

ACTUALITÉS SUR LE BOTULISME

RECENT NEWS ON BOTULISM

Alain PHILIPPON¹ 

Manuscrit reçu le 20 mai 2024, accepté le 6 juin 2024

RÉSUMÉ

Le botulisme est une maladie bactérienne neurotoxique qui, bien que rare, est à déclaration obligatoire. Plusieurs analogies existent entre le botulisme humain et le botulisme animal, dont la symptomatologie et l'épidémiologie dominée par l'environnement. Celle-ci permet la répartition en cinq types chez l'homme : alimentaire, infantile, intestinal, blessure et inhalation, contre majoritairement deux chez l'animal (alimentaire, intestinal). Les approches diagnostiques actuelles permettent l'identification bactériologique rapide de plusieurs espèces bactériennes de *Clostridium* dont *C. botulinum* mais surtout celle du sérotype et du sous-type de neurotoxine (BoNT) (test chez la souris, séquençage). Malgré une répartition globalement différente des toxinotypes chez l'homme (B, A, plus rarement E, F) et l'animal (D, C, C/D et D/C), une surveillance s'impose à cause de l'oubli des règles d'hygiène culinaire, surtout familiale, de l'émergence du type iatrogène ou d'un éventuel transfert génétique d'un des gènes *bont*. Enfin, certains aliments préparés à partir d'animaux porteurs sains (porc pour le type B, poisson pour le type E) présentent un risque de transmission de l'animal à l'homme (zoonose).

Mots-clés : botulisme, toxinotype, sérotype, BoNT, spore, environnement, homme, animal, oiseau, bovin

ABSTRACT

Botulism is a neurotoxic bacterial disease, which, although rare, is notifiable. There are a number of similarities between human and animal botulism, including symptomatology and epidemiology dominated by the environment. In humans, botulism can be divided into five types: food, infant, intestinal colonization, wound and inhalation, while in animals it is divided mainly into two types (food, intestinal colonization). Current diagnostic approaches enable the rapid bacteriological identification of several Clostridium species, including C. botulinum, but above all of the serotype and subtype of neurotoxin (mouse test, sequencing). Despite a globally different distribution of toxinotypes in humans (B, A, more rarely E, F) and animals (D, C, C/D, D/C), surveillance is necessary, as culinary hygiene rules may have been forgotten, especially at home, certain types including the iatrogenic one have emerged, and a genetic transfer of one of the bont genes is possible. Finally, foods prepared from healthy carrier animals (pork for B type and fish for E type) are a risk of transmission from animal to human (zoonosis).

Keywords: botulism, toxinotype, serotype, BoNT, spore, environment, human, animal, bird, bovine

1- Professeur émérite, Faculté de Médecine Paris Cité.
Courriel : fephillips66@gmail.com



INTRODUCTION

Les botulismes humain et animal sont en France des maladies bactériennes rares à déclaration obligatoire. Classiquement, il s'agira d'une intoxication liée à l'ingestion de toxine via un aliment, se caractérisant après quelques heures, voire quelques jours, par une paralysie flasque. L'année 2023 vient d'être marquée en particulier par deux épidémies, l'une à Bordeaux et l'autre dans quatre pays européens. La première fait référence à quinze malades dont trois canadiens et deux américains, mais aussi à une jeune femme française décédée (Courtot-Melciolle *et al.* 2023 ; Meurice *et al.* 2023). Ces malades avaient mangé des sardines marinées de conserves familiales dont l'ouverture s'accompagnait d'une mauvaise odeur. Il s'agit d'un cas typique de botulisme alimentaire par intoxication (BoNT B). L'autre épidémie ayant justifié une alerte de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) est due à un mauvais usage thérapeutique de la toxine botulique A dans un hôpital afin de lutter contre l'obésité (Dorner *et al.* 2023). Il s'est agi de 34 patients venant d'Allemagne, d'Angleterre, d'Italie et de France. Ce deuxième foyer montre un visage assez nouveau du botulisme, toujours par intoxication, dénommé botulisme iatrogène. Ces deux épidémies d'une maladie bactérienne rare nous amènent à en rappeler ses principales caractéristiques en insistant sur ses aspects les plus nouveaux, d'autant que le concept « Une seule santé » (La santé des humains, la santé des animaux et celle des écosystèmes sont étroitement liées) s'applique à cette maladie, avec une importance particulière de l'environnement puisqu'il s'agit de bactéries pouvant sporuler (Cersosimo *et al.* 2024).

TYPES DE BOTULISME

Maladie non contagieuse, le botulisme est une affection neurologique, quelquefois mortelle, provoquée par une neurotoxine très puissante produite par une bactérie anaérobie stricte, *Clostridium botulinum*, mais aussi d'autres clostridies telles *C. butyricum* et *C. baratii* (Anses 2019). Ces bactéries se développent en produisant une neurotoxine mais aussi du gaz, notamment dans les aliments insuffisamment stérilisés ou mal conservés. Il s'agira d'une intoxication ou intoxication alimentaire qui s'observe aussi bien chez l'homme que l'animal, telle l'épidémie récente de Bordeaux, ou celle ayant touché plus de 1 000 bovins, morts après avoir mangé un ensilage de maïs contaminé (Courtot-Melciolle *et al.* 2023 ; Meurice *et al.* 2023 ; Guizelini *et al.* 2019).

Si le botulisme alimentaire reste prédominant en France, d'autres types doivent être précisés en tenant compte du contexte épidémiologique tel le botulisme par toxi-infection ou colonisation digestive. *C. botulinum* est introduit (spores le plus souvent) dans l'organisme humain ou animal par ingestion (Meurens *et al.* 2023 ; Kobaidze *et al.* 2023). Ce type de contamination est mieux documenté chez l'homme, car tout cas déclaré fait l'objet d'une enquête épidémiologique. Chez l'adulte, cette toxi-infection reste rare, souvent liée à une immunodépression ou à un microbiote digestif déficient (CDC 2023). Le botulisme par blessure (« wound botulism ») est lié à l'usage de seringues souillées chez l'héroïnoman, surtout en Amérique du Nord, mais aussi en Europe (Middaugh *et al.* 2021). Une circonstance rare est celle d'une plaie profonde contaminée lors d'un accident. Ce type reste exceptionnel chez l'animal, dont le cheval (<https://madbarn.ca/fr/botulisme-chez-le-cheval/>). Enfin, le botulisme iatrogène est actuellement plutôt observé chez la femme, suite à un mauvais usage cosmétique de Botox® (Duchesne de Lamotte *et al.* 2021). Cependant, compte-tenu des multiples indications médicales de la toxine (BoNT A), il est maintenant possible d'observer des épidémies hospitalières quel que soit le sexe, comme en Égypte et en Turquie (cf. paragraphe sur le botulisme chez l'homme). Il convient de ne pas oublier le botulisme par inhalation, encore exceptionnel car associé soit à une addiction (Roblot *et al.* 2006), soit à un événement accidentel (laboratoire pharmaceutique préparant la toxine) ou intentionnel (bioterrorisme) qui entraîne la libération des toxines botuliques les plus létales dans un aérosol, voire dans l'eau (<https://www.who-int/>). Le bioterrorisme reste une préoccupation mondiale, d'autant que la toxine botulique est l'un des agents biologiques les plus puissants (Rawson *et al.* 2023).

