

## Énoncé

Les toxines botuliques sont à l'origine d'une maladie grave et mortelle appelée botulisme. Elles sont cependant très utilisées par toutes celles et ceux qui veulent gommer les traces du vieillissement en réalisant régulièrement des injections de Botox®.

Expliquer comment les toxines botuliques agissent et comment ces molécules toxiques peuvent également être utilisées à des fins médicales.

La réponse s'appuiera sur l'exploitation du dossier documentaire et sur l'utilisation des connaissances. Elle sera accompagnée d'un schéma du fonctionnement de la synapse neuromusculaire sur lequel sera localisé le lieu d'action du Botox®.

### Document 1

#### *Le botulisme*

« Le botulisme est une maladie rare et grave, due à des neurotoxines bactériennes appelées toxines botuliques, provoquant des paralysies. Ces neurotoxines sont produites par des bactéries appartenant au genre *Clostridium*. Le botulisme est principalement d'origine alimentaire et survient lorsque *Clostridium botulinum* se multiplie et produit les toxines dans des aliments qui ont été insuffisamment cuits pour les inactiver.

Cette bactérie se multiplie le plus souvent dans des aliments qui n'ont pas subi un processus poussé de conservation : poissons ou produits carnés fermentés, salés ou fumés, conserves réalisées à la maison et insuffisamment stérilisées. Il arrive que des produits du commerce soient également impliqués.

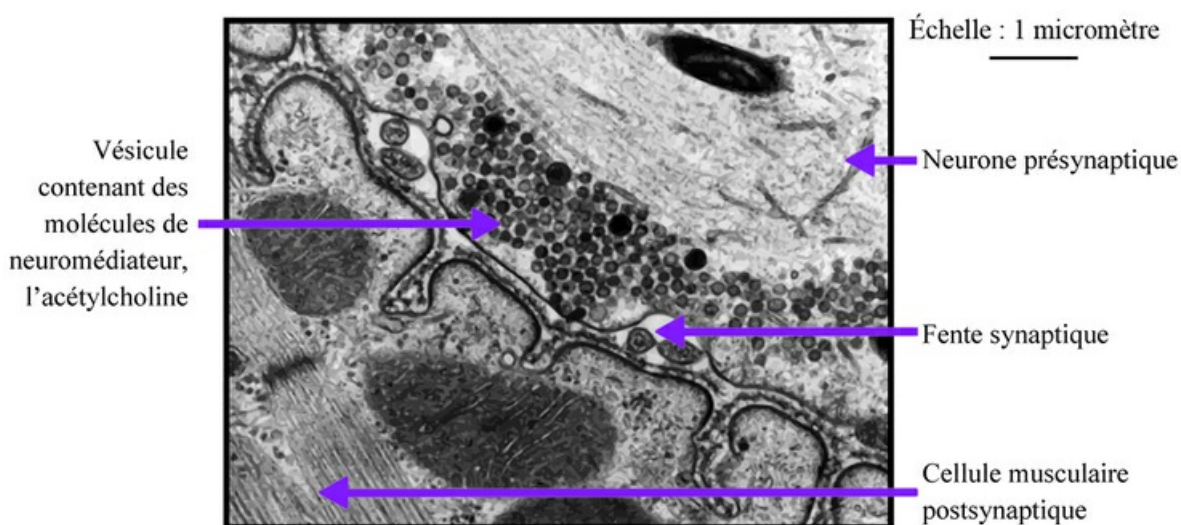
La maladie concerne l'ensemble des muscles ; elle débute avec une faiblesse au niveau du cou et des bras (paralysie flasque), avant de toucher les muscles respiratoires et ceux du bas du corps. La paralysie peut rendre la respiration difficile et provoquer la mort. »

Source : d'après le site de l'OMS [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/fr](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs270/fr).

