

CHAPITRE V : ANATOXINES ET VACCINS

1. Principe général de la vaccination

Le but principal des vaccins est d'induire la production par l'organisme d'anticorps, agents biologiques naturels de la défense du corps *vis-à-vis* d'éléments pathogènes identifiés. Un vaccin est donc spécifique à une maladie mais pas à une autre.

Une première infection induit des réactions immunitaires humorales et/ou cellulaires spécifiques : l'organisme acquiert une immunité qui s'exprimera lors du second contact en empêchant la maladie : le système immunitaire garde la mémoire du premier contact.

Le principe de la vaccination consiste à introduire dans l'organisme le microbe sous forme d'anatoxine, mais qui puisse être reconnue par le système immunitaire (qui soit donc antigénique) et induise une réaction immunitaire.

2. Définition des vaccins

Les vaccins sont composés de **substances actives** d'origine biologique. Ils sont fabriqués à partir des germes contre lesquels le vaccin va protéger.

Les procédés de fabrication sont souvent longs et complexes. En effet, il faut entre **six à vingt-deux mois** pour produire un vaccin contre quelques semaines à six mois en général pour les médicaments chimiques.

3. Production des vaccins

La fabrication d'un vaccin comprend deux principales étapes :

- la production de la substance active ;
- la production pharmaceutique.

3.1. Production de la substance active

Il s'agit de produire un antigène l'anatoxine capable de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Cet antigène provient du germe (virus, bactérie ou parasite) qui provoque la maladie et peut être :

- Un germe vivant et atténué (vaccin vivant atténué : oreillons, rougeole ou tuberculose, BCG) par exemple ;
- Un germe ou une fraction de germe inactivé(e) (vaccin inactivé), ou une toxine.

Chaque type de vaccin est produit de manière spécifique mais leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes :

3.1.1. Constitution de la banque de germes

Point de départ du procédé, la banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

3.1.2. Mise en culture et amplification

Il faut parfaitement maîtriser les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (grippe, fièvre jaune).

3.1.3. Récolte

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

3.1.4. Purification et concentration

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple).

3.1.5. Inactivation de la substance produite si nécessaire :

L'inactivation par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie.

3.1.6. Fabrication des valences antigéniques

Cette étape consiste à rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé, par exemple les trois types du vaccin contre la poliomyélite inactivé.

3.2. Mise en forme pharmaceutique

La mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final qui sera proposée en pharmacie.

Des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés : les adjuvants servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire; les conservateurs et les stabilisants améliorent la stabilité du composé.

4. Différents types de principes actifs et les différents vaccins associés

4.1. Vaccins vivants atténués

Les vaccins atténués sont fabriqués à partir de bactéries ou de virus vivants que l'on a fait **muter** pour qu'ils **perdent** leur caractère infectieux. Ce type de vaccin est parfois considéré comme étant le plus efficace ; il présente l'avantage d'être actif à faibles doses et est souvent administré en unidose.

Ex : les vaccins contre les oreillons, la rougeole ou la rubéole

Les vaccins atténués vivants ne concernent pratiquement que les vaccins viraux. Il n'existe en réalité qu'un seul vaccin vivant atténué anti-bactérien : il s'agit du BCG, luttant contre la tuberculose.

4.2. Vaccins entiers inactivés

Ces vaccins sont composés d'agents pathogènes dans leur intégrité mais qui ont été auparavant inactivés par des procédés physiques ou chimiques empêchant toute répllication de l'agent pathogène. Ces vaccins apportent également au système immunitaire l'ensemble des antigènes du micro-organisme.

Ils nécessitent généralement une injection à plus forte dose et/ou une administration répétée pour maintenir l'état de protection immunologique à plus long terme.

Ex : les vaccins contre la grippe, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, la poliomyélite ou encore la rage, ainsi que les vaccins bactériens contre la coqueluche, le méningocoque, le pneumocoque, . . .

On distingue 3 types de vaccins inactivés :

- Inactivés polysaccharidiques ;
- Inactivés polysaccharidiques conjugués à une protéine ;
- Inactivés entiers ou inactivés à protéines purifiées.

4.2.1. Vaccins entiers ou à protéines purifiées

Vaccins inactivés entiers constitués de micro-organismes complets; ou vaccins inactivés à protéines purifiées contenant des protéines constituantes des micro-organismes.

4.2.2. Vaccins polysaccharides conjugués à une protéine

La réponse immunitaire est apparentée à celle des vaccins inactivés entiers ou inactivés à protéines purifiées. Les principales protéines utilisées pour la conjugaison dans la fabrication des vaccins contre le pneumocoque et le méningocoque sont : anatoxine diphtérique; anatoxine tétanique.