LA BACTÉRIE

Le genre *Clostridium* regroupe un ensemble d'au moins 200 espèces dont *C. botulinum* et *C. tetani* (agent du tétanos). Il s'agit de bacilles à Gram-positif (20µm x 0,6µm), anaérobies stricts et chimioorganotrophes. Leur aptitude essentielle à sporuler leur permet de perdurer pendant des années dans des conditions environnementales impropres à la survie des formes végétatives ou bacillaires. Les spores ont une morphologie ovalaire et se forment dans la partie terminale ou subterminale de la bactérie en la déformant (Figure 1) (Anses 2019). L'espèce « *C. botulinum* », dé-



COMMUNICATION

doi.org/10.3406/bavf.2024.71089

couverte il y a plus d'un siècle, conserve encore une dénomination unique malgré divers progrès taxonomiques liés aux approches moléculaires. Ce seul nom d'espèce « *C. botulinum* » reste donc inchangé, afin de minimiser le risque de mauvaise communication entre les communautés de santé publique, médicales et scientifiques, mais il constitue en fait un ensemble complexe classé actuellement en six groupes pouvant comprendre d'autres espèces telles *C. argentinense*, *C. baratii*, *C. butyricum*, *C. haemolyticum*, *C. novyi* et *C. sporogenes*. Le tableau 1 précise la classification actuelle de « *C. botulinum* » en relation avec le type de toxine produite (BoNT de A à G, H, X) et ses principales caractéristiques d'identification (Luquez *et al.* 2023 ; Poulain & Popoff. 2019 ; Rawson *et al.* 2023 ; Smith *et al.* 2023).



Figure 1 : Sporulation en cours chez *Clostridium botulinum* (Anses 2019)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4	Groupe 5	Groupe 6
<i>Clostridium</i> toxigène	<i>C. parabotulinum</i>	<i>C. botulinum</i>	<i>C. novyi sensu lato</i>	<i>C. argentinense</i>	<i>C. butyricum</i>	<i>C. baratii</i>
BoNT produite	A, B, F, H	B, E, F	C, D, C/D, D/C,	G	E	F
BoNT support génétique ^a	Chr, P	Chr, P	Phage	P	P	P
<i>Clostridium</i> non toxigène	<i>C. sporogenes</i>	<i>C. taeniasporum</i>	<i>C. novyi</i> <i>C. haemolyticum</i>	<i>C. subterminale</i> <i>C. hastiforme</i>		?
T° optimale de croissance	35-40°C	18-25°C	37-40°C	37°C	30-37°C	30-45°C
Protéolyse	+	-	-	+	-	-
Lipase	+	+	+	-	-	-
Lécithinase	-	-	+/-	-	-	+
Gélatinase	+	+	+	-	-	-
Caséinase	+	-	-	+	-	-
Glycolyse	+	+	+	-	+	+
Saccharolyse	-	+	-	-	+	+
Spore : résistance thermique	+++	-	+	+	-	?

^a Chr, chromosome ; P, plasmide

Tableau 1 : Les six groupes du complexe « *Clostridium botulinum* »



LES TOXINES

La neurotoxine botulique (BoNT) est une métallo-endopeptidase polypeptidique d'environ 150 kDa et de 1 295 acides aminés avec un atome de zinc au niveau du domaine catalytique (Figure 2) (Poulain & Popoff 2019 ; Rawson *et al.* 2023). Cette protéine est composée d'une chaîne légère (L) d'environ 50 kDa et d'une chaîne lourde (H) d'environ 100 kDa reliées par un pont disulfure. La classification actuelle des BoNT est fondée sur le sérotype (de A à G), par ailleurs complexifiée par l'individualisation de plus de 42 sous-types. D'autres sérotypes (X, En, H) sont en attente (Lúquez *et al.* 2023). Il est intéressant de noter que la BoNT H (mosaïque de A et F) et la BoNT X sont identifiées dans deux souches de *C. botulinum* déjà productrices de BoNT B (ANSES 2022a).

Depuis 2017, la nomenclature des sous-types est déterminée à partir de la séquence en acides aminés (Peck *et al.* 2017) (Figure 3). De plus, l'approche génomique apporte nombre de connaissances nouvelles dont l'existence de plasmides intégrés ou non au chromosome ou de phages porteurs des gènes *bont* (Moore & Lacey 2019 ; Rawson *et al.* 2023 ; Smith *et al.* 2021). Le génotypage permet une meilleure connaissance de l'organisation génétique du gène *bont* qui reste très variable entre les souches de *C. botulinum* (Rawson *et al.* 2023). Certains gènes restent associés au gène *bont* tels les gènes *ntnh*, *botR* ou *p47*, *ha* ou *orfX* ou encore une séquence d'insertion (IS) de type transposase. Ces éléments génétiques pourraient expliquer l'identification récente de BoNT chez *Enterococcus faecium*, *Weissella oryzae*, voire *Chryseobacterium piperi*. Lors d'un foyer impliquant un couple de Canadiens avec identification de la source contaminante, à savoir un pâté de campagne, *C. botulinum* groupe I, producteur de BoNT B5 et F2 à médiation plasmidique, a été isolé (Harris *et al.* 2024). Seule la BoNT B5 est active et une recombinaison par transposition d'une séquence de 13 gènes au sein du gène *ntnh* a été observée, avec intervention d'éléments génétiques mobiles dans l'aliment.

Ainsi, les souches de *C. botulinum* des groupes I, II et VI peuvent produire le même type rare de toxine, F. Les types A, B, E et F majoritairement rencontrés chez l'homme peuvent être neutralisés par des anticorps monoclonaux (Rawson *et al.* 2023). La signification de BoNT AB signifie que la souche produit autant des deux toxines contrairement à celle de BoNT Ab. Cette immunogénicité différente aux anticorps anti-BoNT est en relation avec la diversité génétique de la protéine BoNT, illustrée par un coefficient d'identité variant de 30 à 100 %. La séroneutralisation sera la base de l'identification et de la classification en sérotypes ou types. Ces variations structurales expliquent les changements de caractéristiques dont la toxicité, l'affinité avec les récepteurs cibles ou encore la stabilité de la toxine (Rasetti-Escargueil & Popoff 2022). Enfin, la production de BoNT reste variable pour *C. baratii*, *C. butyricum* et *C. sporogenes* et négative pour les espèces suivantes : *C. subterminale* et *C. hastiforme* (Smith *et al.* 2021). Quant au mode d'action, fort complexe, il s'agit d'une métalloprotéase à base de zinc clivant spécifiquement les protéines solubles du récepteur SNARE (Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor) dans les terminaisons nerveuses post-synaptiques, empêchant la libération de neurotransmetteurs et bloquant la transmission neuronale aux muscles effecteurs (Rawson *et al.* 2023). BoNT bloque donc la libération du neurotransmetteur acétylcholine à la jonction neuromusculaire. Ainsi le botulisme se manifeste par une paralysie flasque.

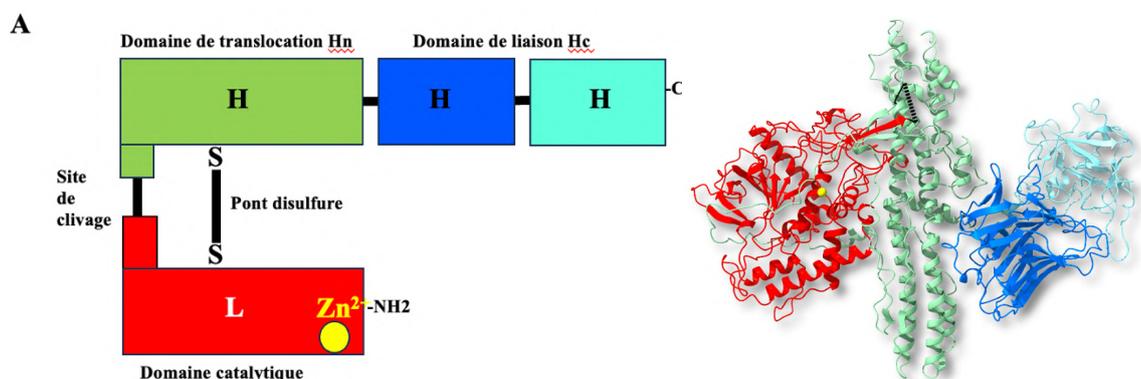


Figure 2 : Neurotoxine botulique (BoNT) : représentation schématique (A) et structure cristallographique (B). La chaîne légère L est représentée en rouge et la chaîne lourde H en vert et bleu (Rawson et al. 2023).



