



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 223

TOXINES PARALYTIQUES : LES TOXINES BOTULIQUES COMME EXEMPLE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Ahlam HMIMSA

Née le 11Août 1994 à Sidi Slimane

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Botulisme, *Clostridium botulinum*, Paralyse, Prophylaxie, Toxines

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Étudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation - Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie - Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr, Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. Mv Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Aasmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQLI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

* Enseignants Militaires

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna

* Enseignants Militaires

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L.
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Moutassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

* Enseignants Militaires

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Physiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLLOUFI Samir
Pr. EL KORAIHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAYDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L.
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse à ...



À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI HASSAN II



À
Notre Vénéré et Auguste Roi
Sa Majesté le Roi
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales



Puisse Allah Le-Très-Haut le glorifier
et préserver son Royaume.

À

***SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN***



Que Dieu le Garde

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



À
TOUS LES MEMBRES DE LA FAMILLE ROYALE
Puisse Allah Le-Tout-Puissant les préserver
et les combler de Ses Bienfaits

A

***Monsieur le Général de Corps d'Armée Abdelfattah LOUARAK
Inspecteur Général des FAR et Commandant
de la Zone Sud***

*En témoignage de notre grand respect
Notre profonde considération et sincère admiration*



A

***Monsieur le Médecin Général de Brigade Mohammed Abbar
Professeur d'Urologie.
Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.***

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre profonde considération*



A

***Monsieur le Médecin colonel major El Mehdi ZBIR
Professeur en Cardiologie Directeur de l'HMIMV –
Rabat.***

*En témoignage de notre grand respect Et notre
profonde considération*



A

Monsieur le Médecin Colonel Taoufiq AMEZIANE

Professeur de médecine interne

Directeur de l'E.R.S.S.M

***En témoignage de notre grand respect Et notre
profonde considération.***



A

***Monsieur le Médecin Colonel Abderrahmane
ELMATAR Commandant du groupement formation***

et instruction ERSSM

***En témoignant de notre grand respect Et notre
profonde considération.***

*A tous les personnes qui ont cru en moi,
qui ont toujours m'encouragé et me donnent la force de continuer
et l'envie d'aller en avant.*

Je dédié ce travail :



A ALLAH

*Tout puissant de m'avoir donné le courage,
la capacité de dépasser toutes les difficultés durant mon long cursus,
la force d'y croire, et la patience pour aller jusqu'au bout
et réaliser mon rêve. Je veux lever mes mains vers le ciel
et de dire merci pour tout ce que vous avez fait pour moi
car sans votre aide rien de tout cela ne serait possible.*

Au Prophète Mohamed
paix et salut sur lui.



***A mes chers parents Mr Said HMIMSA
et Mme Fatima EL AOUAM***

Mes deux bougies qu'illuminent ma vie, qui ont toujours cru en moi et qui ont été présents à mes côtés dans tous mes moments durs d'examens pour m'encourager et me donner leur soutien moral, toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut pour exprimer ma gratitude pour tous leurs sacrifices et leurs efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, leur amour, leur tendresse qu'ils n'ont pas cessé de me donner depuis ma naissance, leur soutien, leurs conseils qui ont toujours guidé mes pas vers la réussite et leurs prières qui ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, et ma vive reconnaissance.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver pour moi et vous accorder santé, bonheur, et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté.



***A mes chers frères Nacer, Aziz, Mohammed,
et ma seule chère sœur Safae***

*Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral
et matériel, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement,
l'amour et l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail
avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite dans
la vie personnelle et professionnelle. Je ferai toujours
de mon mieux pour rester votre fierté.*



A la mémoire de ma chère grand-mère Fatna

*Qui a toujours cru en moi depuis mon enfance que un jour
je serais un médecin, et qui a disparu trop tôt.*

*Tu n'es plus là mais ton âme est toujours avec moi, et me vient souvent
dans mes rêves pour m'encourager. Je te dédie ce modeste travail, que
dieu te glorifie, et t'ouvre les portes du paradis.*

A tous les membres de ma grande famille

*A tous ceux et celles qui me sont chers, qui m'ont aidé de près ou de loin.
En signe de remerciement, de respect, et reconnaissance.*



A tous mes très chers(es) amis(es)

Qui m'ont toujours aidé et encouragé, et qui m'ont accompagnaient durant mon long chemin d'études. Et spécialement Sara HARBAJ, Maria LAFRID, et Zineb IZI merci d'être toujours là pour moi, aucun mot n'est suffisant pour exprimer mes remerciements pour vos conseils et vos encouragements et pour m'offrir cette amitié en or. Que dieu réunisse nos chemins pour longtemps et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle, je vous souhaite un avenir plein de joie, et de réussite dans la vie personnelle et professionnelle.



***A tous mes chers enseignants(es)
et mes chers professeurs***

*Qui m'ont enseigné tout au long de mes études
depuis la primaire jusqu'à mon parcours universitaire.*

*Le mot « Merci » est insuffisant pour vous remercier d'avoir enrichi
mes connaissances, me donné l'envie d'apprendre, guidé mes pas,
me montré les clés du succès, me donné confiance en moi et surtout
cru en moi. Cette graduation et ce travail est le fruit de vos efforts.*





Remerciements



À

A notre maitre et président de thèse

Monsieur le professeur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

C'est un grand honneur cher Maître d'avoir accepté de présider le jury de notre thèse, et on tient à l'assurer de notre profonde reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Vos qualités scientifiques et vos qualités humaines forcent notre admiration. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.



A notre maitre et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

Des remerciements qui n'ont pas de limite et pas de mots pour les exprimer, je les adresse au notre cher professeur Yassine SEKHSOUKH pour la confiance qu'il m'a accordée en acceptant d'être le rapporteur de notre travail, et de me diriger avec bienveillance et rigueur, ainsi pour sa patience, sa disponibilité malgré les circonstances qu'on a vécu à cause de pandémie, ses conseils constructifs qui m'ont beaucoup aidé.

Votre compétence, votre dévouement pour le travail, votre sens de responsabilités, votre gentillesse et votre modestie font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi.

Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux, mon estime et ma profonde reconnaissance.



A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très honoré de vous avoir comme
un membre du jury de notre thèse.

Veillez accepter cher maitre notre profonde gratitude
et nos sincères remerciements pour le temps consacré
à la lecture et l'évaluation de ce modeste travail,
en espérant que ce travail est à la hauteur de votre attente.



***A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur Mariama CHADLI
Professeur Agrégé de Microbiologie***

*Nous vous remercions vivement madame le professeur
Mariama CHADLI de l'honneur que vous nous faites
en siégeant dans ce jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité
et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de lire,
et juger ce modeste travail.*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma gratitude,
mon respect et tous mes sentiments les plus distingués.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS:

µg	: Microgramme
µm	: Micromètre
ACh	: Acétylcholine
ANTPs	: Associated Non Toxic Proteins (protéines accompagnatrices non toxique)
Aw	: Activité de l'eau
BoNT/x	: Neurotoxine Botulique de type x
BoNTs	: Neurotoxines botuliques
BotR	: Gène régulateur chez <i>C. botulinum</i>
BoTx	: Toxine botulique
Ca²⁺	: Calcium
EMG	: Electromyographie
GTX	: Gonyautoxines
HA	: Activité hémagglutinante
Ng	: Nanogramme
NTNH	: Protéine non toxique non hémagglutinine
PA	: Potentiel d'action
PCR	: Polymerase chain reaction (amplification en chaine par polymérase)
PM	: Poids moléculaire.
PPM	: Potentiel de plaque motrice.
PSPs	: Paralytic Shellfish Poisons (poisons paralytiques de crustacés).
REM	: Réponses évoquées musculaires.
Rm	: Résistance électrique membranaire.

SN : Système nerveux

SNAP-25 : Protéine synaptosomal novel associated protein of 25 kDa

SNARE : Protéines soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment
receptor

S-S : Pont disulfure

STX : Saxitoxines

Syt I/II : Synaptotagmine I/II

TetR : Gène régulateur chez *C.tetani*

TTX : Tétrodotoxine

VAMP : Vesicle associated membrane protein



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure typique d'un neurone.....	6
Figure 2 : Structure d'une synapse.....	8
Figure 3 : Jonction neuromusculaire.....	9
Figure 4 : Micrographie électronique à balayage couleur de la bactérie <i>Clostridium botulinum</i> . [10].	18
Figure 5 : Micrographie lumineuse montrant <i>Clostridium botulinum</i>	19
Figure 6 . Paroi des bactéries à Gram positif.....	19
Figure 7 : Microscope lumineux (3780 x 2835 pixels) montre un groupe de <i>C.botulium</i> formant des spores [.....	21
Figure 8 : Formes d'association possibles pour les diverses BoNTs	26
Figure 9 : Organisation en domaines fonctionnels de la BoNT et représentation artistique (en haut) de la structure tridimensionnelle de la neurotoxine de type A. [.....	28
Figure 10 : Différentes étapes de mode d'action des BoNTs	32
Figure 11 : Modèle représentant BoNT/B lié à son récepteur sur la membrane présynaptique [36]	34
Figure 12 : Internalisation de BoNT/B à la membrane présynaptique.....	35
Figure 13 : Protéines de la machinerie d'exocytose	38
Figure 14 : Principales formes de botulisme.	44
Figure 15 : Structure de la saxitoxine	79
Figure 16 : Structure de tétrodotoxine	80
Figure 17 : Structure de gonyautoxine 2.	81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Conditions de chauffage nécessaire pour détruire les spores de <i>C.botulinum</i> en comparant avec d'autres espèces	20
Tableau II: Comparaison des caractéristiques des espèces de Clostridium productrices de neurotoxine	22
Tableau III : Caractéristiques de survie, et de croissance des cellules végétatives des <i>C. botulinum</i>	23
Tableau IV: Conditions de production des toxines botuliques par les différents groupes de <i>C.botulinum</i>	24
Tableau V: Comparaison de pouvoir toxique entre BoTx et d'autres toxines	25
Tableau VI: Cibles des différentes neurotoxines botuliques et leurs sites de clivage.	39
Tableau VI: Aliments associés habituellement au botulisme selon les sérotypes :.....	46
Tableau VIII: Répartition géographique des différents types des BoTx.	50
Tableau IX: Quelques foyers de botulisme humain dans certains pays	51
Tableau X: Données épidémiologiques relatives au botulisme en France (2007-2017) - (mise à jour en août 2019)	53



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPEL ANATOMOPHYSIOLOGIQUE	6
II. HISTORIQUE	11
III. EPIDEMIOLOGIE	15
1. Agents pathogènes :.....	15
1.1. Bactérie :.....	15
1.1.1. Classification :.....	15
1.1.2. Structure :.....	17
1.1.3. Caractéristiques physicochimiques :.....	18
1.1.4. Conditions de croissance de la bactérie :.....	22
1.2. Neurotoxines et toxines botuliques :.....	23
1.2.1. Conditions de production.....	23
1.2.2. Pouvoir toxique	25
1.2.3. Structure :.....	25
1.2.4. Etude génétique :	29
1.2.5. Mode d'action :.....	31
1.2.6. Effets directs et indirects de la neurotoxine botulinique à la jonction neuromusculaire	40
2. Habitat	42
3. Modes de transmission :	43
4. Répartition géographique.....	50
4.1. Au Maroc :.....	52
4.2. En France :.....	52
4.3. Au Canada	53
4.4. Aux Etats-Unis.....	53
4.5. En Europe	54

IV. DIAGNOSTIC POSITIF	56
1. Diagnostic clinique	56
2. Diagnostic bactériologique	58
2.1. Prélèvements	58
2.2. Mise en évidence de toxine	59
2.3. Mise en évidence de bactérie	61
3. Apport de la neurophysiologie :	62
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	64
1. Moyens	64
2. Chez Les Adultes	64
3. Chez les enfants	65
VI. EVOLUTION ET COMPLICATIONS	67
VII. TRAITEMENT	69
1. Traitement symptomatique :	69
2. Traitement spécifique :	70
VIII. PREVENTION	74
IX. AUTRES TOXINES PARALYTIQUES	79
1. Saxitoxines:	79
2. Tétrodotoxine :	80
3. Gonyautoxines :	81
CONCLUSION	83
RESUMES	86
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	90



Une toxine est se définie comme :

« Substance toxique synthétisée par un organisme vivant (bactérie, champignon vénéneux, insecte ou serpent venimeux), auquel elle confère son pouvoir pathogène ». [1]

Une neurotoxine est une toxine qui agit sur le système nerveux (SN) en bloquant ou modifiant l'activité de protéines membranaires présentes sur les cellules neuronales (neurones) telles que les canaux ioniques qui permet le passage rapide d'un ou plusieurs ions ; ce qui provoque une contracture (contraction prolongée involontaire d'un ou plusieurs muscles sans lésion de tissu.) ou une paralysie on parle alors des toxines paralytiques .

La neurotoxine botulique (BoNT) est la toxine paralytique la plus puissante ; se sécrète par une bactérie de genre *Clostridium* et responsable d'une paralysie généralisée ; et responsable d'une maladie à déclaration obligatoire dite : le botulisme.

Il existe sept types de toxine botulique (A à G) ont été décrits ; « Le botulisme humain est essentiellement due aux quatre toxinotypes A, B, E et plus rarement F » [2]

« L'histoire connue du botulisme a commencé en **1735**, lorsque la maladie a été associée pour la première fois à la consommation de saucisses. En **1870**, John Muller, un médecin allemand, a créé le mot botulisme, qui signifie saucisse en latin (*botulus*). Les bactéries ont été isolées pour la première fois en **1895** et une neurotoxine qu'elle produit a été isolée en **1944** par le Dr Edward Schantz. » [3]

On distingue quatre principales formes de botulisme, classées en fonction de la manière dont la maladie est acquise:

- le botulisme d'origine alimentaire.
- le botulisme contracté par blessure.
- le botulisme infantile.
- le botulisme par colonisation de l'intestin adulte.

Quelle que soit le toxinotype et l'origine, le botulisme se caractérise cliniquement par des signes neurologiques et principalement une paralysie musculaire résultant de l'inhibition de la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires et donc blocage des transmissions neuromusculaires dans le système nerveux. Et dans certains cas graves, les paralysies peuvent atteindre les muscles respiratoires, responsable d'une mortalité importante.

« La neurotoxine botulique est considérée comme l'une des substances mortelles les plus puissantes connues. À peine 1 nanogramme / kg peut être mortel pour un individu, et les scientifiques ont estimé qu'environ 1 gramme pourrait potentiellement tuer 1 million de personnes » [4] ; D'où l'importance de faire le diagnostic précoce à l'aide d'une évaluation des symptômes et des antécédents du patient combinée à des tests spécialisés visant à exclure d'autres maladies puis confirmation au laboratoire d'où il faut détecter la présence de la toxine botulique dans le sérum ou les selles d'un patient, ou/et isoler la bactérie dans les selles de personnes atteintes de botulisme d'origine alimentaire.

Le botulisme peut être traité précocement avec une antitoxine qui peut stopper l'aggravation de l'état du patient et réduire les possibilités de complications.