4.2.3. Vaccins polysaccharidiques

Les polysaccharides sont des constituants de la membrane externe de la bactérie.

La réponse immunitaire induite est humorale seulement (lymphocytes B).

- Les lymphocytes T ne sont pas stimulés ;
- Les antigènes sont dits *T-indépendants*.

4.3. Vaccins inertes

4.3.1. Vaccins composés d'anatoxines

Tout comme pour les vaccins vivants, ces anatoxines sont fabriquées à partir de sécrétions bactériennes puis sont purifiées et traitées pour leur faire perdre leur toxicité.

4.3.2. Vaccins recombinants

Il est maintenant possible de créer des souches rendues totalement inoffensives par voie génétique. Il s'agit alors d'inactiver ou d'éliminer les gènes responsables de leur pathogénicité et de leur virulence.

4.3.3. Vaccins sous-unités

Les vaccins appelés vaccins sous-unités peuvent être fabriqués par clonage de la séquence d'ADN antigénique. Les gènes cibles sont introduits dans le micro-organisme servant alors d'« usine cellulaire » pour la production d'antigènes. Ces antigènes recombinants sont ensuite purifiés et peuvent servir de base à des vaccins moléculaires aussi appelés vaccins sous-unités.


L'exemple de vaccins sous-unités le plus connu sur le marché est le vaccin contre l'hépatite B, développé par l'institut Pasteur.

5. Adjuvants

On appelle adjuvant en vaccinologie toute substance capable d'augmenter l'intensité de la réponse immune dirigée contre un antigène.

Les vaccins inertes et sous-unités stimulent faiblement et pendant un laps de temps court le système immunitaire de l'organisme. Administrés seuls, ces vaccins seraient insuffisants pour développer une immunité correcte. On distingue parmi les adjuvants, **les agents immunostimulants et les véhicules**.

- Les premiers activent directement les cellules de l'immunité en se liant spécifiquement à différents récepteurs.



- Les seconds diffusent l'antigène et déterminent la façon dont il sera présenté au système immunitaire.

Parmi les principaux adjuvants utilisés, actuellement ou dans le passé, on peut isoler 4 grandes familles d'adjuvants plus particulièrement :

- Gels et sels d'aluminium (oxyhydroxyde, hydroxyphosphate) ;
- Phosphates de calcium ;
- Emulsions et liposomes, tels que le squalène ;
- Virosoemes.

CHAPITRE IV : DETOXIFICATION ET MECANISMES D'ACTION

1. Endotoxines

1.1. Mécanismes d'action des endotoxines

A faible concentration, elle déclenche toute une série de réactions d'alarme et, à forte concentration, elle provoque un choc toxique, (ou choc endotoxinique ou choc septique) responsable de la mort du patient dans 50% des cas.

Ainsi les LPS jouent un rôle important dans l'activation du système immunitaire. Leur action est le résultat de la sécrétion de médiateurs par les cellules de l'organisme infecté.

Elles agissent sur quatre types de cellules cibles : les phagocytes mononuclés (monocytes du sang périphérique, macrophages de la rate, moelle osseuse, cellules de Kupffer), les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes, et les lymphocytes B.

1.1.1. Activation des molécules circulantes

Dans certaines infections graves, les bactéries peuvent passer dans la circulation sanguine où elles se multiplient, libérant ainsi les endotoxines.

Les LPS libérés se lient (par lipide A) à la protéine plasmatique LBP (LPS Binding Protein). Le complexe LBP-LPS reconnaît la protéine membranaire CD14 présente sur les macrophages, les monocytes et les polynucléaires neutrophiles.

Les cellules épithéliales, surtout celles de l'endothélium vasculaire, dépourvues du récepteur CD14, peuvent toutefois répondre au LPS grâce à la présence dans le sang d'une forme soluble du CD14. Ces dernières modulent donc la disponibilité des endotoxines et leur élimination de la circulation.

1.1.2. Activation cellulaire

Les endotoxines se lient au récepteur CD14 et conduisent ensuite à l'activation du récepteur TLR-4 (**Toll-like-receptor- 4**).

Les récepteurs TLR jouent un rôle important dans l'immunité innée et notamment dans les défenses contre les micro-organismes. Ils peuvent reconnaître des motifs moléculaires, dénommés **PAMPs (pathogenassociated microbia patterns)**, uniquement présents chez des micro-organismes pathogènes.

Ces PAMPs sont des composants des parois bactériennes comme les LPS.

L'interaction des molécules de LPS avec leur récepteur initie une cascade d'événements qui se termine la synthèse de différents composés : les cytokines et des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines, thromboxanes.

