

LE BOTULISME HUMAIN EN FRANCE (DONNEES BIOLOGIQUES) 2003-2005

Le botulisme humain est une maladie rare, mais souvent très grave qui retient toute l'attention des opérateurs de surveillance de santé publique. C'est une maladie nerveuse due à de puissantes toxines, les neurotoxines botuliques, qui sont produites pas des bactéries de l'environnement sporulées et anaérobies, *Clostridium botulinum*.

Les symptômes se déclarent après une incubation de quelques heures à 7 jours, et débutent par une atteinte oculaire (diplopie, paralysie de l'accommodation, mydriase). Puis, des manifestations se déclarent au niveau de la bouche, sécheresse buccale, dysphagie, et la paralysie s'étend aux muscles squelettiques, asthénie, faiblesse musculaire des membres, insuffisance respiratoire La mort survient par insuffisance respiratoire. Il faut noter que les paralysies sont bilatérales et symétriques, sans atteinte de la sensibilité.

La forme la plus classique de botulisme est l'intoxication botulique due à l'ingestion de neurotoxine botulique préformée dans un aliment contaminé. Il s'agit toujours de produits alimentaires conservés et jamais de produits frais. Le botulisme infantile résulte d'une toxi-infection à *C. botulinum*. Du fait d'un développement incomplet de la flore digestive ou d'une flore non complètement fonctionnelle chez les nouveau-nés et adolescents, *C. botulinum* peut se multiplier dans leur intestin grêle et produire *in situ* de la toxine botulique. Cette forme de toxi-infection est aussi rencontrée chez certains adultes et enfant âgés, notamment chez ceux ayant subi une chirurgie digestive ou souffrant d'un déséquilibre de flore digestive. Une troisième forme de botulisme concerne le botulisme par blessure comme dans le cas du tétanos. Cette forme de botulisme sévit actuellement chez une population à risque constituée de personnes s'injectant des drogues.

Foyers et cas de botulisme humain (2003-2005)

Les foyers de botulisme identifiés par le CNR étaient de 22 (41 cas) en 2003, 13 (19 cas) en 2004, et de 16 (23 cas) en 2005 (Tableau 1). L'incidence annuelle de botulisme observée au cours de ces trois dernières années est comparable à celle relevée au cours des 25 précédentes années (période 1978-2002, 12 foyers et 20 cas annuels en moyenne) (Carlier *et al.*, 2001; Haeghebaert *et al.*, 2002; Haeghebaert *et al.*, 2003) (Popoff and Carlier, 2001) (Espié 2005, <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/botulisme.pdf>).

Les foyers de botulisme sont largement dispersés sur le territoire et cette distribution est variable d'une année sur l'autre. Dans la période 2003-2005, le botulisme a été identifié dans 36 départements, les foyers les plus nombreux (3 ou plus) ayant été enregistrés en Saône

et Loire, Loire Atlantique, Bouches du Rhône, Loire et Gironde. Au cours des années précédentes, la plus forte incidence de botulisme était retrouvée dans les départements du centre et de l'ouest de la France, tels que Allier, Indre, Loire, Saône-et-Loire, Haute Marne, Vienne, Morbihan et Sarthe (Haeghebaert *et al.*, 2002; Haeghebaert *et al.*, 2003).

Tableau 1. Cas, foyers et type de botulisme humain en France (2003-2005).

	2003					2004					2005				
	Total	A	B	E	Ind*	Total	A	B	E	Ind	Total	A	B	E	Ind
Cas	41	0	25	3	13	19	0	18	0	1	23	1	14	1	7
Foyers	22	0	16	3	3	13	0	13	0	0	16	1	14	0	1

* Ind, indéterminé.

Types de botulisme

Comme dans les années précédentes, le type de botulisme majoritaire en France est le type B (68% de la totalité des cas et 93% des cas typables) (Tableau 1).