Ce travail a pour objectifs de :

- Faire une étude épidémiologique et bactériologique sur les BoNTs et la bactérie sécrétrice.
- Préciser comment faire le diagnostic positif et exclure tout ce qui n'est pas un botulisme.
- Etudier l'évolution du botulisme et préciser ses principales complications.
- Savoir traiter la maladie et comment la prévenir



***Rappel anatomo
physiologique***

I. RAPPEL ANATOMOPHYSIOLOGIQUE

Un neurone, ou cellule nerveuse, est une cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle de base du système nerveux

Les neurones assurent la transmission d'un signal bioélectrique appelé influx nerveux.

Chaque neurone est composé de :

- Un corps cellulaire comportant le noyau.
- Très nombreuses ramifications de type dendritiques sont des sortes d'antennes réceptrices qui captent l'information
- Un axone dont la longueur peut atteindre 1 mètre pour seulement 1 à 15 micromètres de diamètre. Il est entouré par des cellules de Schwann qui confèrent une gaine de myéline protectrice tout le long de l'axone et séparées par les nœuds de Ranvier. Le message nerveux émet par les dendrites se propage le long de l'axone sous la forme d'un courant électrique appelé influx nerveux.

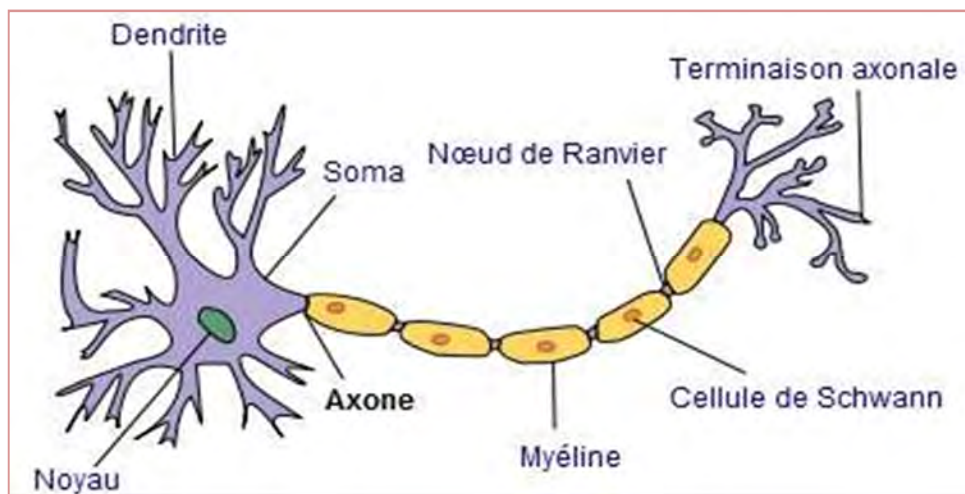


Figure 1 : Structure typique d'un neurone [5]

Les neurones ont deux propriétés physiologiques fondamentales :

- L'excitabilité : c'est-à-dire la capacité de répondre aux stimulations et de convertir celles-ci en influx nerveux.
- La conductivité : c'est-à-dire la capacité de transmettre cet influx.

Les cellules nerveuses de notre organisme échangent entre elles plusieurs informations par l'intermédiaire de synapses.

La synapse est la zone de jonction entre deux neurones : c'est le lieu de passage du message nerveux cheminant d'une cellule à l'autre, le courant électrique est relayé par des substances chimiques dites les neurotransmetteurs, et elle est formée de 3 parties :

- le neurone présynaptique : extrémité d'un axone formée d'un bouton présynaptique contenant des vésicules remplies de neurotransmetteurs.
- la cellule post-synaptique avec la membrane post-synaptique qui comprend les récepteurs pour les neurotransmetteurs.
- la fente synaptique entre les cellules pré et post-synaptique. Elle est remplie de liquide extra cellulaire.

Les neurotransmetteurs qui traversent la fente synaptique et atteignant le second neurone, où elles recréent un influx nerveux électrique.

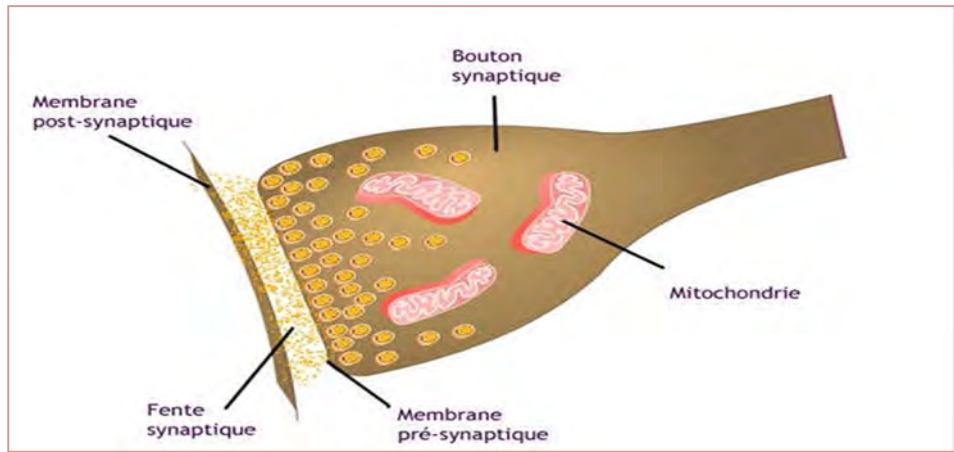


Figure 2: Structure d'une synapse [6]

Le neurotransmetteur est « une substance chimique libérée par les cellules nerveuses et qui permet de transmettre l'information de l'influx nerveux d'un nerf à l'autre (à travers une synapse) ou d'un nerf à un muscle ou un organe. » [7]

L'acétylcholine présente dans les synapses cholinergiques est un neurotransmetteur majeur dans le système nerveux périphérique. Elle agit surtout sur la plaque motrice et qui est responsable de la régulation de motricité.

La transmission du message nerveux depuis les neurones moteurs jusqu'aux fibres musculaires se fait par libération d'Acétylcholine dans la synapse neuromusculaire.

Ces molécules d'Acétylcholine sont stockées dans la terminaison des motoneurones dans des vésicules et sa libération par la jonction neuromusculaire est rendu possible par l'assemblage du complexe SNARE (Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment protein Receptor) ; « qui font partie du système endomembranaire et catalysent les réactions de fusion membranaire au cours du transport vésiculaire » [8] pour que le contenu est libéré dans l'espace synaptique. Les molécules libérées se lient alors avec les récepteurs spécifiques de la membrane postsynaptique pour déclencher ainsi une action soit excitatrice ou inhibitrice.

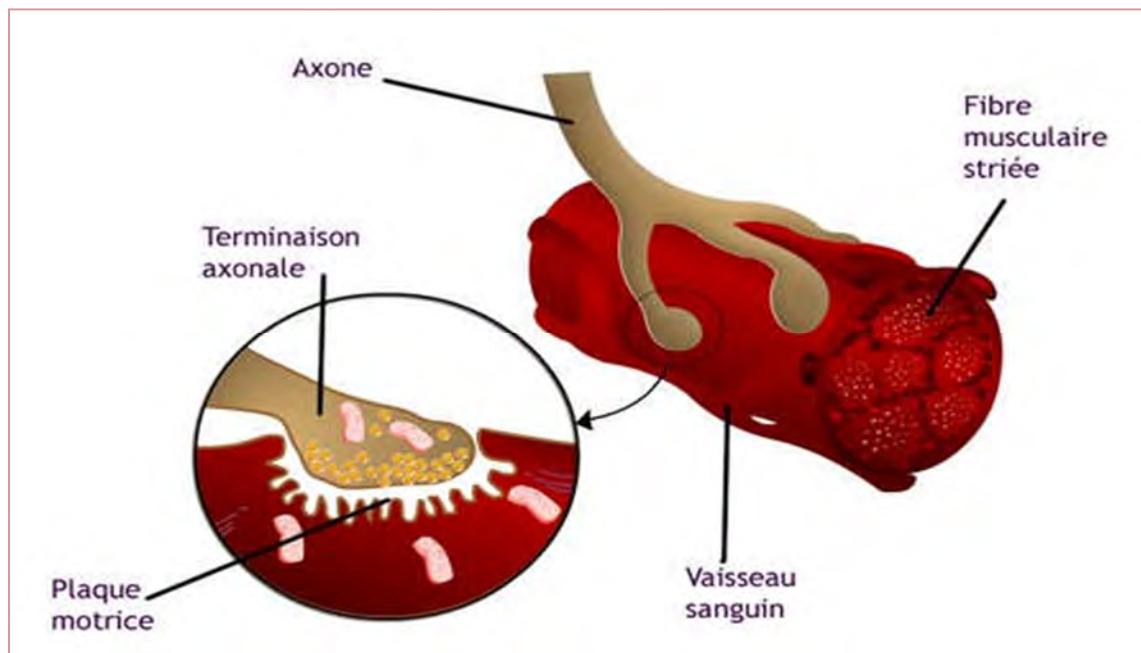


Figure 3: Jonction neuromusculaire [6]

Ce sont les ions calcium qui permettent la libération des vésicules dans la fente synaptique.

En effet l'influx nerveux arrivant au niveau de la fente présynaptique provoque une dépolarisation qui entraîne l'ouverture des canaux de calcium. L'entrée alors du calcium (Ca^{2+}) dans l'élément présynaptique est le signal qui déclenche l'expulsion de l'acétylcholine.



II. HISTORIQUE

« Les intoxications alimentaires sont connues depuis l'Antiquité, mais le botulisme n'était pas identifié en tant que tel. Le plus ancien document est un texte indien du XV-XVI^e siècle qui relate la préparation d'un toxique, probablement de la toxine botulique, à partir de contenu intestinal de mouton. Les premiers cas de botulisme semblent avoir été identifiés par des médecins allemands dès **1735**, mais la première description détaillée des symptômes du botulisme a été rapportée par l'Allemand Justinus Kerner en **1817-1822**. À la fin du XVIII^e-début XIX^e siècle en Allemagne, notamment dans la partie Sud, un nombre croissant de cas de botulisme avaient été observés, essentiellement à la suite de consommation de saucisses, qui sont une forme de conserve de viande en condition anaérobie. Les guerres napoléoniennes avaient conduit à une négligence des mesures sanitaires dans la préparation des produits de charcuterie en milieu rural. En **1820**, Kerner a publié une première monographie précise du botulisme à propos de 76 patients et, en **1822**, il a rapporté 155 cas, dont 80 mortels. Les recherches se sont d'abord orientées vers la présence de substances toxiques, telles que l'acide cyanhydrique, pouvant se former dans les saucisses ou apportées par les épices et les condiments. Dès **1833**, il est noté que l'intoxication par les saucisses en Allemagne était similaire à celle causée par des poissons fumés dans certaines régions de Russie. Puis, de nombreux cas d'intoxications par des poissons ont été signalés, notamment en Allemagne. La nature bactérienne de cette affection, ainsi que la toxine botulique ont été identifiées à la fin du XIX^e siècle. Van Ermengem isola pour la première fois en **1895** une bactérie anaérobie toxigène d'un jambon consommé par un groupe de 30 musiciens, dont trois étaient décédés et 20 autres avaient été malades,

ainsi que de prélèvements d'intestin et de rate réalisés sur l'une des trois victimes. Cette bactérie fut dénommée *Bacillus botulinus*, en raison de son origine, le terme latin *botula* désignant une saucisse. Ensuite, le terme *Clostridium* fut adopté pour désigner les bactéries sporulées et anaérobies strictes par le Comité de classification de la Société américaine de bactériologie (1924).

À la fin du XVIIIe et au début XIXe siècle, de nombreux cas de botulisme furent également décrits aux États-Unis. Ainsi, de 1897 à 1926, Meyer signala 162 foyers causant 504 malades et 337 décès. Alors qu'en Allemagne, le botulisme avait essentiellement pour origine l'ingestion de viande animale, de porc le plus souvent, le botulisme aux États-Unis était surtout lié à la consommation de conserves de végétaux traitées par la chaleur, ce qui était un nouveau mode de conservation des aliments à cette époque. De nombreux travaux bactériologiques ont conduit à adopter des mesures rigoureuses de traitement thermique pour la préparation des conserves industrielles. De ce fait, à compter de 1925, le botulisme consécutif à la consommation de conserves industrielles a quasiment disparu. Cependant, d'autres formes de botulisme ayant une origine différente ont été mises en évidence, comme le botulisme par blessure dans les années 1940 par Hall (1945) et Davis et al. (1951) et le botulisme par colonisation de l'intestin chez des jeunes enfants en 1976 par Arnon.

Il apparut que les toxines botuliques produites par les souches d'origine américaine et européenne pouvaient se différencier par le test de neutralisation à l'aide d'anticorps antitoxine spécifiques. En 1919, les souches américaines de *C.botulinum* furent désignées type A par Burke et type B pour celles isolées en

Europe. Des souches responsables de botulisme chez des poulets aux États-Unis et le bétail en Australie se révélèrent être d'un type nouveau, désigné type C par Bengston (1922) et Seddon (1922). Un micro-organisme comparable aux souches de type C, mais produisant un nouveau type de toxine appelé type D, fut isolé de bovins atteints de botulisme en Afrique du Sud par Meyer et Gunnison (1928). En 1934, deux foyers de botulisme humain dus à la consommation de poisson dans l'État de New York et en Ukraine furent identifiés comme étant de type E par Gunnison et al. (1936-1937). Le botulisme de type F fut identifié pour la première fois au Danemark, chez des personnes ayant consommé un pâté de foie fait maison (1960). Le *C. botulinum*, de type G, fut isolée du sol en Argentine par Gimenez et Cicarelli (1970). Des souches produisant une combinaison de toxines (souches bivalentes), ainsi que des souches neurotoxino-gènes, mais appartenant à des espèces différentes de *Clostridium* ont été aussi caractérisées. » [9]



III. EPIDEMIOLOGIE

1. Agents pathogènes :

1.1. Bactérie :

Clostridium botulinum est la bactérie principale productrice des toxines botuliques.

Mais il faut savoir qu'il existe des souches appartenant à d'autres espèces de *Clostridium* sont également capables de produire une toxine botulique :

- ❖ Certaines souches de *Clostridium butyricum*, qui synthétisent une neurotoxine botulique E.
- ❖ Certaines souches de *Clostridium baratii*, qui produisent une neurotoxine F.
- ❖ *Clostridium argentinense* qui produit la neurotoxine G.

Ces souches neurotoxino-gènes sont phénotypiquement et génétiquement apparentées aux souches types de *C. butyricum* et *C. baratii*, respectivement, et non à celles de *C. botulinum*.

Dans la description de bactérie productrice on va se focaliser sur l'espèce de *C. botulinum*.

1.1.1. Classification :

- Règne : *Bacteria*
- Division : *Firmicutes*
- Classe : *Clostridia*
- Ordre : *Clostridiales*

- Famille : *Clostridiaceae*
- Genre : *Clostridium*
- Espèce : *Clostridium botulinum*
- Sous types : Sept types de *C. botulinum* sont distingués en fonction des propriétés antigéniques des neurotoxines sécrétées (A à G).