1.1.3. Modifications biochimiques induites par les LPS

Les endotoxines auraient un effet stimulant sur la prolifération des lymphocytes B ; elles activeraient le complément par la voie alterne.

Les effets sont en fonction de la quantité d'endotoxines impliquées et du taux de médiateurs libérés. Si ce dernier est modéré on pourrait avoir de fièvre modérée (LPS agit comme un pyrogène), stimulation générale du système immunitaire et lutte antibactérienne.

S'il est très élevé, les effets sont néfastes : fièvre élevée, hypertension, coagulation intravasculaire disséminée, choc léthal.

1.1.4. Rôle des endotoxines dans le choc septique

L'interaction des LPS avec ces différents types cellulaires va induire trois événements majeurs qui peuvent conduire à l'état de choc septique :

- **la production de cytokines par les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales ;**
- **l'activation du système du complément ;**
- **l'activation du système de la coagulation.**

Les cytokines produites (interleukines IL-6, IL-8, Tumor Necrosis Factor TNF et facteur d'activation des plaquettes PAF), ainsi que les composants du complément activés (C3a et C5a) vont endommager les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.

En effet, les facteurs C3a et C5a, en synergie avec l'IL-8, favorisent l'action des leucocytes avec les cellules endothéliales puis leur diapédèse.

Associée à la libération d'enzymes lysosomales par les leucocytes, la diapédèse contribue à l'altération des cellules endothéliales. En favorisant les mécanismes de coagulation, les LPS entraînent une coagulation intravasculaire disséminée.

La formation de caillots dans les vaisseaux sanguins induit une diminution de la pression artérielle et, en conséquence, une hypooxygénation des tissus des poumons, des reins et du cerveau.

Les antibiotiques eux-mêmes, en début de traitement de la maladie, peuvent avoir un effet préjudiciable pour le patient en induisant une libération massive de LPS dans la circulation sanguine.

1.2. Moyens naturels de protection contre les LPS

Le système de l'immunité acquise avec la production d'anticorps spécifiques (dirigés contre les LPS) peuvent être insuffisant, car trop spécifique vu qu'il n'est dirigé que contre la région polysaccharidique (la plus immunogène). Le système inflammatoire est un

mécanisme de défense que l'organisme met en œuvre après avoir détecté les LPS.

Ces processus inflammatoire peut provoquer une cascade d'effet auto-amplificatrice que l'organisme ne parvient plus à contrôler. Dans d'autres cas, des processus de régulation sont suffisants et permettent de contenir l'inflammation, par elles on retrouve :

- Les produits bactéricides : lactoferrine, défensines et BPI ;
- Neutralisation, destruction ou évacuation des LPS (dégradation enzymatique des LPS : phosphatase alcaline) ;
- Diminution de la coagulation et de l'inflammation induites par les LPS (protéine anticoagulante APC, Cytokine anti-inflammatoire IL-4, IL-10, IL-13).

2. Exotoxines

2.1. Mécanismes d'action des exotoxines

Certaines toxines agissent localement et participent à la survie des bactéries, en détruisant des leucocytes, par exemple. D'autres aident les bactéries à diffuser dans les tissus de l'hôte en dégradant les protéines de la matrice du tissu conjonctif. Il existe encore d'autres toxines qui disséminent loin de leur lieu de synthèse.

Les toxines bactériennes agissent à des taux extrêmement faibles et sont parmi les substances biologiques les plus puissantes que l'on connaisse.

Les toxines agissent de plusieurs manières :

2.1.1. Toxines lysant les cellules

Il existe un grand groupe de toxines qui détruisent les cellules de l'hôte en lysant leur membrane.

➤ Toxines agissant comme des lipases :

Ex : la lécithinase produite par des bactéries de genre *Clostridium*, responsables de gangrène gazeuse. Cette enzyme lyse les cellules sans discrimination car son substrat, la phosphatidylcholine (lécithine) et qui est ubiquitaire dans les membranes des mammifères.

Plusieurs toxines ayant ces caractéristiques sont appelées hémolysines car elles lysent les hématies. Elles ont également comme cible, les leucocytes aussi. Grâce à l'action de ces toxines, les micro-organisme éliminent les défenses de l'hôte et, créent un milieu anaérobie, nécrotique, riche en nutriments, dans lequel ils se développent.

➤ Toxines formant des pores

Les toxines formant des pores semblent toutes être produites par les bactéries sous forme monomérique hydrosoluble. Après reconnaissance d'un récepteur cellulaire, elles adoptent

une organisation oligomérique. Cette configuration permet son insertion dans la membrane et la formation du pore.