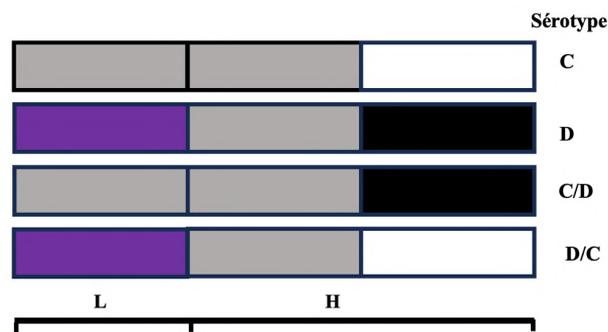


Figure 3 : Structure de la BoNT selon les sérotype et toxinotype (Meurens et al. 2023)

L'ENVIRONNEMENT

Les clostridies, dont *C. botulinum* et *C. tetani*, sont des bacilles à Gram-positif pouvant sporuler (Figure 1), leur permettant ainsi de perdurer des mois, voire des années, dans l'environnement, qu'il soit hydrique ou tellurique (Espelund & Klaveness 2014 ; Janganan *et al.* 2016). Les formes végétatives ou bacillaires peuvent être apportées par de nombreuses espèces animales à la suite d'une élimination fécale ou lors d'un processus infectieux mortel (cadavre dans un ensilage). Les milieux humides riches en sédiments tels marais, étangs et lacs sont favorables au développement bactérien et certaines plantes, telles les algues, des mollusques ou des larves d'insectes naturellement résistants peuvent être des vecteurs mécaniques des spores. La décomposition des espèces végétales et des carcasses d'animaux contaminés (poissons, oiseaux et mammifères) est une condition optimale pour le développement bactérien et la production de toxines. Un cycle d'amplification « carcasse-asticot » peut entraîner une épidémie de botulisme dans l'avifaune. Les connaissances sur les conditions environnementales (température, pH, concentrations de chlorure de sodium et de matière organique) permettant la germination des spores, la croissance et la formation de toxines sont encore fragmentaires. Il convient d'indiquer l'importance des épidémies chez les oiseaux sauvages, signalées dans le monde entier (Hannett *et al.* 2011). Lors d'une épidémie de botulisme de type E, qui a duré de novembre 2000 à décembre 2008 sur les lacs Érié et Ontario, *C. botulinum* et/ou la toxine E ont été retrouvés dans quinze des dix-sept échantillons de sédiments de ces lacs, ainsi que chez plusieurs espèces d'oiseaux migrateurs et aquatiques, de poissons, mais aussi de plantes (Figure 4) (Espelund & Klaveness 2014).

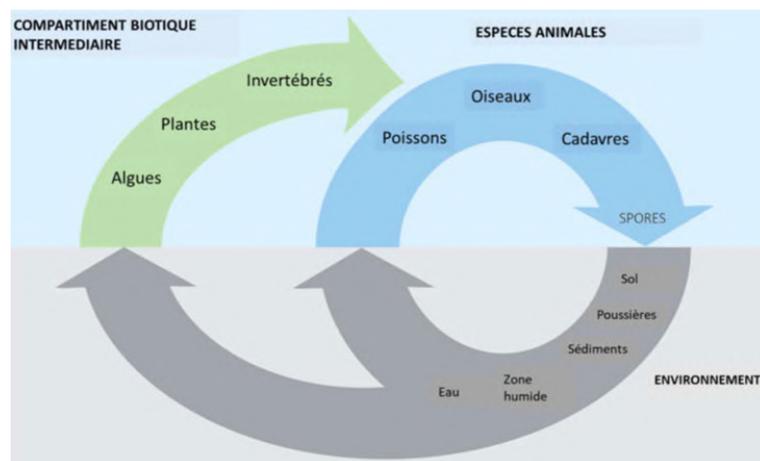


Figure 4 : Cycle épidémique de *C. botulinum* dans un écosystème d'eau douce (Espelund & Klaveness 2014).

Un autre exemple important de l'impact de l'environnement est celui de la persistance des spores et/ou de la toxine dans divers types d'ensilage dont les bonnes conditions de préparation sont l'obtention d'un pH acide (< 4) et une atmosphère privée d'oxygène (anaérobiose) (Driehuis *et al.* 2018). Une concentration élevée de spores dans le fourrage, combinée à de mauvaises conditions de fermentation, peut favoriser la croissance de *C. botulinum* dans



l'ensilage (botulisme fourrager) (Meurens *et al.* 2023). Il n'existe pas d'études sur les conditions favorisant la germination des spores, la croissance et la production de toxines par *C. botulinum* selon le type d'ensilage. La source contaminante peut être un petit animal mort : ainsi, plus de 400 vaches laitières Holstein sont mortes en une semaine après avoir été nourries avec une ration d'avoine pourrie contenant un chat mort de botulisme (Galey *et al.* 2000). Une épidémie de botulisme de type C est rapportée en France en relation avec la présence d'un chat mort de botulisme dans le silo à grain de l'exploitation bovine (Le Maréchal *et al.* 2019). D'autres circonstances épidémiologiques peuvent être découvertes, tel un foyer de botulisme de type D/C dans un élevage laitier après celui d'un élevage de poulets de chair situé à proximité (Souillard *et al.* 2021) ; un même godet de tracteur avait été utilisé pour enlever les déchets du poulailler puis préparer les rations des bovins le même jour, entraînant la contamination de ces rations par le fumier issu des poulets infectés. Un autre exemple est la mort par botulisme de type C de plus d'une centaine de vanneaux huppés, après qu'ils aient ingéré des asticots contenus dans de la litière de volailles épandue sur un terrain de football (Dos Santos *et al.* 2024).

En conclusion, il conviendra de retenir la complexité des voies de contamination par *C. botulinum*, en particulier celles de l'environnement. Considérant l'importance du botulisme animal (aviaire, bovin) en France, le projet de recherche BOTUSOL (2019-2023 ; financement ANSES) sur le botulisme animal et l'épandage devrait apporter des précisions sur la distribution et la prévalence des types de toxines botuliques dans les sols en France, ainsi que dans les effluents contaminés tels litière, fumier, lisier et eau résiduaire (Anses 2022b).

LE BOTULISME HUMAIN

Cette maladie non contagieuse et rare se caractérise par une paralysie flasque s'accompagnant de divers symptômes pouvant évoquer un syndrome de Guillain-Barré, les cas les plus graves montrant une détresse respiratoire et la mort. Les principaux symptômes comprennent des troubles oculomoteurs (diplopie, vision floue, mydriase), une bouche sèche, une dysphagie, puis une paralysie des membres et du diaphragme (Rasetti-Escargueil *et al.* 2020 ; Kobaidze & Wiley 2023 ; Rawson *et al.* 2023). Les troubles gastro-intestinaux (vomissements, diarrhée, surtout constipation) survenant dans les premiers jours de la maladie précèdent les symptômes neurologiques. La constipation observée tout au long de l'évolution de la maladie est liée à l'effet de la BoNT sur la motilité intestinale. Il convient de retenir la grande disparité de la symptomatologie, de la simple dysphagie à l'admission urgente en réanimation compte-tenu de divers facteurs comme la quantité d'aliments consommés (une ou plusieurs sardines dans le cas du foyer survenu à Bordeaux en 2023) (Courtot-Melciolle *et al.* 2023 ; Meurice *et al.* 2023). Lors d'un botulisme infantile, la production de toxine après l'ingestion de spores est progressive et très variable. Aussi la symptomatologie est très différente, les symptômes pouvant inclure une hypotonie, une succion faible, une dysphagie, une constipation, des pleurs faibles et une faiblesse du diaphragme qui peuvent nécessiter une ventilation mécanique du nourrisson (Halpin *et al.* 2017 ; Harris *et al.* 2021). Un nourrisson rétabli cliniquement 6 semaines après avoir reçu de la ceftriaxone et de l'acyclovir continue d'éliminer durant 7 mois *C. botulinum* et la BoNT A en présence d'un microbiote digestif immature très riche en bifidobactéries (Douillard *et al.* 2024). La recherche de la source contaminante reste décevante, car les analyses d'échantillons environnementaux et/ou alimentaires sont souvent négatives ; cependant miel, poussière de berceau, matelas à langer et cuve de lavage se sont révélées positives. L'apport de miel est prohibé chez le nourrisson de moins d'un an (Rossi *et al.* 2022).

