

Le botulisme est toujours d'actualité

Arnaud Gentil¹, Pierre Soichot², Cécile Maugras², Martine Lemesle-Martin²,
Yannick Béjot¹, Olivier Rouaud¹, Guy-Victor Osseby¹, Agnès Fromont¹,
Grégory Couvreur¹, Thibault Moreau¹, Maurice Giroud¹

1. Service de neurologie, CHU de Dijon, F-21000 Dijon, France
2. Laboratoire d'exploration du système nerveux, CHU de Dijon, F-21000 Dijon, France

Reçu le 16 mars 2007
Accepté le 8 juin 2007

Disponible sur internet le :
4 février 2008

Correspondance :

Maurice Giroud, Service de neurologie, CHU de Dijon, 3 rue du Faubourg Raines,
F-21000 Dijon, France.
Tél. : +33 3 80 29 37 53
maurice.giroud@chu-dijon.fr

■ Summary

Botulism has not disappeared

Introduction > Botulism is a potentially fatal infectious disease induced by a neurotoxin secreted by *Clostridium botulinum*, a sporulated species of obligate anaerobic bacteria. This neurotoxin inhibits the normal release of acetylcholine in the synaptic cleft, inducing presynaptic neuromuscular blockade. The diagnosis is often difficult because of the range and the lack of specificity of the symptoms.

Case > We report two cases of human botulism. The first case was easy to diagnose, with dysphagia, dysphonia, blurred vision, and xerostomia, associated with potentiation on electromyogram and *B botulinum* toxin in the serum. Symptoms in the second case included diplopia, blurred vision, dysphagia, dysphonia, with potentiation on electromyogram but no botulinum toxin.

Discussion > These two cases remind us of the necessity to keep botulism in mind when systemic atropinic symptoms are found together with generalized, progressive and extensive paralysis. The diagnosis is confirmed by electromyogram and serology. There is no specific treatment for botulism; only intensive care surveillance and symptomatic treatment improve survival.

■ Résumé

Introduction > Le botulisme est une maladie infectieuse potentiellement mortelle, induite par une neurotoxine sécrétée par une bactérie anaérobie stricte sporulée du genre *Clostridium*. Cette neurotoxine empêche la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique, provoquant ainsi un bloc présynaptique de la jonction neuromusculaire.

Observation > Nous rapportons 2 cas de botulisme humain. Le premier a eu un diagnostic facile à faire devant une dysphagie, une dysphonie, une pseudo-presbytie, une xérostomie, associées à un phénomène de potentialisation à l'électromyogramme et à la découverte d'une toxine botulique de type B. Le deuxième cas associa une diplopie, une pseudo-presbytie, une dysphagie, une dysphonie, un phénomène de potentialisation à l'électromyogramme mais sans mise en évidence de la toxine botulique.

Discussion > Ces 2 observations rappellent l'importance d'évoquer le diagnostic de botulisme devant l'association de symptômes atropiniques associés à une faiblesse motrice progressivement extensive. Il n'y a pas de traitement spécifique du botulisme, seuls les mesures de réanimation et le traitement symptomatique permettent d'améliorer la survie.

Le botulisme est devenu une maladie rare dont l'incidence annuelle est estimée à 0,5 cas par million d'habitants, soit environ 30 cas par an en France [1]. Elle est provoquée par une neurotoxine, sécrétée par une bactérie anaérobie stricte sporulée du genre *Clostridium*, bloquant la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Les symptômes sont peu spécifiques et d'expression variable, rendant le diagnostic difficile. De plus, bien que le pronostic soit habituellement bénin, le taux de mortalité n'est pas négligeable (environ 1 % [1]), pouvant aller jusqu'à une thérapeutique nécessitant des mesures de réanimation notamment respiratoire (10 % des cas [1]).