Trois cas de type E ont été identifiés en 2003 et un en 2005. Toutefois, le cas de type E en 2005 faisait partie d'un foyer de deux patients qui avaient consommé en commun un jambon. Un botulisme de type B a été identifié chez la deuxième personne ainsi que dans le jambon. Malgré un typage E sans ambiguïté chez le premier patient, ce résultat semble erroné. Des réactions croisées entre les types E et B avaient déjà été observées auparavant.

Chez 5 malades, le type précis de toxine botulique n'a pas pu être déterminé. Ceci était dû soit à un volume de sérum insuffisant pour un typage complet, soit à un titre faible en toxine dans l'échantillon de sérum. En effet, dans certains cas la concentration en toxine était inférieure à une dose létale souris par ml. Les signes cliniques observés chez les souris inoculées avec 1 ml de sérum présentaient des signes de paralysie et d'insuffisance respiratoire caractéristiques de botulisme, mais qui étaient transitoires. Ces résultats confortaient le diagnostic présomptif de botulisme établi chez le malade d'après les données cliniques et les circonstances épidémiologiques. Mais les tests de typage par séroneutralisation étaient difficilement interprétables, du fait de la faible toxicité de l'échantillon.

Caractéristiques des cas et des foyers

Quatre vingt sept malades ont été recensés de 2003 à 2005. Le sexe-ratio H/F était de 1.2 et l'âge médian des malades était de 42 ans (min-max: 5 semaines- 83 ans).

Les principaux symptômes rapportés étaient des troubles de l'accommodation (66 %), une sécheresse de la bouche (48 %), et des troubles de la déglutition (37 %). Cinquante quatre (62 %) des malades ont été hospitalisés, dont 5 ont eu recours à une assistance respiratoire. Aucun décès n'a été rapporté.

Dans la majorité des cas, le botulisme était d'origine alimentaire.

Deux cas de botulisme infantile ont été confirmés successivement en 2004 et 2005 dans le département de la Loire et dans le même hôpital. Dans le premier cas, Il s'agissait d'un nourrisson de 5 semaines de sexe féminin admis en service de réanimation pédiatrique et présentant une mydriase bilatérale et une paralysie généralisée. L'enfant a été mis sous ventilation assistée. Le deuxième cas était une fillette de 6 mois hospitalisée pour coma hypotonique progressif. Dans les deux cas, un botulisme de type B a été identifié.

L'analyse de sérum et des selles du premier cas a révélé la présence de toxine botulique B. Par contre la recherche de *C. botulinum* par culture d'enrichissement des selles et PCR est restée négative. Cependant, une souche de *C. botulinum* a été isolée. Cette souche est atypique, elle est protéolytique et présente un profil de toxine AB.

Dans le second cas, la recherche de toxine dans le sérum prélevé au début de l'hospitalisation était négative. Mais la toxine botulique B a été mise en évidence dans les selles, et *C. botulinum* B a été détecté après culture d'enrichissement et PCR. La souche isolée des selles était un *C. botulinum* protéolytique de type B. Un échantillon de sérum prélevé deux semaines après l'apparition des symptômes a révélé la présence de toxine botulique B. Ceci est en accord avec les données de la littérature sur le botulisme infantile indiquant que dans cette forme de botulisme l'agent et sa toxine sont retrouvés dans les selles, mais pas la toxine dans le sérum ou seulement tardivement. Il faut noter qu'il s'agit des deux premiers cas de botulisme infantile rapportés en France avec confirmation du diagnostic par des tests biologiques.

L'origine de ces cas de botulisme infantile n'a pas pu être précisée. Treize échantillons d'aliments (miel, lait d'amande, sirop d'agave, et boisson aux amandes) qui avaient été partiellement consommés par la fillette de 6 mois en 2005 avant l'apparition des signes cliniques sont restés négatifs pour la recherche de *C. botulinum*.

Aliments identifiés ou suspectés

L'aliment contaminé a été identifié dans 17 foyers (25 % des foyers) parmi les 51 foyers de botulisme déclarés dans la période 2003-2005 (Tableau 2). Il faut noter que dans la période 2003-2005, tous les aliments identifiés comme source de botulisme étaient des produits de charcuterie.