En France, le CNR (Centre National de Référence) « Bactéries anaérobies et botulisme » a rapporté au cours de la période 2013-2016 une dizaine d'épidémies ou foyers avec une moyenne de 15 cas annuels, soit une incidence estimée entre 0,018 et 0,033 cas pour 100 000 habitants (Figure 5) (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/bacteries-anaerobies-botulisme/rapports-d-activite>). La majorité des cas (plus de 70 %) est liée au type alimentaire, le plus souvent suite à la consommation de conserves familiales de légumes ou de viande, dont le porc, lorsqu'on peut les identifier. Néanmoins, la relation avec une conserve industrielle a pu être quelquefois établie comme une soupe consommée plus de deux semaines après son ouverture ou un sachet de boulettes de soja sous vide mangées après la date. L'incidence au cours des dernières années (2010-2016), soit 9,4 foyers/an ou 17,4 cas/an, est deux fois inférieure à celle observée une vingtaine d'années plus tôt (1987-1993 : 18,1 foyers/an ; 31,8 cas/an). Il convient de préciser que plus de 60 % des malades vont en réanimation. Fort heureusement, le taux de létalité entre 2001 et 2016 est évalué à 0,9 % alors qu'il était de 5 % entre 1956 et 1970 (Rasetti-Escargueil *et al.* 2020).



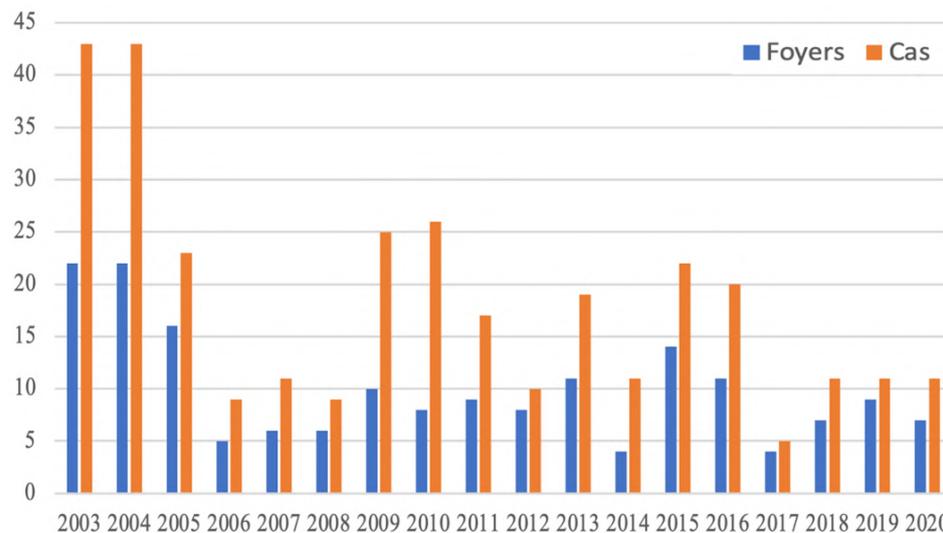


Figure 5 : Évolution du botulisme en France entre 2003 et 2020 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/bacteries-anaerobies-botulisme/rapports-d-activite>)

Les autres formes de botulisme sont plus rares, tels le botulisme infantile par colonisation intestinale (20 %) ; le botulisme iatrogène et celui par blessure après injection de BoNT A restent exceptionnels mais surtout plus difficiles à diagnostiquer (Meurens *et al.* 2023) (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/bacteries-anaerobies-botulisme/rapports-d-activite>).

Selon l'ECDC, le nombre de cas confirmés pour 30 pays est en moyenne de 110 entre 2011 et 2016, mais de 85 entre 2017 et 2022, le taux global de notification étant de 0,02 cas pour 100 000 habitants. Le type prédominant de botulisme est celui de l'enfant, puis alimentaire, par blessure, et enfin iatrogène, qui reste exceptionnel (ECDC, 2023). Aux USA, la répartition des formes de botulisme calculée sur 1 890 cas entre 2009 et 2019 est très différente de celle de la France : infantile (74,1 %), par blessure (13,3 %), alimentaire (11,3 %), iatrogène (< 1 %) (CDC 2023). Le taux de létalité y est aussi très faible (1,4 %). Cette prépondérance du botulisme infantile dès la première semaine jusqu'à 53 semaines n'a pas d'explication si ce n'est l'apport de spores par le miel. Il a été évoqué l'ingestion de spores avec de la terre ou les poussières mais la recherche est le plus souvent négative (Nevas 2005 ; Derman *et al.* 2014, CDC 2023 ; Harris *et al.* 2021). Le botulisme par blessure, observé plutôt chez l'homme de plus de 40 ans, reste exceptionnel : il fait le plus souvent référence à l'usage de seringues souillées par le drogué, voire à l'inhalation d'héroïne contaminée, plus rarement à une plaie souillée lors d'un accident (moto, voiture), par une écharde ou encore après un coup de feu (CDC 2023).

Plusieurs observations, non confirmées, sont rapportées en France depuis 2017 en relation avec un éventuel usage esthétique de Botox® ou analogue. En effet, la BoNT A est susceptible de nombreuses indications médicales et cosmétologiques telles dystonies, hyperhydrose, lissage des rides, obésité, spasticité des membres, strabisme, vessie hyperactive, voire migraines, etc. (Duchesne de Lamotte *et al.* 2021 ; Hong 2023). Les forces de l'ordre ont récemment mis en examen deux jeunes femmes ayant pratiqué des injections de Botox® d'origine étrangère suivies de complications graves (victimes-doctor-lougayne@gendarmerie.interieur.gouv.fr). Enfin, plusieurs épidémies méritent d'être rappelées : d'abord, celle dans un hôpital turc liée à une application médicale de BoNT A par injection intragastrique afin de lutter contre l'obésité (Dorner *et al.* 2023) ; une autre épidémie hospitalière de 9 cas est décrite dans un hôpital égyptien en juin-juillet 2017 après injection intramusculaire de BoNT A lors du traitement d'une paralysie cérébrale, d'une dystonie spastique ou encore d'une hyperhydrose (Rashid *et al.* 2018). La préparation locale de BoNT n'avait pas respecté les règles strictes de préparation. S'agissant de formes atténuées et quelquefois en relation avec des injections par des personnes peu qualifiées, les symptômes sont modérés, rendant le diagnostic clinique difficile. Enfin, en Chine, une série de 86 femmes de 17 à 65 ans ayant reçu une ou plusieurs injections de BoNT A montrent divers symptômes tels maux de tête, étourdissements, insomnie, fatigue, vision floue, difficulté pour ouvrir les yeux, troubles de l'élocution, dysphagie, constipation et enfin anxiété, survenus entre 0 et 36 jours après l'injection, avec un pic entre le 2nd et le 6e jour après l'opération (Bai *et al.* 2018). En revanche, le botulisme



par inhalation reste exceptionnel, tout au moins dans notre pays où il a été rapporté chez deux jeunes drogués ayant inhalé de l'héroïne par voie intranasale (Roblot *et al.* 2006) ; cette forme est beaucoup plus fréquente aux USA (CDC 2023).