Observations

Cas n° 1

Un homme âgé de 37 ans avait pour habitude de préparer lui-même ses jambons de façon artisanale. Le jambon incriminé a été préparé en février 2001 et le patient en a consommé régulièrement. La dernière ingestion du jambon incriminé a eu lieu 4 mois après sa fabrication. Dès le lendemain, le patient avait un tableau dysautonomique atropinique associant des troubles de l'accommodation avec mydriase, une constipation inhabituelle, une dysurie, une hypotension orthostatique et une sensation de malaise. Quarante-huit heures plus tard, il avait des céphalées diffuses s'accompagnant de nausées ainsi que d'une dysphagie, une dysphonie et une parésie faciale bilatérale. Le diagnostic de botulisme était évoqué à la consultation d'un ophtalmologue pour les troubles de l'accommodation. L'examen clinique trouvait une mydriase bilatérale très modérément réactive à la lumière, une parésie faciale bilatérale et une xérostomie. Il n'y avait pas d'autre anomalie. Électromyographiquement, la stimulation du nerf facial au trou stylo-mastoidien détectait un hypovoltage des réponses du muscle buccinateur (2,1 mV, $N > 3,4$ mV) et du muscle nasalis (0,9 mV, $N > 1,2$ mV). Les stimulations répétitives à 3 Hertz objectivaient un décrétement de 10 % de la 5^e réponse dans le seul muscle buccinateur. À l'arrêt d'une contraction volontaire de 30 s, une potentialisation des réponses musculaires a atteint 85 % pour le muscle buccinateur et 60 % pour le muscle nasalis. Cette potentialisation n'était que transitoire puisqu'elle n'était plus significative 1 min après l'arrêt de l'exercice (figure 1). Biologiquement, une toxine botulique de type B a été mise en évidence dans le sérum ainsi que dans le jambon suspecté. Il n'y a pas eu d'autre cas dans l'entourage. L'évolution était spontanément favorable et le patient a pu regagner son domicile sans traitement.

Cas n° 2

Un homme âgé de 25 ans, chauffeur routier international, consultait en urgence pour une diplopie binoculaire horizontale brutale. Dans les 24 h, d'autres signes étaient apparus

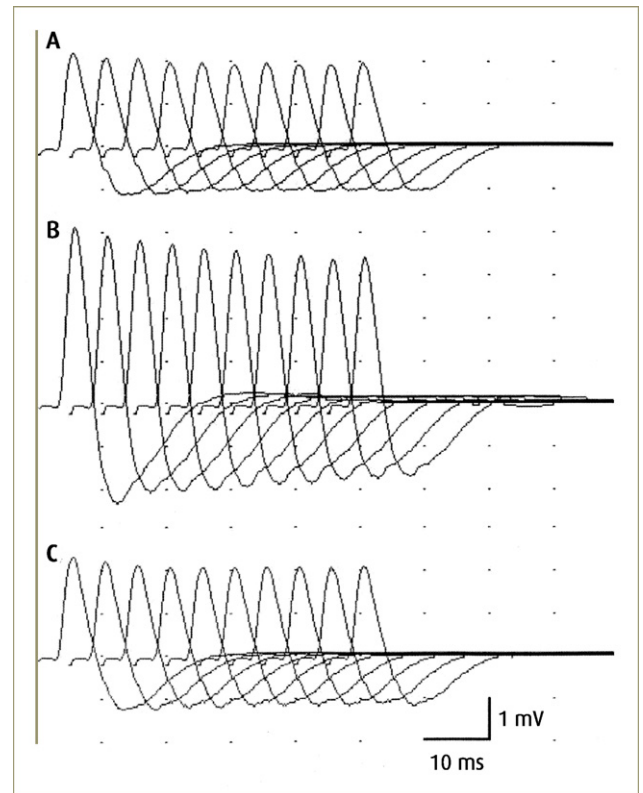


FIGURE 1

Stimulation répétitive basse fréquence du muscle buccinateur

A) Stimulations répétitives au repos : décrétement de 10 % de la 5^e réponse ; B) stimulations répétitives après un effort musculaire maximal de 30 s : potentialisation des premières réponses musculaires de 85 % puis apparition du décrétement ; C) 1 min après l'effort musculaire maximal : disparition de la potentialisation des réponses musculaires mais persistance du décrétement.

