



## FACT SHEET

# Neurotoxine botulique

### Contexte

Au XIX<sup>e</sup> siècle déjà, le médecin wurtembergeois Justinus Kerner (1786-1862) décrivait une maladie spécifique de la campagne, qui était causée par l'ingestion de charcuteries crues ou mal préparées. Ce mal fut dénommé empoisonnement par botulisme (du latin botulus = boyau, saucisse): les personnes affectées présentaient des symptômes de paralysie musculaire, légère à grave, pouvant conduire à la mort par asphyxie (paralysie respiratoire).

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le Belge Emile van Ermengem identifia, après une intoxication dévastatrice provoquée par du jambon cru, le micro-organisme responsable de la maladie et la toxine qu'il produit. Van Ermengem appela cet agent infectieux *Bacillus botulinus* (qui fut renommé plus tard *Clostridium botulinum*). L'affection causée par la toxine fut baptisée botulisme ultérieurement.

### *Clostridium botulinum*

La neurotoxine botulique est généralement issue d'une espèce de bactérie à Gram positif, le *Clostridium botulinum*. Il s'est avéré par ailleurs que quelques rares souches des espèces *Clostridium baratii* et *Clostridium butyricum* produisent également de la neurotoxine botulique. *C. botulinum* est un micro-organisme exclusivement anaérobie. Mais les spores qu'il produit peuvent aussi survivre en milieu aérobie et se trouvent dans le sol de toute la planète et notamment dans les sédiments d'eau douce et d'eau de mer.

Dès lors que les spores de *C. botulinum* colonisent de nombreux endroits, une contamination des denrées alimentaires est aisée puisqu'un simple contact suffit. Par manque d'hygiène, des spores ou des cellules végétatives de *C. botulinum* peuvent aussi souiller les denrées alimentaires. *C. botulinum* se développe aussi lorsque le processus de conservation des denrées est lacunaire et que ces dernières sont en plus conditionnées hermétiquement. Les toxines résultantes se répandent dans le milieu ambiant et parviennent ainsi dans les denrées comestibles. La consommation, même de petites quantités, d'aliments contaminés peut déclencher des symptômes d'intoxication graves dits botulisme.

### Botulisme

Les premiers symptômes d'intoxication peuvent se manifester quelques heures seulement après la consommation d'aliments contaminés. Typiquement, les troubles de paralysie croissante commencent au niveau de la musculature oculaire et buccale, telles la vision double, la langue engourdie et les difficultés d'élocution. S'ensuivent les muscles périphériques des membres: paralysie flasque des bras et des jambes. La paralysie progresse ensuite vers l'intérieur du corps où elle affecte finalement le diaphragme, provoquant ainsi la paralysie respiratoire, l'arrêt circulatoire et la mort.

Contrairement aux maladies bactériennes ou virales, une telle intoxication n'est **pas** contagieuse. Le bacille se transmet uniquement par consommation de nourriture avariée ou au contact avec une source de contamination.

Le botulisme infantile ou du nourrisson se distingue du botulisme classique du fait de la multiplication de *C. botulinum* et de la production continue de neurotoxines dans l'appareil digestif du bébé. Il touche les enfants de moins de 12 mois et les adultes immunodéprimés. Un troisième type d'affection est le botulisme par blessure, provenant de plaies (ouvertes) infectées par *C. botulinum*, et par sécrétion continue de neurotoxines. Ce botulisme concerne essentiellement les toxicomanes pratiquant l'injection intraveineuse.

### Thérapie

Il n'existe pas de médicament contre le botulisme, car les toxines qui ont pénétré dans les neurones ne peuvent plus être désactivées. Mais il est possible de bloquer leur action par l'administration d'une antitoxine (anticorps) tant qu'elles se trouvent dans la circulation sanguine. En cas d'intoxication grave et de paralysie avancée, la respiration artificielle peut s'avérer nécessaire pendant un laps de temps pouvant durer jusqu'à 6 mois, en attendant que les neurones affectés aient reconstitué de nouvelles synapses.

Jadis, on inoculait au personnel de laboratoire devant travailler sur la neurotoxine botulique un vaccin constitué de toxine inactivée. Cette pratique est déconseillée de nos jours, en raison d'une possible résistance à un éventuel traitement clinique ultérieur à l'aide de cette neurotoxine.

## Composition/Structure

La neurotoxine botulique est une toxine protéinogénique. *C. botulinum* la synthétise sous forme de chaîne peptidique isolée, laquelle se divise en deux dans le cytoplasme: la chaîne lourde (HC = Heavy Chain) d'un poids moléculaire d'env. 100 kDa et la chaîne légère (LC = Light Chain) d'env. 50 kDa, reliées l'une à l'autre par un pont disulfure (Fig. 1).