L'identification des sérotypes, voire des sous-types, montre actuellement une distinction nette entre ceux d'origine humaine et animale (Rasetti-Escargueil *et al.* 2020 ; Le Bouquin *et al.* 2022 ; Meurens *et al.* 2023). En effet, les types B, puis A, plus rarement E et surtout F (*C. baratii*) sont identifiés chez l'homme contrairement à ceux chez l'animal (C, D, C/D, et D/C) (Meurens *et al.* 2023 ; ECDC 2023). Lors de botulisme alimentaire, type majoritaire en France, l'enquête s'avère difficile car, dans de la moitié des cas, la source alimentaire a disparu. Cependant, le CNR a rapporté un échantillon de viande des Grisons emballée sous-vide avec le sous-type B4, ou une soupe industrielle (type A) à durée de conservation courte mais consommée après la date de peremption (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/bacteries-anaerobies-botulisme/rapports-d-activite>).

LE BOTULISME ANIMAL

En France, la surveillance du botulisme animal est plus récente, car le LNR (Laboratoire National de Référence) aviaire a été créé en 2011 et celui des bovins en 2017 (Le Bouquin *et al.* 2022). Il convient d'indiquer que le terme « cas » est utilisé pour les infections chez les animaux sauvages, contrairement à celui de « foyer » pour ceux domestiques et que, avant 2010, le diagnostic de cette maladie impliquait la détection de la toxine dans le sérum par le test chez la souris. L'approche actuelle repose aussi sur la détection des groupes de *C. botulinum* par PCR, en particulier pour les sous-types de BoNT. Deux types de botulisme sont principalement rencontrés : intoxication et toxi-infection, le type par blessure restant exceptionnel (ANSES 2022a ; ANSES 2022b ; Uzal *et al.* 2022 ; Uzal *et al.* 2024). La symptomatologie est en relation avec une toxine paralysante, aussi les principaux signes chez tous les mammifères seront : ataxie, faiblesse, apathie, absence de fièvre, paralysie flasque ascendante. Mais, contrairement à l'homme, la mortalité peut être élevée au sein du troupeau, et ce en quelques heures. À titre d'exemple, plus de 1 000 jeunes bovins à l'engraissement sont morts en quatre jours après avoir mangé un ensilage de maïs contaminé par une BoNT C (Guizelini *et al.* 2019). En France, le botulisme animal affecte essentiellement les oiseaux (sauvages et domestiques) et les bovins dont le poids économique peut être conséquent. Aussi cette maladie figure dans la liste des maladies animales réglementées (ANSES 2022a ; ANSES 2022b).

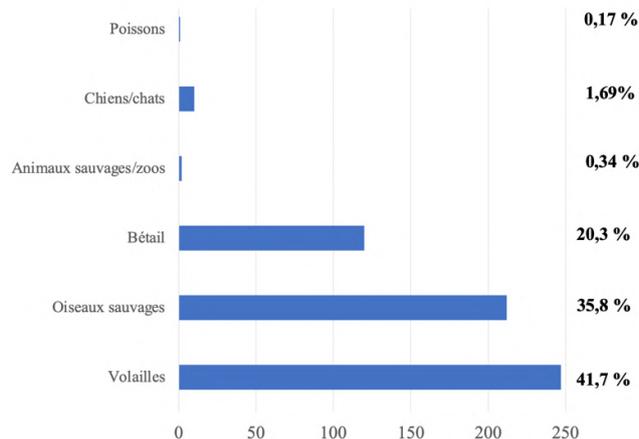


Figure 6 : Botulisme animal en France : distribution sur 592 foyers ou cas (Le Bouquin *et al.* 2022)

La figure 6 recouvre la période 2009-2019 avec 592 foyers et/ou cas observés dont 41,7 % chez les volailles incluant les dindons, les poulets de chair, les pintades, les faisans et les canards, 35,8 % chez les oiseaux sauvages et 20,3 % chez les bovins, les autres foyers étant exceptionnels : chiens/chats (1,69 %), poissons (0,17 %) et animaux sauvages/zoos (0,34 %) (Le Bouquin *et al.* 2022). Chez les volailles, le sérotype le plus courant est BoNT C/D (48,7 %), puis BoNT D (19,6 %) et D/C (11,7 %), mais aucun BoNT E (Figure 7). Chez les oiseaux sauvages (oies,



cygnes, canards, mouettes, goélands...), le botulisme de type C/D est le plus courant (83,9 %) et trois éclosions impliquant BoNT E ont été détectées en 2018 (cygne tuberculé, canard colvert et cigogne). Enfin, chez les bovins, la BoNT D/C est le type le plus répandu (69,5 %), suivie de BoNT C (10,2 %). Si aucun foyer de BoNT D n'a été confirmé dans les élevages bovins ces dernières années, il conviendra d'en retenir la plus grande fréquence chez les oiseaux d'élevage (Figure 7).

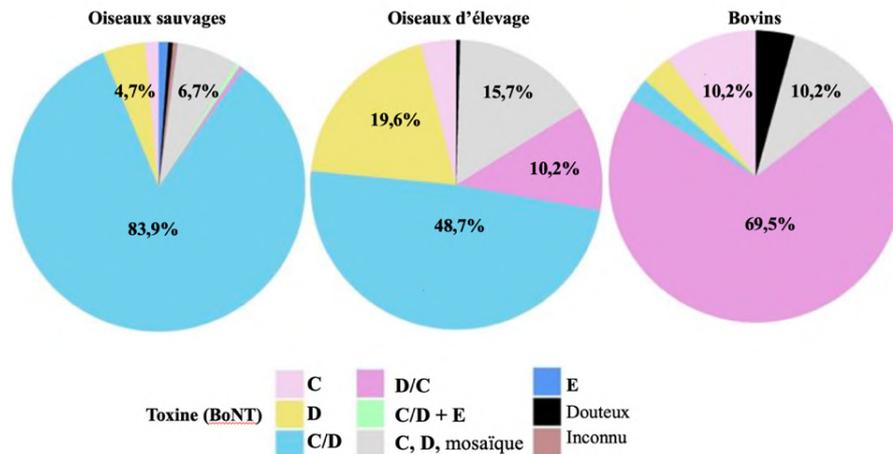


Figure 7 : Types de toxines (2010-2019) par réservoir animal (Le Bouquin et al. 2022).

En résumé, les BoNT des animaux, à l'exception du cheval (A, B, C, D), sont le plus souvent différentes de celles de l'homme, en relation probable à une sensibilité humaine diminuée ou à une faible absorption intestinale (Meurens *et al.* 2023). Cependant, de très rares observations humaines sont liées possiblement à la présence de BoNT C et D, ce qui amène à une meilleure prévention comme d'éviter l'épandage de lisiers contaminés et de porter un masque (ANSES 2022b). Néanmoins, le type E chez les poissons reste d'une grande importance, car il peut être responsable de botulisme humain. Régulièrement rapportées dans des élevages de truites ou de saumons entre 1960 et 2000, les épidémies de botulisme E en aquaculture sont devenues rares (Le Bouquin *et al.* 2022).