(un ptôsis de l'œil droit et une voix nasonnée). La tomодensitométrie cérébrale était normale ainsi que la ponction lombaire, cette dernière éliminant une rhombencéphalite. Quarante-huit heures plus tard, une aggravation des troubles oculomoteurs avec parésie importante de l'abduction des 2 yeux et des troubles de la déglutition avec fausses routes étaient apparus. La voix était de plus en plus nasonnée. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale effectuée en urgence a éliminé toute anomalie du tronc cérébral. Un test à la prostigmine intraveineuse était effectué et montrait une faible amélioration des symptômes. Sur l'électroneuromyogramme, la stimulation des nerfs médian, cubital et sciatique poplité externe gauche révélait un hypovoltage des réponses musculaires correspondantes (respectivement 0,716 mV – $N > 4,8$ mV ; 1,4 mV – $N > 6$ mV ; 2,55 mV – $N > 3,4$ mV).

À l'arrêt d'une contraction volontaire maximale de 15 s, la potentialisation des réponses musculaires a atteint 418 % pour le muscle court abducteur du pouce, 364 % pour l'abducteur du 5^e doigt et 328 % pour l'abducteur de l'hallux. Les stimulations répétitives à 3 Hertz objectivaient un décrétement de 25 % de la cinquième réponse motrice du court abducteur du pouce. Une brève faradisation à 50 Hertz a induit une potentialisation de 148 % de la 60^e réponse. Un traitement symptomatique par pyridostigmine avait tout d'abord été instauré dans l'hypothèse d'un syndrome myasthéniforme. Devant l'aggravation des symptômes (aphonie, fausses routes, fatigabilité respiratoire), le patient était transféré en réanimation où il a reçu un traitement par immunoglobulines intraveineuses d'efficacité très modérée. Le traitement était relayé par la 3-4 diaminopyridine à 60 mg/j. L'histoire clinique évoluait encore avec l'apparition à J12 d'un syndrome végétatif atropinique associant un trouble subjectif de l'accommodation (non retrouvé par les ophtalmologues), une anhidrose des 2 mains, une xérostomie ainsi que des troubles érectiles. L'existence d'une neuropathie végétative était confirmée par l'absence des réflexes cutanés sympathiques palmaire et plantaire et par une insuffisance de la réactivité cardiaque parasympathique à la respiration forcée. Le diagnostic de botulisme était donc conforté, d'autant plus que l'interrogatoire avait trouvé l'existence d'un gibier abattu par un ami du patient et conservé par salaison dans le congélateur de celui-ci. Étant donné la stabilisation puis le début d'amélioration des symptômes, le patient a pu rentrer à son domicile avec un traitement par de la 3-4 diaminopyridine. La recherche de toxine botulique, effectuée au niveau sérique à J18 de l'installation des premiers troubles, était malheureusement négative. La recherche de la bactérie et de la toxine dans les selles n'a pu être effectuée. L'aliment causal suspecté n'a pas pu non plus être étudié. Le patient a été revu en consultation à 3 mois. L'examen neurologique était normalisé, de même que l'examen électroneuromyographique. Le diagnostic final retenu était celui de botulisme.

Discussion

Le botulisme est une affection peu fréquente mais dont le polymorphisme clinique et la non-spécificité des symptômes (troubles oculaires, syndrome atropinique, atteinte essentiellement céphalique initialement) rendent difficile le diagnostic. Cependant, le diagnostic est essentiel car la phase aiguë peut mettre en jeu la vie du patient et impose une surveillance intensive.

La sérologie est d'un apport diagnostique important du fait d'une très grande spécificité mais la cinétique de sensibilité ne doit pas remettre en cause un tableau clinico-électromyographique évocateur.