Tableau 2. Aliments suspectés à l'origine de botulisme humain et recherche de toxine et/ou de *C. botulinum*.

Aliment		2003	2004	2005
Aliments avec recherche positive de toxine botulique et/ou <i>C. botulinum</i>	jambon	7 (B)	2 (B)	5 (B)
	pâté familial préparation familiale d'épaule de porc saucisson industriel	1 (B) 1 (B)		1 (B)
Aliments avec recherche négative de botulisme	jambon	1	1	
	saucisson	1		1
	terriner de porc	1		1
	pâté de foie (familial)		1	2
	conservé choucroute			1
	gâteau de châtaigne			1
	sardines	1		
miel, lait d'amande, sirop			13	
Aliments suspectés mais non analysés	jambon			1
	conservé charcuterie		1	
	conservé familiale	3	2	1
	conservé industrielle		3	1
	conservé champignon			1

Le jambon de préparation familiale ou artisanale a représenté la source la plus souvent identifiée de botulisme (10 cas sur 14). L'origine des jambons n'a pas toujours été précisée, l'un provenait d'un achat chez un agriculteur et deux autres de commerces artisanaux. Dans deux autres cas, l'aliment était un pâté ou une épaule de porc de préparation familiale. Un saucisson de fabrication industrielle était à l'origine de trois foyers en 2003.

En août-septembre 2003, 7 cas confirmés de botulisme de type B (un cas isolé et deux foyers familiaux de 3 personnes) ont été identifiés dans trois départements (Bouches-du-Rhône, Gard et Loire-Atlantique) (Espié *et al.*, 2003). Tous les malades ont présenté une

forme modérée de botulisme. Ces patients avaient en commun la consommation de saucisson "Halal " à base de viandes de boeuf et de volaille fabriqué dans une entreprise des Bouches-du-Rhône. De la toxine botulique de type B a été mise en évidence dans un saucisson consommé par un des malades (Tableau 3).

Tableau 3. Titrage de toxine botulique B dans des aliments responsables de botulisme humain. DLS, Doses Létales Souris.

Aliment	Toxicité en DLS/g
jambon (2003)	200
saucisson viande de boeuf (industriel) (2003)	20 000
jambon familial (2004)	3 000
pâté familial (2005)	500
jambon familial (2005)	400
jambon (2005)	200
jambon (2005)	300
jambon (2005)	8 000

Le titrage de toxine botulique a été effectué dans 8 échantillons d'aliments contaminés (Tableau 3). Les titres s'étalent de 200 à 20 000 Doses Létales Souris par g, La concentration la plus élevée en toxine botulique B a été retrouvée dans un échantillon de saucisson de fabrication industrielle "Halal". Les titres dans les jambons sont variables (200 à 8000 Doses Létales Souris par g.). Cette variation peut être due à l'échantillonnage. En effet, La zone de prédilection de croissance de *C. botulinum* est au centre du jambon près de l'os, ensuite la toxine diffuse vers la périphérie. Selon la localisation du prélèvement d'échantillon dans le jambon, il est possible d'avoir des titres variables. Il faut noter que même les aliments contenant des taux bas en toxine sont susceptibles d'occasionner des troubles chez l'homme.

Si l'échantillon de saucisson de fabrication industrielle "Halal" contenait une concentration élevée en toxine botulique B, un faible nombre seulement de saucisson était contaminé. En effet, sur 32 saucissons analysés, un seul a été reconnu contenir de la toxine botulique. Ceci est en accord avec des observations par d'autres auteurs montrant que la contamination par *C. botulinum* concerne le plus souvent qu'un faible nombre d'unités d'un lot de préparations d'aliments (Lund and Peck, 2000).