La nomenclature habituelle distingue quatre groupes de *C. botulinum* sur la base des propriétés physiologiques, biochimiques et génétiques. En fait, ces quatre groupes correspondent à quatre espèces distinctes sur un plan taxonomique et chacun des quatre groupes contient des souches non toxigènes, indifférentiables des souches toxigènes d'après leurs caractères bactériologiques :

- **Groupe I** : *C. botulinum* A et souches protéolytiques de *C. botulinum* B et F.
- **Groupe II** : *C. botulinum* E et souches non protéolytiques (glucidolytiques) de *C. botulinum* B et F.
- **Groupe III** : *C. botulinum* C et D.
- **Groupe IV** : *C. botulinum* G ou *C. argentinense* (qui est considéré comme une espèce à part entière).

1.1.2. Structure :

Clostridium botulinum est une bactérie ; organisme unicellulaire ne contient pas de noyau : un procaryote. Mesurant de 0.3 à 1.5 micromètre (μm) par 2 à 9 μm , un poids est d'environ 10-12 gramme, et une forme de bacille aux extrémités arrondies non capsulé.

- La paroi est formée par plusieurs constituants dont le constituant majeur est le peptidoglycane qui est un polymère de glycosaminopéptide.
- Le cytoplasme, qui est un hydrogel colloïdal, contient les ribosomes et des inclusions. Le ribosome étant un énorme complexe ribonucléique permettant la traduction des ARNm et protéines. D'autre part l'ADN bactérien est circulaire, il peut dans certains cas, être accompagné par des anneaux d'ADN supplémentaires qu'on appelle des plasmides et que la bactérie utilise des fois pour échanger des informations génétiques avec d'autres bactéries: c'est ce qu'on appelle la conjugaison.
- Flagelles : Ils sont de nature protéique (flagelline), long de 6-15 μm , ancrés dans le cytoplasme par une structure complexe.

Ils ont un rôle :

- Dans la mobilité de la bactérie (ciliature péritriche : 6 à 20 cils).
- Antigénique (sérodiagnostic)

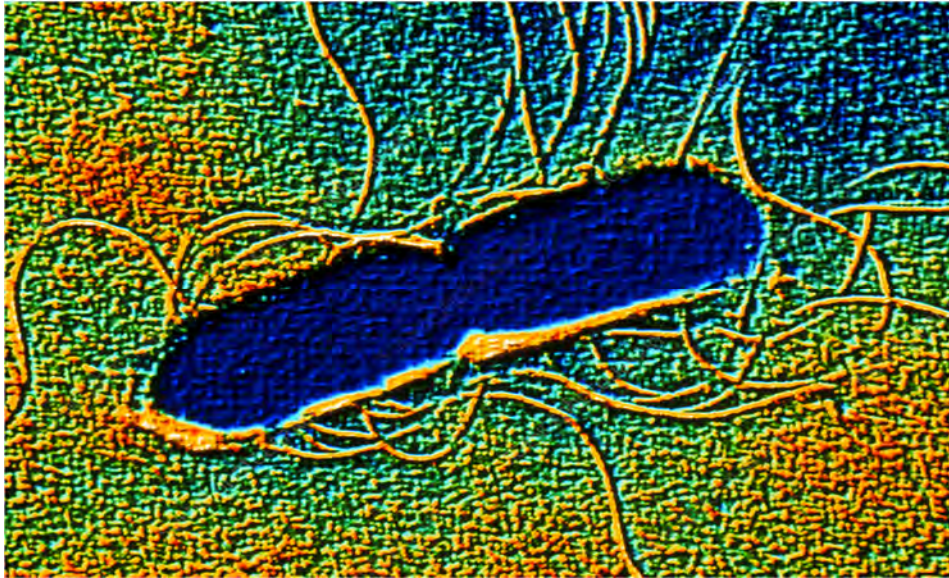


Figure 4: Micrographie électronique à balayage couleur de la bactérie *Clostridium botulinum*. [10]

1.1.3. Caractéristiques physicochimiques :

- *C. botulinum* est un bacille :
- ❖ Anaérobie strict : qui meurt lorsqu'il est exposé à du dioxygène (O_2) à teneur atmosphérique, et peut indifféremment utiliser la fermentation ou la respiration anaérobie.
- ❖ A Gram positif : qui apparait en violet au microscope après la coloration de Gram (son nom vient de bactériologiste danois Hans Christian Gram qui mit au point le protocole en **1884**. C'est une coloration qui permet de mettre en évidence les propriétés de la paroi bactérienne).

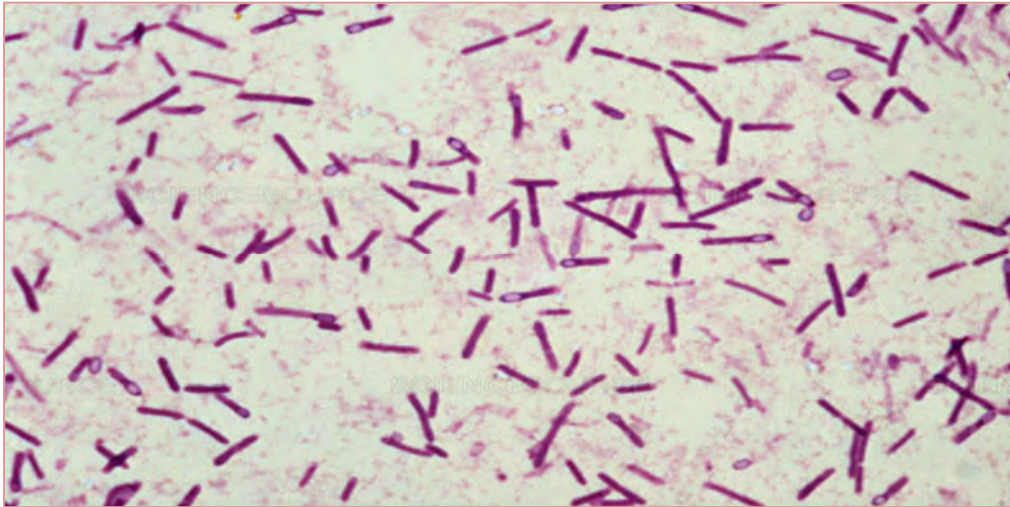


Figure 5: Micrographie lumineuse montrant *Clostridium botulinum* [11]

En effet, la paroi de cette bactérie dispose de plusieurs couches de peptidoglycane, ce qui représente jusqu'à 90% des constituants.

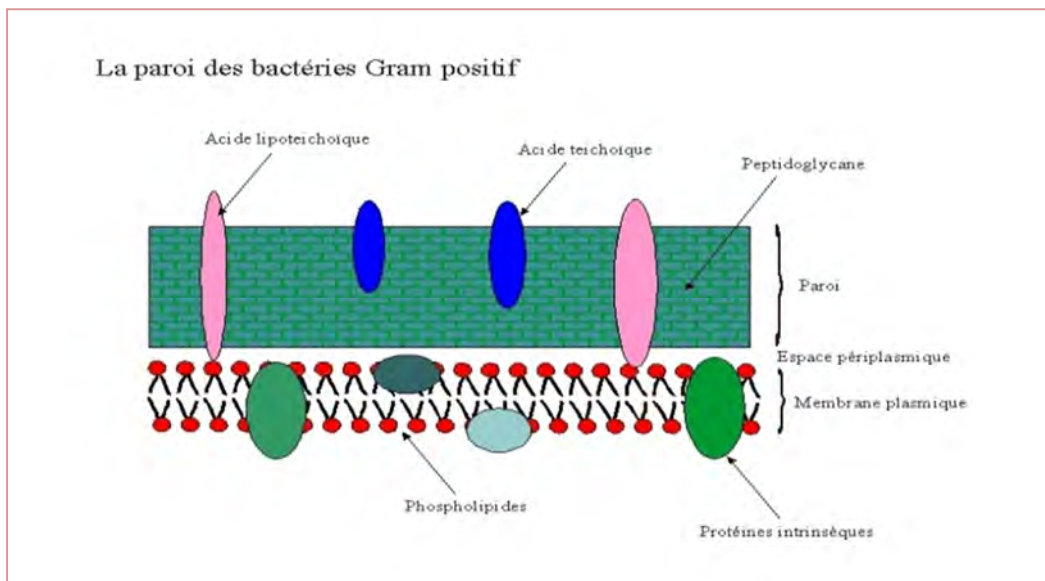


Figure 6 . Paroi des bactéries à Gram positif. [12]

❖ Sporulé : grâce à la sporulation qu'est le phénomène de différenciation qui conduit de la forme végétative de *C.botulinum* à la spore ovale subterminale et légèrement déformante et qui se forme au sein du cytoplasme dans les conditions très défavorables (l'épuisement du milieu en substrat nutritif, présence d'oxygène, absence de l'eau...).

Elles sont dotées d'une très grande résistance à la chaleur (survie à 100°C pendant plusieurs heures, destruction à 120°C pendant 5 minutes), cette thermorésistance est variable selon les sérotypes, diminuant dans l'ordre suivant C, A, B, D, E.

Tableau I: Conditions de chauffage nécessaire pour détruire les spores de *C.botulinum* en comparant avec d'autres espèces [13]

	Chaleur humide	Chaleur sèche
<i>C.botulinum</i>	20 minutes à 120°C	2h à 120°C ou 10 min à 180°C
<i>Clostridium perfringens</i>	5 minutes à 120°C	50 min à 120°C ou 5min à 180°C
<i>Clostridium tetani</i>	10 minutes à 120°C	30 min à 120°C ou 1min à 180°C
<i>Bacillus anthracis</i>	5 minutes à 120°C	2h à 120°C ou 10 min à 180°C

Elles résistent également aux radiations (surtout le sérotype A), aux pressions, aux antiseptiques (il faut 24 heures pour détruire les spores avec du formol à 20 %), aux désinfectants, et aux antibiotiques. Ce qui rend difficile à les détruire. Cela confère de la persistance à la bactérie.

Les spores n'ont pas un effet pathogène par contre la spore va donner naissance à une nouvelle cellule végétative processus qu'on appelle la germination lors des conditions favorables :

- Environnement pauvre en oxygène ou sans oxygène (anaérobie)

- Peu acide
- Peu sucré
- Faible teneur en sel
- Une certaine plage de température
- Une certaine quantité d'eau



Figure 7 : Microscope lumineux (3780 x 2835 pixels) montre un groupe de *C.botulium* formant des spores [14]

❖ Les principaux caractères biochimiques :

- ✧ Fermentation des sucres en libérant des acides acétique, butyrique (odeur de beurre rance caractéristique), et en plus faible quantité acide lactique. Les souches de type D sont plus glucidolytiques.
- ✧ Action protéolytique : protéolyse plus ou moins marquée selon les types ; C, D et E sont peu protéolytiques.
- ✧ Pouvoir lipolytique
- ✧ Pouvoir réducteur

Tableau II: Comparaison des caractéristiques des espèces de Clostridium productrices de neurotoxine [15]

Groupes	Types de toxines	Production		Fermentation> sucres	Hydrolyse gélatine	Métabolites volatils*
		Lécithinase	Lipase			
I. <i>C. botulinum</i>	A,B,F	-	+	+	+	A,B,iB,iV
II. <i>C. botulinum</i>	B,E,F	-	+	+	+	A,B
III. <i>C. botulinum</i>	C,D	+	+	+	+	A,B,P
IV. <i>C. argentinense</i>	G	-	-	-	+	A3,iB,iV
Divers						
<i>C. baratii</i>	F	+	-	+	-	A3
<i>C. butyricum</i>	E	-	-	+	"	A3

Dont : - A : Ac. Acétique.

- B : Ac. butyrique

- iB : Ac. Isobutyrique

- P : Ac. Propionique

- iV : Ac. isovalérique

1.1.4. Conditions de croissance de la bactérie :

- ❖ Salure insuffisante (NaCl inférieur à 10 %, acide acétique inférieur à 2 %).
- ❖ PH supérieur à 4.5 (optimum 8.2-8.5)
- ❖ Température proche de la température ambiante permettant la multiplication de la bactérie : +10°C et < 48°C
- ❖ Anaérobiose
- ❖ Présence de glucides qui présentent la principale source énergétique pour les *C. botulium*
- ❖ Exige un certain seuil d'humidité et pour une activité de l'eau faible leur croissance est ralentie ou activity of water (Aw) qui quantifie la disponibilité de l'eau dans le milieu.

Tableau III : Caractéristiques de survie, et de croissance
des cellules végétatives des *C. botulinum* [16]

	<i>C. botulinum</i> Groupe I Protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe II non Protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe III non Protéolytiques			<i>C. botulinum</i> Groupe IV Protéolytiques		
Toxine	A, B, F			B, E, F			C, D			G		
Croissance	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.	Min.	Opt.	Max.
Température (°C)	10	35- 40	48	2,5	18- 25	45	15	37- 40	/	/	37	/
PH	4,6	/	9,0	5,0	7,0	9,0	5,1	6,1- 6,3	9,0	4,6	7,0	/
Aw	0,94	/	/	0,97	/	/	0,97	/	/	0,94	/	/
% NaCl inhibant la croissance	10			5			5			10		

1.2. Neurotoxines et toxines botuliques :

1.2.1. Conditions de production

Elle est sécrétée par la bactérie en phase exponentielle de croissance ; elle est en partie endocellulaire et passe secondairement dans le milieu extérieur lors de la lyse des bactéries.

- Elle est parfois sécrétée sous forme inactive : protoxines A et E, et activée par des enzymes protéolytiques de la bactérie.

- Les milieux utilisés pour obtenir une bonne synthèse de la toxine sont à base d'hydrolysate de caséine ou de bouillon VF glucose à 5 ‰. La température optimale de synthèse est comprise entre 30 et 37°C, elle est inhibée en dessous de 10°C, mais pas par une température « ambiante » de 25°C.
- L'optimum de production dans les cultures se situe vers le 6e jour.
- La synthèse de la toxine, au moins pour les types C et D, est sous la dépendance de phages lysogènes, les souches non lysogènes n'étant pas virulentes.

De même la présence de plasmides a été corrélée notamment avec la production de la toxine G.

Tableau IV: Conditions de production des toxines botuliques par les différents groupes de *C.botulinum* [16]

	<i>C. botulinum</i> Groupe I Protéolytiques	<i>C. botulinum</i> Groupe II non Protéolytiques	<i>C. botulinum</i> Groupe III non Protéolytiques	<i>C. botulinum</i> Groupe IV Protéolytiques
Température °C	10	3	15	/
Aw min	0,94	0,97	0,97	0,94

1.2.2. Pouvoir toxique

La BoTx parmi les substances les plus actives parmi les produits biologiques connus, «c'est un poison très actif d'où un milligramme de toxine suffirait à tuer 1000 tonnes de matière vivante. Ainsi il suffirait de 100 grammes de ces toxines pour supprimer toute une vie humaine à la surface du globe. » [17]

«La dose létale chez un Homme adulte est estimée à 100 ng – 1 µg par voie parentérale et 70 µg par voie orale (1 µg par kg de poids corporel). »[18]

Tableau V: Comparaison de pouvoir toxique entre BoTx et d'autres toxines [17]

Toxines	Dose minimale mortelle (DMM) par mg de protéine (pour la souris)
Toxine Botulique A	2 à $6 \cdot 10^{-11}$ g
Toxine Botulique B	2,5 à $3,5 \cdot 10^{-11}$ g
Toxine Botulique E	$8 \cdot 10^{-10}$ g
Toxine α de <i>clostridium perfringens</i>	$3,3 \cdot 10^{-4}$ g
Toxine tétanique	2 à $5 \cdot 10^{-11}$ g

1.2.3. Structure :

Les toxines botuliques (BoTx) sont des complexe de grande taille constituent des neurotoxines botuliques associées à d'autres protéines accompagnatrices non toxique (ANTPs) : une protéine appelée non toxique non hémagglutinine (NTNH), qui a une taille proche de celle des neurotoxines (139 kDa), et des protéines qui ont une activité hémagglutinante (HA) : (HA17, HA34, HA70 elle-même scindée en deux peptides HA19 et HA52) dont les tailles sont 34, 17 et 70 kDa.