Le premier cas décrit illustre la description classique du botulisme avec une période d'incubation de 12 à 36 heures

(pouvant varier de 2 heures à 8 jours selon la quantité de toxine ingérée) [1], l'apparition de signes neurologiques résultant de l'inhibition par la toxine botulique de la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire. Les premières manifestations cliniques consistent en une asthénie marquée, une sensation de faiblesse et des vertiges, en contexte d'apyrexie. Puis apparaissent les troubles oculaires par paralysie des muscles intrinsèques (troubles de l'accommodation, abolition du réflexe photomoteur) et parfois extrinsèques (strabisme, ptôsis, ophtalmoplégie). Ensuite survient une dysphagie avec sécheresse buccale parfois associée à une dysphonie avec voix nasonnée. La constipation, la dysurie et l'asthénie physique sont des signes constants. Dans les formes graves, les paralysies peuvent atteindre les muscles plus périphériques et notamment respiratoires, nécessitant alors une assistance ventilatoire [2].

Le second cas montre un patient avec une symptomatologie initiale beaucoup plus brutale avec errance du diagnostic. Les symptômes orientaient au départ vers une atteinte vasculaire ou inflammatoire du tronc cérébral et les symptômes atropiniques ou la mydriase aréflexique, qui aident fortement au diagnostic, ne sont apparus que tardivement.

Physiopathologiquement, les symptômes traduisent un bloc de la jonction neuromusculaire par inhibition de la libération d'acétylcholine (bloc présynaptique), différent de la myasthénie qui réalise un bloc post-synaptique. Ce bloc est objectivé par l'électroneuromyogramme. Le bloc présynaptique de la jonction neuromusculaire associe :

- une amplitude faible des réponses musculaires évoquées ;
- un décrétement de l'amplitude de la 5^e réponse d'au moins 10 % lors de la stimulation répétitive à basse fréquence 3 Hertz ;
- un incrément de leur amplitude à la stimulation répétitive à haute fréquence 50 Hertz ou après un test d'effort court (contraction musculaire maximale soutenue pendant 15 s), témoin d'un phénomène de facilitation médié par les canaux calciques, non bloqués par la toxine botulique.

Les vitesses de conduction nerveuses motrices ou sensibles sont normales [2], tout comme les latences F [3]. L'étude EMG à l'aiguille concentrique ne retrouve pas d'activité spontanée. Les potentiels d'unités motrices sont polyphasiques, d'amplitude faible et de courte durée avec un tracé pauvre à l'effort [3]. Le bloc présynaptique de la jonction neuromusculaire oriente *a priori* vers 2 entités principales : le syndrome myasthéniforme de Lambert-Eaton, d'origine fréquemment paranéoplasique, et le botulisme.

Le diagnostic de botulisme est confirmé par la mise en évidence d'une toxine botulique dans l'aliment consommé ou dans le sérum (par test de létalité sur souris), les vomissements, le liquide gastrique ou les selles des malades, ou par l'isolement de *Clostridium botulinum* dans les selles des patients et les aliments par culture d'enrichissement et amplification génique. Le typage de la toxine est effectué par des tests de

séroprotection à l'aide d'anticorps antitoxine spécifiques. Il existe 7 toxines botuliques différentes et les plus fréquemment rencontrées chez l'homme sont la B (87 % des cas), la A et la E [1]. Dans notre cas, et comme rapporté par certaines équipes [4], il semblerait cependant que la négativité de la sérologie ne remette pas en cause le diagnostic. En effet, la recherche ne serait positive que dans 70 % des cas si le prélèvement est effectué dans les 24 heures suivant l'installation des troubles, alors qu'elle ne serait positive que dans 20 % des cas dès que le prélèvement tarde, après le 6^e jour. Dans notre cas, l'errance diagnostique liée à l'atypie de la symptomatologie a fait retarder la recherche qui n'a eu lieu qu'au 18^e jour, soit très au-delà des délais de positivité. Cette faible sensibilité peut s'expliquer par le fait que, s'agissant d'un test de létalité par inoculation à la souris, un faible taux de toxine circulante dans le sérum humain peut très bien ne pas être létal pour la souris, et ne serait donc pas détecté, tout en gardant une expression clinique chez l'homme.