Ces toxines détruisent la membrane en s'y insérant pour former des pores protéiques. Ces canaux rendent la membrane plus perméable, l'eau pénètre dans le cytoplasme, et les cellules commencent à gonfler. Au bout d'un moment, la cellule finit par éclater.

Même à des concentrations trop faibles pour provoquer la lyse, les fonctions cellulaires peuvent être sévèrement atteintes par les petites perturbations de la perméabilité membranaire, responsable de la fuite de potassium, ion indispensable à la synthèse protéique et à la survie de la cellule. De faibles quantités de ce type de toxine vont donc inhiber efficacement la fonction des phagocytes, première ligne de défense de l'hôte.

Ex : La toxine alpha du *staphylocoque*, la streptolysine O et les hémolysines RTX d'*E. coli*.

a. Toxine des « staphylocoques »

La toxine α de *staphylococcus aureus* est un exemple de toxine élaborant des pores homogènes, c'est-à-dire que chaque pore est constitué par le même nombre de molécules protéiques.

Parmi les conséquences spécifiques de l'action de cette toxine, il faut citer l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement des petits vaisseaux sanguins aboutissants à la nécrose tissulaire.

b. Streptolysine O du streptocoque

Elles forment des pores hétérogènes, ces toxines lysent les hématies et s'attaquent également aux lysosomes qui libèrent des enzymes hydrolytiques entraînant des dommages et la mort cellulaire.

2.1.2. Toxines qui bloquent la synthèse protéique

Ces toxines agissent à l'intérieur de la cellule. La plupart d'entre elles sont formées de deux portions, elles sont appelées toxine AB : domaine catalytique A responsable de l'activité toxique ; domaine B pour « BINDING » assurant la reconnaissance cellulaire et permettant le passage du fragment A à travers la membrane.

La fixation sur la membrane peut être suivie par endocytose médiée par un récepteur et une internalisation de la toxine.

➤ Toxines à activité ADP ribosyl transférase

Ces toxines sont capables de catalyser une réaction d'ADP-ribosylation, dans laquelle un radical composé d'adénine, de ribose, de deux phosphates et d'un deuxième ribose (ADP-ribosyl-) est transféré du coenzyme NAD, donneur d'ADP-ribosyl, sur une protéine.

De cette façon elles peuvent inhiber les protéines à activité GTPase : protéines G de transduction, facteur d'élongation EF2 de la synthèse des protéines, ...

Lorsque la protéine cible est une sous-unité d'une protéine G inhibitrice par exemple, l'ADP-ribosylation la rend inactive et modifie la transmission du signal vers l'adényl-cyclase ou les phospholipases C qui produisent les messagers secondaires.

Ex :

a. Toxine diphtérique

Produite par *Corynebacterium diphtheriae*, ce peptide est activé par clivage en deux sous-unités A et B qui restent associées grâce à un pont disulfure. La toxine diphtérique associée à son récepteur est internalisée au sein de vésicules et pénètre entièrement dans la cellule par endocytose.

La baisse progressive du pH des vésicules endosomales change sa conformation, ce qui permet à la sous-unité catalytique A de passer à travers la membrane pour aller dans le cytosol.

La toxine diphtérique est une ADP ribosyl transférase active sur EF2 (liant le guanosine triphosphate, ou GTP), un des facteurs d'élongation de la synthèse protéique dans les cellules eucaryotes. L'inhibition de la synthèse protéique est alors à l'origine de la mort de la cellule.

