



HAL
open science

Discussion suite à la communication : “ Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux ”

Bernard Poulain

► **To cite this version:**

Bernard Poulain. Discussion suite à la communication : “ Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux ”. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204 (4), pp.393-394. 10.1016/j.banm.2020.02.004 . hal-02933973

HAL Id: hal-02933973

<https://hal.science/hal-02933973>

Submitted on 8 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CORRESPONDANCE

Discussion suite à la communication : « Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux »*

Discussion about the presentation : “Botulinum neurotoxin: molecular and cellular mechanisms of its action on the nervous system”

Bernard POULAIN

CNRS et Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg ;
poulain@inci-cnrs.unistra.fr

*Séance du 28 janvier 2020

Déclaration de liens d'intérêt : Aucun lien d'intérêt à déclarer

Question de M. Jean-Michel Vallat (Membre de l'Académie nationale de médecine) :
Comment expliquer le caractère durable du traitement par injection de la toxine ?

Réponse de M. Bernard Poulain :

La durée d'action des neurotoxines varie avec le sérotype considéré (très longue pour la BoNT/A et courte pour la BoNT/E). Elle est principalement déterminée par la durée de vie intracellulaire de leur domaine catalytique dans le compartiment cytosolique des terminaisons nerveuses. Tant que des exemplaires du domaine catalytique demeurent présents, les molécules SNAREs resynthétisées sont à leur tour clivées. Comme toutes les protéines exogènes, le domaine catalytique de la BoNT est ubiquitinylé afin d'être dirigé vers le protéasome pour y être dégradé. Dans le cas de la neurotoxine de type A, le domaine catalytique interagit avec une dés-ubiquitine ligase qui empêche son ubiquitinylation durable et ralentit ainsi son élimination par le protéasome comme ceci a été démontré par les travaux du groupe de Georges Oyler aux USA.

Question de M. Christian F. Roques-Latrille (Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine) :

L'orateur n'a pas évoqué les phénomènes d'activation médullaire observés dans l'inflammation neurogène. Est-ce parce que l'on ne doit pas considérer cette activation médullaire ou bien parce que la toxine botulique ne pénètre pas jusqu'aux couches médullaires concernées et ne peut donc avoir d'action à ce niveau ?

Réponse de M. Bernard Poulain :

Lors des douleurs neuropathiques des phénomènes d'inflammation neurogènes et de sensibilisation ont lieu en périphérie (cf terminaisons périphérique des neurones nociceptifs primaires), dans les ganglions spinaux (qui contiennent les corps cellulaires des neurones

nociceptifs primaires) et dans les lamina superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (là où aboutissent les branches centrales des neurones nociceptifs primaires). Il existe une abondante littérature montrant que l'injection sous-cutanée (donc en périphérie) de BoNT de type A réduit les phénomènes d'inflammation neurogène et de sensibilisation aux trois étages mentionnés. Ceci pose la question d'une action directe ou indirecte de la BoNT. En périphérie, le domaine catalytique de la BoNT clive la protéine SNAP-25 dans les terminaisons nociceptives et inhibe la libération de glutamate, de CGRP et de Substance P. Des travaux convaincants chez l'animal montrent qu'une fraction des molécules de BoNT capturées par les terminaisons nerveuses périphériques subissent un transport rétrograde axonal dans la branche périphérique et gagne ainsi les corps cellulaires des neurones nociceptifs localisés dans les ganglions spinaux ou trijumeaux. Là, la BoNT bloque aussi la libération de glutamate, d'ATP ou de CGRP et l'incorporation de récepteurs-canaux impliqués dans la sensibilisation et l'inflammation neurogène. Par exemple, suite à une application de BoNT les taux ganglionnaires d'interleukine 1beta sont diminués. La question d'une action directe de la BoNT dans les terminaisons nociceptives primaires de la corne dorsale demeure ouverte. L'utilisation de BoNT-radiomarquée n'a pas mis en évidence de signal dans la corne dorsale. Néanmoins, un faible marquage par la forme clivée de SNAP-25 a été rapporté. Est-ce la manifestation du transport central de BoNT clivant SNAP-25 dans les terminaisons nerveuses centrales ou le résultat du transport de SNAP-25 clivée en périphérie? Il est possible que l'action périphérique et ganglionnaire de la BoNT soit suffisante pour contrôler l'activité anormale des neurones nociceptifs et prévienne ainsi l'induction des mécanismes centraux de sensibilisation et de neuroinflammation. Tous ces points ont été discutés par une récente revue de Matak et collaborateurs (2019).

Question de M. Alain PRIVAT (Membre de l'Académie nationale de médecine) :

Peut-on faire intervenir les collatérales récurrentes des motoneurones dans l'effet supposé de la toxine au niveau de la corne dorsale de la moelle ?

Réponse de M. Bernard Poulain :

Quand la BoNT est injectée en intramusculaire, une petite fraction des molécules de neurotoxine capturées par les terminaisons motrices entre dans des cargos vésiculaires à pH neutre qui subissent un transport rétrograde axonal et gagne les corps cellulaires des motoneurones. Pour gagner des collatérales des motoneurones et y agir, il faudrait que ces cargos soient redirigés vers le transport orthograde. Pour l'instant nous ne pouvons pas exclure cette possibilité mais nous n'avons pas d'indice probant que cela se fasse aux très faibles concentrations de toxine utilisées en clinique. L'origine d'un effet central peut résulter du « calcul » réalisé par le réseau spinal sur la base des informations, notamment sensorielles, qu'il reçoit. En induisant par la BoNT une myorelaxation, c'est l'ensemble des informations sensibles remontées au système nerveux central qui sont aussi modifiées. Dans le cas du traitement palliatif des douleurs neuropathiques, l'injection de BoNT n'est pas intramusculaire mais sous cutanée afin de cibler les terminaisons sensibles et nociceptives. Chez l'animal l'effet bénéfique de l'injection de BoNT sur une douleur neuropathique peut être obtenu par une injection ipsi-latérale ou contra-latérale à la lésion. Dans la mesure où un transport massif de BoNT dans le système nerveux central n'a pas été démontré, ce type d'observation suggère que la BoNT a modifié indirectement le traitement central des informations périphériques, sensibles et nociceptives.