

JNI

25^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

DEAUVILLE
et la région Normandie

du mercredi 12 au vendredi 14 juin 2024



Botulisme : Contexte One Planet et retour d'expérience Bordelaise

Duc NGUYEN

Service des maladies infectieuses et tropicales

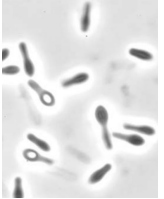
CHU Bordeaux



Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : MSD, Moderna
- Intérêts indirects : MSD, Pfizer

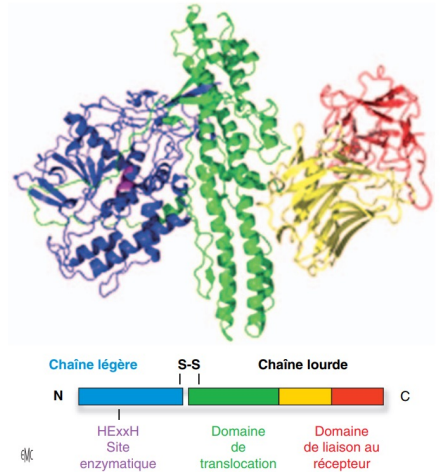
Botulisme



- ❖ 1^{ers} cas en 1735
- ❖ *Clostridium botulinum* (1895), *C. butyricum* (toxine E), *C. baratii* (toxine F)
 - Bacille gram positif, anaérobie strict
 - Formes végétative et sporulée
 - Ubiquitaire, tellurique (spore dans les sols)
 - Spore thermorésistante (destruction à 120°C pendant 5 min)
- ❖ Pathogénicité : Neurotoxines produites par formes végétatives
- ❖ Pas de transmission interhumaine
- ❖ Maladie à déclaration obligatoire (1986)

Neurotoxines botuliques

- ❖ 8 sérotypes (A à H)
 - Polypeptides neurotropes (1 chaîne lourde + 1 chaîne légère)
 - Endopeptidase (zinc-métalloprotéase)
- ❖ Botulisme humain
 - associé aux toxinotypes A, B, E, et F
 - Toxine A : induit les formes les plus graves chez l'homme
- ❖ Dose minimale létale extrêmement faible
 - 0,1 µg IV / 70 µg voie orale
- ❖ Résistante à l'acide gastrique
- ❖ Durée $\frac{1}{2}$ vie intracellulaire (plusieurs semaines)
- ❖ Thermolabiles (inactivation à 80°C)
- ❖ Agent biologique de catégorie A



Estimated LD₅₀ for BoNT/A for a human weighing 70 kg

Route	LD ₅₀
Intravenous/intramuscular	0.09–0.15 µg
Inhalation	0.70–0.90 µg
Ingestion	70 µg

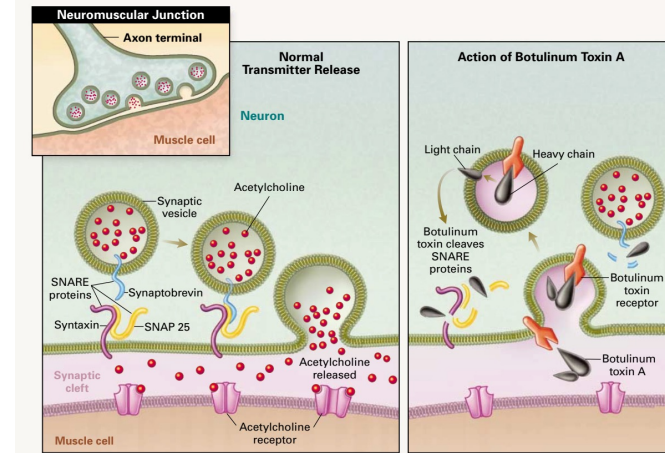
Mécanisme d'action de la neurotoxine

❖ Diffusion de la toxine par voie hématogène et lymphatique

❖ Jonction neuromusculaire :