Cinq souches ont été isolées, quatre à partir de jambons et une d'un pâté. Trois souches provenant de jambon étaient de type B non protéolytiques, et la quatrième était de type B protéolytique, alors que celle isolée de pâté était protéolytique et non toxigène. Dans les

aliments contenant de la toxine botulique B, il est assez fréquent d'isoler uniquement des souches non toxigènes ayant les mêmes propriétés bactériologiques que les *Clostridium botulinum* protéolytiques. Ceci est probablement relié à une instabilité des gènes du locus botulique. Ces bactéries sont habituellement identifiées comme *Clostridium sporogenes*.

D'autres aliments (jambons, préparations de charcuterie choucroute et un gâteau de châtaigne) ont été suspectés dans 9 autres foyers. Cependant, les analyses effectuées sur des échantillons de ces aliments étaient négatives. Il faut noter qu'un jambon et diverses conserves ont été suspectés dans 13 autres foyers, mais n'ont pas fait l'objet d'analyse.

Une conserve de sardines suspecte d'être à l'origine d'un cas de botulisme E en 2003, s'est révélée négative.

DISCUSSION

Le botulisme humain reste une maladie rare en France avec une moyenne de 17 foyers et de 26 cas annuels entre 2003 et 2005, comparable à l'incidence observée depuis 1980 (Popoff and Carlier, 2001). Cependant, la France est avec l'Italie, l'Espagne et la Pologne un des pays européens où l'incidence du botulisme est la plus élevée (There, 1999). Les différences d'habitudes alimentaires entre pays et régions sont des facteurs importants dans la distribution hétérogène des foyers de botulisme.

Le botulisme humain en France est essentiellement de type B. Les foyers de type A ou E mentionnés dans la période 1996-2002 (Haeghebaert *et al.*, 2002; Haeghebaert *et al.*, 2003) ne semblent pas évoluer ces dernières années.

Le botulisme en France est le plus souvent d'origine alimentaire. Dans deux cas, il s'agissait d'un botulisme infantile. Ce sont les deux premiers cas décrits en France avec l'appui d'un diagnostic biologique. Comparé à d'autres pays comme les USA, l'incidence de cette forme de botulisme dans notre pays reste très rare.

L'identification de l'aliment à l'origine du botulisme est actuellement de plus en plus délicate. En effet, la période d'incubation du botulisme varie de 1 à 13 jours, et il s'écoule un délai supplémentaire de plusieurs jours avant qu'une suspicion clinique de botulisme soit portée. Après un délai pouvant atteindre une à deux semaines, un échantillon d'aliment suspect et consommé par le patient n'est souvent plus disponible pour analyse. Le jambon représente traditionnellement un risque de botulisme en France. En effet, le porc est un fréquent porteur sain de *C. botulinum* B (Dahlenborg *et al.*, 2001; Myllykoski *et al.*, 2006), et le jambon, qui n'a pas subi de traitement thermique, est un excellent milieu pour le développement de cette bactérie. De plus le jambon est un aliment de quantité généralement

