

TCHÉCOSLOVAQUIE

Document de travail

Définition et caractéristiques des toxines

Dans trois cas classiques (diphthérie, tétanos et botulisme), c'est assez tôt dans l'histoire de la bactériologie que l'on a découvert des exoproduits bactériens typiques, peu après l'identification des bactéries elles-mêmes (Corynebacterium diphtheriae 1884, Clostridium tetani 1890, Clostridium botulinum 1897). Si, dans la plupart des cas, il est encore difficile d'établir, parmi la multitude des propriétés bactériennes, qu'elle est celle qui détermine la capacité d'un microbe de provoquer une maladie, dans les trois cas précités il a été relativement facile d'établir le rôle joué par des "toxines" bactériennes; on a constaté que les bactéries produisent des exoproduits qui, lorsqu'on les applique à des animaux expérimentaux, imitent la maladie naturelle.

L'apparition du terme "toxine" est assez obscure. Elle a été utilisée peu après que les trois maladies infectieuses précitées eurent été identifiées comme étant des "intoxications" (c'est-à-dire que ce n'est pas la prolifération des bactéries dans les organes, mais la production d'exoproduits toxiques qui est à l'origine de la maladie).

Un poison peut être défini comme étant toute substance chimique qui, lorsqu'elle est introduite dans un hôte approprié - soit par voie parentérale (injection), soit par voie orale, par inhalation ou par tout autre moyen, provoque des dommages manifestes à des tissus ou interrompt des fonctions physiologiques normales et, si la dose administrée est insuffisante, la mort de l'individu.

La distinction entre les poisons et les toxines a été faite depuis assez longtemps déjà par les chercheurs, bien qu'aucune règle bien déterminée n'ait été établie, ni à l'époque, ni à l'heure actuelle d'ailleurs. On est parvenu à un accord tacite, à savoir que les toxines sont des poisons antigéniques d'origine microbienne (le terme "antigénique" signifie qu'elles sont susceptibles de provoquer une réaction d'anticorps dans l'hôte; pour parvenir à ce résultat, leurs molécules doivent avoir un poids moléculaire assez élevé et une structure complexe : dans la plupart des cas, il s'agit de protéines).

Cette définition ne couvre cependant pas l'ensemble du problème. Une maladie infectieuse est le résultat de rapports complexes entre l'hôte et le micro-organisme. Les micro-organismes déploient une activité métabolique et produisent de nombreuses substances solubles que l'on peut trouver dans les tissus de l'hôte infecté, ainsi que dans les milieux de culture des laboratoires. On a constaté que la majorité de ces substances avaient une "activité toxique", qui se traduit par des dommages causés aux cellules ou aux tissus dans tel ou tel système artificiel de laboratoire (animaux expérimentaux, cellules ou tissus isolés de ceux-ci, etc.); leur rôle concret dans la provocation de la maladie chez l'homme demeure toutefois incertain. Ceci est particulièrement vrai pour certaines espèces bactériennes qui, avant la conclusion de la Convention sur les armes biologiques, représentaient les candidats

les plus importants aux fonctions d'agents de guerre biologique (tels que les agents du charbon ou de la peste). Il s'ensuit qu'il est très difficile (et, dans une large mesure, impossible à l'heure actuelle) d'établir une distinction nette entre une infection et une intoxication.

Une abondance croissante d'éléments de preuve indique aussi que seul un petit nombre de toxines sont des "toxines simples" comme c'est le cas, par exemple, pour les toxines tétanique ou botulique, qui sont l'une et l'autre des protéines homogènes, synthétisées par des cellules bactériennes sous la forme de molécules pleinement actives. Le plus souvent, les toxines sont en réalité des mélanges de substances de natures chimiques différentes, ayant des fonctions différentes. L'"activité toxique" finale est ainsi souvent la résultante de différentes modifications discrètes métaboliques et autres, et aucune substance bien déterminée ne peut être identifiée comme étant celle qui est la principale responsable de la "toxicité".

Il faut comprendre également que les toxines ne sont pas produites par un micro-organisme dans le seul but d'être toxiques. Elles représentent pour le microbe des instruments nécessaires principalement pour pouvoir s'adapter activement au micromilieu, pour créer des conditions propices pour le métabolisme, la croissance et la prolifération des cellules microbiennes. Elles se sont constituées durant le long processus évolutif de l'adaptation des micro-organismes à leurs hôtes. Il s'ensuit que le "mécanisme toxique" pourrait être assez complexe et subtil.