### Document 2

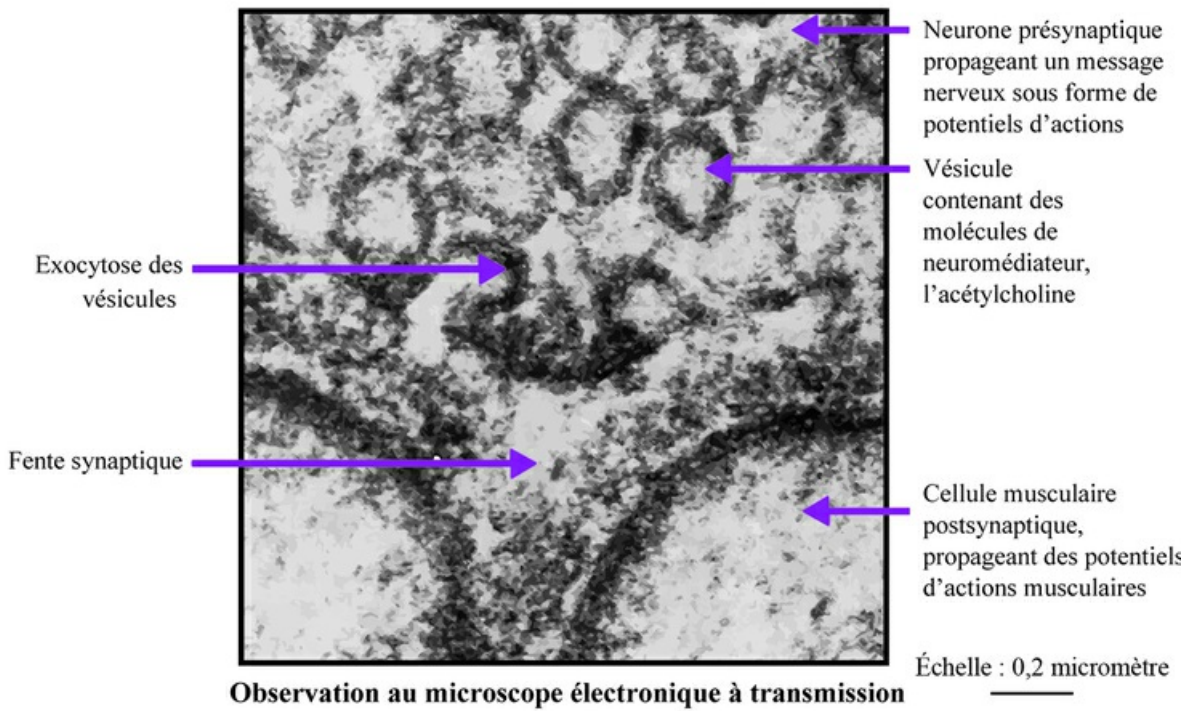
#### La synapse neuromusculaire

Électronographie d'une synapse neuromusculaire **sans** stimulation présynaptique



**Observation au microscope électronique à transmission**

Électronographie d'une synapse neuromusculaire **avec** stimulation présynaptique



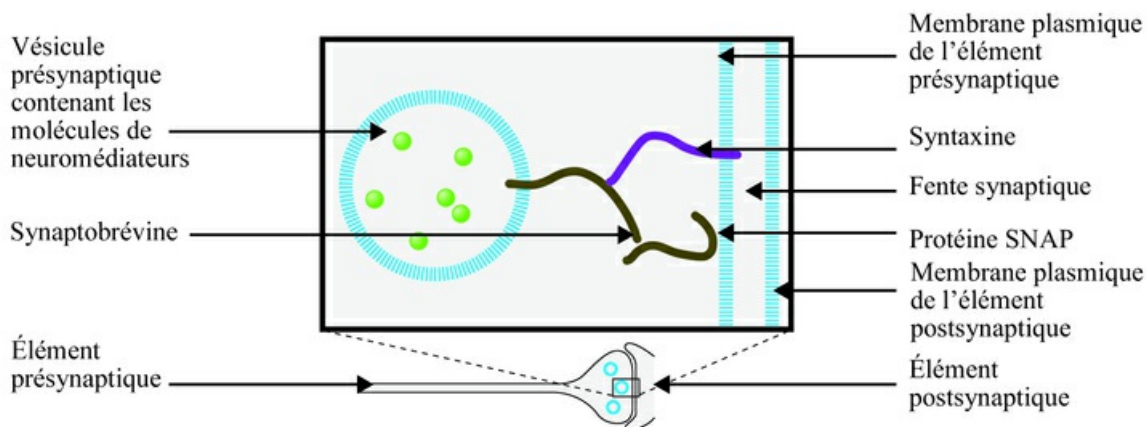
Source : d'après *Pour la Science* et [www.ac-nancy-metz.fr/](http://www.ac-nancy-metz.fr/).

