

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

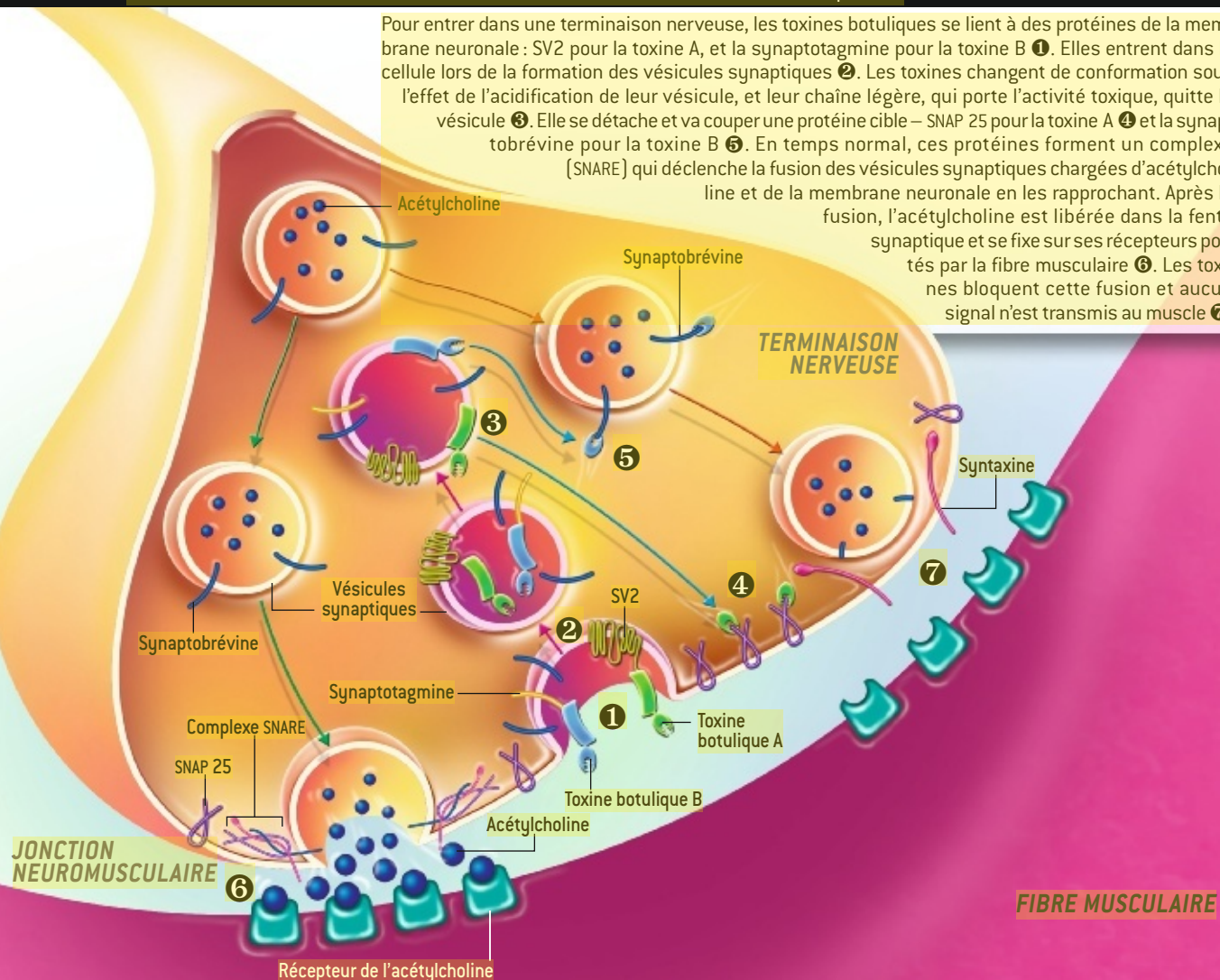
n'est donc pas libérée et le muscle ne peut se contracter.

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 Forzani

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.

© Shutterstock/Lisa F. Young

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, larmolement, 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-