- Endocytose de la neurotoxine (chaîne lourde) dans vésicules synaptique
 - Lyse du complexe de fusion synaptique (protéines SNARE)
 - Empêche la fixation des vésicules synaptiques/SNARE
 - bloque la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire
- ⇒ Paralysie flasque musculaire

- Fixation irréversible et élimination prolongée de la toxine



Modes de transmission et formes cliniques

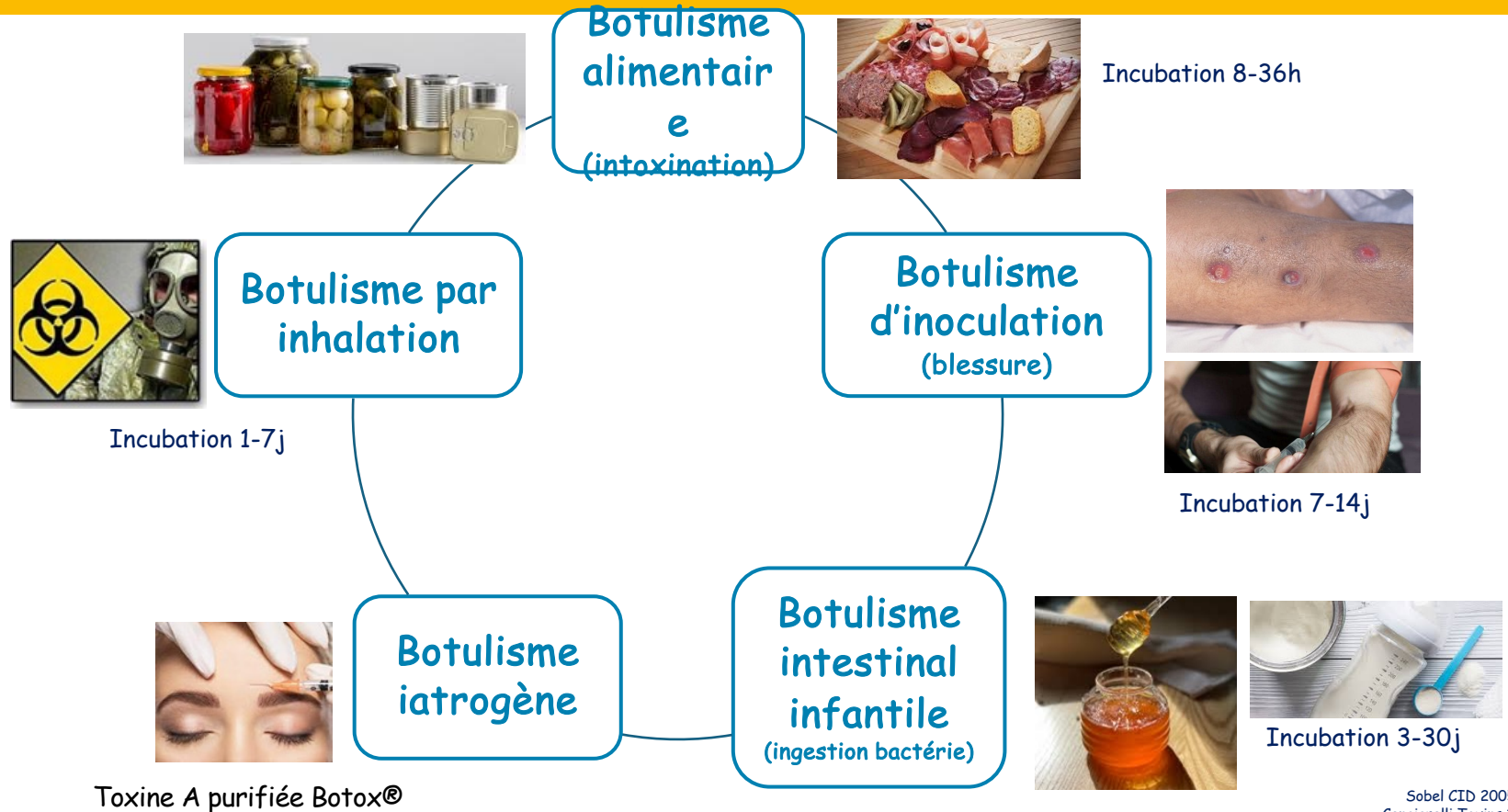


Tableau clinique

- ❖ Incubation 8-36h (4h à 8 jours)
- ❖ Signes digestifs : nausées, vomissements, diarrhée puis constipation
- ❖ Sécheresse buccale, dysautonomie
- ❖ Signes neurologiques :
 - **Atteinte bilatérale paires crâniennes (III, IV, VI, VII, IX) :**
 - Ophthalmoplégie, ptosis, diplopie, mydriase
 - Dysphagie, dysarthrie
 - **Paralysie flasque musculaire descendante**
⇒ Paralysie respiratoire











- Pas d'atteinte des fonctions supérieures
- Pas de déficit sensitif
- Apyrexie

Diagnostic différentiel

- Syndrome de Miller-Fisher
- Myasthénie

Diagnostic biologique

- ❖ Détection de la bactérie : *Clostridium botulinum* (culture et PCR)
 - Sérum
 - Selles
 - Aliment suspect
- ❖ Détection de la Toxine botulique (sérotypage)
 - Sérum
 - Selles
 - Aliment suspect