Une BoNT s'associe à une ou plusieurs ANTPs formant ainsi un complexe de taille variable (de 300 à 900 KDa) :

- La neurotoxine s'associe à NTNH pour former des complexes de taille moyenne (300 kDa) (M)
- Association de neurotoxine aux HA est à l'origine des complexes de grande taille (500 kDa) (L).
- Des complexes de très grande taille (900 kDa) (LL) ; résultent d'une dimérisation des complexes L, observés notamment chez *C. botulinum A*.

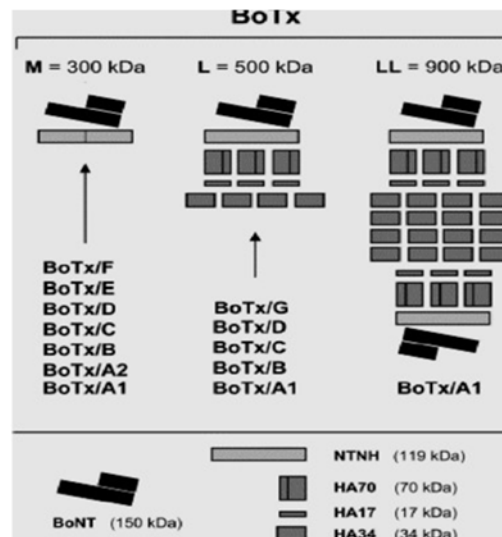


Figure 8: Formes d'association possibles pour les diverses BoNTs [19]

«Les protéines NTNH sont très conservées au niveau de leur séquence en acides aminés (70–80 % d'identité) et elles présentent peu d'homologie avec les neurotoxines botuliques (31–39 % d'identité). Toutefois, les 100 premiers acides aminés des protéines NTNH sont les plus apparentés aux acides aminés correspondants des neurotoxines botuliques, ce qui pourrait rendre compte de la liaison NTNH–neurotoxine. » [20]

« Le rôle des complexes est encore mal compris. Ils pourraient protéger les neurotoxines botuliques vis à vis des conditions dénaturantes, telles que l'acidité de l'estomac et les protéases digestives. » [20]

Les BoNTs sont synthétisées sous la forme d'une seule chaîne protéique d'environ 1300 acides aminés d'un poids moléculaire (PM) 150KDa comprenant une chaîne légère (L : PM=50KDa) liée par un pont disulfure (S-S) à une chaîne lourde (H : PM=100KDa). Qui ne sont pas actif et leur clivage protéolytique entre les deux thiols du pont S-S au moment de la translocation et les convertit en des protéines pleinement actives.

Chaque BoNT représente une structure tridimensionnelle ; organisée en plusieurs domaines fonctionnels : chaîne Légère porte l'activité enzymatique, la moitié N-terminale de la chaîne lourde (HN) correspond au domaine de fusion membranaire impliqué dans la translocation membranaire de la chaîne légère, et la moitié C-terminale le domaine interagissant avec le récepteur à la surface des neurones et comporte 2 sous domaines : le sous domaine HCN a une structure similaire aux protéines qui lient les sucres et le sous domaine HCC qui replié de façon similaire aux protéines connues pour être impliquées dans des fonctions de liaison protéine à protéine.

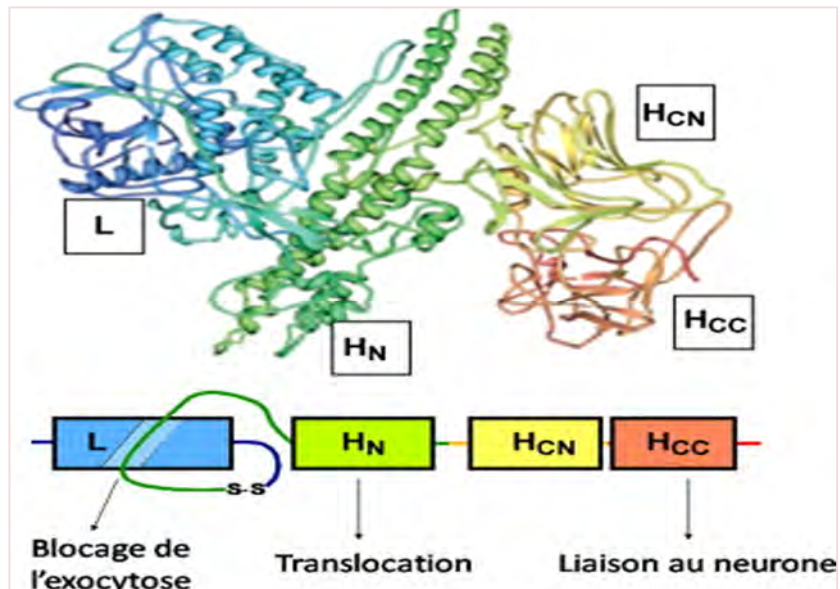


Figure 9: Organisation en domaines fonctionnels de la BoNT et représentation artistique (en haut) de la structure tridimensionnelle de la neurotoxine de type A. [21]

«La formule chimique de la toxine botulique est : C6760 H10447 N1743 O210 S32» [22]

Tous les types des BoTx ont des séquences en acides aminés différentes.

«Chaque toxinotype de neurotoxine correspond à une famille de variants ou sous-types. Par exemple, la neurotoxine de type A se répartit en quatre sous-types majeurs (A1 à A4). Les mutations qui permettent de distinguer les différents sous-types affectent notamment la région de la chaîne légère impliquée dans la reconnaissance de la cible intraneuronale, et dans la chaîne lourde, entraînant dans ce cas la formation d'anticorps spécifiques d'un sous-type donne». [23]

1.2.4. Etude génétique :

« Les gènes des neurotoxines clostridiennes et des protéines des complexes botuliques ont été caractérisés : Ils sont à proximité l'un de l'autre dans une même région d'ADN, dénommée locus botulique. Ils sont organisés en deux opérons, l'un comprenant les gènes codant pour NTNH et la neurotoxine, l'autre les gènes des composants hémagglutinines. » [24,25]

« Un gène régulateur positif (*botR*) de l'expression de ces gènes a une position variable chez *C. botulinum*. Il est situé, soit en partie 5' du locus botulique chez *C. botulinum* C et D, soit entre les deux opérons chez *C. botulinum* A, B, E et F. C'est le seul gène du complexe botulique qui est conservé chez *C. tetani*. Le gène *tetR*, homologue de *botR*, est localisé en amont du gène de la neurotoxine tétanique. Les gènes des protéines non toxiques des complexes botuliques sont absents chez *C. tetani*. Les gènes des neurotoxines et des protéines non toxiques associées aux BoNTs ont des localisations diverses : chromosomique chez *C. botulinum* A, B, E et F, plasmidique chez *C. botulinum* G et *C. tetani*, et phagique chez *C. botulinum* C et D. Récemment, les locus botuliques des souches appartenant aux sous-types A3, A4 et B1 ont été localisés sur des plasmides de grande taille. De plus, il semble que les locus botuliques soient situés sur des éléments génétiques mobiles, tels que des transposons. Cela rendrait compte de la mobilité des gènes des neurotoxines entre les diverses structures d'ADN et les échanges entre souches. Ainsi, dans chaque type de *C. botulinum* et chez *C. tetani*, il existe des souches variantes qui ont perdu leur toxinogénèse et qui peuvent redevenir toxiques par acquisition des gènes des neurotoxines au moyen de transfert de phage, de plasmide ou de transposon par conjugaison. Certaines souches possèdent plusieurs gènes de

neurotoxines ou produisent des toxines hybrides. Des toxines mosaïques entre les types C et D ont été décrites. Par ailleurs, certaines souches d'espèces de *Clostridium*, habituellement non toxigènes, sont productrices de neurotoxines botuliques et sont responsables du botulisme chez l'homme. C'est le cas des souches de *C.butyricum*, qui produisent une neurotoxine botulique de type E, et des souches de *C.baratii*, qui synthétisent une neurotoxine de type F. » [26]

« L'analyse génétique, fondée sur la comparaison des séquences du gène d'acide ribonucléique (ARN 16s) et les homologies ADN/ADN, a montré que les souches de *C. botulinum* forment quatre groupes distincts qui correspondent aux quatre groupes physiologiques I à IV » [27, 28].

« Les méthodes d'analyse du polymorphisme génétique telles que l'amplification sélective de fragments de restriction génomique (AFLP) ou l'électrophorèse en gel pulsé (PFGE) confirment également le regroupement des souches protéolytiques de type A, B et E dans le groupe physiologique I et des souches non protéolytiques de type B, E, et F dans le groupe II. De plus, ces techniques permettent de différencier des souches individuelles à l'intérieur de chaque groupe » [29, 30].

« Ces techniques sont utilisées dans des études épidémiologiques, par exemple pour établir la relation entre les souches isolées de patients et d'aliment suspects. Elles indiquent également que chaque groupe de *C. botulinum* est hétérogène au niveau génomique. Ainsi, la méthode PFGE permet de distinguer les types A, B et E parmi les souches protéolytiques de *C. botulinum*, et est capable de différencier la plupart des souches de type A. Une plus grande diversité génétique a été observée parmi les souches de type A que parmi les souches de type B. » [29]

« La comparaison des séquences des gènes des BoNTs suggère que ces gènes ont évolué indépendamment dans différents environnements génomiques, qui pourraient refléter une distribution géographique différente des souches ou leur implication dans des situations épidémiologiques distinctes. » [31].

« Le gène de la neurotoxine a été séquencé chez un grand nombre de souches et la comparaison des séquences a permis d'identifier des variations de séquence dans chaque toxinotype. Ainsi, chaque toxinotype est sous-divisé en sous-types, qui sont définis sur une différence de séquence en acides aminés d'au moins 2,6 % » [32].

1.2.5. Mode d'action :

Le mode d'action d'une BoNT est le même quel que soit le type et comporte plusieurs étapes pour agir en inhibant la libération d'un neurotransmetteur ; l'acétylcholine qui est chargé de transmettre l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice et entraîne donc une paralysie des nerfs moteurs en question.

D'abord la toxine botulique pénètre par blessure ou ingérée dans la lumière intestinale lors de la toxi-infection reste stable dans le tractus digestif grâce aux protéines non toxiques qui la permet d'intervenir dans le passage de la barrière intestinale ; elle se lie à un récepteur à la membrane plasmique apicale des entérocytes. Le complexe toxine-récepteur est transporté jusqu'à la membrane baso-latérale par un transport vésiculaire sans causer de lésions puis elle passe alors dans le milieu extracellulaire par exocytose.

La neurotoxine botulique libérée diffuse ensuite dans l'organisme par le biais des circulations sanguine et lymphatique ; « dans le compartiment sanguin, la neurotoxine a un temps de demi-vie de l'ordre de dix heures car elle est rapidement éliminée, notamment par le foie et la rate. »[33]

A l'arriver à son cible ; la jonction neuromusculaire ; on décrit 4 étapes :

- La liaison de la neurotoxine à des récepteurs membranaires présents sur les terminaisons nerveuses.
- L'internalisation de la neurotoxine dans les terminaisons.
- La translocation de sa chaîne légère dans le cytosol par une protéolyse.
- Le blocage intraneuronal de la libération de neurotransmetteur par une attaque protéolytique d'une protéine SNARE.

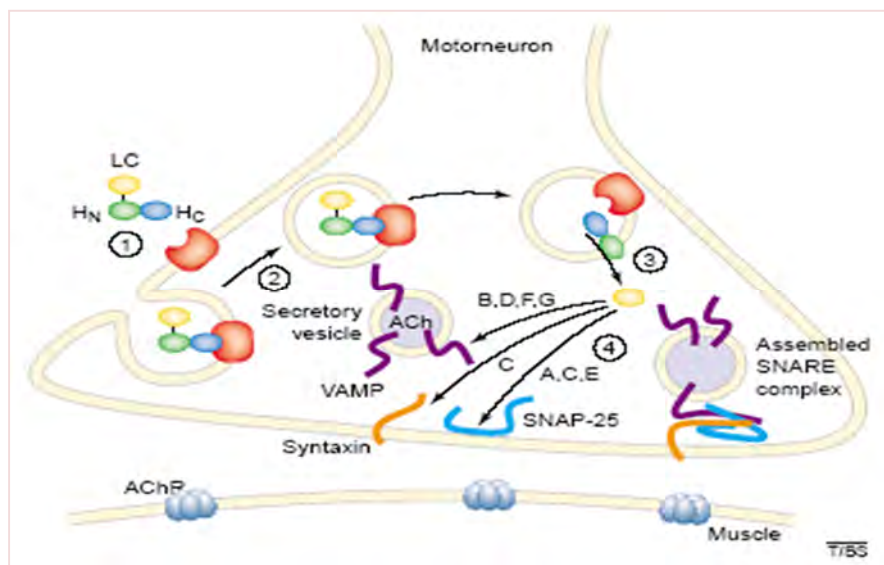


Figure 10: Différentes étapes de mode d'action des BoNTs [34]

➤ **Liaison au récepteur :**

Quel que soit le toxinotype ; la neurotoxine se lie à la membrane des terminaisons neuronales sur les extrémités démyélinisées par l'intermédiaire de domaine le plus C-terminal de la chaîne lourde de neurotoxine (HC) qui reconnaît deux types de récepteurs grâce à ses 2 sous domaines (HCC) et (HCN) :

«- Un récepteur protéique est une protéine intégrale de la membrane de la vésicule synaptique : la boucle intravésiculaire de la protéine SV2 pour les neurotoxines A et E ; le domaine intravésiculaire des synaptotagmine I et II (sytI/II) pour les types B et G.» [35]

- Un ganglioside : ce sont principalement des tri-sialo- et di-sialo-gangliosides ; (GT1b, GD1a, GD1b, GQ1b).

C'est la vésicule synaptique qui fusionne avec la membrane plasmique, et incorpore par la suite sa membrane à la surface du neurone et expose ainsi au milieu extracellulaire les protéines qui équipent la face interne de sa membrane cela les rend accessibles à la neurotoxine.

La très grande spécificité des BoNTs pour les terminaisons nerveuses est grâce à ce double récepteur à la membrane plasmique (protéique et lipidique).