### Document 3

*Le déroulement de l'exocytose et le mode d'action des toxines botuliques*

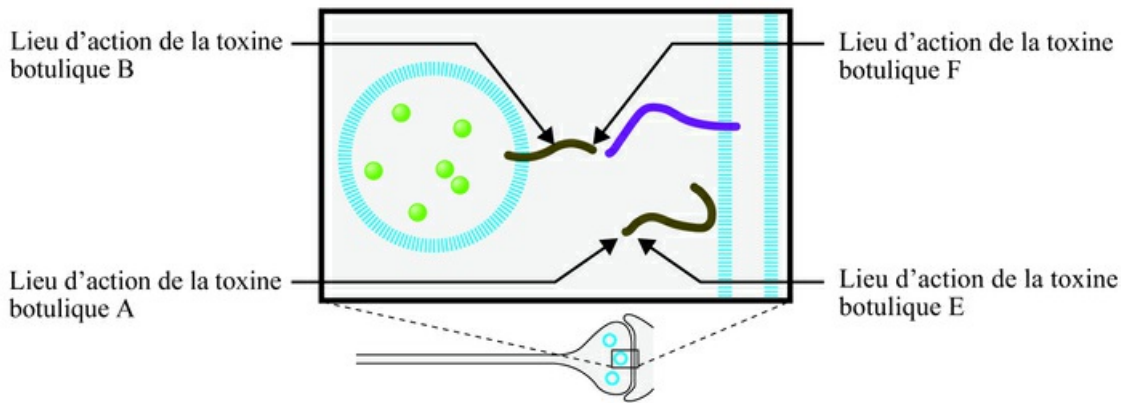
« L'exocytose est le processus de fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique de l'élément présynaptique, permettant la libération des molécules de neuromédiateurs dans la fente synaptique. Cette fusion fait intervenir 3 protéines : la synaptobrevine, la syntaxine et la protéine SNAP. Ces 3 protéines interagissent et s'accrochent les unes aux autres, ce qui permet la fusion de la vésicule avec la membrane plasmique présynaptique et la libération de neuromédiateurs dans la fente synaptique. »

Schéma de l'ancrage d'une vésicule d'exocytose



Parmi les 7 types de neurotoxines connues, seuls 4 types de neurotoxines sont la cause du botulisme chez l'homme : les neurotoxines A, B, E et F. Ces neurotoxines sont des enzymes (protéases) qui agissent sur le mécanisme de l'exocytose en coupant certaines protéines à différents niveaux.

Schéma des lieux et mode d'action des toxines botuliques



Source : d'après William Ganong, *Physiologie médicale*, De Boeck Université et [www.cdc.gov/](http://www.cdc.gov/).

## Document 4

*Les principales indications du Botox®*

« Le Botox® contient la toxine botulique de type A sous forme de molécule protéique purifiée.

### Indications fréquentes du Botox®

La contraction incessante des muscles du visage leur fait acquérir, avec le temps, une hypertonicité, qui combinée à la perte d'élasticité de la peau, entraîne la formation de rides d'expression. Elles sont principalement présentes sur le haut du visage : rides du front et rides de la patte d'oie. En supprimant cette hypertonicité musculaire, le Botox® efface les rides.

Le traitement consiste en une série d'injections réalisées à l'aide d'une aiguille fine dans les muscles responsables des rides d'expression. Chaque flacon de Botox® contient une faible quantité de toxine botulique. On injecte au niveau de chaque ride une dose de Botox® en ne dépassant pas 50 doses par séance pour l'ensemble du visage.

Il n'y a aucun risque de provoquer le botulisme car il faudrait au moins 1 000 fois cette dose, on est donc très loin du risque de la toxine poison qui peut être ingérée par exemple lors d'une intoxication alimentaire

Les effets apparaissent dès le 2<sup>e</sup> jour, se stabilisent en une quinzaine de jours et durent de 4 à 6 mois, selon les individus.

### Autres indications du Botox®

Aujourd'hui, le Botox® trouve de nombreuses indications en médecine comme par exemple le traitement du blépharospasme (battements incontrôlés des paupières) ou de la dystonie cervicale (contractions musculaires involontaires dans le cou). »

Source : d'après [www.futura-sciences.com](http://www.futura-sciences.com).

*Une nouvelle indication pour la toxine botulique de type A, autorisée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en septembre 2011*

« Les patients souffrant d'incontinence<sup>(1)</sup> urinaire d'origine neurologique, provoquant des contractions involontaires des muscles de la vessie, peuvent être traités par des injections ciblées de Botox®.

Ces injections ont permis une réduction de la fréquence des contractions involontaires de la vessie et donc une diminution de l'incontinence. »

Source : d'après [www.afsep.fr](http://www.afsep.fr).

## Procéder par étapes

### 1<sup>re</sup> étape : extraire des documents les informations en rapport avec le problème scientifique

Après avoir identifié les deux parties du problème posé, il s'agit de prendre connaissance des documents dans l'ordre fourni par l'énoncé et d'en extraire les éléments scientifiques permettant de résoudre ce problème.