- Test de létalité et séroneutralisation chez la souris : recherche toxine libre

			
Sérum du patient	Sérum du patient + Anticorps anti toxine A	Sérum du patient + Anticorps anti toxine B	Sérum du patient + Anticorps anti toxine E
↓	↓	↓	↓
			
Souris morte en présentant des signes de botulisme = diagnostic positif	Souris vivante = Identification du type de toxine		

- Gold standard
- Délai jusqu'à 48h
- Problème éthique

Traitement

Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923–2016

John C. O'Horo,^{1,2,3} Eugene P. Harper,⁴ Abdelghani El Rafiqi,¹ Rashid Ali,^{1,2} Daniel C. DeSimone,⁵ Amra Sakusic,^{2,3} Omar M. Abu Saleh,¹ Jasmine R. Marcelin,⁶ Eugene M. Tan,⁷ Agam K. Rao,⁸ Jeremy Sobel,⁹ and Pritish K. Tosh¹

❖ Sérothérapie : antitoxine botulique

- Bloque l'évolution mais pas de réversion clinique
- Efficace si administrée précocement (24h-48h après début des symptômes)
- Réduction de la mortalité
- Disponibles en Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

1. Antitoxine heptavalente (A-G) d'origine équine : botulisme alimentaire
2. Antitoxine d'origine humaine (BabyBIG®) : botulisme infantile

❖ Antibiotiques :

- non recommandés dans le botulisme alimentaire
- pénicilline G ou métronidazole (botulisme d'inoculation) ?