LE DIAGNOSTIC

En général, l'anamnèse et la clinique chez un patient apyrétique présentant un syndrome bulbaire dû à une paralysie des nerfs crâniens peut orienter, mais le diagnostic devra être le plus précoce possible. Rappelons qu'un seul cas suffit à déclencher la procédure d'investigation. La recherche de neurotoxine, qui reste prioritaire, s'effectue chez l'homme à partir du sang, des selles, voire d'une plaie, ou encore de la source contaminante (aliments), souvent absente (Kobaidze & Wiley 2023 ; Rao *et al.* 2021 ; <https://www.pasteur.fr>). Chez l'animal, outre le sang et les selles, certains organes dont le foie mais aussi les ensilages seront examinés. Comme pour la leptospirose, un tel diagnostic sérologique reposant sur l'identification des sérotypes ne s'effectuera que dans un laboratoire spécialisé qui disposera de sérums de lapins immunisés, à savoir, en France, le CNR « Bactéries anaérobies et botulisme » situé à l'Institut Pasteur et les LNR situés respectivement à l'ANSES de Ploufragan pour l'aviare et à celui de Maisons-Alfort pour l'alimentaire. Cette recherche de toxine par inoculation à la souris (MBA pour « Mouse BioAssay ») peut nécessiter malheureusement plusieurs jours. En revanche, le diagnostic bactériologique, à savoir la culture d'une bactérie anaérobie stricte, ne pose aucun problème et pourra être couplée avec la spectrométrie de masse (MALDI-TOF) permettant un diagnostic rapide (Schaumann *et al.* 2018 ; Sulaiman *et al.* 2021). L'approche moléculaire incluant la PCR et le séquençage des gènes *bont* ou le génotypage permet la caractérisation d'au moins 42 sous-types, en particulier au sein des sérotypes humains (A, B, E, F) (Figure 8) (Anniballi *et al.* 2013 ; Wang *et al.* 2017 ; Frye *et al.* 2020 ; Tevell Åberg *et al.* 2021 ; Peck *et al.* 2023). Si le pourcentage d'identité protéique varie de 9 % au maximum au sein des sous-types B, il est de 58 % avec le type G. Peu de sous-types sont rapportés au sein des clusters C et D ; quant à l'identification des formes mosaïques C/D et D/C en France, elle n'est devenue possible que depuis les années 2010 (Woudstra *et al.* 2015).



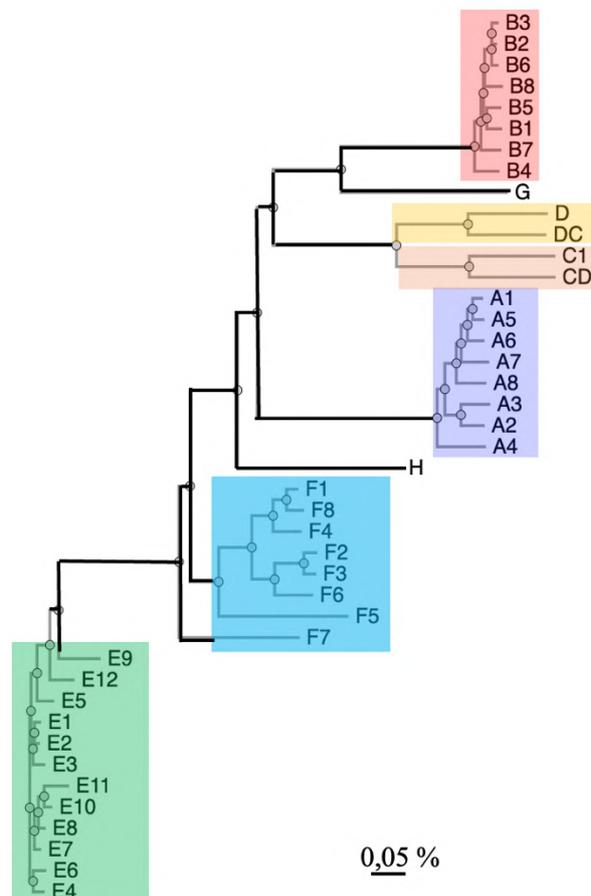


Figure 8 : Phylogramme des sous-types de BoNT au sein de sérotypes (A-H). Le dendrogramme est réalisé à partir des 42 séquences protéiques selon ClustalW (<https://www.ebi.ac.uk/j>).

D'autres techniques sont maintenant privilégiées, quoiqu'encore non homologuées, telles la PCR et le séquençage de divers autres gènes, comme celui codant pour l'ARN ribosomique 16S, après ou non une étape d'enrichissement en bouillon, ou encore plusieurs tests immunologiques (Rasetti-Escargueil & Popoff 2022).

TRAITEMENT

Malgré une méta-analyse de 235 articles publiés entre 1923 et 2016, nos connaissances restent fragmentaires. La sérothérapie et la proximité d'un service de réanimation pour des soins appropriés pouvant durer plusieurs semaines restent les deux recommandations essentielles (O'Horo *et al.* 2018 ; Rawson *et al.* 2023). D'autres traitements sont proposés tels les cathartiques, les lavements ou l'induction de vomissement pour éliminer la toxine du tractus digestif, la guanidine ou encore la 3,4-diamino-puridine afin de stimuler la libération d'acétylcholine. Lors de l'hospitalisation, le traitement chez l'homme sera symptomatique. Devant toute suspicion et avant même le diagnostic biologique, l'antitoxine botulique équine heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) de l'OMS ou une autre présentation sera administrée le plus précocement après demande d'une autorisation auprès de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) (Gendrot *et al.* 2020 ; Courtot-Melciolle *et al.* 2023 ; Rao *et al.*



2021). Il existe une forme adaptée au nourrisson (Sachs *et al.* 2012). S'agissant d'une intoxication, il conviendra de surveiller la fonction respiratoire et, si nécessaire, d'apporter une ventilation mécanique pendant plusieurs semaines. Le botulisme infantile et celui de l'adulte par toxo-infection ou par blessure sont justifiables d'une antibiothérapie à base de β -lactamines (pénicilline G, par exemple) ou de métronidazole ainsi que d'un débridement chirurgical de la plaie (O'Horo *et al.* 2018).

Chez l'animal, les approches peuvent être très variées selon l'espèce, voire l'animal, ainsi que tout au long de la chaîne alimentaire (viandes, œufs). La mise en œuvre effective des mesures de bio-sécurité et des bonnes pratiques, notamment d'hygiène, ainsi que l'application des différents procédés de transformation et de traitement, sont de nature à maîtriser le risque (ANSES 2022a-2022b ; Gutiérrez-Arnal & Marín 2024).

De plus, un chien ou un cheval de grand prix aura une prise en charge effective qu'un élevage de canards ou bovins n'aura pas. Ainsi, pour le chien dont le propriétaire décide de traiter et le cheval de course par exemple, une hospitalisation sera possible, accompagnée de sérothérapie et d'autres soins, dont la mise en œuvre d'attelles pour éviter le décubitus générateur de plaies. Il a été demandé à la propriétaire d'un jeune chien au Canada, 23 000 dollars, soit 1 000 dollars/jour en réanimation (<https://www.latribune.ca>). Devant un taux de létalité de plus de 80 % et en l'absence de traitement curatif, seul un vaccin sous Autorisation Temporaire d'Utilisation sera disponible pour l'immunisation des bovins et des ovins non atteints contre le botulisme C et D (Ultravac Botulinum ND). L'autre approche thérapeutique concerne le botulisme aviaire (poules, dindons). En effet, un traitement antibiotique par voie orale avec une β -lactamine est préconisé (ANSES 2022a).

CONCLUSIONS

Cette maladie bactérienne à déclaration obligatoire reste rare et la maladie humaine se distingue nettement de celle animale, en particulier par le taux de mortalité beaucoup plus élevé chez l'animal (volailles, oiseaux sauvages, bovins) et le type de neurotoxines : surtout A, B, plus rarement E, F chez l'homme et C, D, C/D et D/C chez l'animal. Les progrès taxonomiques de ces dernières années individualisant plusieurs espèces bactériennes neurotoxigènes permettent des approches diagnostiques plus faciles et surtout rapides (PCR). Cependant, identité génomique ne signifie pas toujours neurotoxicité comme l'indique l'exemple de la BoNT X, récemment découverte (Gregg *et al.* 2024). Néanmoins, considérant leur survie (spores) et le caractère transférable de plusieurs neurotoxines, il convient de surveiller cette possibilité de diffusion, en particulier pour les BoNT C, D, E et F. Aussi, une surveillance particulière de cette maladie grave mais rare doit être exercée d'autant que, lors de voyages, on est amené à consommer des spécialités locales (CDC 2003 ; King *et al.* 2009 ; Ghitani *et al.* 2022 ; Hendrickx *et al.* 2023 ; Uzal *et al.* 2024). Il conviendra aussi de surveiller les indications à usage cosmétologique et médical, d'autant que ces dernières concernent maintenant le domaine vétérinaire (Turin *et al.* 2023). Le développement du génotypage augure d'une approche épidémiologique très pertinente, mais aussi d'une surveillance des toxines et de leur évolution. Enfin, les transmissions croisées entre l'animal et l'homme restent rares, le terme de zoonose pourra alors être quelquefois évoqué (Rasetti-Escargueil *et al.* 2019).

CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt dans la rédaction de ce manuscrit qui exprime son opinion personnelle.

RÉFÉRENCES

- Anniballi F, Auricchio B, Woudstra C, Fach P, Fiore A, Skarin H *et al.* Multiplex real-time PCR for detecting and typing *Clostridium botulinum* group III organisms and their mosaic variants. *Biosecur Bioterror*. 2013; 11 Suppl 1: S207-14.
- ANSES (2019). Fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : *Clostridium botulinum*, *Clostridium* neurotoxigènes. 2019, 5 pages. (<https://agriculture.gouv.fr>)
- ANSES (2022a). Avis relatif à l'évaluation des risques en appui des mesures de gestion de produits et sous-produits animaux dans la filière avicole, lors de suspicion et de confirmation des cas de botulisme (saisine n°2019-SA-0114). Maisons-Alfort : Anses, 13 pages.



Cet avis est associé à un rapport d'expertise collective de 101 pages.

- ANSES (2022b). Avis relatif à l'évaluation des risques relatifs aux mesures de décontamination et de gestion des sous-produits animaux lors des cas de botulisme bovin et aviaire (saisine n°2019-SA-0113). Maisons-Alfort : Anses, 20 pages. Cet avis est associé à un rapport d'expertise collective de 155 pages.
- Bai L, Peng X, Liu Y, Sun Y, Wang X, Wang X *et al.* Clinical analysis of 86 botulism cases caused by cosmetic injection of botulinum toxin (BoNT). *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97: e10659.
- CDC, Botulism, 2023: Annual summaries (<https://www.cdc.gov/botulism/surveillance.html>)
- Cersosimo LM, Worley JN, Bry L. Approaching pathogenic *Clostridia* from a One Health perspective. *bioRxiv*. 2024: 2024.01.08.574718.
- Courtot-Melciolle L, Jauvain M, Siefridt M, Prevel R, Peuchant O, Guisset O *et al.* Food-borne botulism outbreak during the Rugby World Cup linked to marinated sardines in Bordeaux, France, September 2023. *Euro Surveill*. 2023; 28: 2300513.
- Derman Y, Korkeala H, Salo E, Lönnqvist T, Saxen H, Lindström M. Infant botulism with prolonged faecal excretion of botulinum neurotoxin and *Clostridium botulinum* for 7 months. *Epidemiol Infect*. 2014; 142: 335-9.
- Dorner MB, Wilking H, Skiba M, Wilk L, Steinberg M, Worbs S *et al.* A large travel-associated outbreak of iatrogenic botulism in four European countries following intragastric botulinum neurotoxin injections for weight reduction, Türkiye, February to March 2023. *Euro Surveill*. 2023; 28: 230020.
- Dos Santos IR, Raiter J, Brunner CB, Molossi FA, Henker LC, Pont TPD *et al.* An outbreak of type C botulism in free-ranging Southern lapwing (*Vanellus chilensis*). *Vet Res Commun*. 2024; 48:1239-43.
- Douillard FP, Derman Y, Jian C, Korpela K, Saxén H, Salonen A *et al.* Case report: Aberrant fecal microbiota composition of an infant diagnosed with prolonged intestinal botulism. *Gut Pathog*. 2024; 16: 20.
- Driehuis F, Wilkinson JM, Jiang Y, Ogunade I, Adeogun AT. Silage review: Animal and human health risks from silage. *J Dairy Sci*. 2018; 101: 4093-110.
- Duchesne de Lamotte J, Perrier A, Martinat C, Nicoleau C. Emerging opportunities in human pluripotent stem-cells based assays to explore the diversity of botulinum neurotoxins as future therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 7524.
- ECDC, Surveillance report : Botulism, annual epidemiology reports 2023 (<https://www.ecdc.europa.eu>)
- Espelund M & Klaveness D. Botulism outbreaks in natural environments - an update. *Front Microbiol*. 2014; 5: 287.

- Frye EA, Egan C, Perry MJ, Crouch EE, Burbank KE, Kelly KM. Outbreak of botulism type A in dairy cows detected by MALDI-TOF mass spectrometry. *J Vet Diagn Invest*. 2020; 32: 722-6.
- Galey FD, Terra R, Walker R, Adaska J, Etchebarne MA, Puschner B *et al.* Type C botulism in dairy cattle from feed contaminated with a dead cat. *J Vet Diagn Invest*. 2000; 12: 204-9.
- Gendrot M, Passeron A, Michon A, Pouchot J. Botulisme : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Méd Interne*. 2020; 41: 485-8.
- Ghitani SA, Ghanem MA, Sultan EA, Atef M, Henaidy MF. Outbreak of foodborne botulism in Alexandria, Egypt: modulating indications for administration of heptavalent botulinum antitoxin. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2022 ; 29: 18305-8.
- Gregg BM, Matsumura T, Wentz TG, Tepp WH, Bradshaw M, Stenmark P *et al.* Botulinum neurotoxin X lacks potency in mice and in human neurons. *mBio*. 2024 ; 15: e0310623.
- Guizelini CC, Lemos RAA, de Paula JLP, Pupin RC, Gomes DC, Barros CSL *et al.* Type C botulism outbreak in feedlot cattle fed contaminated corn silage. *Anaerobe*. 2019; 55: 103-6.
- Gutiérrez-Arnal J & Marín C. The latent threat in wild birds: *Clostridium botulinum*. *Vet Sci*. 2024; 11: 36.
- Halpin AL, Khouri JM, Payne JR, Nakao JH, Cronquist A, Kalas N *et al.* Type F infant botulism: investigation of recent clusters and overview of this exceedingly rare disease. *Clin Infect Dis*. 2017; 66 (suppl_1) : S92-S94.
- Hannett GE, Stone WB, Davis SW, Wroblewski D. Biodiversity of *Clostridium botulinum* type E associated with a large outbreak of botulism in wildlife from Lake Erie and Lake Ontario. *Appl Environ Microbiol*. 2011; 77: 1061-8.
- Harris RA, Flint A, Blondin Brosseau M, Weedmark K, Austin JW. Complete genomes of *Clostridium botulinum* type B(F) isolates associated with a 1995 foodborne botulism outbreak from commercial pâté reveals a recombination event disrupting the *ntnh* gene. *Microb Genom*. 2024; 10: 001169.
- Harris R, Tchao C, Prystajecy N, Cutler J, Austin JW. A summary of surveillance, morbidity and microbiology of laboratory-confirmed cases of infant botulism in Canada, 1979-2019. *Can Commun Dis Rep*. 2021; 47: 322-8.
- Hendrickx D, Varela Martínez C, Contzen M, Wagner-Wiening C, Janke KH, Hernando Jiménez P *et al.* First cross-border outbreak of foodborne botulism in the European Union associated with the consumption of commercial dried roach (*Rutilus rutilus*). *Front Public Health*. 2023; 10: 1039770.



