

RECOMMANDATIONS BICHAT* SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT UN BOTULISME LIÉ OU NON À UN ACTE DE BIOTERRORISME

P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras

Task-force sur les menaces biologiques et chimiques, DG Santé publique, Commission européenne, Luxembourg

Correspondance: P. Bossi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
Courriel: philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr

Le botulisme est une maladie neuroparalysante rare mais grave, due à la toxine botulique produite par *Clostridium botulinum*. Cette toxine est la plus puissante connue: elle est 100 000 fois plus toxique que le gaz sarin. Son ingestion ou son inhalation engendre la maladie chez l'homme. On observe quatre formes cliniques distinctes: alimentaire, des plaies, du nourrisson et intestinal. La cinquième, le botulisme d'inhalation, est provoquée par la toxine botulique aérosolisée, qui pourrait être utilisée comme arme biologique. Une dissémination volontaire peut également entraîner une contamination des aliments ou de l'eau par la toxine ou la bactérie *C. botulinum*. Aérosolisée, la DL50 (dose entraînant la mort de 50% des personnes exposées) est de 0,003 microgramme par kg ($\mu\text{g}/\text{kg}$) de poids corporel.

Les patients présentant des signes de détresse respiratoire doivent être admis en réanimation afin d'être placés sous ventilation artificielle de longue durée. Le vaccin antitoxines équin trivalent (types A, B, E) doit être administré dès que possible après le diagnostic clinique. Un vaccin antitoxines humain heptavalent (types A-G) est disponible dans certains pays.

Introduction

Le botulisme est une maladie neuroparalysante rare mais grave, due à la toxine botulique produite par *Clostridium botulinum* en milieu anaérobie [1,2]. Cette bactérie sporulée contamine fréquemment les sols. La toxine botulique est souvent utilisée dans un but cosmétique, en remplacement de la chirurgie esthétique, afin de réduire les rides du visage et du cou.

Néanmoins, elle est la plus puissante toxine connue. Son ingestion ou son inhalation engendre la maladie chez l'homme.

On observe quatre formes cliniques distinctes du botulisme: alimentaire, des plaies, du nourrisson et intestinal. La cinquième, le botulisme d'inhalation, est provoquée par la toxine botulique aérosolisée [3-8].

Botulisme et bioterrorisme

Sous forme aérosolisée, la toxine botulique pourrait être utilisée comme arme biologique [3-8]. Une dissémination volontaire peut également entraîner une contamination des aliments ou de l'eau par la toxine ou la bactérie *C. botulinum*. La toxine botulique est extrêmement létale et facile à produire. Au début des années 90, la secte japonaise Aum Shinrikyo a tenté par trois fois, sans succès, de répandre de la toxine botulique par aérosols sur Tokyo, avant d'utiliser

finalement du gaz sarin dans le métro de cette ville [3]. Il est probable que plusieurs pays aient mis au point et détiennent des armes contenant de la toxine botulique [3]. En 1991, on a rapporté que l'Iraq possédait des missiles chargés de cette toxine [3]. Selon les estimations, la dissémination ponctuelle de toxine botulique par aérosol pourrait invalider ou tuer 10% de la population sur une distance de 500 miles (plus de 800 km) sous le vent [3].

Caractéristiques microbiologiques

C. botulinum est un gros bacille anaérobie strict, Gram-positif, formant une spore subterminale. Les spores sont présents dans les sols et sédiments marins partout dans le monde. Quatre groupes de *C. botulinum* ont été identifiés. Les organismes du groupe I, protéolytiques en culture, produisent les toxines des types A, B ou F; ceux du groupe II, non protéolytiques, produisent les toxines des types B, E ou F; ceux du groupe III produisent les toxines des types C ou D et ceux du groupe IV les toxines du type G. Ces toxines sont des protéines d'un poids moléculaire d'environ 150 000 D et produisent des effets analogues, qu'elles soient inhalées ou ingérées. En cas d'ingestion, les toxines sont absorbées au niveau du duodénum et du jéjunum et entrent dans le sang, par lequel elles gagnent les synapses cholinergiques périphériques. La toxine botulique ne pénètre pas dans une peau intacte [3]. Elle agit en se fixant sur les terminaisons nerveuses des neurones présynaptiques, à la jonction neuromusculaire et dans le système nerveux autonome cholinergique. Cette action bloque la libération d'acétylcholine et interrompt la neurotransmission [9].