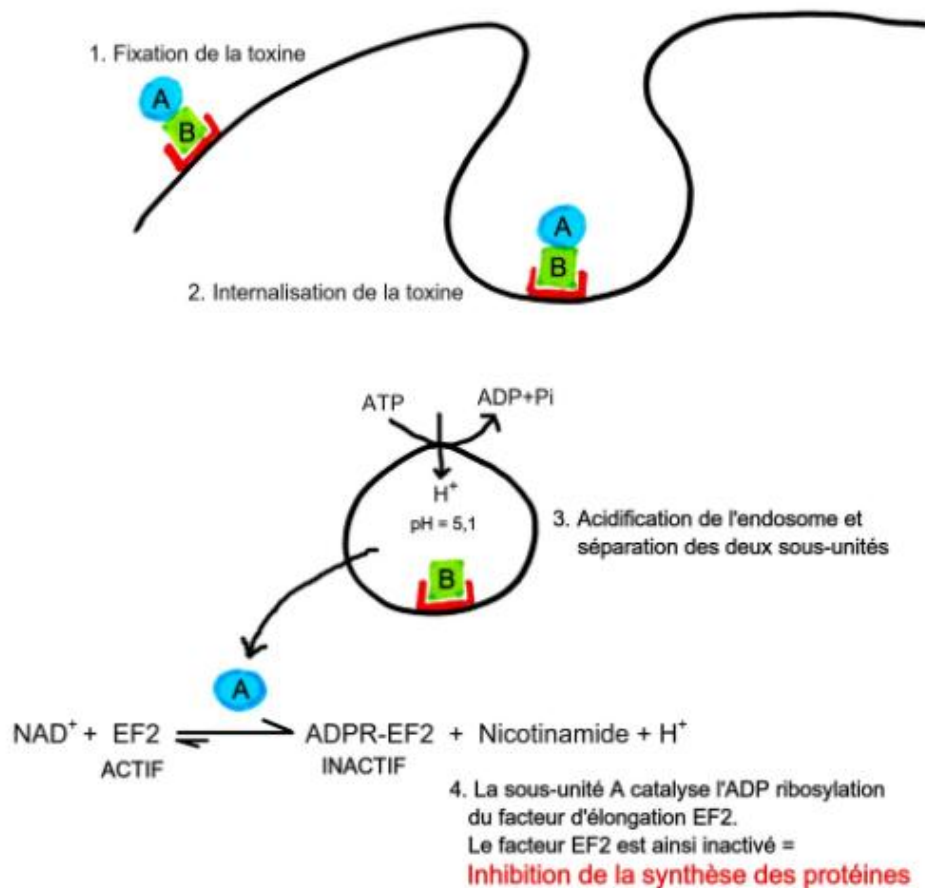


Figure 6 : Mode d'action de la toxine diphtérique (Anonyme 1)

b. Toxine de *Bordetella pertussis* (agent de la coqueluche)

Elle inhibe l'action d'une protéine G inhibitrice qui intervient dans la sécrétion de l'insuline : il en résulte une hypoglycémie (diminution du taux de glucose dans le sang).

c. Toxine cholérique

Cette toxine est produite par *Vibrio cholerae*, germe qui se développe chez l'homme dans l'intestin grêle). Elle est responsable de l'apparition du syndrome diarrhéique.

La toxine cholérique est composée d'une sous-unité A de 27 kilodaltons qui s'associe à un pentamère de sous-unités B de 11,7 kilodaltons (formant la structure AB₅ commune à la toxine cholérique, la toxine pertussique et aux entérotoxines thermolabiles d'*E. coli*).

Le fragment A est clivé en deux fragments A1 et A2 qui restent reliés par un pont disulfure. Les sous-unités B reconnaissent le ganglioside GM1, un glycolipide ubiquitaire de la surface des cellules cibles. Une fois que la liaison au GM1 est intervenue, la toxine est internalisée au sein de vésicules.

La réduction du pont disulfure entre A1 et A2 permettrait à la sous-unité A1 d'entrer dans le cytosol de la cellule épithéliale.

Une fois transloquée, la sous-unité A1 est capable d'ADP ribosyler la sous-unité alpha de la protéine Gs, ce qui réduit l'activité GTPasique intrinsèque de la protéine et induit l'activation permanente de l'adénylate cyclase et à la conversion non contrôlée de l'ATP en AMPc dans l'entérocyte.

L'augmentation du taux intracellulaire d'AMPc provoque une sécrétion active de chlore, et inhibe la réabsorption conjointe de cet ion et du sodium par l'entérocyte. Ce mécanisme, non léthal pour la cellule, conduit à une sortie passive d'eau, origine de la diarrhée.

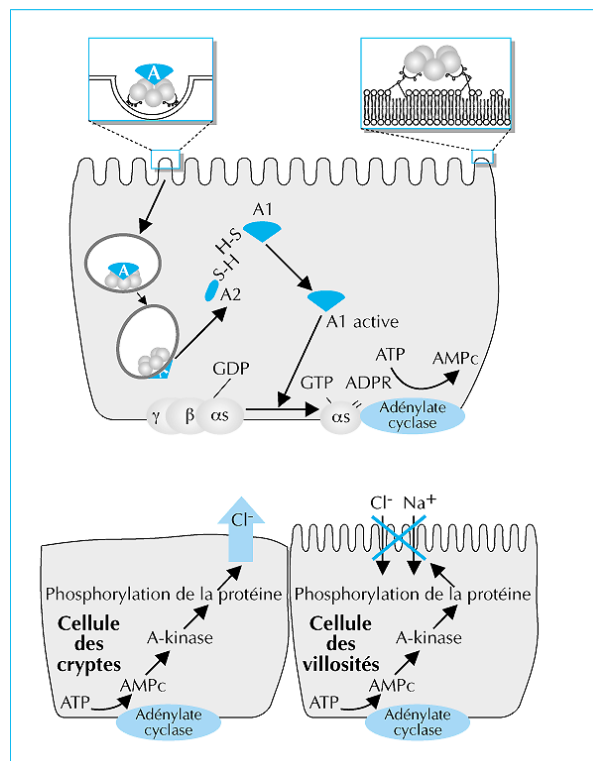


Figure 7 : Mode d'action de la toxine cholérique (Berche, 1998)

d. Toxines produites par *Clostridium botulinum*

Deux toxines, C2 et C3, produites par *Clostridium botulinum* sont des ADP ribosyl transférases dirigées respectivement contre l'actine et les petites protéines G de la famille de Rho.