- Hong SO. Cosmetic treatment using botulinum toxin in the oral and maxillofacial area: a narrative review of esthetic techniques. *Toxins (Basel)*. 2023; 15: 82.
- Janganan TK, Mullin N, Tzokov SB, Stringer S, Fagan RP, Hobbs JK *et al*. Characterization of the spore surface and exosporium proteins of *Clostridium sporogenes*; implications for *Clostridium botulinum* group I strains. *Food Microbiol*. 2016; 59: 205-12.
- King LA, Niskanen T, Junnikkala M, Moilanen E, Lindstrom M, Korkeala H *et al*. Botulism and hot-smoked whitefish: a family cluster of type E botulism in France, September 2009. *Euro Surveill*. 2009 ; 14 : 19394.
- Kobaidze K. & Wiley Z. Botulism in the 21st century: A scoping review. *Brown Hospital Medicine*. 2023 ; 2: 2.
- Le Bouquin S, Lucas C, Souillard R, Le Maréchal C, Petit K, Kooh P *et al*. Human and animal botulism surveillance in France from 2008 to 2019. *Front Public Health*. 2022; 10: 1003917.
- Le Maréchal C, Hulin O, Macé S, Chuzeville C, Rouxel S, Poëzevara T *et al*. A case report of a botulism outbreak in beef cattle due to the contamination of wheat by a roaming cat carcass: from the suspicion to the management of the outbreak. *Animals (Basel)*. 2019; 9: 1025.
- Lúquez C, Halpin JL, Dykes J. Unintended consequences: Renaming botulinum neurotoxin-producing species of *Clostridium* and related species. *Toxicon*. 2023; 224: 107036.
- Meurens F, Carlin F, Federighi M, Filippitzi ME, Fournier M, Fravallo P *et al*. *Clostridium botulinum* type C, D, C/D, and D/C : An update. *Front Microbiol*. 2023; 13: 1099184.
- Meurice L, Filleul L, Fischer A, Burbaud A, Delvallez G, Diancourt L *et al*. Foodborne botulism outbreak involving different nationalities during the Rugby World Cup: critical role of credit card data and rapid international cooperation, France, September 2023. *Euro Surveill*. 2023; 28: 2300624.
- Middaugh N, Edwards L, Chatham-Stephens K, Arguello DF. Wound botulism among persons who inject black tar heroin in New Mexico, 2016. *Front Public Health*. 2021; 9: 744179.
- Moore RJ & Lacey JA. Genomics of the Pathogenic Clostridia. *Microbiol Spectr*. 2019; 7(3).
- Nevas M, Lindström M, Virtanen A, Hielm S, Kuusi M, Arnon SS *et al*. Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *J Clin Microbiol*. 2005; 43: 511-3.
- O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, Ali R, DeSimone DC, Sakusic A *et al*. Efficacy of antitoxin therapy in treating patients with foodborne botulism: a systematic review and meta-analysis of cases, 1923-2016. *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (suppl_1) : S43-S56.
- Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, Austin JW, Bano L, Bradshaw M *et al*. Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature. *Toxins (Basel)*. 2017; 9:38.
- Poulain B & Popoff MR. Why are botulinum neurotoxin-producing bacteria so diverse and botulinum neurotoxins so toxic ? *Toxins (Basel)*. 2019; 11: 34.
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Lúquez C. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70: 1-30.
- Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Public health risk associated with botulism as foodborne zoonoses. *Toxins (Basel)*. 2019 ; 12: 17.
- Rasetti-Escargueil C, Lemichez E, Popoff MR. Human botulism in France, 1875-2016. *Toxins (Basel)*. 2020; 12: 338.
- Rasetti-Escargueil C & Popoff MR. Recent developments in botulinum neurotoxins detection. *Microorganisms*. 2022; 10: 1001.
- Rashid EAMA, El-Mahdy NM, Kharoub HS, Gouda AS, ElNabarawy NA, Mégarbane B. Iatrogenic botulism outbreak in Egypt due to a counterfeit botulinum toxin A preparation - a descriptive series of patient features and outcome. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 123: 622-7.
- Rawson AM, Dempster AW, Humphreys CM, Minton NP. Pathogenicity and virulence of *Clostridium botulinum*. *Virulence*. 2023; 14: 2205251.
- Roblot F, Popoff M, Carlier JP, Godet C, Abbadie P, Matthis S *et al*. Botulism in patients who inhale cocaine: The first cases in France. *Clin. Infect. Dis*. 2006; 43: e51–e52.
- Rossi M, Durrleman C, Hayat M, Roux CJ, Kossorotoff M, Gitiaux C *et al*. Infant botulism: report of a misleading case and important key messages. *Arch Pediatr*. 2022 ; 29: 395-7.
- Sachs Ph, Prot-Labarthe S, King LA, Blondé R, Papon A, Popoff M *et al*. Formes graves de botulisme du nouveau-né et du nourrisson : trois observations récentes et algorithme de prise en charge. *Réanimation*. 2012 ; 21: 344-50.
- Schaumann R, Dallacker-Losensky K, Rosenkranz C, Genzel GH, Stingu CS, Schellenberger W *et al*. Discrimination of human pathogen *Clostridium* species especially of the heterogeneous *C. sporogenes* and *C. botulinum* by MALDI-TOF mass spectrometry. *Curr Microbiol*. 2018; 75: 1506-15.
- Smith TJ, Tian R, Imanian B, Williamson CHD, Johnson SL, Daligault HE *et al*. Integration of complete plasmids containing bont genes into chromosomes of *Clostridium parvobotulinum*, *Clostridium sporogenes*, and *Clostridium argentinense*. *Toxins (Basel)*. 2021; 13: 473.
- Smith TJ, Schill KM, Williamson CHD. Navigating the complexities involving the identification of botu-



COMMUNICATION

doi.org/10.3406/bavf.2024.71089

linum neurotoxins (bonts) and the taxonomy of BoNT-producing Clostridia. *Toxins* (Basel). 2023; 15: 545.

- Souillard R, Grosjean D, Le Gratiet T, Poezevara T, Rouxel S, Balaine L *et al.* Asymptomatic carriage of *C. botulinum* type D/C in broiler flocks as the source of contamination of a massive botulism outbreak on a dairy cattle farm. *Front Microbiol.* 2021; 12: 679377.
- Sulaiman IM, Miranda N, Simpson S. MALDI-TOF mass spectrometry and 16S rRNA gene sequence analysis for the identification of foodborne *Clostridium* spp. *J AOAC Int.* 2021; 104: 1381-8.
- Tevell Åberg A, Karlsson I, Hedeland M. Modification and validation of the Endopep-mass spectrometry method for botulinum neurotoxin detection in liver samples with application to samples collected during animal botulism outbreaks. *Anal Bioanal Chem.* 2021; 413: 345-54.
- Turin L, Piccione MM, Crosa F, Dall'Ara P, Filipe J,

Zarucco L. Therapeutic applications of botulinum neurotoxins in veterinary medicine. *Vet Sci.* 2023; 10: 460.

- Uzal FA, Henderson E, Asin J. Botulism in fish: a review. *J Vet Diagn Invest.* 2024: 10406387241236725.
- Uzal FA, Navarro MA, Asin J, Henderson EE. Clostridial diseases of horses: a review. *Vaccines* (Basel). 2022; 10: 318.
- Wang D, Baudys J, Hoyt KM, Barr JR, Kalb SR. Further optimization of peptide substrate enhanced assay performance for BoNT/A detection by MALDI-TOF mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2017; 409: 4779-86.
- Woudstra C, Le Maréchal C, Souillard R, Bayon-Auboyer MH, Anniballi F, Auricchio B *et al.* Molecular gene profiling of *Clostridium botulinum* group III and its detection in naturally contaminated samples originating from various European countries. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81: 2495-505.



Bull. Acad. Vét. France — 2024

<http://www.academie-veterinaire-defrance.org/>



Cet article est publié sous licence creative commons CC-BY-NC-ND 4.0