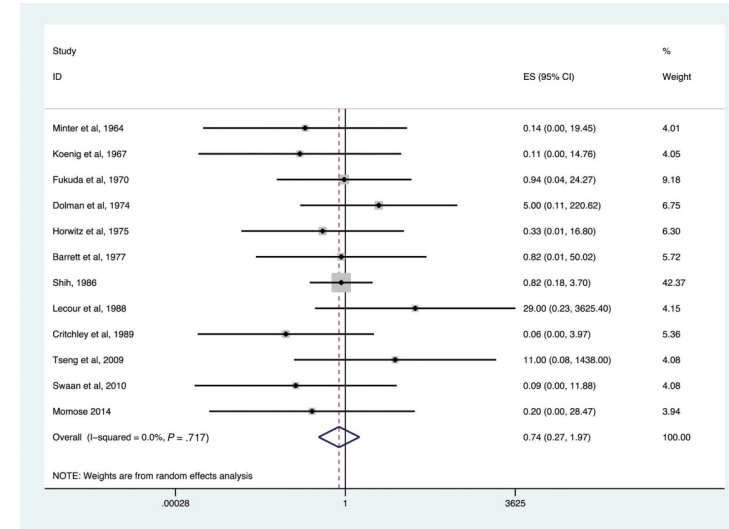


Figure 4. Deaths among botulism patients, antitoxin treatment vs no antitoxin treatment, toxin type B. Subset of figures reporting administration of antitoxin containing antitoxin B to confirmed toxin type B exposures. Odds ratio and 95% confidence intervals (CIs) demonstrated by point and lines extending to either side. Effect size (ES) and weighting illustrated by gray squares. Overall effect estimates provided by diamonds, centered on the odds ratio with points extending to the 95% CI.

Pronostic

- ❖ Dose-dépendant de la neurotoxine
- ❖ Evolution généralement favorable
- ❖ Durée phase de convalescence : plusieurs semaines
- ❖ Mortalité : 1-10 %

Prévention

❖ Bonnes pratiques de préparation des aliments

- Chaîne du froid
- Stérilisation : destruction des spores par haute température
 - Ebullition des aliments mis en conserve artisanale (au moins 15 minutes à 120°C)

❖ Prévention du botulisme infantile

- Eviction du miel aux enfants (1^{ère} année)

❖ Vaccin

- Pentavalent : uniquement réservé au personnel laboratoire militaire (USA)
- En cours de développement

Botulisme en France

❖ Botulisme alimentaire ++

- 1987-2016 : 402 épidémies (731 cas)
- 10-25 cas par an
- Toxine B (85 %)

❖ Botulisme infantile

- 2004-2016 : 15 cas
- Age : 12-18 mois
- Toxine A (n=9) et B (n=8)
- Miel (n=6)

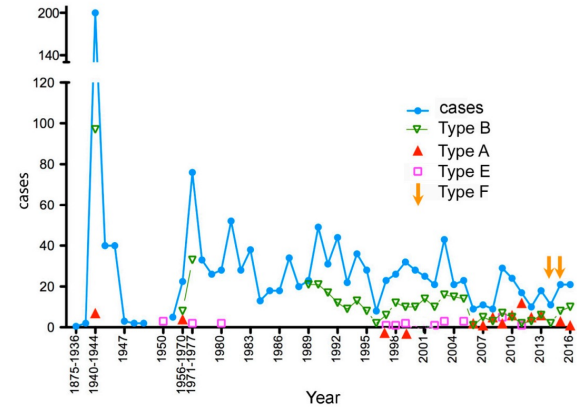


Table 6. Botulism mortality in the period 1956–2016 [26–31,33,41,57].

Years	Number of Cases	Deaths	% Death
1956–1970	337	17	5.0
1971–1980	621	16	2.6
1981–1990	293	12	4.1
1991–2000	278	5	1.8
2001–2016	317	3	0.9

Mortalité : 1-5 %

Epidémie Bordelaise en 2023

- ❖ Coupe du monde de rugby 2023
- ❖ 06/09/2023 : 1^{er} cas en réanimation
 - Dysphagie, nausées, vomissements, ptosis, mydriase, ophtalmoplégie
- ❖ 15 cas suspects dont 1 décès
 - 7 nationalités différentes
 - Restaurant « Tchin Tchin Wine Bar »
 - Consommation de sardines marinées artisanales en bocal



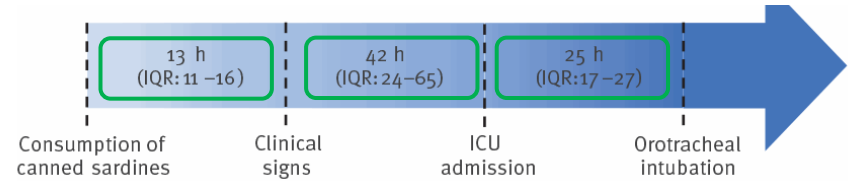
Food-borne botulism outbreak during the Rugby World Cup linked to marinated sardines in Bordeaux, France, September 2023