La toxine C2 est capable de translocation dans les cellules et d'ADP ribosyler les isoformes non musculaires d'actine.

La toxine C3 est capable d'ADP ribosyler la protéine Rho. Cette modification post-traductionnelle bloque le site effecteur de Rho et, donc, inhibe le fonctionnement normal de Rho et provoque un remaniement profond du cytosquelette d'actine : les fibres de tension (*stress fibers*) disparaissent.

➤ **Toxines à activité ARN glycosidase**

La **shigatoxine** et les **toxines shiga-like** sont des facteurs de virulence respectifs des *shigella* et des *E. coli* entéro-hémorragiques.

La shigatoxine entre dans la cellule par des puits recouverts de clathrine. Elle est transportée de façon rétrograde jusqu'à l'appareil de Golgi et effectue une translocation dans le cytosol au niveau du réticulum endoplasmique. La shigatoxine et les toxines *shiga-like* sont des ARN glycosidases capables de cliver la liaison N-glycosidique de l'adénosine de l'ARN ribosomal 28S. Il en résulte une inactivation du ribosome et un arrêt de la synthèse protéique.

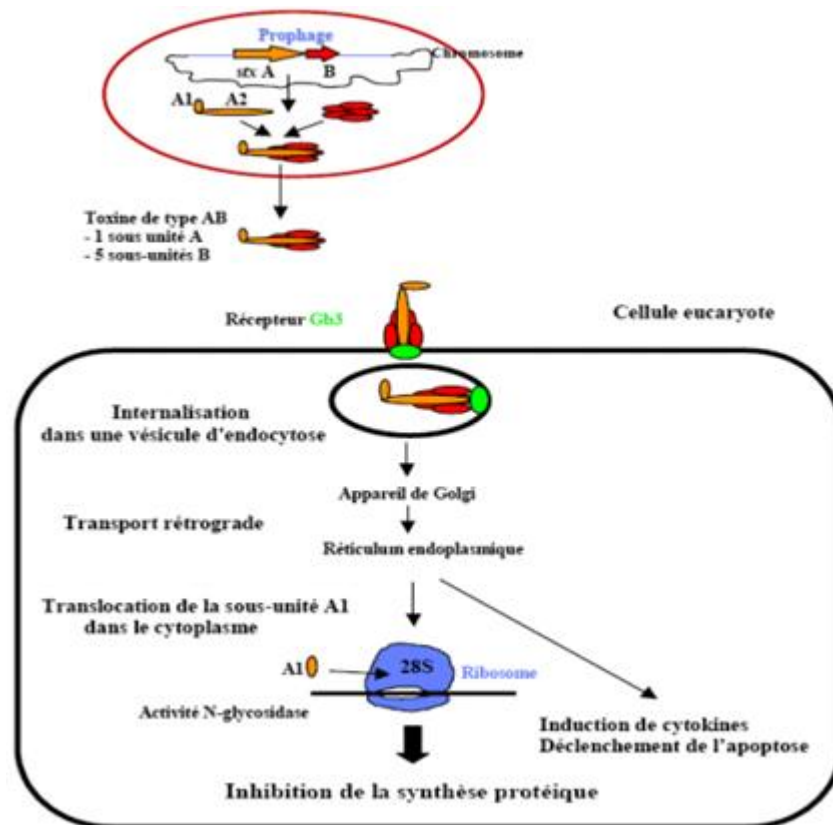


Figure 8 : Mécanisme d'action des shiga-toxine (Pradel, 2001)

➤ Toxines à activité glucosyl transférase

Les toxines A et B de *Clostridium difficile* sont à l'origine d'un état d'hyperperméabilité paracellulaire. Récemment, il a été montré qu'elles inactivaient les petites protéines G de la famille de Rho, avec une spécificité moins stricte que l'exotoxine C3 de *C.botulinum*. Ces toxines glucosylent les petites protéines G de la famille de Rho au cours d'une réaction utilisant l'UDP-glucose (uridine diphosphate-glucose) comme substrat.

Dans l'intestin, l'inactivation de Rho serait à l'origine de l'ouverture de la voie paracellulaire. De ce fait, les toxines de *C. difficile* pourraient faire apparaître la diarrhée et une inflammation.