La chaîne lourde possède deux domaines. Ils permettent la liaison spécifique au niveau de la plaque terminale motrice des neurones cholinergiques et la translocation de la toxine dans la cellule. La chaîne légère est une endoprotéase à zinc qui scinde sélectivement, dans le neurone, les protéines SNARE des plaques terminales motrices et inhibe la transmission de l'influx nerveux aux muscles.

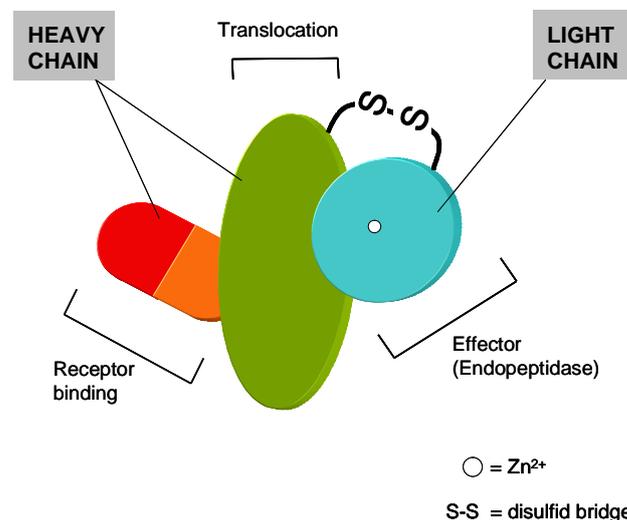


Fig. 1: Représentation schématique de la structure des neurotoxines botuliques

Les sérotypes de la neurotoxine botulique sont au nombre de 7, dénommés alphabétiquement types A à G. Par ailleurs, chaque sérotype se subdivise en plusieurs sous-types comme par ex. A1 à A4. Ces sérotypes et leurs sous-types sont sécrétés par différentes souches de *C. botulinum*. Les sérotypes se distinguent tant par leur séquence amino-acidique (taux pouvant atteindre env. 30 %) que par leur action. Ainsi, les types A et E scindent la protéine SNARE SNAP-25, les types B, D, F et G la synaptobrevine, aussi appelée VAMP et le type C1 la syntaxine et la SNAP-25. La séquence amino-acidique des sous-types peut elle aussi varier fortement (jusqu'à 16% environ). Les types A, B, E et F sont à l'origine du botulisme humain. Dans la majorité des cas, l'intoxication provient de la toxine sécrétée par le type A.

Il se forme aussi, en même temps que la toxine, des NAP (**N**eurotoxin **A**ssociated **P**roteins). Le complexe résultant de l'association avec ces protéines augmente la stabilité, tant thermique qu'en milieu acide, de la toxine, ce qui n'est pas sans conséquence lors du transit gastro-intestinal. On suppose par ailleurs que le complexe protéinique intervient lors du passage de l'appareil digestif dans la circulation sanguine. Ces NAP donnent au complexe toxinique un poids moléculaire de 650 à 900 kDa.

## Mécanisme d'action

Lors de la digestion de nourriture contaminée, la neurotoxine botulique parvient des intestins dans la circulation sanguine puis dans les neurones cholinergiques qui régissent la transmission de l'influx nerveux aux cellules musculaires. Au niveau des synapses de la plaque terminale motrice, la toxine se fixe sur deux récepteurs superficiels spécifiques par l'intermédiaire du domaine de liaison de la chaîne lourde et pénètre ensuite dans le cytoplasme par endocytose sous l'action du domaine de translocation de la chaîne lourde. Le domaine endoprotéase de la chaîne légère déploie son activité à ce stade et fractionne spécifiquement des protéines du complexe SNARE. Cela inhibe la fusion des vésicules synaptiques, contenant le neurotransmetteur acétylcholine, avec la membrane plasmique de la plaque terminale motrice. La transmission de l'influx nerveux entre le neurone et la cellule musculaire se trouve ainsi interrompue du fait que le neurotransmetteur n'est plus libéré dans l'espace intersynaptique (Fig 2).