Le botulisme humain est presque toujours provoqué par les toxines des types A, B, E et, dans de rares cas, F. Les types C et D sont responsables de pathologies chez les oiseaux et les mammifères. Le type G n'est associé à aucune maladie chez l'homme ou l'animal. On estime qu'à poids égal, ces toxines sont les composés les plus toxiques connus; ainsi, pour le type A, la dose toxique estimée est à peine de 0,001 µg/kg de poids corporel en cas d'administration par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intrapéritonéale [10]. Par inhalation, la DL50 (dose entraînant la mort de 50% des personnes exposées) est de 0,003 µg/kg de poids corporel [10]. Cette toxine est 100 000 fois plus puissante que le gaz sarin [7].

Présentation clinique

La période d'incubation est courte et dépend du type et de la dose de la toxine: elle va de 12 à 72 heures (extrêmes: 2 heures-10 jours) [11]. À la suite d'une inhalation par aérosolisation, l'apparition des premiers signes cliniques peut intervenir plus rapidement, éventuellement dans l'heure qui suit l'inhalation (TABLEAU I). Aucune transmission interhumaine n'a jamais été décrite.

Quel que soit le mode de contamination, la maladie se caractérise par une paralysie aiguë, afebrile, symétrique, descendante, flasque, qui débute à la tête [7]. Les paralysies multiples des nerfs crâniens entraînent une diplopie, un ptosis, un trouble de la vision, une dilatation et une lenteur d'accommodation des pupilles, une photophobie, une paralysie faciale, une dysphonie, une dysphagie et une dysarthrie. Il se produit ensuite une paralysie symétrique et descendante des muscles du squelette, accompagnée d'une hypotonie, d'une faiblesse dans la nuque et les bras, après quoi les muscles respiratoires, puis les muscles distaux sont atteints [7]. Il n'y a pas de troubles de la sensibilité ni de la conscience. Il est possible de noter également une hypotension orthostatique, une sécheresse buccale, ainsi que des signes de dysautonomie cardiaque, digestive et urinaire. Le réflexe pharyngé peut être conservé. Les réflexes ostéotendineux peuvent être

normaux ou abolis. Les pupilles sont dilatées et fixes. L'atteinte respiratoire peut nécessiter une ventilation mécanique. Si la progression initiale est très rapide, il est possible de ne pas observer d'autres signes cliniques avant l'apparition d'une paralysie respiratoire aiguë. Des nausées, des vomissements et une diarrhée suivie de constipation sont observés dans la forme alimentaire. Les principaux diagnostics différentiels sont le syndrome de Guillain-Barré, le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, la myasthénie grave, les paralysies imputables aux morsures de tiques, comme la maladie de Lyme, ou un surdosage en magnésium. Les résultats des examens biologiques en laboratoire, dont l'analyse du liquide céphalorachidien, ne présentent aucune particularité [3].

Le **botulisme d'origine alimentaire ou hydrique** est provoqué par l'ingestion d'aliments contenant des toxines préformées. Un adulte en bonne santé peut ingérer une faible quantité de spores sans subir d'effets néfastes. Le botulisme alimentaire est souvent causé par des conserves ménagères d'aliments à faible teneur en acide, comme les asperges, les haricots verts, les betteraves ou le maïs. Il existe également d'autres sources plus inhabituelles: ail haché dans de l'huile, piments, tomates, pommes de terre cuites au four dans du papier aluminium et conservées de manière impropre, ou encore conserves ménagères de poisson ou poisson fermenté.