➤ Toxines à activité adénylate cyclase

L'anthrax ou maladie du charbon est une pathologie produite par un germe à Gram+ (*Bacillus anthracis*).

Les sous-unités A sont composées de :

Facteur I est le Facteur Oedématogène (EF, Edema Factor). il s'agit d'une adénylate cyclase s'exprimant en présence d'une protéine eucaryote, la calmoduline. L'action du EF est multiple:

- Il augmente la concentration d'AMPc et prive la cellule-hôte d'ATP, énergie nécessaire à la phagocytose ;
- Il augmente considérablement la perméabilité capillaire ;
- Il inhibe le métabolisme oxydatif des neutrophiles.

La deuxième sous-unité A ou facteur III est le Facteur Léthal (LF : Lethal Factor) : il s'agit d'une « métallo-protéase », liant deux atomes de zinc mais sans action protéolytique prouvée. Sa principale action est l'activation de diverses cytokines (principalement TNF α et IL-1), et une action synergétique avec EF exacerbe les effets de celle-ci.

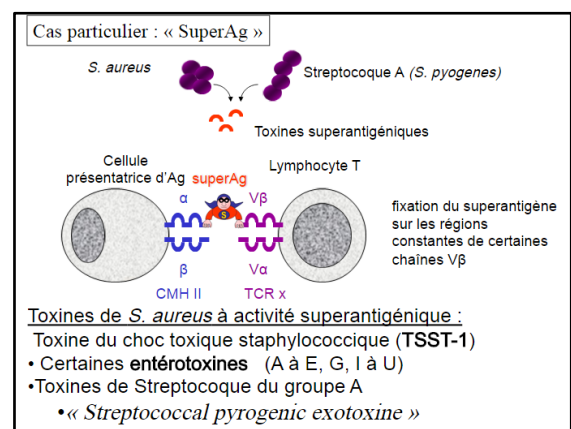
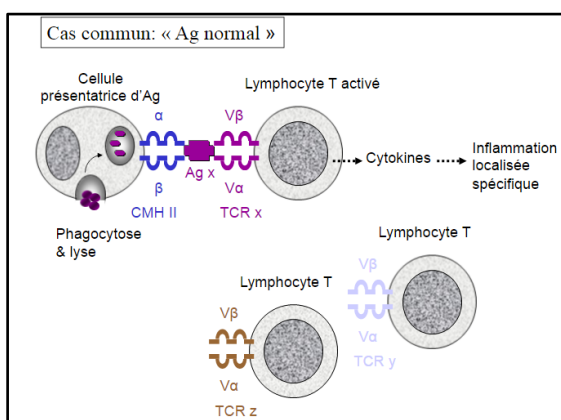
2.1.3. Superantigènes

Une famille d'exotoxines bactériennes appelées « superantigènes » constituent des mitogènes puissants des lymphocytes. Ces superantigènes interviennent dans plusieurs situations en pathologie humaine :

Les entérotoxines staphylococciques (A, B, C, D et E) sont à l'origine d'intoxications alimentaires à *Staphylococcus aureus*. La toxine du syndrome de choc toxique (TSST1) produite par les staphylocoques est responsable de la survenue de chocs septiques.

Les toxines érythrogènes de *Streptococcus pyogenes* sont à l'origine de la scarlatine.

Cette liaison entraîne une forte libération de médiateurs comme l'interleukine 2 (IL2), l'interféron ou le facteur nécrosant des tumeurs (TNF). Les signes cliniques sont dur proches du choc toxique provoqué par les endotoxines : fièvres, atteintes vasculaires, œdèmes, complications rénales ...



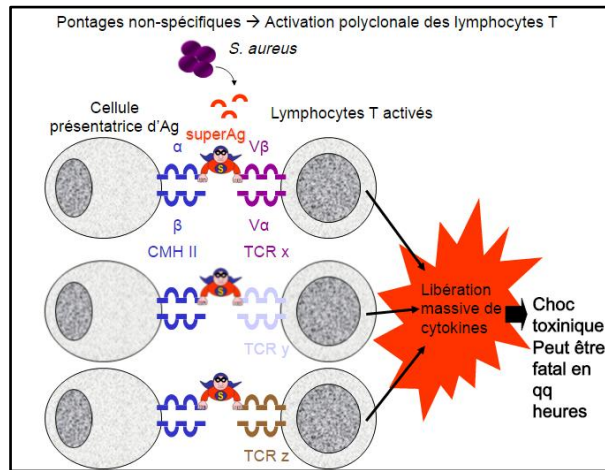


Figure 9 : Mode d'action des superantigènes.