Foodborne botulism outbreak involving different nationalities during the Rugby World Cup: critical role of credit card data and rapid international cooperation, France, September 2023

Prise en charge initiale

❖ 8 patients hospitalisé en réanimation (CHU Bordeaux)

Case	Symptoms			
	Neuro-ophthalmic	Digestive	ENT	Other
1	Oculomotor palsy, mydriasis, ptosis	Nausea, vomiting	Impaired swallowing	None
2	Oculomotor palsy, mydriasis, ptosis	Nausea, vomiting	Impaired swallowing	None
3	Oculomotor palsy, mydriasis, ptosis	None	Impaired swallowing, dysphonia, dysarthria	Headache
4	Ptosis	Nausea, diarrhoea	Dysphagia	Descending paralysis, chest pain
5	Oculomotor palsy, mydriasis, blurry vision, ptosis	Nausea, vomiting	Impaired swallowing	Descending paralysis, respiratory distress
6	Oculomotor palsy, mydriasis	Diarrhoea	Dysphagia, dysphonia, dysarthria	None
7	Oculomotor palsy	Diarrhoea	Impaired swallowing, dysphonia, dysarthria	None
8	Oculomotor palsy, mydriasis, blurry vision, ptosis	Nausea, vomiting	Impaired swallowing, dysphonia, dysarthria	None



6 IOT

Identification de la Toxine

Laboratory testing			
Serum sample ^a		Rectal or stool sample ^b	
Date	Result	Date (sample)	Result
7 Sep, 09:30	Positive (type B BoNT)	11 Sep, 06:00 (rectal swab)	Negative
11 Sep, 06:40	Strong suspicion of BoNT	9 Sep, 22:30 (stool sample)	Positive (type B Cb)
11 Sep, 05:00	Strong suspicion of BoNT	11 Sep, 23:00 (rectal swab)	Negative
11 Sep, 11:40	Negative	11 Sep, 16:00 (rectal swab)	Negative
12 Sep, 12:00	Positive (type B BoNT)	12 Sep, 12:00 (rectal swab)	Positive (type B Cb)
11 Sep, 16:20	Negative	13 Sep, 13:00 (rectal swab)	Negative
11 Sep, 16:15	Negative	13 Sep, 11:00 (rectal swab)	Positive (type B Cb)
12 Sep, 02:30	Strong suspicion of BoNT	12 Sep, 02:30 (stool sample)	Positive (type B Cb)

- ❖ *C. botulinum*
 - Toxinotype B (denrée en conserve)
- ❖ 5 cas confirmés :
 - 2 tests positifs de létalité sur souris
 - 3 PCR BoNT (selles et sérum)
- ❖ Aliment : marinade de sardine
 - 5 échantillons positifs

Prise en charge spécifique

❖ Hospitalisation en réanimation

- Assistance ventilatoire invasive
- Traitement des complications : inhalation, stress

❖ Administration sérum antitoxinique polyvalents (n=8)

- Avant confirmation microbiologique
- Temps median : 19 h (IQR : 13-32)