Le **botulisme des plaies** survient après la contamination de plaies ouvertes [3,11]. *C. botulinum* se multiplie et produit ses toxines dans la plaie infectée. Le botulisme a également été observé chez des patients s'injectant ou sniffant des drogues contaminées par des spores. La fièvre est alors liée à l'infection de la plaie plutôt qu'au botulisme. L'infection par *C. botulinum* peut entraîner la formation d'abcès. La prévention de cette forme de botulisme est possible par un traitement rapide des plaies infectées.

Le **botulisme du nourrisson** est observé généralement chez les nourrissons de moins de 6 mois et résulte probablement de la production endogène de toxines provenant de la germination de spores de *C. botulinum* dans le tube digestif après ingestion d'aliments contaminés [11]. Le miel, qui peut contenir des spores de *C. botulinum*, est une source d'infection des enfants de moins de 12 mois.

Le **botulisme intestinal** correspond à une colonisation intestinale par *C. botulinum*, qui y produit sa toxine in vivo [11].

Le **botulisme d'inhalation** n'apparaît pas naturellement, mais peut être la conséquence d'une dissémination accidentelle ou délibérée de toxines par aérosol. Les données concernant ce mode de transmission chez l'homme sont rares [3, 10, 12]. Un incident entraînant l'exposition accidentelle de trois personnes à la toxine botulique s'est produit dans un laboratoire en Allemagne [12]. La symptomatologie clinique est identique à celle des autres formes.

Diagnostic

En l'absence de présomption clinique forte, le diagnostic clinique peut être problématique. Il arrive couramment que les premiers cas soient mal diagnostiqués. Des définitions de cas suspects ou confirmés et de cas de dissémination volontaire sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Le diagnostic en laboratoire repose sur l'isolement et l'identification de la neurotoxine à partir de sérum ou d'autres échantillons (selles, liquide gastrique, vomissements, aliments suspects) [3]. Il semblerait que les toxines transmises par aérosol ne puissent habituellement être détectées dans le sérum ou les selles [7]. En revanche, la toxine aérosolisée peut être mise en évidence par

ELISA, au niveau de la muqueuse nasale ou du liquide de lavage broncho-alvéolaire, dans les 24 heures suivant l'inhalation. Le test de diagnostic standard en laboratoire reste le dosage biologique (test de létalité) sur souris (injection de sérum recueilli avant administration de l'antitoxine). L'isolement de *C. botulinum* est également possible par culture (anaérobie) de pus provenant de plaies, de tissus de biopsie (débridement chirurgical) et de prélèvements fécaux et gastriques.

Traitement

En l'absence d'assistance médicale, le décès est souvent provoqué par une détresse respiratoire. Tout patient présentant des signes de détresse respiratoire doit être admis en réanimation afin d'être placé sous ventilation artificielle de longue durée (de 60 jours à 7 mois) [11]. Le vaccin antitoxines équin trivalent (types A, B, E) doit être administré dès que possible après le diagnostic clinique par voie intraveineuse en perfusion lente [3, 5, 6, 13]. Un vaccin antitoxines humain heptavalent (types A-G) est disponible dans certains pays. Des agents antibactériens anaérobies peuvent être utilisés pour traiter l'infection des plaies ou les abcès, mais ils n'ont aucun effet sur la toxine botulique. Une antibiothérapie n'est pas indiquée en cas de colonisation digestive, la lyse de *C. botulinum* dans la lumière intestinale étant susceptible d'accroître le volume des toxines absorbables.

Les patients ayant survécu à un botulisme peuvent être ensuite asthéniques et dyspnéiques pendant de nombreuses années et une thérapie de longue durée peut être nécessaire pour faciliter le rétablissement. Les fonctions musculaires se rétablissent en 3 à 6 mois à mesure que la jonction neuromusculaire se régénère.