Le document 1 présente le botulisme en précisant l'origine de la maladie, à savoir l'existence de neurotoxines botuliques synthétisées par des bactéries du genre *Clostridium* présentes dans des aliments mal conservés.

Le document 2 présente des photographies prises au microscope électronique d'une synapse neuromusculaire. Les deux photographies précisent la structure de la synapse neuromusculaire et son fonctionnement. On observe que la présence d'un message nerveux présynaptique déclenche l'exocytose des vésicules présynaptiques.

Le document 3 apporte des informations nouvelles sur les mécanismes moléculaires de l'exocytose en présentant les

protéines impliquées dans le ciblage des vésicules présynaptiques à la membrane plasmique du neurone. Puis, le document explique le mode d'action des toxines botuliques : ces toxines sont des enzymes coupant les protéines impliquées dans l'exocytose.

En absence de l'exocytose des vésicules présynaptiques, le message nerveux ne franchit pas la synapse, donc le muscle ne reçoit pas l'ordre de se contracter : il y a paralysie musculaire.

Enfin, le document 4 présente les principales indications du Botox® dans le domaine médical, en précisant que les très faibles doses utilisées ne présentent aucune toxicité.

## 2<sup>e</sup> étape : construire une réponse structurée mettant en relation les informations issues des documents et les connaissances

Il s'agit de construire une démarche structurée répondant aux problèmes posés. La démarche est facilitée ici car l'ordre de présentation des documents correspond à celui de leur exploitation. Les connaissances nécessaires sont à intégrer à la démarche. Le tableau suivant présente une démarche possible, construite au brouillon.

Parties du problème	Éléments issus des documents	Éléments issus des connaissances
<b>Introduction</b> : quel est le mode d'action des toxines botuliques et comment ces toxines peuvent-elle être utilisées en médecine ?		
<b>Quel est le mode d'action des toxines botuliques ?</b>	<b>Document 1.</b> Origine du botulisme. Action des toxines botuliques sur l'organisme.	
	<b>Document 2.</b> Structure et fonctionnement de la synapse neuromusculaire : exocytose des vésicules présynaptiques.	Les vésicules libèrent leurs neuromédiateurs, ici l'acétylcholine, dans la fente synaptique.
	<b>Document 3.</b> Mécanismes moléculaires de l'exocytose (synaptobrevine, protéine SNAP, syntaxine). Mode d'action des toxines botuliques : coupure de la synaptobrevine ou de la protéine SNAP, empêchant l'exocytose.	L'acétylcholine se fixe sur des récepteurs spécifiques situés sur la membrane de la cellule musculaire postsynaptique, déclenchant la formation de potentiels d'action musculaire, d'où la contraction de la cellule musculaire.
<b>Comment ces toxines botuliques sont-elles être utilisées en médecine ?</b>	<b>Document 4.</b> Indications du Botox. Absence de toxicité des doses utilisées en médecine.	
<b>Schéma-bilan : fonctionnement d'une synapse neuromusculaire et action du Botox</b>		
<b>Conclusion</b>		

## 3<sup>e</sup> étape : rédiger la réponse sur la copie

La réponse doit contenir une introduction présentant les problèmes posés par l'énoncé. Puis, il s'agit de traiter le sujet sous forme d'un texte structuré en différents paragraphes. Vous devez utiliser les informations issues des documents en précisant leur origine, par exemple en mettant les numéros des documents entre parenthèses et en intégrant des connaissances quand cela est nécessaire.

Votre réponse doit contenir un schéma montrant le fonctionnement de la synapse neuromusculaire. Pour réaliser ce schéma, vous pouvez vous aider de la première électrographie du document 2. Il faut également faire figurer le lieu d'action du Botox® sur cette synapse, au niveau de l'exocytose des vésicules présynaptiques. Ce schéma doit être

grand, clair, aéré, en couleurs, correctement légendé et accompagné d'un titre approprié.

Enfin, votre réponse terminera par une conclusion qui résumera votre réponse aux deux parties du problème : les toxines botuliques inhibent l'exocytose des vésicules présynaptiques empêchant ainsi la transmission du message nerveux au muscle, d'où sa paralysie et le Botox® contient des toxines botuliques en très faibles doses, à l'origine d'une paralysie localisée sans risque de toxicité.

(1) *Incontinence* : correspond à l'absence de contrôle volontaire de l'émission d'urine.