cibles. La toxine est d'abord produite par la bactérie sous la forme d'une protéine unique. Ensuite s'assemblent deux chaînes reliées par un pont disulfure : une chaîne lourde lui permet d'entrer dans les cellules neuronales et une chaîne légère porte l'activité toxique (voir la figure 2). Quand elle est ingérée, la toxine est au sein d'un supercomplexe protéique : elle est entourée de plusieurs autres sous-unités non toxiques qui la protègent de l'environnement destructeur du tube digestif.

Lorsqu'une personne ingère des toxines botuliques dans des aliments contaminés ou des spores de la bactérie *Clostridium botulinum*, les toxines entrent dans l'appareil digestif. Elles traversent la paroi du tube digestif par transcytose : au sein de petites vésicules, elles pénètrent dans les cellules

gastro-intestinales qui tapissent le tube digestif et ressortent de l'autre côté de la paroi. Elles atteignent ainsi la circulation sanguine ou lymphatique, où elles sont transportées jusqu'à leur cible : les jonctions neuromusculaires, c'est-à-dire ce qui relie le système nerveux périphérique et les fibres musculaires squelettiques.

Leur cible : la jonction neuromusculaire

En temps normal, la contraction musculaire – qui commande l'ensemble des mouvements du corps humain – s'effectue selon la séquence d'événements suivants. En premier lieu, un neurone moteur, issu de la moelle épinière, conduit l'influx nerveux – ou potentiel d'action – le long de la fibre nerveuse. Parvenu à l'extrémité terminale du neurone, ce potentiel d'action déclenche la libération, dans l'espace séparant le neurone de la fibre musculaire, d'acétylcholine, un neurotransmetteur. L'acétylcholine se fixe sur son récepteur porté par la membrane de la cellule musculaire. Fixée à son récepteur, l'acétylcholine déclenche un potentiel d'action musculaire et une cas-

cade de réactions qui aboutit à la contraction des fibres musculaires, et donc du muscle tout entier (voir l'encadré page 46).

Les toxines botuliques empêchent la libération d'acétylcholine. C'est ce qu'ont montré, dans les années 1980, plusieurs équipes dont celle de Jordi Molgó, du Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire (CNRS), à Gif-sur-Yvette, en collaboration avec Stephan Thesleff (Université de Lund, en Suède). Elles « intoxiquent » le neurone moteur en quatre étapes : elles se lient d'abord à une molécule – un récepteur – sur la membrane des terminaisons neuronales. Puis elles entrent dans le neurone par une stratégie de cheval de Troie : elles sont internalisées au sein de vésicules dites synaptiques au cours de l'endocytose, processus par lequel le neurone produit de nouvelles vésicules par invagination de sa membrane. À l'intérieur du neurone, elles se libèrent de leurs vésicules et, dernière étape, lysent leurs cibles, des protéines impliquées dans la libération des neurotransmetteurs. Or si l'acétylcholine n'est pas libérée, l'influx nerveux n'est pas transmis et le muscle est paralysé ! Ce mécanisme est comparable à celui

Un agent du risque biologique

Extrêmement toxiques, relativement faciles à produire, les toxines botuliques sont considérées comme des agents du risque biologique parmi les plus dangereux. Les agents du risque biologique sont des entités vivantes, ou issues du vivant, susceptibles d'être utilisées à des fins militaires ou par une entité terroriste contre une population civile. L'objectif est d'infliger à une population humaine ou animale, ou à des denrées agricoles, une maladie entraînant des pertes et des conséquences importantes sur le plan économique et psychologique. Les principaux agents du risque biologique sont des virus (variole, fièvre hémorragiques), des bactéries (peste, charbon, tularémie) et des toxines (saxitoxine, ricine, toxines botuliques).

Quand on s'intéresse aux critères qui permettent de classer ces agents comme militarisables, ce n'est pas la bactérie productrice (*Clostridium botulinum*), mais les neurotoxines qu'elle excrète qui représentent l'arme biologique. Elles sont do-

tées d'un très faible seuil infectieux ; elles ne sont pas contagieuses, donc épargnent l'utilisateur ; elles font rarement l'objet d'une vaccination, et leurs symptômes apparaissent assez vite (de quelques heures à quelques jours). C'est ce qui a conduit, fin 2001 (suite à l'envoi de lettres piégées à l'anthrax), les Centres américains de contrôle des maladies (CDC) à classer les toxines botuliques dans la catégorie A, le degré le plus élevé du risque biologique. La dose létale 50 pour les toxines botuliques, c'est-à-dire la concentration nécessaire pour tuer la moitié d'un échantillon, est estimée entre un et trois nanogrammes par kilogramme en injection intraveineuse.