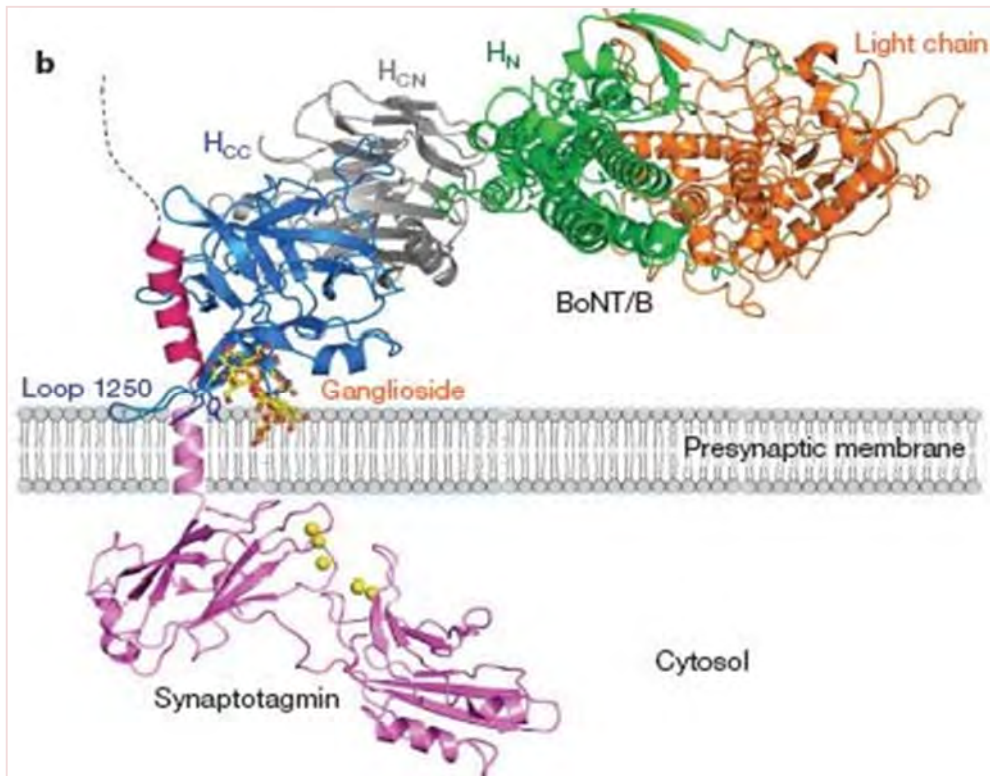


Figure 11: Modèle représentant BoNT/B 1
é à son récepteur sur la membrane présynaptique [36]

➤ Internalisation de la neurotoxine :

Le mécanisme exacte régissant cette étape reste putatif et les hypothèses basées sur les connaissances des mécanismes d'action des toxines A1B1.

Après liaison, les BoNTs encapsulées dans les vésicules synaptiques continuent le parcours dans les endosomes et elles sont internalisées grâce au phénomène d'endocytose, pour acheminer jusqu'au cytosol neuronal où se trouve sa cible moléculaire.

Plusieurs études ont été montrés que l'entrée de la BoTx dans la cellule se fait de façon concomitante à l'activité synaptique, et que les synapses actives, sont plus sensibles aux BoNTs que celles au repos.

Alors que plusieurs hypothèses ont été posées concernant l'internalisation des BoNTs ; « Schiavo résume les hypothèses actuelles concernant la liaison de BoNT/B au neurone. Dans la première hypothèse, la toxine entre directement dans les vésicules synaptiques (fusionnées) à la membrane présynaptique et le complexe BoNT/B-SytI/II-ganglioside se forme alors. Une deuxième hypothèse propose que ce complexe ternaire se forme à la surface de la terminaison nerveuse et est ensuite transféré vers une vésicule synaptique. Mais il se peut également que le complexe se forme après fixation de BoNT/B à une synaptotagmine restée à la membrane et soit ensuite transféré dans le lumen d'une vésicule synaptique. » [37]

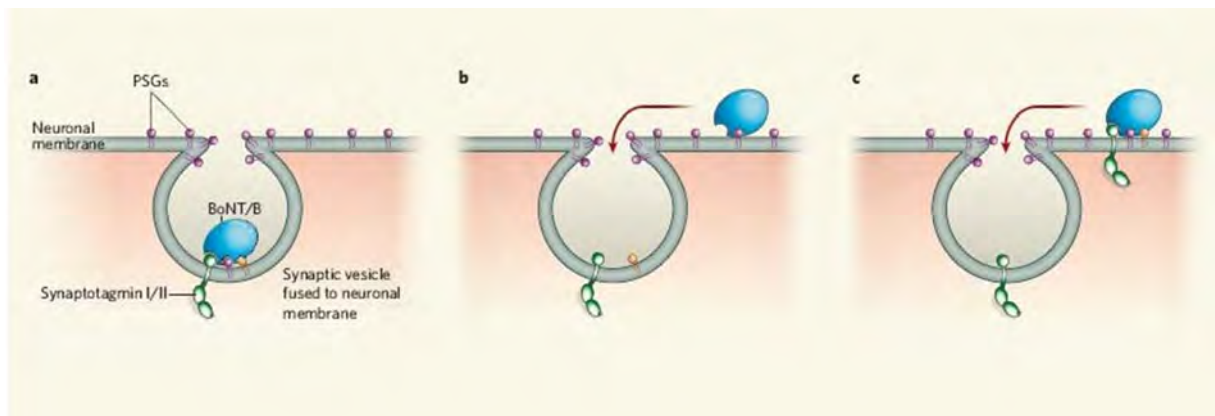


Figure 12: Internalisation de BoNT/B à la membrane présynaptique. [38]

- a : BoNT/B entre directement dans la vésicule synaptique et forme le complexe requis pour son internalisation.
- b : BoNT/B se lie tout d'abord au polysialoganglioside puis le complexe est transféré dans la vésicule synaptique.
- c : le complexe est formé à la membrane. Il est ensuite transféré dans la vésicule synaptique.

➤ **Translocation de sa chaîne légère dans le cytosol :**

Le domaine de translocation de la BoTx constitue la partie N-terminale de la chaîne lourde ; qui jouerait un rôle prépondérant dans le passage de la chaîne légère jusqu'au cytosol.

Quelles que soient les vésicules d'endocytose contenant les BoNTs au cours du recyclage, elles subissent un phénomène indispensable pour la translocation qu'est l'acidification de la lumière des vésicules synaptiques recyclées sous l'activité de l'ATPase vésiculaire.

Cette acidification induit un changement d'une forme hydrophile à une forme dont les segments hydrophobes de la chaîne lourde sont exposés en surface, permettant ainsi l'insertion dans la bicouche lipidique des tétramères résultant de l'association d'hélices amphiphiles localisées dans le domaine N-terminal des chaînes lourdes et forment des canaux ioniques. La réduction du pont disulfure reliant les deux chaînes permet la diffusion libre de la chaîne légère dans le compartiment cytosolique.

« Le mécanisme de translocation est encore hypothétique. Selon un premier modèle, la chaîne légère, dépliée à pH acide, passerait à travers le canal formé par les chaînes lourdes oligomérisées. L'exposition au pH neutre dans le cytosol permettrait le repliement de la chaîne légère et sa dissociation de la vésicule par réduction du pont disulfure entre les deux chaînes de neurotoxine. Cependant, les valeurs expérimentales de la taille des pores sont incompatibles avec le passage d'une molécule de la taille de la chaîne légère. Les canaux formés par les chaînes lourdes pourraient altérer le gradient électrochimique et induire une lyse osmotique permettant la traversée de la neurotoxine. Mais ce phénomène de lyse cellulaire n'a pas été observé expérimentalement. Un troisième modèle est

celui du sillon. Les chaînes lourdes insérées dans la membrane formeraient un sillon hydrophile. La chaîne légère, partiellement dépliée, s'engagerait dans ce sillon, sa partie hydrophile du côté des chaînes lourdes et sa partie hydrophobe faisant face aux lipides membranaires.»[39]

➤ **Activité enzymatique : l'inhibition de la libération de neurotransmetteur dans la fente synaptique:**

Quel que soit le type de BoNT le site d'action final est intraneuronal d'où il existe les substrats cibles qui sont trois protéines : la vesicle associated membrane protein (VAMP) ou synaptobrevine qui est ancrée dans la membrane des vésicules synaptiques, La protéine synaptosomal novel associated protein of 25 kDa (SNAP-25) forme un complexe avec la synaptotagmine, et la syntaxine localisée principalement dans la membrane présynaptique en association avec différents types de canaux calciques ; ces trois protéines sont connues sous le terme collectif de SNARE qui joue un rôle important dans la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique en réponse à une élévation cytosolique de la concentration des ions Ca^{2+} et permet par la suite l'exocytose.

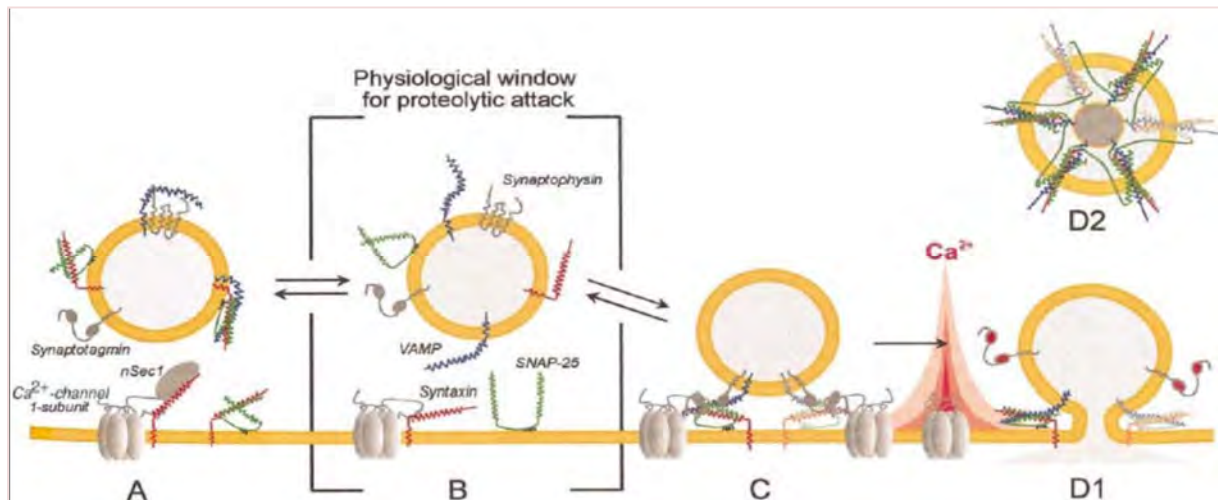


Figure 13: Protéines de la machinerie d'exocytose [40]

Le processus d'exocytose au niveau du bouton synaptique passe par plusieurs étapes : Les vésicules synaptiques sont accumulées à proximité de la membrane présynaptique (Fig. 14A). Puis elles vont s'arrimer à la membrane présynaptique dans une zone proche des canaux calciques (Fig. 14B) et le complexe SNARE se forme (Fig. 14C). La dépolarisation de la membrane présynaptique entraîne une entrée massive d'ions Ca²⁺ qui va induire la réorganisation du complexe SNARE et la fusion de la vésicule synaptique avec la membrane présynaptique et la libération du neurotransmetteur (Fig. 14D1).

Cette activité enzymatique est médiée par la chaîne légère le domaine catalytique qui une métalloprotéases à zinc contenant le motif conservé His-Glu-X-X-His correspondant au site enzymatique, qui clive de façon sélective et en des sites distincts une, voire deux isoformes de protéines de la machinerie d'exocytose.

Les BoNTs/B, D, F et G clivent la protéine VAMP, les BoNTs/A et E clivent SNAP-25 et la BoNT /C1 clive à la fois la syntaxine et SNAP-25

Tableau VI: Cibles des différentes neurotoxines botuliques et leurs sites de clivage. [41]

TOXINES	CIBLES	SITES DE CLIVAGE
BoNT/A	SNAP25	Glu-Ala-Asn-Gln¹⁹⁷/Arg¹⁹⁸-Ala-Thr-Lys
BoNT/B	VAMP	Glu-Ala-Ser-Gln⁷⁶/Phe⁷⁷-Glu-Thr-Ser
BoNT/C	Syntaxine	Asp-Thr-Lys-Lys²⁵³/Ala²⁵⁴-Val-Lys-Tyr
BoNT/C	SNAP25	Ala-Asn-Gln-Arg¹⁹⁸/Ala¹⁹⁹-Thr-Lys-Met
BoNT/D	VAMP	Arg-Asp-Gln-Lys⁵⁹/Leu⁶⁰-Ser-Glu-Leu
BoNT/E	SNAP25	Gln-Ile-Asp-Arg¹⁸⁰/Ile¹⁸¹-Met-Glu-Lys
BoNT/F	VAMP	Glu-Arg-Asp-Gln⁵⁸/Lys⁵⁹-Leu-Ser-Glu
BoNT/G	VAMP	Glu-Thr-Ser-Ala⁸¹/Ala⁸²-Lys-Leu-Lys

Les BoNTs exercent alors leur activité catalytique avant ou pendant l'étape d'arrimage des vésicules synaptiques, avant formation du complexe SNARE, et elles ne peuvent pas cliver les SNAREs lorsque le complexe est déjà formé. Il en résulte la formation de complexes SNARE non fonctionnels ; donc le clivage des SNARE n'empêche pas la formation du complexe SNARE, mais la fusion de la vésicule avec la membrane présynaptique et ainsi la libération du neurotransmetteur est inhibée.

1.2.6. Effets directs et indirects de la neurotoxine botulinique à la jonction neuromusculaire [42]

➤ Action myorelaxante :

La neurotoxine botulinique inhibe la libération de l'acétylcholine (ACh) à la jonction neuromusculaire formée entre les motoneurons alpha et les fibres musculaires extrafusoriales et provoque ainsi une paralysie flasque. Aucune altération de la conduction du potentiel d'action nerveux ou du potentiel d'action musculaire n'a été observée. Dans le cas des toxines de type A ou B ou de la neurotoxine A utilisées en clinique, l'influx d'ions Ca^{2+} dans la terminaison nerveuse qui déclenche l'exocytose n'est pas altéré. Les récepteurs postsynaptiques à l'ACh sont fonctionnels. Toutes les données disponibles indiquent de façon univoque que l'action de la neurotoxine botulinique à la jonction neuromusculaire provoque le blocage progressif de la libération d'ACh par exocytose vésiculaire. Pour qu'une fibre musculaire ne se contracte plus, l'inhibition de la libération d'ACh doit être suffisante pour que les potentiels de plaque motrice soient inférieurs au seuil d'initiation du potentiel d'action musculaire. Le degré de myorelaxation du muscle est donc déterminé par le nombre des fibres paralysées et non paralysées.