Aux États-Unis, un vaccin toxoïde antibotulique pentavalent (A-E) est administré à titre expérimental à des personnels de laboratoire très exposés et à des personnels militaires. Plusieurs milliers d'agents de laboratoire sont immunisés depuis plusieurs décennies dans de nombreux pays. L'immunité n'est obtenue que lentement et de nombreux rappels sont nécessaires [15]. De nouveaux candidats vaccins expérimentaux sont actuellement mis au point aux États-Unis et en Europe [14, 16, 17].

En conclusion, on peut estimer que le botulisme représente une menace très sérieuse en tant qu'arme biologique potentielle. La production de la toxine a été rapportée dans plusieurs pays, mais son utilisation n'a jamais été prouvée.

Références

1. Shapiro R, Hataway C, Swerdlow D. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998; 129: 221-8
2. Lecour H, Ramos H, Almeida B, Barbosa R. Foodborne botulism. A review of 13 outbreaks. *Arch Intern Med* 1998; 148: 578-80
3. Arnon S, Schechter R, Inglesby T et al. Botulinum toxin as a biological weapon. *JAMA* 2001; 285: 1059-70
4. Guide pour l'investigation épidémiologique du botulisme. INVS
5. <http://afssaps.sante.fr/>
6. http://www.phls.org.uk/facts/deliberate_releases.htm
7. Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411
8. Biological threats: a health response for Ireland.
9. Humeau Y, Doussau F, Grant N, Poulain B. How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release *Biochimie* 2000; 82: 427-46
10. Middlebrook J, Franz D. Botulinum toxins. In Zajtcuk R, ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute 1997: 643-54

11. Centers for Diseases Control and Prevention. Botulism in the United States, 1899-1996. Handbook for epidemiologiste, clinicians, and laboratory workers, Atlanta, GA. Centers for Diseases Control and Prevention, 1998
12. Holzer V. Botulism from inhalation (In German). Med Klin 1962; 57: 1735-8
13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Juillet 2002; www.emea.eu.int
14. Byrne M, Smith L. Development of vaccines for prevention of botulism. Biochimie 2000; 82: 955-66
15. Siegel L. Human immune response to botulinum pentavalent (ABCDE) toxoid determined by a neutralization test and by an enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1998; 26: 2351-6
16. Foynes S, Holley J, Garmory H, Titball R, Fairweather N. Vaccination against type F botulinum toxin using attenuated Salmonella enterica var Typhimurium strains expressing the BoNT/F H(C) fragment. Vaccine 2003; 21: 1052-9
17. Park J, Simpson L. Inhalational poisoning by botulinum toxin and inhalation vaccination with its heavy-chain component. Infect Immun 2003; 71: 1147-54
18. Décision de la Commission du 19 mars 2002. Définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil. Journal officiel des Communautés européennes. JO L 86 du 3.4.2002, p. 44
19. Décision de la Commission du 17 juillet 2003 modifiant la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil et la décision 2000/96/CE en ce qui concerne les maladies transmissibles énumérées dans ces décisions et modifiant la décision 2002/253/CE en ce qui concerne les définitions de cas pour les maladies transmissibles. Journal officiel de l'Union européenne. JO L 184 du 23.7.2003, p. 35-39

* **BICHAT**, task-force sur les menaces biologiques et chimiques de la Commission européenne, a élaboré ces recommandations, qui peuvent servir de base aux consignes établies par les autorités nationales et peuvent également être utilisées directement par les cliniciens, les médecins généralistes et les spécialistes lorsqu'ils ont affaire à des patients susceptibles d'avoir été infectés par une dissémination volontaire d'agents biologiques. Réf.: Bossi P, Van Loock F, Tegnell A, Gouvras G. Les recommandations BICHAT sur la prise en charge clinique lors d'un acte de bioterrorisme. Euro Surveillance 2004; 9(12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/index-01.asp?langue=01&an=2004>