2.1.4. Neurotoxines

Bien que les effets cliniques des toxines tétaniques et botuliniques soient différents, les modes d'action sont proches : ces 2 toxines sont des métallo-protéases (ce sont des protéases Zn^{2+} dépendantes) qui empêchent la libération des neurotransmetteurs en hydrolysant une protéine qui assure le lien entre les vésicules synaptiques et la membrane présynaptique.

➤ Toxine tétanique

Lorsqu'une plaie est souillée par des spores de *Clostridium tetani*, ces spores germent dès qu'elles sont en anaérobiose et produisent de la toxine.

Cette toxine diffuse le long des neurones en sens inverse du potentiel d'action et bloque la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (GABAergiques et glycinergiques), ce qui provoque l'apparition de spasmes (paralysie spastique (crispée)).

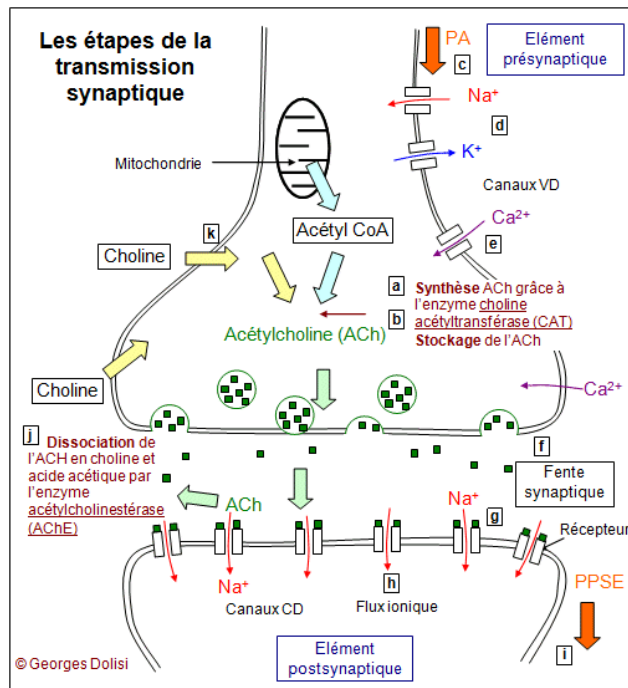


Figure 10 : Mode d'action de la toxine tétanique (Anonyme 2).

➤ Toxine botulinique

Lors de l'ingestion de l'aliment contaminé par les spores de *Clostridium botulinum*. Les toxines botuliques transitent par le tube digestif, traversent la barrière intestinale, puis diffusent par le sang et/ou la lymphe jusqu'aux neurones où elles bloquent la libération d'acétylcholine au niveau des synapses, ce qui provoque une paralysie flasque.

Elles agissent en trois étapes successives :

- *Fixation* : de la toxine par sa chaîne H à un récepteur membranaire présynaptique ;
- *Internalisation* de la toxine dans des vésicules d'endocytose suivie d'une translocation dans le cytoplasme ;
- *Action intracellulaire* : Deux étapes précèdent la libération d'acétylcholine contenue dans les petites vésicules synaptiques : accostage des vésicules à la membrane de la vésicule du neurone et leurs fusions à elle. Ces étapes font intervenir plusieurs protéines dont le SNAP-25.

La toxine, qui est une protéase à zinc, hydrolyse l'une de ces protéines, ce qui les inactive.

Ainsi les toxines n'agissent pas sur la dépolarisation des neurones, ni sur l'ouverture des canaux calciques, mais par destruction des liaisons peptidiques du complexe SNARE, qui en interdit la rétraction et bloque alors la fusion membranaire. Outre cette action protéasique, la chaîne légère intervient par ses composants non protéolytiques en régulant le stockage intravésiculaire de l'ACh et le transport de ces vésicules.

2.2. Détoxification

Les enzymes impliquées dans la détoxification se mettent en place successivement au cours d'une intoxication.

Les enzymes de la phase I catalysent les réactions qui ajoutent ou démasquent les éléments électrophiles ou nucléophiles des toxines. Les enzymes de la phase II fixent des dérivés endogènes hydrophiles (glutathion, acide glucuronique, glucoside, sulfate ou phosphate) sur les groupements fonctionnels révélés en phase I.

L'activité de ces diverses enzymes nécessite la présence de multiples précurseurs et cofacteurs tels que glutathion, vit. C et E, zinc, cystéine ... Il s'agit en majorité d'anti-oxydants.

Les enzymes de détoxification appartiennent à 4 familles (oxydases, hydrolases, réductases, transférases). Les conjugués sont transformés en composés polaires, solubles en milieu aqueux, facilement excrétés.