➤ Atrophie musculaire :

Suite à leur paralysie, les fibres musculaires développent très rapidement une atrophie. C'est un effet indirect, provoqué par toute situation induisant un silence synaptique ; il n'est pas spécifique des muscles et affecte aussi les glandes. L'atrophie musculaire est réversible et est corrélée en intensité à celle de l'action paralytique de la neurotoxine. Cet effet atrophique indirect de neurotoxine pourrait être exploité en tant que tel pour diminuer l'hypertrophie musculaire.

Quand l'atrophie des fibres musculaires survient, la diminution de surface sarcolemmale augmente de façon importante la résistance électrique membranaire (R_m). La membrane devient ainsi plus électrogénique. Ainsi, la réduction d'amplitude des courants postsynaptiques due à la diminution du nombre de vésicules synaptiques fusionnant avec le plasmalemme se manifeste par une moindre diminution de l'amplitude des potentiels de plaque motrice, que celle de la libération d'ACh. Cela retarde le moment où les réponses de plaques motrices deviennent infraliminaires pour l'initiation du potentiel d'action musculaire. Il est possible que cet effet atrophique retarde la manifestation de la myorelaxation, notamment dans les gros muscles des membres où l'atrophie est importante.

➤ **Poussée neuritique à partir des terminaisons nerveuses empoisonnées :**

Quand la paralysie est forte et longue, de nouvelles terminaisons nerveuses bourgeonnent à partir de la plaque motrice empoisonnée, voire à partir des derniers nœuds de Ranvier. Elles peuvent établir transitoirement de nouvelles synapses fonctionnelles au-delà de la plaque motrice d'origine, soit sur la même fibre musculaire, soit sur des fibres voisines. Une fois que les molécules actives de neurotoxine ont été dégradées et donc éliminées des terminaisons nerveuses originelles, ces dernières récupèrent leur fonction, et les terminaisons néoformées se rétractent. Le bourgeonnement neuritique n'est pas spécifique de l'action des neurotoxines botuliniques et peut être induit par toute manipulation qui bloque pour une longue durée la neurotransmission à la jonction neuromusculaire. Si cette néo innervation est massive, elle pourrait contribuer à raccourcir la durée de paralysie alors que l'action moléculaire de la neurotoxine se poursuit à la terminaison nerveuse originellement empoisonnée. \$

2. Habitat [43]

C.botulinum présente un habitat mixte et l'habitat principal reste l'environnement (sol, eau douce, air, poussières) et grâce à leurs spores ; qui sont résistantes aux différents conditions extrêmes comme la chaleur, l'oxygène, les agents chimiques...etc. Ces bactéries alors sont capables de survivre pendant de longues périodes, mais c'est aussi un commensal des flores de l'intestin, ou des voies aériennes supérieures de l'homme et des animaux asymptotiques, et il est capable aussi de tolérer une semi anaérobiose, et contamine fréquemment certains aliments (viande, poissons, lait, fruits, légumes et surtout lorsque les parties comestibles sont enfouies dans le sol comme les asperges, les carottes, aussi les poissons conservés dans de la saumure, des poissons congelés, des poissons emballés sous vide.

La répartition géographique des différents groupes de *C. botulinum* n'est pas identique ; l'habitat principal de *C. botulinum* A, B, E, F et G est le sol, ainsi que les sédiments marins et d'eau douce , d'où les toxinotypes A et B sont retrouvés plus volontiers dans les échantillons de sol, alors que le *C. botulinum* E, qui possède la particularité de se multiplier à basse température est préférentiellement retrouvé dans les sédiments marins et d'eau douce, et contamine donc les poissons et les autres animaux aquatiques , les *C. botulinum* C et D, dont la température optimum de croissance se situe entre 30 et 40 °C et qui sont exigeants en matière organique, sont localisés essentiellement dans des zones riches en matière organique des pays.

C. butyricum et *C. baratii* sont des bactéries largement répandues dans l'environnement principalement dans le sol, surface de végétaux, contenu intestinal de l'homme et des animaux sains.

« Les cadavres d'animaux morts de botulisme ou porteurs de *C. botulinum* dans leur tube digestif sont les principaux réservoirs de ces micro-organismes. »
[9]

3. Modes de transmission :

L'homme contracte le botulisme selon plusieurs voies de transmission décrivant 4 formes principales de botulisme :

- le botulisme d'origine alimentaire
- le botulisme contracté par blessure
- le botulisme infantile
- le botulisme par colonisation de l'intestin adulte

Toutes les voies de transmission et ces formes de botulisme peuvent être graves et mortelles et devraient être considérées comme une urgence médicale nécessitant une prise en charge rapide.

Le botulisme n'est pas transmis d'une personne à une autre, ni d'un animal à l'Homme.

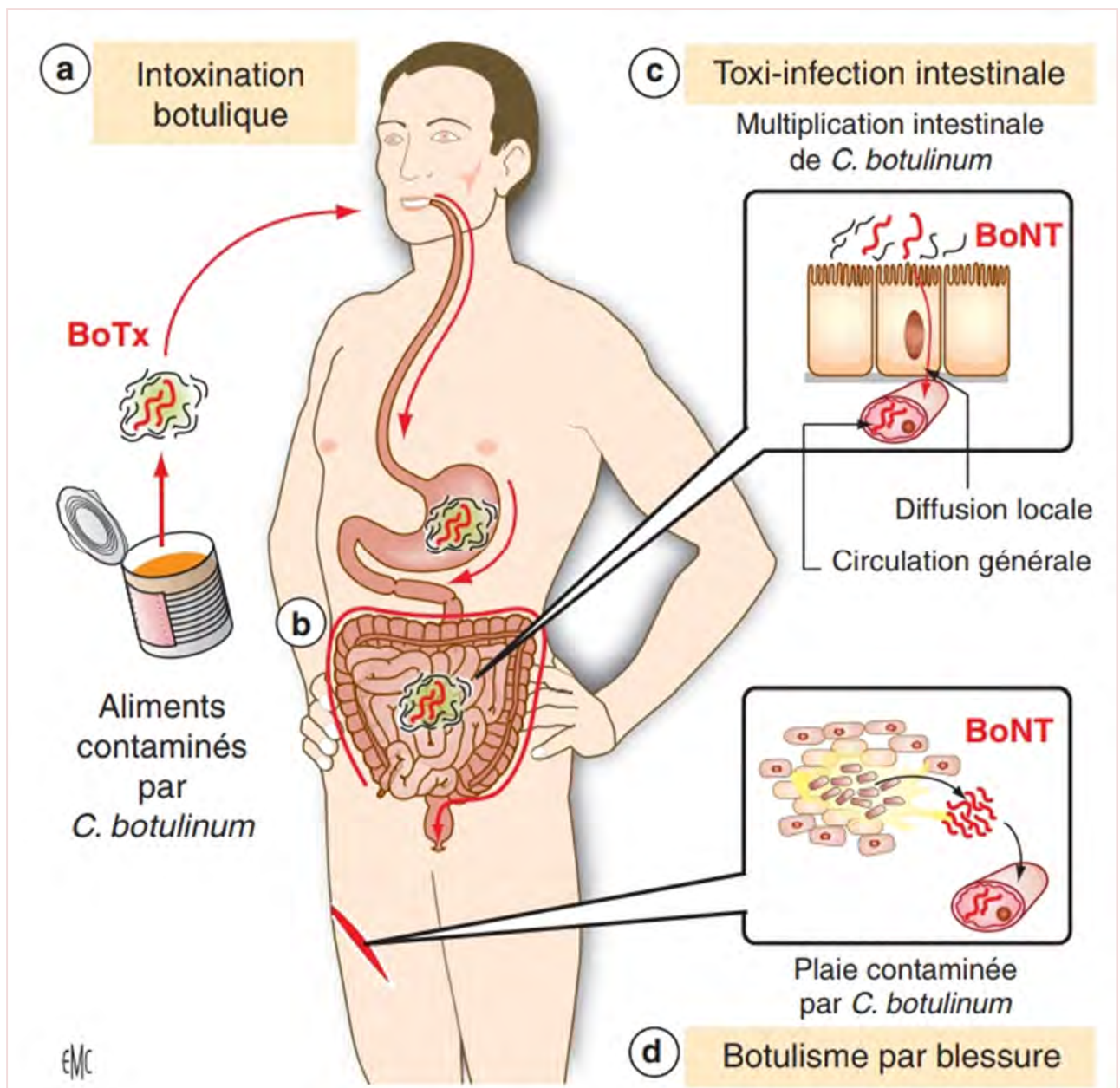


Figure 14: Principales formes de botulisme. [43]

➤ **Le botulisme d'origine alimentaire :**

L'intoxication botulique survient après l'ingestion d'aliments contenant un *Clostridium neurotoxinogène* qui produit des quantités suffisantes de toxine ou l'ingestion de toxine préformée dans l'aliment. C'est la cause la plus commune de botulisme d'origine alimentaire chez l'adulte.

Il peut être particulièrement la forme la plus dangereuse parce qu'il y a le risque qu'un grand nombre de personnes peuvent être contractées en consommant des aliments provenant de la même source.

Les aliments qui sont responsables de botulisme sont soit :

- des aliments faiblement acides et ont été mis en conserve à domicile inadéquatement, comme exemple : les asperges, les haricots verts, les betteraves, le maïs, Jus de fruits peu acides comme jus de carotte...etc.
- des aliments légèrement préservés, comme exemple : le poisson et les produits de viande fermentés, salés ou fumés.

L'ingestion de quelques grammes d'aliment contenant de la BoTx est suffisante pour déclencher la maladie.

Tableau VII: Aliments associés habituellement au botulisme selon les sérotypes :

Sérototype	Hôte le plus habituel	Aliments responsables
A	Bovin, ovin, rongeur, volaille	les fruits et légumes souillés par de la terre ; comme haricots, épinards, les asperges champignons, betteraves, pois..., les conserves des végétaux, salaisons à base de viande de bœuf.
B	Intestin de porc, bétail, volaille	les conserves familiales, charcuteries (saucisse, pâté), les viandes surtout de porc : jambons cru ou fumés, foie gras
C	Oiseaux	Ne touche pas l'homme
D	Rat, chat, cheval, bovin, porc	Ne touche pas l'homme
E	Poisson	Poissons crus ou fumés ou fermenté, les conserves : thon en boîte
F	Poisson	Poissons de mer et rivière, les crabes
G	Jamais chez l'homme	

➤ **le botulisme contracté par blessure :**

Le botulisme par blessure est rare, c'est un mode de contamination analogue mais beaucoup moins fréquente que celle du tétanos.

Il est causé par l'inoculation des spores de *C. botulinum* dans une plaie.

Soit à cause de contamination d'une blessure par le sol, du gravier, ou en raison d'une fracture ouverte traitée de façon inadéquate. Il se rencontre également chez les toxicomanes après la consommation de drogues injectables. « Depuis, l'incidence du botulisme par blessure s'est significativement accrue

aux États-Unis puis en Europe à compter des années **2000**, et de façon presque exclusive chez les utilisateurs de drogue par injection. Les personnes à risque sont essentiellement les utilisateurs d'héroïne (black tar heroin) par injection intramusculaire ou sous-cutanée et non intraveineuse. » [44, 45]

En général les souches des *C. botulinum* du groupe I qui sont responsables du botulisme par blessure.

« Le botulisme par blessure était extrêmement rare jusqu'aux années **1990**. Une série de 16 cas a été décrite aux États-Unis entre **1976** et **1984**. La plupart étaient des hommes adultes ayant présenté une blessure traumatique ou une fracture ouverte. Dans cette série, un botulisme de type A a été plus fréquemment impliqué qu'un type B. » [46, 47]

➤ **Botulisme infantile :**

« Habituellement, la flore digestive résidente prévient la colonisation de l'intestin par une bactérie étrangère apportée par l'alimentation. Chez les jeunes enfants, une flore digestive incomplètement constituée ou partiellement fonctionnelle peut permettre l'implantation de *Clostridium* neurotoxigènes dans l'intestin, c'est le botulisme infantile qui s'observe chez des enfants de moins de 1 an avec 95,6 % des cas intervenant entre 6 semaines et 6 mois » [48]. Il est secondaire à l'ingestion des spores de *C. botulinum*, lesquelles germent pour donner des bactéries qui colonisent l'intestin et libèrent des toxines.

«Selon diverses enquêtes épidémiologiques, une dizaine de spores de *C.botulinum* est suffisante pour déclencher la maladie chez un jeune enfant.» [49]

La plupart des souches impliquées dans cette forme de botulisme appartiennent au groupe I et principalement *C. botulinum* sécrétrice de toxine A.

Il existe plusieurs sources alimentaires possibles, mais le miel contaminé par des spores reste la source la plus fréquente, pour cette raison il faut éviter de le donner aux enfants avant l'âge d'un an ; le temps que les défenses naturelles de l'organisme se développent pour empêcher la germination et la croissance des spores.

L'inhalation et l'ingestion de poussières pouvant contenir des spores de *C.botulinum*, notamment dans certaines zones à haute prévalence tellurique de cette bactérie comme la Californie ou la Pennsylvanie, sont incriminées dans environ 30 % des cas. En effet, dans l'environnement de certains enfants atteints de botulisme, des travaux agricoles ou de terrassement et des conditions venteuses et poussiéreuses ont été les seuls facteurs de risque constatés [50, 51]

➤ **le botulisme par colonisation de l'intestin adulte :**

C'est une toxi-infection botulique secondaire à l'ingestion de spores ou de formes végétatives de *C.botulinum* par des enfants âgés et des adultes qui présentent une perturbation locale ou générale de la flore digestive normale, pour une ou plusieurs raisons at qui s'accompagner donc d'une multiplication bactérienne et de production de toxine dans l'intestin, d'où il s'agit le plus souvent de type A.

Les facteurs prédisposants permettraient la croissance de la bactérie dans le tube digestif : les anomalies anatomiques ou fonctionnelles de l'intestin, une chirurgie digestive, les carcinomes intestinaux, prise des antibiotiques,

inflammation chronique ou d'autres lésions chroniques de la muqueuse intestinale.

Autres voies de transmission possibles mais restent exceptionnelles :

➤ **Botulisme contracté par inhalation :**

« Le botulisme par inhalation est rare et n'apparaît pas naturellement, c'est-à-dire qu'il est associé à des événements accidentels ou intentionnels (bioterrorisme, par exemple), qui entraînent la libération de toxines dans des aérosols. La présentation clinique de cette forme de botulisme est similaire à celle du botulisme alimentaire. » [52]

« Seulement trois cas ont été signalés : cela s'est produit en **1962** et il s'agissait de techniciens de laboratoire vétérinaire en Allemagne qui travaillaient avec de la toxine botulinique en aérosol dans des animaux. » [53]

« La dose létale estimée pour un homme adulte d'après des essais chez des primates serait de 0.7-0.9 µg de toxine botulique A par voie aérienne. » [54]

➤ **Botulisme contracté par voie hydrique :**

« Un botulisme d'origine hydrique pourrait théoriquement résulter de l'ingestion de la toxine préalablement formée. Néanmoins, comme les traitements de l'eau courants (ébullition, désinfection avec une solution d'eau de javel à 0,1%, par exemple) détruisent la toxine, le risque est considéré comme faible. » [52]

➤ Botulisme iatrogène :

« Les doses de toxine botulique utilisées en thérapeutique ou en cosmétologie sont trop faibles pour causer un botulisme généralisé. De rares cas de forme systémique de botulisme ont été rapportés à la suite d'administration de doses très élevées pour le traitement de troubles musculaires ou d'une préparation non autorisée de toxine botulique concentrée à usage cosmétique » [55].