Les scénarios d'usage militaire des toxines botuliques prévoient une contamination par voie orale, c'est-à-dire un empoisonnement de réserves d'eau potable ou de denrées alimentaires, au moment de leur stockage ou dans le cadre de la restauration collective. Ces toxines botuliques pourraient aussi être répan-

dues sous forme d'un aérosol et inhalées par une cible humaine.

En 2005, une étude américaine, dont la publication a entraîné un débat sur l'opportunité de rendre accessibles des données « sensibles », a présenté la modélisation des effets sur l'homme de la contamination d'une chaîne de distribution de lait de vache par la toxine botulique.

De fait, les toxines botuliques ont déjà été utilisées à des fins militaires ou terroristes. Ainsi, au cours du XX^e siècle, de nombreux États, dont la France, ont développé des programmes militaires biologiques à des fins offensives, dont la plupart incluaient les toxines botuliques. Leur militarisation par l'Irak a été révélée au sortir de la première guerre du Golfe, en 1991, et le Japon a empoisonné, pendant la Seconde Guerre mondiale, des prisonniers chinois de la sinistre Unité 731, en Mandchourie, au cours de l'occupation de la Chine.

Pour l'heure, on ne compte qu'un nombre très faible d'attentats à la toxine botulique, et ils n'ont pas



Stéphane Lemaître (DGA, ministère de la Défense)

Un militaire français en tenue NRBC (nucléaire, radiologique, biologique, chimique), à Djibouti, en 2005.

fait de victime : la secte japonaise Aum Shinrikyo a tenté à plusieurs reprises de répandre à Tokyo des toxines botuliques, de même que des spores d'anthrax, sans succès. En France, la détention, le stockage, le transport, l'exportation d'agents du risque biologique – micro-organismes pathogènes et toxines – font l'objet d'une réglementation stricte, permettant d'établir une traçabilité de ces différents agents. Les maladies qu'ils entraînent sont à déclaration obligatoire.

LES AUTEURS



César MATTEI
est maître de conférences
au sein du Laboratoire
Récepteurs et canaux ioniques
membranaires, à l'Université
d'Angers.

Frédéric A. MEUNIER
est directeur de recherche
à l'Institut du cerveau
du Queensland, à l'Université
du Queensland en Australie.

✓ À ÉCOUTER

Jeudi 8 mars 2012, César Mattei
reviendra sur le double visage
de la toxine botulique
dans la partie « Actualités »
de l'émission **La marche
des sciences**, sur **France Culture**
de 14h à 15h.
www.franceculture.com

✓ BIBLIOGRAPHIE

K. A. Foster, **Engineered toxins :
new therapeutics**, *Toxicon*, vol. 54,
pp. 587-592, 2009.

B. Poulain *et al.*, **How do
the botulinum neurotoxins block
neurotransmitter release :**
from botulism to the molecular
mechanism of action,
The Botulinum J., vol. 1,
pp. 14-87, 2008.

R. Jahn, **A neuronal receptor
for botulinum toxin**, *Science*,
vol. 312, pp. 540-541, 2006.

P. G. Foran *et al.*, **Getting muscles
moving again after botulinum
toxin : novel therapeutic
challenges**, *Trends Mol. Med.*,
vol. 9, pp. 291-299, 2003.

S. S. Aron *et al.*, **Botulinum toxin
as a biological weapon. Medical
and public health management**,
JAMA, vol. 285, pp. 1059-1070,
2001.

E. J. Schantz et E. A. Johnson,
**Properties and use of botulinum
toxin and other microbial
neurotoxins in medicine**, *Microbiol.
Rev.*, vol. 56, pp. 80-99, 1992.

