

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 hémorragique), 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 (UCA, 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 tétanos, 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 neurotransmetteur 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 identifiés récemment, notamment par l'équipe d'Edwin Chapman, de l'Université du Wisconsin, aux États-Unis. Les toxines se lient en réalité à deux types de récepteurs. Les premiers, de faible affinité, sont des glycolipides membranaires nommés gangliosides, spécifiques des terminaisons 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 synaptotagmine pour la toxine botulique B (en temps normal, la synaptotagmine est impliquée dans la libération de l'acétylcholine ; 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 changement 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 travers une pompe à protons, une protéine

Les toxines botuliques créent une paralysie flasque des muscles en bloquant la libération d'un neurotransmetteur, l'acétylcholine, du système nerveux périphérique vers les fibres des muscles squelettiques (*ci-dessous*). Véhiculées par la circulation sanguine et lymphatique de la personne infectée, elles atteignent les jonctions neuromusculaires. Elles agissent alors en pénétrant dans la terminaison neuronale de la jonction et en inhibant certaines protéines qui participent à la libération de l'acétylcholine vers la fibre musculaire (*ci-contre*).