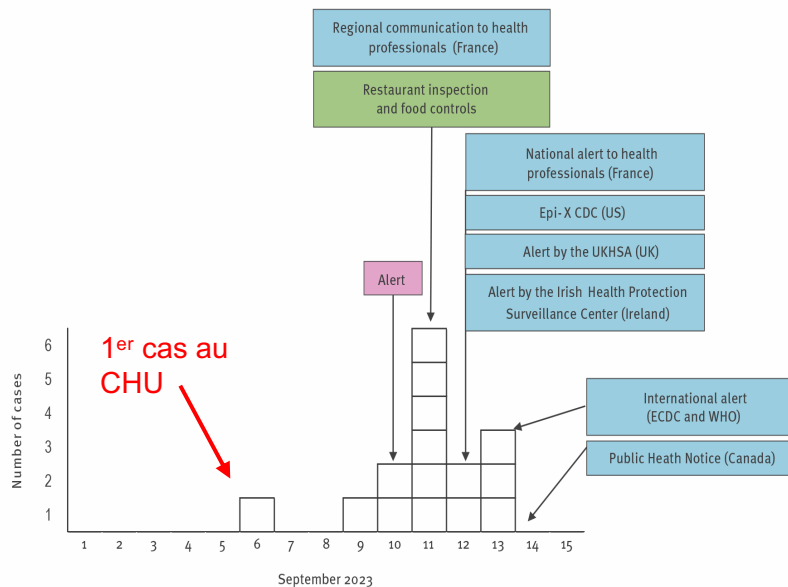
❖ Durée d'hospitalisation prolongée

- J30 : 6 patients sortis de réanimation et 2 patients sous ventilation mécanique

Investigations épidémiologiques



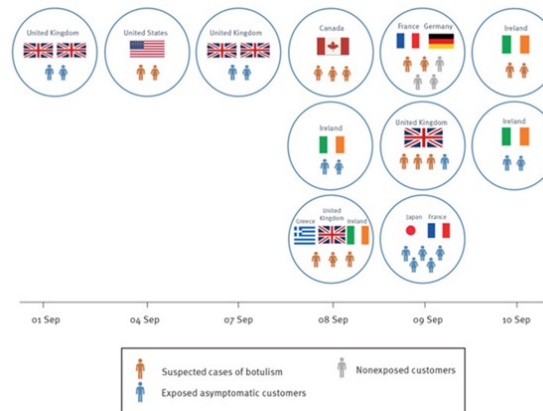
❖ Alerte précoce : 10/09/2023



❖ Urgence de santé publique

- Gravité (1 décès) et touristes internationaux
- Identification cas exposés : tickets de cartes de crédit
 - Non identifiables si paiement en espèces

❖ 29 personnes exposées dont 15 cas suspects



Importance du réseau de collaboration

❖ ARS Nouvelle-Aquitaine



COMMUNIQUE DE PRESSE

Bordeaux, le 12 septembre 2023

Intoxication alimentaire : signalement de 7 cas probables de botulisme dont 6 sont pris en charge au CHU de Bordeaux

❖ DGS urgent

DATE : 12/09/2023

REFERENCE : DGS-URGENT N°2023_15

TITRE : INTOXICATION ALIMENTAIRE GRAVE : PLUSIEURS CAS DE BOTULISME EN LIEN AVEC LA FREQUENTATION D'UN RESTAURANT A BORDEAUX

❖ Direction départementale de la protection des populations (DDPP)

- 12 bocaux de sardines vendus (date fabrication 01/06 au 10/09/23)
- Défaut de fabrication des conserves (mode opératoire artisanal)

❖ ECDC, CDC, OMS, UKHSA

Leçons de cette épidémie

❖ Cas groupés avec symptomatologie évocatrice et exposition commune

⇒ Réactivité de l'alerte sanitaire

- Identification active des cas (cartes de crédit...)
- Aliment incriminé

❖ 10 cas confirmés par le CNR (n=15)

- Ne pas attendre la confirmation biologique

❖ Gravité de la toxine B : 1 décès et 6 IOT

- Aliment : poisson ou marinade ?

❖ Gestion de la prise en charge hospitalière

- Traitement présomptif par antitoxine dès suspicion
- Pré-positionnement antitoxine à la PUI (stocks d'état gérés par SpF)
- Ouverture de lits en réanimation (+ 3) => rappel de personnel

Conclusion

- ❖ Importance du diagnostic précoce (tableau clinique++)
 - Maladie rare mais grave
 - Importance de l'anamnèse (alimentaire)
 - Antitoxine botulique dès suspicion clinique
 - Alerte sanitaire +++

- ❖ Risque particulier dans le contexte One Planet ?
 - Botulisme alimentaire
 - Dimension internationale
 - Identification originale des cas (carte de crédit)
 - Vigilance pour les grands évènements à venir



Remerciements au Service de Médecine intensive-Réanimation du CHU Bordeaux

Merci de votre attention

duc.nguyen@chu-bordeaux.fr