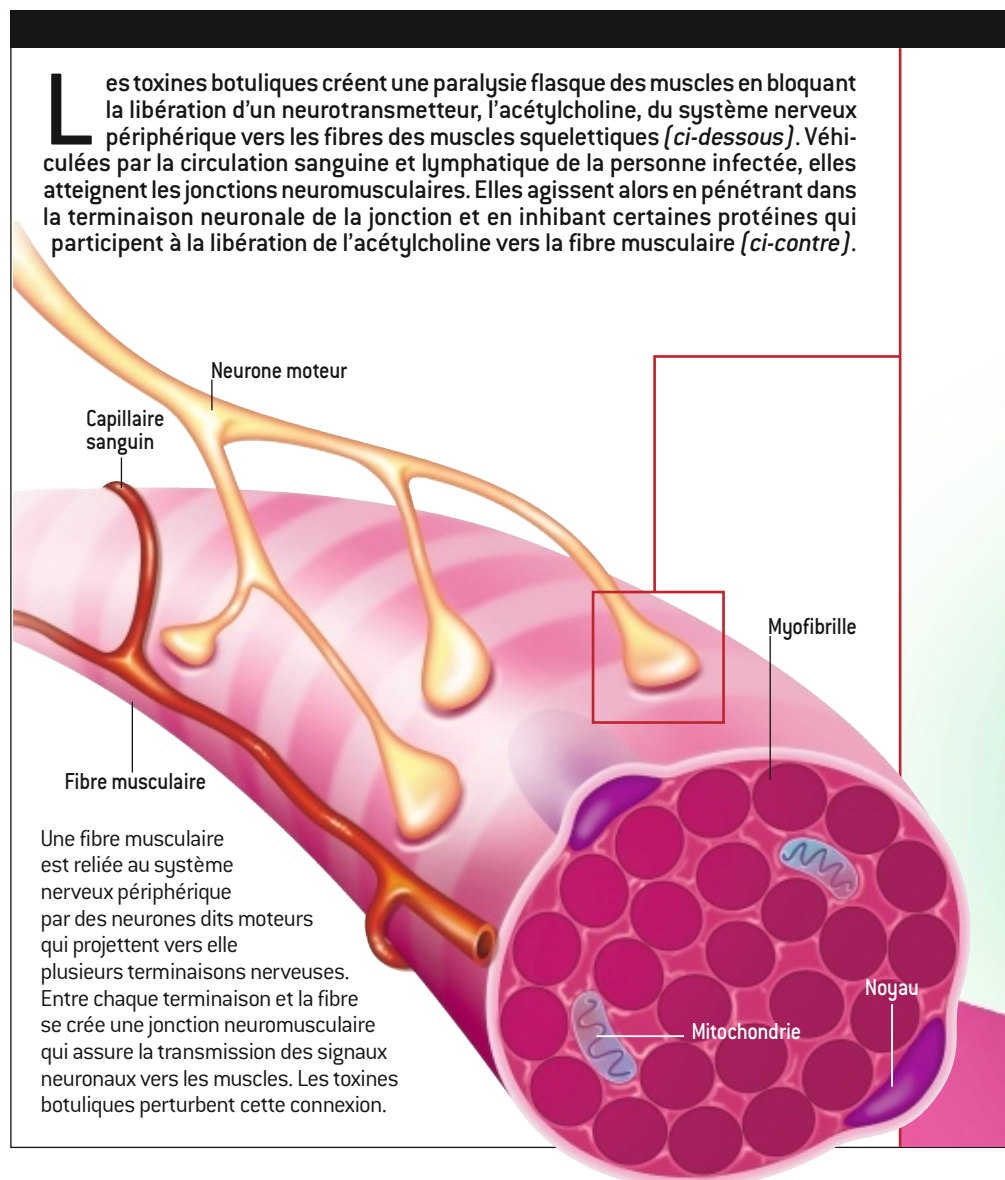
de la toxine tétanique, responsable du téta-
nos, à une exception notable près : la toxine
tétanique n'agit pas directement sur le
motoneurone, mais en amont de celui-ci,
en bloquant la sécrétion d'un neurotrans-
metteur au niveau de la moelle épinière.

L'identification des différentes cibles
des toxines n'a commencé qu'au début des
années 1990. Les récepteurs des toxines
botuliques, en particulier, ont été identi-
fiés récemment, notamment par l'équipe
d'Edwin Chapman, de l'Université du Wis-
consin, aux États-Unis. Les toxines se
lient en réalité à deux types de récep-
teurs. Les premiers, de faible affinité,
sont des glycolipides membranaires nom-
més gangliosides, spécifiques des termi-
naisons nerveuses. Le second, de moyenne
affinité, est une protéine membranaire : la
protéine SV2 (*Synaptic Vesicle Protein*) pour

les toxines botuliques A et E, et la synap-
totagmine pour la toxine botulique B (en
temps normal, la synaptotagmine est impli-
quée dans la libération de l'acétylcho-
line ; le rôle de la protéine SV2 est à préciser).
Fixées à leurs récepteurs par leur chaîne
lourde, les toxines sont internalisées dans
une vésicule synaptique.