suffisante et de longue conservation, dont un échantillon est habituellement disponible à des fins d'analyse pour une enquête à posteriori. Par ailleurs, la consommation de jambon fait partie de l'interrogatoire classique d'un patient atteint de botulisme. De ce fait, il est justifié d'envisager que tous les foyers de botulisme ayant pour origine un jambon ont été identifiés et que dans les autres cas, un aliment autre qu'un jambon était en cause. Sur la période 2003-2005, 14 foyers de botulisme sur 84 (24 %) étaient dus à un jambon (29% en incluant les autres produits de charcuterie), alors que de 1956 à 1979, cette incidence était de 63.7 % (73.7% jambon plus autres produits de charcuterie) à propos de 411 foyers recensés (Sebald *et al.*, 1980). Si depuis les années 1980, l'incidence du botulisme s'est stabilisée autour d'une vingtaine de foyers par an, l'origine du botulisme s'est modifiée, certainement du fait de changement d'habitudes alimentaires avec diminution notamment des conserves familiales au profit de préparations alimentaires du commerce, apparition de nouvelles gammes d'aliments propices au développement de *C. botulinum* (emballage sous vide d'aliments frais ou insuffisamment traités par la chaleur, réfrigérés ou conservés à température ambiante), commercialisation de produits artisanaux et fermiers, augmentation des repas dans les restaurants et cantines, élargissement des circuits de fabrication et de distribution. Dans la période 1956-1979, 30 foyers de botulisme parmi 411 recensés (soit 7.2 %) avaient été identifiés comme ayant pour origine un aliment du commerce ou un repas pris dans un restaurant ou une cantine (Sebald *et al.*, 1980). La proportion d'aliments du commerce comme source de botulisme a augmenté au cours des années suivantes. Ainsi, elle a été estimée à 10 % dans la période 1991-1995 et à 24 % de 1996 à 2000 (Haeghebaert *et al.*, 2002). Dans la période 2003-2005, il est difficile de chiffrer avec précision la part des aliments du commerce. De plus, dans les périodes antérieures, une plus forte localisation des cas de botulisme était constatée dans les régions du centre de la France où les préparations familiales à base de porc étaient traditionnelles, alors qu'actuellement la répartition de foyers est plus étendue sur l'ensemble du territoire. Malgré le risque d'une augmentation du nombre et de la taille de foyers de botulisme lié à la consommation de produits alimentaires d'origine industrielle, cette forme de botulisme se manifeste le plus souvent sous forme de cas sporadiques ou de petits foyers familiaux (Haeghebaert *et al.*, 2002), comme cela a été le cas en 2003 avec les saucissons Halal.

Le botulisme reste une maladie rare en France, mais du fait de sa gravité, il continue à faire l'objet d'une surveillance attentive. Une meilleure compréhension de l'évolution épidémiologique de cette maladie est nécessaire pour une mise en oeuvre de mesures de prévention et de contrôle efficaces

Références

- Carlier, J.P., Henry, C., Lorin, V., and Popoff, M.R. (2001). Le botulisme en France a la fin du deuxième millénaire (1998-2000). *Bull. Epidem .Hebdo.* 9, 37-39.
- Dahlenborg, M., Borch, E., and Radstrom, P. (2001). Development of a combined selection and enrichment PCR procedure for *Clostridium botulinum* Types B, E, and F and its use to determine prevalence in fecal samples from slaughtered pigs. *Appl Environ Microbiol* 67, 4781-4788.
- Espié, E., Vaillant, V., de Valk, H., and Popoff, M.R. (2003). France recalls internationally distributed hala meat products from the plant implicated as the source of a type B botulism outbreak. *Eur. Surv.* 7, 030918.
- Haeghebaert, S., Carlier, J.P., and Popoff, M.R. (2003). Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 2001 et 2002. *Bul. Epidemiol. Hebdo.* 29, 129-130.
- Haeghebaert, S., Popoff, M.R., Carlier, J.P., Pavillon, G., and Delarocque-Astagneau, E. (2002). Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000. *Bul. Epidémiol. Hebdo.* 14, 57-59.
- Lund, B.M., and Peck, M.W. (2000). *Clostridium botulinum*. In: *The Microbiology Safety and Quality of Food*, vol. II, eds. B.M. Lund, T.C. Baird-Parker, and G.W. Gould, Gaithersburg MD: Aspen Publishers, 1057-1109.
- Myllykoski, J., Nevas, M., Lindstrom, M., and Korkeala, H. (2006). The detection and prevalence of *Clostridium botulinum* in pig intestinal samples. *Int J Food Microbiol* 110, 172-177.
- Popoff, M.R., and Carlier, J.P. (2001). Botulisme, épidémiologie, approches thérapeutiques et préventives, utilisation thérapeutique des neurotoxines. *Antibiotiques* 3, 149-162.
- Sebald, M., Billon, J., Cassaigne, R., Rosset, R., and Poumeyrol, G. (1980). Le botulisme en France. Incidence, mortalité, aliments responsables avec étude des foyers dus à un aliment qui n'est pas de préparation familiale. *Med. Nut.* 16, 262-268.
- There, H. (1999). Le botulisme en Europe. *Eurosurveillance* 4, 2-7.