Remarque d'ordre rédactionnel: *les recommandations cliniques présentées ici ont été revues par la task-force et par deux experts désignés par chaque État membre de l'Union européenne. Cet examen s'est achevé fin février 2003. Les recommandations révisées ont été soumises au comité de sécurité sanitaire, qui les a approuvées en avril 2003 et a accepté leur publication dans une revue de grande diffusion afin de toucher le plus vaste public possible. Le contenu de ces recommandations a encore été amélioré à l'occasion du processus éditorial d'Eurosurveillance.*

TABLEAU 1 Présentation clinique et diagnostic du botulisme - synthèse

Présentation clinique

- o Période d'incubation: 12-72 heures (après contamination par aérosol: <1 heure)
- o La maladie se caractérise par une paralysie aiguë, afebrile, symétrique, descendante, flasque, qui débute à la tête, avec diplopie, ptosis, trouble de la vision, dilatation et lenteur d'accommodation des pupilles, photophobie, paralysie faciale, dysphonie, dysphagie et dysarthrie
- o Paralysie symétrique et descendante des muscles du squelette avec hypotonie, faiblesse dans la nuque et les bras, puis atteinte des muscles respiratoires et, ensuite, des muscles distaux
- o Aucun trouble de la sensibilité ni de la conscience
- o Autres signes comme hypotension orthostatique, sécheresse buccale, ainsi que dysautonomie cardiaque, digestive et urinaire

Diagnostic

- o Test de diagnostic standard en laboratoire: dosage biologique (test de létalité) sur souris
- o Isolement et identification de la neurotoxine à partir de sérum ou d'autres échantillons (selles, liquide gastrique, vomissements et aliments suspects)
- o Toxines transmises par aérosol habituellement non détectables dans le sérum ou les selles: peuvent être mises en évidence par ELISA, au niveau de la muqueuse nasale ou du liquide de lavage broncho-alvéolaire, dans les 24 heures suivant l'inhalation
- o Isolement de *C. botulinum* également possible par culture (anaérobie) de pus provenant de plaies, de tissus de biopsie et de prélèvements fécaux et gastriques

Traitement

- o En cas de détresse respiratoire: ventilation artificielle de longue durée (60 jours à 7 mois)
- o Administration du vaccin antitoxines équin trivalent (A, B, E) dès que possible après le diagnostic clinique
- o Vaccin antitoxines humain heptavalent (A-G) disponible dans certains pays
- o Agents antibactériens anaérobies: non indiqués en cas de colonisation digestive

TABLEAU 2 Définitions de cas suspectés ou confirmés

Cas suspecté

- Tout patient précédemment en bonne santé soudainement atteint d'une paralysie afebrile, symétrique, descendante, flasque, avec paralysies bulbaires proéminentes (diplopie, dysarthrie, dysphonie, dysphagie) et sans trouble de la conscience

Cas confirmé

- Cas présentant des signes cliniques qui répondent aux critères de présomption du botulisme et à au moins un des critères de laboratoire

Critère pour le diagnostic en laboratoire

- Détection de la toxine botulique à partir de sérum ou d'autres échantillons pathologiques (selles, vomissements, liquide gastrique) ou identification de *C. botulinum* à partir des selles

Source: [18,19]

TABLEAU 3

Dissémination volontaire

- Concentration de plus de 2 cas de paralysie aiguë et flasque avec paralysies bulbaires proéminentes, en particulier lorsqu'il existe des facteurs géographiques communs aux différents cas mais pas d'exposition alimentaire commune ni de consommation de drogue par voie intraveineuse
- Foyers simultanés multiples sans source commune évidente
- Cas de botulisme associé à une toxine d'un type inhabituel (type C, D, F ou G, ou toxine E ne provenant pas d'un aliment d'origine aquatique)