4. Répartition géographique

Il existe des répartitions géographiques différentes selon les types de *C. botulinum*.

Tableau VIII: Répartition géographique des différents types des BoTx.

Toxinotypes	Répartition géographique
A	-Ouest des Etats unis. -Amérique du sud.
B	-Europe. -Est de l'Amérique du nord.
C, D	-Pays à climat chaud. -Pays à climat tempéré pendant les saisons chaudes. -En général l'Afrique.
E	Pays du nord de l'hémisphère nord : surtout le pourtour de la Baltique, Canada, Japon, Etats unis.
F	Danemark.
G	Argentine.

L'incidence du botulisme dans le monde est variable entre différents pays et ça dépend de plusieurs facteurs tels que la prévalence de *C. botulinum* dans l'environnement et les habitudes alimentaires.

« Le botulisme intervient de façon régulière sous forme de cas isolés ou de petits foyers dans certains pays, alors que dans d'autres, seuls des rares foyers, plus ou moins étendus, sont rapportés épisodiquement. » [56, 57]

Tableau IX: Quelques foyers de botulisme humain dans certains pays [56, 57]

Pays (année)	Foyers	Cas (décès)	Type	Origine
Italie (1996)	1	7 (1)	A	Mascarpone, commercial
Iran (1997)	1	27 (1)	A	Fromage, production locale
Thaïlande (1998)	2	13 (2)	A	Conserve familiales de pousses de bambou
Algérie (1998)	2	(40-50)	A	Saucisse viande de bœuf
Maroc (1999)	1	80 (15)	B	Saucisse viande poulet
France (2003)	3	7 (0)	B	Saucisson commercial « halal »
Thaïlande (2006)	1	209 (0)	A	Conserve familiale de pousses de bambous
Finlande (2006)	1	2 (0)	E	Poisson fumé sous vide commercial
États-Unis (2006)	2	3 (0)	A	Jus de carotte en bouteille, commercial
États-Unis (2007)	3	5 (0)	A	Conserve commerciale de sauce aux piments

« Le nombre de cas annuels de botulisme d'origine alimentaire est tombé à environ 1 000 dans le monde.» [58]

4.1. Au Maroc :

«Entre **1980** et **1998**, un seul cas de botulisme a été hospitalisé dans le service. En 1999, nous avons observé une épidémie de botulisme, à notre connaissance, la première du genre au Maroc.» [59]

«Au Maroc, l'épidémie de botulisme alimentaire a totalisé 78 cas dont 20 décès (25 %). Elle est survenue entre août et novembre **1999** et a touché 23 provinces, particulièrement les Wilaya de Casablanca et Marrakech.» [59]

En **2017**, « 3 cas de botulisme, dont 2 décès (la mère et sa fille) ont été récemment notifiés dans une famille de Ouarzazate.» [60]

4.2. En France :

« En France, le botulisme est à déclaration obligatoire et depuis **1986**, sa déclaration a été individualisée des autres toxi-infections alimentaires collectives.» [61]

C'est une maladie assez rare en France ; « son incidence annuelle est de l'ordre de 0,5 cas par million d'habitants.» [62]

« En **2011**, le taux d'incidence du botulisme est descendu à 0,27 cas par million d'habitants. » [63]

Tableau X: Données épidémiologiques relatives au botulisme en France (2007-2017)
 - (mise à jour en août 2019) [64]

Années	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Foyers	6	6	10	7	9	8	11	4	14	13	4
Cas	11	9	25	24	17	10	19	11	22	21	5
Dont cas botulisme infantile	1	1	2		1	1	4		1	1	1
Décès	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0

4.3. Au Canada

« Le botulisme est une maladie à déclaration obligatoire partout au pays. Chaque année, il n’y a que quelques rares cas de botulisme au Canada, entre 2012 et 2016, en moyenne six cas de botulisme ont été signalés chaque année. » [65]

4.4. Aux Etats-Unis

« Dans la période 1981-2002, 1 269 cas de botulisme ont été rapportés. La forme la plus habituelle est le botulisme infantile (80-100 cas annuels), principalement dans certains États comme la Pennsylvanie et la Californie » [50]. « Le botulisme alimentaire est moins fréquent (14 à 43 cas annuels, moyenne 23) et se manifeste sous forme de cas isolés ou de petits foyers. Les types A, B ou E sont habituellement rencontrés avec une prédominance du type A à l’ouest du Mississippi, du type B à l’est et du type E dans la région des

Grands Lacs et en Alaska. Durant cette période, 16 cas de botulisme F ont été diagnostiqués chez trois enfants et 13 adultes dont huit dus à *C. baratii* toxinogène » [66].

« Sur la période **2011-2015**, on compte en moyenne 162 cas de botulisme par an : moins de 20 % sont d'origine alimentaire, et plus de 71 % sont infantiles ; le reste provenant de blessure ou de causes inconnues. Le taux de botulisme alimentaire et infantile varie peu depuis les années **2000**, mais le botulisme par blessure a augmenté en raison de l'utilisation de l'héroïne brune (*black tar*), surtout en Californie.» [67]

4.5. En Europe

« Le botulisme est rare au Royaume-Uni. La forme la plus fréquente est le botulisme par blessure chez les utilisateurs de drogue, 120 cas entre **2000-2005** versus 62 cas de botulisme alimentaire dans la période **1922-2005**. Cependant, une recrudescence du botulisme alimentaire a été notée depuis **1989** avec six foyers comptabilisant 33 cas dont trois décès dus soit à des produits commercialisés tels que yaourt contenant des noisettes contaminées, soit à des préparations familiales importées par des résidents revenant de leur pays d'origine où sévit une plus forte incidence de botulisme comme la Pologne ou l'Italie. » [68]

« L'Italie est l'un des pays européens qui présente la plus forte incidence de botulisme. Cette situation serait due en grande partie à la consommation de conserves familiales de légumes et de produits de charcuterie. » [69]



Diagnostic Positif

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de botulisme est basé en général sur une évaluation des symptômes et des antécédents du patient, avec une recherche une source possible d'exposition récente, et un examen clinique complet combiné à des tests spécialisés visant à exclure d'autres maladies dont les symptômes peuvent ressembler à ceux de la maladie, puis la confirmation en laboratoire par la mise en évidence de la toxine botulique dans le sérum, les selles ou les aliments, ou la mise en culture de *C.botulinum* à partir des selles, des tissus d'une plaie ou des aliments.

1. Diagnostic clinique

Le botulisme se manifeste cliniquement principalement par une paralysie flasque, symétrique et descendante, avec parfois d'autres symptômes supplémentaires associés (digestifs et oculaires), sans atteinte du système sensoriel.

La gravité de tableau clinique dépend de la quantité et le type de toxine botulique, d'où le type A étant le plus grave avec installation plus rapide des signes de gravité par une atteinte des muscles respiratoires parfois mortelle.

Le tableau clinique en général se caractérise par :

- Une période d'incubation : dépend du type de botulisme ; elle est généralement de 12 à 36 h, avec des extrêmes de 5 h à 8 j en cas de botulisme alimentaire et infantile, entre 1 et 3 jours ou plus selon les niveaux d'intoxication en cas de botulisme par inhalation, et peut atteindre 2 à 3 semaines en cas de botulisme contracté par le biais d'une blessure.

- Une période d'invasion : retrouvée chez certains patients pour environ 50 %, dans les 24 premières heures puis disparaissent, et comportant des signes digestifs non spécifiques ; douleurs abdominales, nausées, vomissements, ou diarrhée.

Ces symptômes sont absents dans le botulisme iatrogène.

- Une phase d'état : caractérisée dans les formes typiques par :

➤ **Des troubles moteurs :**

Par l'installation d'une faiblesse musculaire suivis en absence de prise en charge d'une paralysie flasque, symétrique et descendante des muscles volontaires :

- oculaires : et le premier signe est la paralysie de l'accommodation avec vision floue de près, suivie de mydriase, puis d'atteintes extrinsèques : ptosis, strabisme, diplopie.
- buccopharyngiens : avec une dysphonie et dysarthrie suivis de dysphagie douloureux pouvant entraîner des fausses routes.
- œsophagiens, intestinaux (atonie intestinale), vésicaux (rétention urinaire)..., d'autres paralysies peuvent toucher les muscles du dos, de la nuque, des membres voire les muscles respiratoires.

➤ **Des troubles sécrétoires :**

Par un dysfonctionnement du système nerveux autonome ce qui donne une baisse des sécrétions lacrymales, salivaires, de l'ensemble du tractus digestif, sudoral, lacté ; responsable d'une sécheresse des muqueuses et favorisant des surinfections.

La durée des symptômes est comprise entre quelques jours à 8 mois avec constipation fréquente en fin d'évolution.

Pour le botulisme infantile se manifeste initialement par une constipation, suivie de la léthargie, faible réflexe de succion, une perte d'appétit, une altération des cris, un ptosis, une hypotonie avec perte du contrôle de la tête, et atteinte des muscles respiratoires dans les formes graves.

2. Diagnostic bactériologique

Les prélèvements cliniques doivent être obtenus avant que l'antitoxine botulinique ne soit administrée, et on ne doit pas attendre la confirmation du laboratoire avant de commencer le traitement car ça peut prendre 72 heures pour avoir les résultats.

Il consiste à constater la présence de la toxine botulinique, ou à faire une culture de la bactérie *C.botulinum* dans différents types des prélèvements.

2.1. Prélèvements

- Le sérum du malade : il faut prélever d'environ 20 ml de sang
- Les selles : échantillons de 10 g d'environ
- Le Liquide de lavement
- Le liquide d'aspiration gastrique
- Les aliments en cause
- Les tissus prélevés sur la blessure
- En cas de botulisme infantile : « les selles du nourrisson constituent la matière essentielle à l'analyse. La constipation étant un symptôme courant, des morceaux de couches souillées, un écouvillon rectal, 2 ml de sérum ou une combinaison d'échantillons peuvent être soumis, au besoin. » [70]

Les échantillons doivent être prélevés avec le respect des précautions pratiques, et les conservés dans le réfrigérateur à une température d'environ 4 °C, puis assurer un transport sécuritaire vers le Service de référence pour le botulisme.

2.2. Mise en évidence de toxine

Grace à la présence de toxine botulique dans la circulation sanguine au cours d'intoxication botulique. La mise en évidence et le typage de la toxine botulique dans le sérum des patients est une méthode fiable de diagnostic de la maladie.

Cette toxinémie apparaît vers le 2^e jour de la maladie et persiste 2 à 3 semaines. Le test le plus utilisé est l'étude du pouvoir létal de la BoTx libre circulante sur les souris, car il est plus sensible que les autres méthodes immunologiques comme Elisa, les tests immunochromatographiques ou tests sur bandelette, et tests d'activité protéolytique.

Les tests d'activité létale chez la souris ne sont positifs que si la concentration de la toxine circulante libre, au niveau du sang de la personne intoxiquée, est égale ou supérieure à la dose létale pour cette souris. « Un test négatif n'élimine pas le diagnostic de botulisme, étant donné la faible concentration plasmatique en toxine et la rapidité de sa fixation au niveau des synapses cholinergiques périphériques.» [71]

En cas de botulisme par toxi-infections, la bactérie et la toxine botulique sont présents dans le contenu intestinal et donc dans les selles du patient, pour cette raison la toxine botulique est rarement présente dans le sérum notamment dans le botulisme infantile. Pour cela la recherche de toxine botulique dans les selles est l'élément du diagnostic biologique de ces formes de botulisme.

La recherche de toxine peut se faire aussi dans les aliments suspects avec les mêmes méthodes que celles utilisées pour les échantillons biologiques par les responsables de l'enquête épidémiologique après une enquête auprès des familles des patients, dans le but de déterminer la source alimentaire.

Et dans d'autres cas exceptionnels, la recherche de toxine se fait dans le Liquide de lavement, ou dans le liquide d'aspiration gastrique.

La présence de toxine est révélée par l'apparition de signes cliniques caractéristiques de botulisme puis le décès des souris dans un délai de 18-24 heures voir 48 heures, après une injection intrapéritonéale de 1 ml sérum de patient, 0.5 ml de surnageant de culture, d'extraits liquides des selles ou d'autres types de prélèvements.

La séroneutralisation de l'activité biologique des prélèvements toxiques injectés aux souris avec des antitoxines botuliniques monovalentes spécifiques aux différents types responsable de survenue des symptômes neurologiques et la mort chez les souris auxquelles on a injecté des prélèvements non neutralisés et pas chez les souris ayant reçu les prélèvements neutralisés ce qui permet de déterminer le types de BoTx.

« Cette mise en évidence de la toxine se heurte cependant à un certain nombre de difficultés qu'il ne faut pas négliger : la mort de l'animal peut ne pas être due à une action toxinique. En effet, la présence de métaux lourds, d'autres toxiques ou l'hyperosmolarité créée lors de l'inoculation peuvent amener des erreurs de diagnostic. » [72]

2.3. Mise en évidence de bactérie

La mise en culture de *C.botulinum* peut se faire à partir des selles, des tissus d'une plaie ou des aliments.

L'isolement de la bactérie par les méthodes standard de bactériologie restent complexes et peu fiables, vue que cette bactérie est anaérobies strict, possède des caractères bactériologiques variés. « Un milieu sélectif à base de gélose à l'œuf, contenant cycloserine, sulfaméthoxazole et triméthoprim, a été développé pour les *C. botulinum* du groupe I, mais il n'en existe pas pour les autres groupes. Devplus, comme les échantillons naturellement contaminés ont un taux généralement faible en spores ou formes bactériennes de *C. botulinum* (10 à 1 000 par kg), l'isolement et l'identification des souches par les méthodes standards de bactériologie anaérobie sont souvent longs et très laborieux » [73].

L'identification indirecte se fait grâce à une culture d'enrichissement en milieu liquide et l'incubation en anaérobiose suivie d'une détection de BoTx dans le surnageant de culture.

« Les techniques de biologie moléculaire, fondées sur l'amplification d'ADN par polymerase chain reaction (PCR), ont l'avantage d'être très sensibles, fiables et rapides. De nombreux systèmes PCR ont été développés pour identifier les gènes des BoNT. La plupart identifient un seul gène parmi ceux des sept types de toxines botuliques en une réaction. Des PCR multiplex ou fondés sur des séquences conservées d'ADN permettent de détecter simultanément les gènes des neurotoxines A, B, E et F » [73, 74].

« Les produits d'amplification d'ADN sont révélés par électrophorèse en gel d'agarose ou par hybridation avec une sonde ADN. L'hybridation en milieu liquide (PCR-Elisa) a l'avantage d'être automatisable » [75]. « La PCR temps réel est plus rapide que la PCR classique et permet de quantifier l'ADN cible. » [76]

En général la culture de selles est plus sensible que celle des aliments reçus tardivement.

3. Apport de la neurophysiologie :

Les examens bactériologiques peuvent même être négatifs, donc l'apport de la neurophysiologie devient capital dans la confirmation de diagnostic du botulisme.