Signaux interrompus vers les muscles

La chaîne légère toxique sort alors de la
vésicule synaptique grâce à un change-
ment de conformation de la chaîne lourde
qui intervient lors de la maturation de
la vésicule synaptique. La vésicule subit
une acidification de son contenu (par
influx de protons dans la vésicule à tra-
vers une pompe à protons, une protéine



membranaire qui laisse entrer les protons). Cette acidification change la conformation de la chaîne lourde, qui forme alors un pore dans la membrane de la vésicule, à travers lequel la chaîne légère transite pour gagner le milieu intracellulaire, le cytoplasme.

Les conditions réductrices qui règnent dans le cytoplasme (peu d'oxygène) permettent à la chaîne légère de se détacher de la chaîne lourde. Au début des années 1990, l'équipe de Cesare Montecucco, de l'Université de Padoue, en Italie, puis d'autres, ont montré que la chaîne légère clive alors des protéines dites SNARE, qui assurent l'exocytose des vésicules synaptiques, c'est-à-dire la libération, hors du neurone, de leur contenu – l'acétylcholine – par fusion des vésicules avec la membrane neuronale.

En temps normal, ancrées soit dans les vésicules synaptiques, soit dans la membrane neuronale, les protéines SNARE s'assemblent en un complexe qui rapproche les membranes vésiculaire et neuronale, ce qui déclenche leur fusion. C'est cette étape que les toxines bloquent. Chaque sérotype de toxine botulique clive une (parfois deux) de ces protéines SNARE. Les toxines botuliques A, C et E clivent SNAP-25, une protéine de la membrane neuronale, alors que les toxines botuliques B, D, F et G coupent la synaptobrevine, une protéine de la vésicule synaptique. Enfin, la toxine botulique C coupe aussi la syntaxine, une protéine de la membrane neuronale. Dans ces trois cas, le résultat est identique : les vésicules synaptiques ne peuvent fusionner avec la membrane neuronale. L'acétylcholine

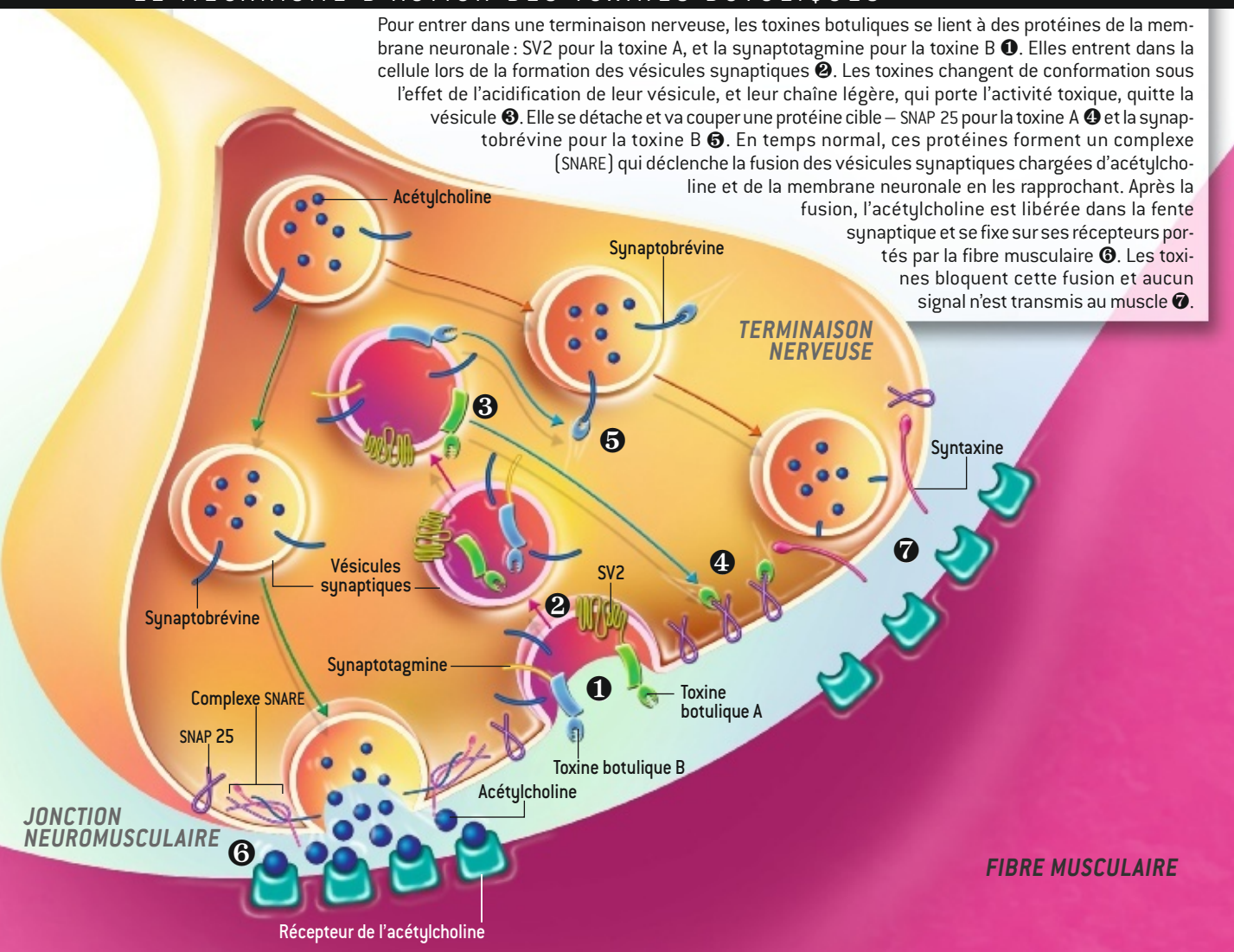
n'est donc pas libérée et le muscle ne peut se contracter.