Nous rappelons qu'il existe 5 formes principales de botulisme :

- la première, de loin la plus fréquente, la forme alimentaire, par ingestion de la toxine préformée dans l'aliment causal [5] ;
- la forme infantile dite « du nourrisson », par germination intradigestive de spores botuliniques ;
- par blessure, avec plaie souillée par la forme sporulée du bacille ;
- la forme « *infant-like* », marquée par l'absence d'aliment ou de plaie souillée pouvant expliquer le tableau induit par un germe au niveau intestinal ;

• iatrogène, avec les injections de toxine dans les cas de spasticité musculaire [6].

Il n'y a pas de contagion interhumaine. Mais un même aliment contaminé peut être à l'origine d'une intoxication de plusieurs personnes, apparentées ou non. Ces cas annexes seront recherchés et une déclaration obligatoire à la DDASS sera faite [7]. Le traitement du botulisme reste un traitement symptomatique avec les mesures habituelles de réanimation si besoin, c'est-à-dire, dans un contexte d'insuffisance respiratoire aiguë, l'intubation orotrachéale, la ventilation mécanique assistée et le nursing [8]. La sérothérapie par antitoxine ABE est controversée du fait de modalités contraignantes d'emploi (notamment, la nécessité d'une administration très précoce pour espérer une efficacité) et d'un risque important de 2 % de choc anaphylactique. La guanidine et la 3-4 diaminopyridine, bloqueuses des canaux potassiques, ont une efficacité essentiellement significative sur les symptômes ophtalmologiques et non pas sur les troubles respiratoires. Ce traitement est donc indiqué dans les formes bénignes. Les rares effets secondaires sont l'insuffisance rénale aiguë, le risque de crise comitiale et de myélosuppression. Les traitements par plasmaphérèse, immunoglobulines polyvalentes intraveineuses ou corticoïdes ont été évalués et sont inefficaces [2]. À noter l'existence d'un vaccin pentavalent ABCDE permettant l'apparition chez 83 % des sujets vaccinés d'un taux d'anticorps protecteur, que l'on peut proposer actuellement aux personnels de laboratoire.

Conflits d'intérêts : aucun

Références

- [1] Haeghebaert S, Popoff MR, Carlier JP, Pavillon G, Delarocque-Astagneau E. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991–2000. *Bull Epidemiol Hebd* 2002;14:57-9.
- [2] Cherington M. Clinical spectrum of botulism. *Muscle Nerve* 1998;6:701-10.
- [3] Maselli RA, Bakshi N. AAEM case report 16. Botulism. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle Nerve* 2000;23(7):1137-44.
- [4] Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM, Smart JF, Wainwright RB, Bryant RG *et al.* Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin types A, B and E in the United States, 1975–1988. *J Infect Dis* 1992;166:1281-6.
- [5] Delbos V, Abgueguen P, Fanello S, Brenet O, Alquier P, Granry JC *et al.* Botulisme alimentaire, aspects épidémiologiques. *Presse Med* 2005;34:455-9.
- [6] Boyer A, Salah A. Clinical and epidemiological characteristics of botulism in France. *Ann Med Intern* 2002;153(5):300-10.
- [7] Delbos V, Abgueguen P, Fanello S, Brenet O, Alquier P, Granry JC *et al.* Botulisme, un diagnostic clinique. *Presse Med* 2005;34:449-54.
- [8] Delbos V, Abgueguen P, Fanello S, Brenet O, Alquier P, Granry JC *et al.* Botulisme alimentaire, prévention et traitement. *Presse Med* 2005;34:461-5.