On peut prendre comme exemple une maladie infectieuse létale comme le choléra. Le choléra est une intoxication typique localisée dans l'intestin grêle. La toxine (entérotoxine du choléra) est capable de causer des dommages à certains tissus isolés d'animaux expérimentaux, ce qui avait conduit à penser que telle ou telle sorte de lésion de la membrane muqueuse de l'intestin grêle était à l'origine de la maladie chez l'homme. Ces dernières années, le "processus d'intoxication" a été analysé de façon plus détaillée. Il est apparu que, chez l'homme, il n'existe aucune lésion aux cellules de la membrane muqueuse. Mais la toxine a appris à connaître le mécanisme régulateur de la sécrétion du fluide dans l'intestin grêle (une chose que la science elle-même n'est pas encore parvenue à comprendre entièrement); elle est capable de reconnaître les récepteurs appropriés dans la membrane cellulaire, de réagir avec eux et de leur envoyer de faux signaux pour sécréter le fluide. C'est tout ce dont a besoin la bactérie du choléra, pour laquelle le fluide alcalin envoyé dans l'intestin en quantités de 20 à 30 litres est le milieu de vie le plus propice.

Pour déceler ces activités toxiques très spécifiques, il faut disposer de méthodes d'essai tout aussi spécifiques pour évaluer objectivement leurs effets sur l'homme. Ces méthodes ne sont pas fondées sur les techniques toxicologiques courantes; ce qu'il faut étudier, ce sont des mécanismes régulateurs et des interactions cellulaires discrets. Aux fins des recherches comme pour les travaux de routine, ces études sont effectuées par des laboratoires de microbiologie et non de toxicologie.

Un autre fait important est que, malgré les efforts considérables qui ont été consacrés à ces problèmes, la structure chimique de la majorité des substances toxiques n'a pas encore été déchiffrée. Dans les toxines protéiniques on a bien identifié quelques composés amino-acides typiques (par exemple, dans les toxines botulique et tétanique), mais les groupes moléculaires qui conditionnent les activités biologiques spécifiques ne sont pas connus.

En plus de tous ces facteurs découlant d'une meilleure connaissance des micro-organismes et des maladies infectieuses, il convient de souligner que la portée actuelle du terme "toxine" s'est aussi substantiellement élargie. Elle s'étend en fait à une large variété de produits métaboliques de nombreuses espèces de micro-organismes ainsi que d'organismes vivants de niveau plus élevé (plantes, champignons, serpents, etc.), qui exercent une grande diversité d'activités biologiques dommageables.

Nombre de ces produits ne sont pas de nature protéinique; leur molécule a une structure plus simple et il existe une liste de plus en plus longue de toxines dont les formules chimiques ont déjà été établies (par exemple la saxitoxine, la tarichatoxine, la tétrodotoxine, la bufotoxine, le curare, la strychnine, la muscarine, etc.). Des substances d'une structure chimique aussi simple ne sont pas capables de stimuler une production d'anticorps. En ce qui concerne leur structure chimique (et partant, aussi, leur antigénicité), ces substances toxiquées diffèrent manifestement des toxines bactériennes. Il est clair également qu'ayant des molécules plus simples et mieux connues, elles peuvent faire l'objet, le cas échéant, d'une fabrication par des méthodes modernes de synthèse chimique.

Pour toutes ces raisons, on ne dispose pas pour les toxines d'une définition en tant que catégorie de substances chimiques fondée sur la structure chimique de celles-ci (et en l'état actuel des connaissances scientifiques, c'est chose impossible); on ne peut donc pas inclure les toxines dans telle ou telle catégorie de produits chimiques. La seule caractéristique fondamentalement importante qui est commune à toutes les toxines est leur origine organique, associée à une activité biologique bien marquée.

### Conclusion

Les toxines, quelle que soit leur origine ou leur méthode de production, sont visées par la Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction. La conséquence de tout autre arrangement peut être prédite avec certitude : il saperait l'autorité de la Convention sur les armes biologiques et créerait, pour un traité sur les armes chimiques, une vaste "zone grise" de situations mal définies, qui serait la cause de nombreux malentendus, d'interprétations erronées et de points d'interrogation sans fin.