Cet effet paralysant des toxines botuliques est responsable de leur toxicité dans les cas de botulisme. Mais ce qui est original avec ces molécules, c'est qu'elles sont aussi utilisées en médecine pour corriger des dysfonctionnements dans plusieurs maladies.

De façon générale, les toxines botuliques A et B – les deux seules utilisées en médecine sur les sept sérotypes – sont indiquées dans un nombre croissant de phénomènes physiopathologiques. La formulation médicale de ces toxines – dosage, sérotype utilisé – varie en fonction de la pathologie considérée. L'injection de toxine botulique est pratiquée localement pour relaxer un groupe musculaire trop stimulé par des neurones moteurs : la toxine

LE MÉCANISME D'ACTION DES TOXINES BOTULIQUES

Pour entrer dans une terminaison nerveuse, les toxines botuliques se lient à des protéines de la membrane neuronale : SV2 pour la toxine A, et la synaptotagmine pour la toxine B ①. Elles entrent dans la cellule lors de la formation des vésicules synaptiques ②. Les toxines changent de conformation sous l'effet de l'acidification de leur vésicule, et leur chaîne légère, qui porte l'activité toxique, quitte la vésicule ③. Elle se détache et va couper une protéine cible – SNAP 25 pour la toxine A ④ et la synaptobrevine pour la toxine B ⑤. En temps normal, ces protéines forment un complexe [SNARE] qui déclenche la fusion des vésicules synaptiques chargées d'acétylcholine et de la membrane neuronale en les rapprochant. Après la fusion, l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique et se fixe sur ses récepteurs portés par la fibre musculaire ⑥. Les toxines bloquent cette fusion et aucun signal n'est transmis au muscle ⑦.



Christelle Forzale

Le Botox, un marché lucratif

Initialement réservée à quelques pathologies neurologiques, la toxine botulique a, depuis une dizaine d'années, fait irruption en médecine esthétique, devenant un phénomène sociétal... et économique.

Qui n'a pas déjà entendu que tel acteur, actrice, personnage public s'est « fait faire des injections de Botox » ? Combien de unes de magazines ont détaillé l'« avant/après », les « nouveaux visages », les « ratés » d'une modification faciale ou corporelle d'une personnalité – souvent une femme – dont la vie est mise en scène dans les médias ?

Injectées près des rides du visage, les toxines botuliques (types A et B) les estompent en relâchant les muscles qui les sous-tendent. Le développement d'un tel agent, présen-

tant une activité transitoire et réversible, s'est révélé très lucratif pour *Allergan* et les autres sociétés qui le distribuent. Les actes de chirurgie et de der-



matologie esthétiques s'étant banalisés depuis une quinzaine d'années, l'usage extramédical de toxine botulique est, sinon courant, du moins répandu dans les sociétés occidentales, qui valorisent la jeunesse, le corps et le bonheur individuel. Non plus réservée à une

clientèle riche et célèbre, l'injection de Botox est, pour certains, l'occasion de se faire plaisir : qui ne voudrait d'une biotoxine aux effets secondaires réels, mais limités (l'injection de Botox peut engendrer hématomes et migraines) et qui apporte un aspect rassurant ?