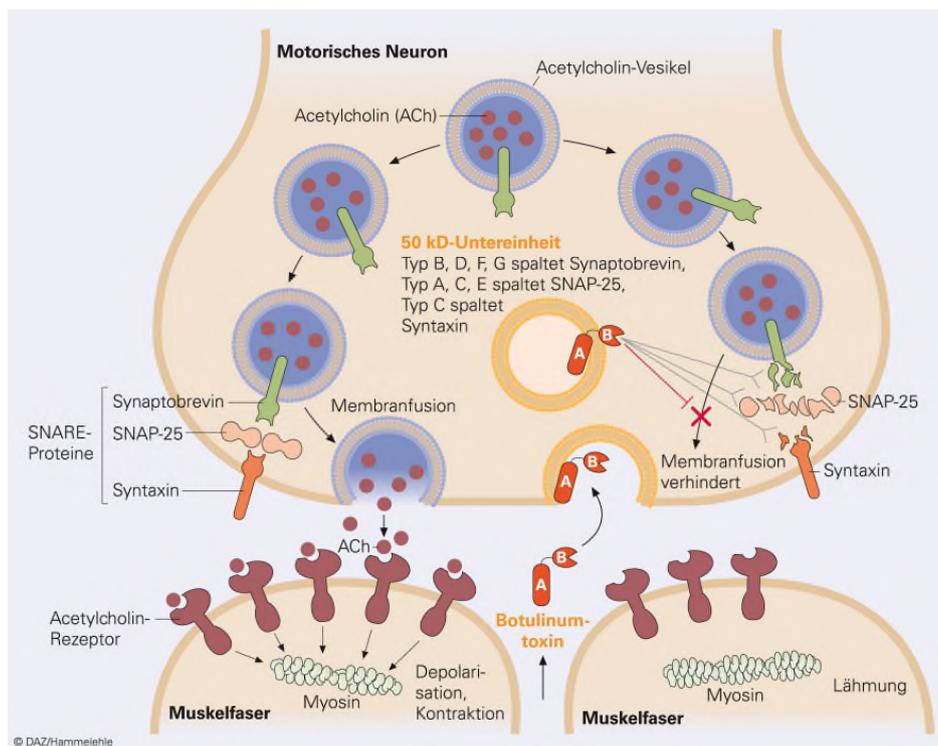


Fig. 2: Représentation du mécanisme d'action des neurotoxines botuliques

## Toxicité

On considère que la neurotoxine botulique est le plus fort poison rencontré dans la nature. Sa toxicité orale d'env. 1µg/personne est mille fois supérieure à celle de la ricine végétale et nettement plus grande que celle du gaz de combat VX. Sa toxicité en cas d'inhalation est bien supérieure encore.

La toxine étant plus stable sous forme de complexe, ce dernier est réputé plus toxique; par ailleurs, la toxicité varie aussi en fonction du sérotype ou du sous-type.

## Détection

La démonstration d'une intoxication s'effectue de manière standard par le test léthal sur souris (DIN 10'102). Le botulisme est diagnostiqué dans les prélèvements cliniques (sérum ou selles) après neutralisation de la toxicité par adjonction d'antitoxine. Les échantillons sont dilués dans un tampon phosphate-gélatine et injectés à des souris (d'env. 20 g) à des doses de 100 à 1000µl afin d'observer l'apparition éventuelle des symptômes caractérisant la présence de neurotoxine botulique. Pour le neurotoxique botulique de type A par exemple,  $DL_{50}^1$  se situe aux env. de 5 à 20pg/souris.

Les tests immunologiques ou d'autres tests fonctionnels, telle la mesure de l'activité endoprotéas

de la chaîne légère par détection du produit final (au moyen de la spectrométrie de masse par exemple) constituent d'autres méthodes standards de mise en évidence.

### **La neurotoxine botulique utilisée comme agent biologique de combat**

L'Irak et l'ex-Union soviétique notamment ont été de gros producteurs de neurotoxine botulique. Certains groupes terroristes tels que la secte Aum ont aussi tenté d'entrer en possession de cet agent biologique. Mais son utilisation massive ne s'est encore jamais produite.

La neurotoxine botulique reste pourtant une substance redoutable dans l'éventualité d'attaques terroristes biologiques. On craint en premier lieu une contamination à la toxine botulique des denrées alimentaires. Certains incidents mineurs ont déjà été enregistrés, même si aucun lien avec un groupe terroriste n'a été établi.

Il est généralement difficile d'acquérir et de cultiver une souche de *C. botulinum*, et la production de sa toxine l'est tout autant.

### **Informations supplémentaires sur Internet**

<http://de.wikipedia.org/wiki/Botulismus>

<https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z/botulismus.html>

<http://www.abc-waffen.de/bio/botulismus.html>

<https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/B/Botulismus/Botulismus.html>

<https://www.cdc.gov/botulism/index.html>

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/botulism.html>

<http://www.emedicine.com/emerg/topic64.htm>

<http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/botulism.pdf>

LABOR SPIEZ, 01.09.2008