En 2009, le chiffre d'affaires du Botox s'est élevé à environ 1,28 milliard de dollars, ce qui représente pour *Allergan* quasiment le tiers de ses revenus. Pourtant, l'usage de la toxine botulique n'est pas sans risque. D'abord, on connaît encore mal les effets à long terme d'injections répétées. Surtout, par l'aspect transitoire de son effet paralysant, la toxine peut créer une addiction à la médecine esthétique, entraînant le patient dans une quête sans fin du visage parfait.

tique des injections au niveau de l'œsophage en cas de trouble moteur du tube digestif, du sphincter anal en traitement d'une fissure anale, ou à proximité de glandes hyperactives, ce qui réduit leurs sécrétions (transpiration, larmoiement, salivation).

Chaque traitement par la toxine botulique étant transitoire – les neurones intoxiqués récupèrent leur activité au bout de quelques mois –, il doit être renouvelé dès la réapparition des troubles. C'est aussi le cas des injections de toxine botulique à visée esthétique, qui estompent temporairement les rides en relâchant les muscles du visage. Un domaine lui aussi en expansion (voir l'encadré ci-contre).

De multiples usages thérapeutiques

Enfin, les toxines botuliques sont des outils précieux en recherche. Par leurs effets sur les neurones, elles ont permis de disséquer les mécanismes de la libération des neurotransmetteurs. Ainsi, le rôle des protéines SNARE dans l'exocytose des vésicules synaptiques a été mis en évidence grâce aux toxines botuliques, dont elles sont les cibles.

La recherche médicale explore aussi de nouvelles pistes thérapeutiques. Le mécanisme d'entrée des toxines botuliques étant à présent assez bien connu, on envisage d'utiliser les toxines comme « vecteurs » de molécules à visée thérapeutique. L'idée est simple : la toxicité des toxines botuliques étant contenue dans leur chaîne légère, on pourrait remplacer cette dernière par une molécule thérapeutique (ADN, enzyme, peptide). En se liant à son récepteur sur la membrane neuronale, la chaîne lourde de la toxine insérerait alors spécifiquement une molécule thérapeutique dans les terminaisons nerveuses, où elle pourrait corriger des dysfonctionnements de certains neurones. Une application possible pourrait être la prise en charge de la douleur dans des fibres sensorielles, ou le traitement de maladies lysosomales – qui perturbent le recyclage des molécules dans les cellules, notamment les neurones.

« Les poisons peuvent être utilisés comme moyens de destruction de la vie ou comme agents pour le traitement du malade », écrivait en 1875 Claude Bernard, le père de la physiologie expérimentale, dans *La science expérimentale*. Les toxines botuliques en sont une démonstration. ■

provoque le relâchement du muscle en bloquant la libération de l'acétylcholine. Les muscles concernés sont en premier lieu des muscles squelettiques ou lisses.

Plusieurs spécialités médicales utilisent la toxine botulique, parmi lesquelles l'ophtalmologie, la neurologie, la dermatologie, la gastro-entérologie et la prise en charge de la douleur. En ophtalmologie, la première indication d'usage de la toxine botulique A est la correction des formes de strabisme,

CHAQUE TRAITEMENT À LA TOXINE BOTULIQUE

étant transitoire, il doit être renouvelé dès la réapparition des troubles.

la toxine s'étant révélée une alternative non invasive à la chirurgie. Le blépharospasme – des clignements spontanés et incontrôlables des paupières – a aussi pu être contrôlé par injection de toxine. D'autres dystonies bénéficient de l'activité inhibitrice de la toxine botulique A : la crampe de l'écrivain (contraction anormale des muscles de l'avant-bras lors de l'écriture), les dystonies cervicales (perturbation du tonus musculaire de la nuque), le spasme hémifacial. Le champ d'usage des toxines botuliques s'est même étendu au-delà des troubles des muscles squelettiques : on pra-

En kiosque le 29 février

Cerveau & Psycho

n°50

Faites l'expérience de la psychologie
et des neurosciences avec la

nouvelle formule

Encore plus de

Variété & Sobriété

Clarté & Rigueur

Informations & Illustrations