Dans la plupart des cas l'électromyographie (EMG) objective une augmentation progressive et caractéristique de l'amplitude des potentiels d'action en réponse à une stimulation rapide et répétitive. Avec une vitesse de conduction nerveuse qui reste normale.

« Les manifestations électrophysiologiques, observées au cours du botulisme, sont la conséquence de la baisse de l'amplitude du potentiel de plaque motrice (PPM) secondaire à la diminution du nombre de quanta d'acétylcholine libérés. Le PPM est alors inférieur au seuil de déclenchement du potentiel d'action (PA), ce qui provoque un bloc de transmission et une diminution de l'amplitude des réponses évoquées musculaires (REM). » [59]

« Une triade électrobotulinique : baisse de l'amplitude de la réponse musculaire, incrément à 20 Hz et décrément à 10 % à 3 Hz ; devient très sensible, et supérieure au sérodiagnostic. » [77]



Diagnostic Différentiel

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Moyens

- L'examen clinique : recherche les signes négatifs (l'absence de fièvre, d'atteinte cardiovasculaire, de troubles de la conscience avec réflexes ostéo-tendineux et cutanés normaux, pas de troubles sensitifs) et détecter les signes clinique en faveur d'autres affections nerveuses.
- Le scanner cérébral
- Une analyse du liquide céphalorachidien
- Les tests de conduction nerveuse
- La scintigraphie cérébrale
- Bilans biologiques : bilan infectieux, hémoculture, ionogramme, bilan hépatique, recherche des toxiques dans le sang et dans les urines.

2. Chez les adultes

Il faut éliminer :

- Un accident vasculaire cérébral
- Le syndrome de Guillain-Barré (Miller Fisher)
- La myasthénie grave,
- Le syndrome de Lambert-Eaton
- Une lésion expansive du système nerveux central

- Expositions à des produits toxiques (organophosphates, atropine, monoxyde de carbone ou aminosides),
- La paralysie à tiques (du genre Ixodidae en Amérique du Nord)
- Un empoisonnement marin paralysant
- L'ingestion de tétraodontidé ou poissons-globes

3. Chez les enfants

Il faut éliminer :

- La septicémie
- La méningite
- Un déséquilibre entre les électrolytes et les minéraux
- Le syndrome de Reye
- La myopathie congénitale
- La maladie de Werdnig-Hoffman ou amyotrophie spinale infantile sévère
- La maladie de Leigh³ ou encéphalomyopathie nécrosante subaiguë.



***Evolution
et complications***

VI. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

L'évolution est favorable et la guérison est plus rapide si la prise en charge est précoce.

Le botulisme non traité a un taux de mortalité d'environ 50%.

Les patients atteints de botulisme traités de manière appropriée ont toujours un taux de mortalité d'environ 3% à 5%.

Certains patients peuvent subir divers degrés de paralysie pendant plusieurs mois.

Les complications immédiates majeures comprennent :

- Insuffisance respiratoire due à une paralysie des muscles respiratoires en particulier le diaphragme.
- Infections : pulmonaires et autres nosocomiales.

Les complications à long cours : certains patients peuvent développer une fatigue chronique et un essoufflement pendant de nombreuses années après le diagnostic initial et le traitement du botulisme.



VII. TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique doit être commencée aussitôt que possible après le diagnostic clinique sans attendre les résultats des examens biologiques et elle est basée sur :

1. Traitement symptomatique :

- Hospitalisation dans un service de réanimation
- Arrêt de toute alimentation orale et mise en place d'une sonde gastrique
- Mise en place d'une voie veineuse périphérique,
- Apport hydro électrolytique
- Oxygénation voir respiration assistée ou intubation trachéale, pour prévenir l'arrêt respiratoire.
- Antibiothérapie notamment par les pénicillines sont utilisés en cas de pneumonie, toxi-infection botulique ; botulisme infantile, ou si botulisme par blessure.
- Traitement des manifestations digestives
- Les blessures sont traitées habituellement par intervention chirurgicale afin d'enlever la source de la bactérie produisant la toxine.

2. Traitement spécifique :

- La sérothérapie : qui consiste en l'administration d'anticorps préparés chez le cheval contre les toxines de type A, B et E. Ces sérums trivalents ne sont plus actuellement préparés en Europe, et leur obtention auprès du Center of Disease Control d'Atlanta reste limitée. L'efficacité de la sérothérapie est discutée et aucune étude prospective n'a été réalisée. Elle est efficace si elle est administrée précocement, dans les 24 premières heures après l'apparition des symptômes parce que la demi-vie des anticorps injectés serait de 5 à 8 j.

Les antitoxines n'inactivent pas les toxines qui sont déjà liées à la jonction neuromusculaire, comme on ne peut réparer rapidement les troubles neurologiques préexistants.

« L'injection d'anticorps antitoxine botulique a pour effet de neutraliser la toxine botulique circulante, mais elle est inopérante sur celle liée de façon irréversible au tissu nerveux ou celle internalisée dans les neurones. » [20]

« L'administration d'antitoxines, même tardivement après l'apparition des symptômes au cours de l'épisode de botulisme survenu en Thaïlande en **2006**, a pour effet de diminuer la durée de la maladie et d'hospitalisation » [56].

« Le sérum trivalent équin (Connaught, Canada), disponible aux États-Unis et Canada, contient 7 500 unités internationales (UI)/ml d'anticorps antitoxine botulique de type A, 5 500 UI/ml de type B, et 8 500 de type E par flacon. Le protocole préconisé consiste en l'administration d'un flacon dilué au 1/10e par voie intraveineuse de façon très lente et en l'injection d'un autre flacon par voie intramusculaire. Les titres en anticorps neutralisants sont au moins 100 fois supérieurs à ceux requis pour neutraliser les plus grandes quantités de toxine

circulante mesurée chez des patients. En cas de choc anaphylactique ou de réaction cutanée avec fièvre, il est préconisé d'administrer 0,5 ml d'adrénaline 1/1 000e sous-cutanée ou intramusculaire et, dans les cas sévères, d'avoir recours en plus aux corticoïdes. Au préalable, il est recommandé de tester la sensibilité du patient au sérum. Pour cela, 0,1 ml d'une dilution au 1/100e du sérum est injectée par voie sous-cutanée. Une réponse positive se traduit en 5 à 30 minutes par une auréole hyperhémique autour du point d'injection dont le diamètre est grossièrement proportionnel au degré d'hypersensibilité du sujet. Une méthode alternative consiste à instiller une goutte de sérum dilué au 1/10e dans un œil et d'observer dans les 10 à 30 minutes une conjonctivite et un larmolement qui signent une réponse positive d'hypersensibilité. » [43]

« Des anticorps heptavalents d'origine équine sous forme de fragments (ab')₂ hautement purifiés (dBIG) ont été préparés pour l'armée américaine. Ces anticorps ont été utilisés lors d'un foyer de botulisme de type E en Égypte en **1991**, avec un niveau de sécurité comparable à celui des sérums antibotuliques ; 22 % des 54 personnes traitées avaient développé des effets secondaires modérés. » [78]

« L'antitoxine botulinique équine heptavalente n'est pas recommandée chez les nourrissons de < 1 an. » [79]

« Des immunoglobulines antitoxines botuliques d'origine humaine (BIG-IV) sont disponibles aux États-Unis depuis **1998**, uniquement pour le traitement du botulisme infantile. Ces immunoglobulines sont prélevées chez des donneurs ayant reçu un vaccin pentavalent et présentant un titre élevé en anticorps neutralisant des toxines botuliques A et B. Elles sont administrées à raison de 50 mg/kg par voie intraveineuse en une seule injection aussitôt après l'apparition

des signes cliniques de botulisme. Leur utilisation réduit la durée des soins intensifs et celle de l'hospitalisation et ne s'accompagne pas d'effets secondaires majeurs. » [80]

« Des anticorps monoclonaux neutralisants les toxines botuliques ont été préparés dans plusieurs laboratoires. Des associations de trois anticorps monoclonaux dirigés contre un même type de toxine botulique se sont révélées plus efficaces en termes de neutralisation (environ 100 fois plus) par rapport aux préparations d'anticorps polyclonaux d'origine humaine » [81].

- L'administration des substances capables de stimuler la libération d'ACh aux jonctions neuromusculaires : « La guanidine, comme les aminopyridines, prolongerait le potentiel d'action au niveau des terminaisons nerveuses en bloquant les canaux potassiques et, par voie de conséquence, en stimulant les canaux calciques et en facilitant l'entrée du calcium. Ces drogues pourraient aussi avoir un effet sur la mobilité du calcium intracellulaire. La guanidine s'est montrée efficace pour restaurer la transmission nerveuse des préparations in vitro nerf-muscles d'animaux expérimentalement intoxiqués par la toxine botulique A. Les effets bénéfiques de la guanidine chez les sujets atteints de botulisme A ou B étaient variables. Certains patients avaient montré une légère amélioration transitoire. Les aminopyridines, notamment la 4-aminopyridine et la 3,4-diaminopyridine, sont 20 à 30 fois plus actives que la guanidine. » [82]

Il faut faire attention lors d'utilisation de ces substances car elles sont responsables des certains effets indésirables comme ; l'aplasie médullaire, néphrite, arythmie, dysfonctionnement hépatique pour la guanidine, et convulsions pour les aminopyridines.



VIII. PREVENTION

La prévention reste toujours le meilleur traitement de la maladie et les moyens se varient selon la forme de botulisme :

Botulisme alimentaire

La prévention dans ce cas se base essentiellement sur l'application des bonnes pratiques sur 3 niveaux :

- Préparation :
 - Il faut respecter les règles d'hygiène rigoureuses afin d'éviter la contamination des aliments.
 - Les aliments destinés aux conserves doivent être soigneusement lavés pour les débarrasser de la terre (fruits, légumes...).
 - Les animaux servant à la préparation de jambon par exemple, doivent être laissés à jeun et au repos au moins 24 heures avant l'abattage.
 - Les poissons destinés à la consommation ou aux conserves doivent être éviscérés.
- Conservation :
 - Suivre toutes les instructions pour laver, nettoyer et stériliser les articles utilisés dans la mise en conserve.
 - La stérilisation doit être suffisante pour les conserves (120°C à l'autoclave).

- Il faut éviter les emballages sous cellophane car favorisent l'anaérobiose.
- La congélation ne détruit pas la toxine, mais empêche sa formation.
- Toujours réfrigérer les produits contenant de l'ail ou des herbes dans l'huile.
- Consommation :
 - Il faut Éviter tout aliment suspect (odeur butyrique, rance) viande avec aspect suspect, boîtes de conserves sous pression lors de l'ouverture
 - Utilisation de conserves sous pression pour les aliments peu acides comme les pommes de terre, la plupart des autres légumes et les viandes.
 - Il faut jeter sans hésitation toute boîte de conserve qui semble abîmée, bombée ou fissurée.
 - La cuisson suffisante des viandes et des conserves maison avant consommation est essentielle.

« La commission marocaine a procédé à la saisie et à la destruction des produits contaminés ayant fait l'objet de la saisie conservatoire, à la mise en place d'un système de traçabilité depuis l'origine des matières premières qui sont d'origine animale jusqu'à la distribution du produit fini sur le marché, à la distribution des produits sous régime du froid et à l'application des dispositions réglementaires relatives à la date de production, la date limite de validité et les températures limites de conservation qui doivent absolument figurer sur l'étiquette. » [59]

Botulisme par blessure :

Pour éviter la contamination par *C.botulinum* :

- Il faut garder les plaies propres, surtout les blessures traumatiques, telles que des accidents et des chirurgies.
- Il faut consulter rapidement un médecin si une plaie semble infectée et qui est rouge, gonflé, douloureux, chaud au toucher, pus ou autre drainage, accompagné de fièvre.
- Il faut consulter immédiatement un médecin même si absence des symptômes généraux d'une infection de plaie, Mais avec présence des symptômes de botulisme.
- Il faut arrêter la consommation des drogues car les personnes qui s'injectent des drogues illicites, sont plus susceptibles de contracter le botulisme des plaies que les personnes qui ne s'injectent pas de drogues. Dans ce cas on peut ne pas avoir de site d'injection manifestement infecté.

Botulisme infantile :

- Il ne faut pas donner de miel ou de produits fabriqués à partir de celui-ci, ou sirop de maïs aux enfants de moins de 12 mois.

Botulisme iatrogène :

On peut prévenir le botulisme iatrogène (une maladie causée par un examen ou un traitement médical) en obtenant des injections de toxine botulique uniquement par des praticiens agréés:

- S'il y a le besoin d'une injection de toxine botulique pour une condition médicale, le médecin qui doit choisir la dose la plus sûre.
- S'il y a le besoin d'une injection de toxine botulique pour des raisons esthétiques, il faut s'assurer de consulter chez un professionnel agréé.

Vaccination :

« Il existe un vaccin contre le botulisme, mais il est rarement utilisé car son efficacité n'a pas été pleinement évaluée et il présente des effets indésirables prouvés. »[52]

Il est réservé en général aux personnes à risque ; comme celles travaillant dans des laboratoires ou des militaires menacés par l'utilisation d'armes biologiques.



***Autres toxines
paralytiques***

IX. AUTRES TOXINES PARALYTIQUES

1. Saxitoxines:

«Elles sont nommées aussi PSPs (Paralytic Shellfish Poisons), de poids moléculaire qui varie entre 241 et 491 Da, » [83, 84].

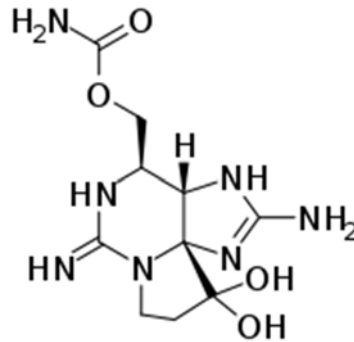


Figure 15: Structure de la saxitoxine [85]

Elles sont produites par des micro-organismes marins et principalement par les dinoflagellées qui sont mangées par les huitres, palourdes, moules.

Les Saxitoxines (STX) inhibent l'influx nerveux au niveau des axones des neurones par le blocage des canaux sodium des cellules après l'interaction de l'unité guanidine des toxines avec les canaux. Ce qui provoque une inhibition du mécanisme de dépolarisation et donc de la transmission nerveuse.

Le tableau clinique se caractérise par les paresthésies péri-buccales apparaissent 5 à 30 min après l'ingestion des produits contaminés. Avec les nausées, vomissements et crampes abdominales qui apparaissent ensuite, suivis d'une faiblesse musculaire. En absence de traitement une paralysie respiratoire mortelle s'installe par la suite. La guérison est habituellement complète, pour les survivants.

2. Tétrodotoxine :

Dite aussi poison de fugu. Elle présente chez certaines espèces de poisson ; « plus de 100 espèces d'eau douce et de mer contiennent de la tétrodotoxine » [86], en particulier les tétraodons (poisson globe), et produite par quatre souches différentes de bactéries : *Aliivibrio fischeri*, *Pseudomonas sp*, *Vibrio altermonas* et *Vibrio alginolyticus*.

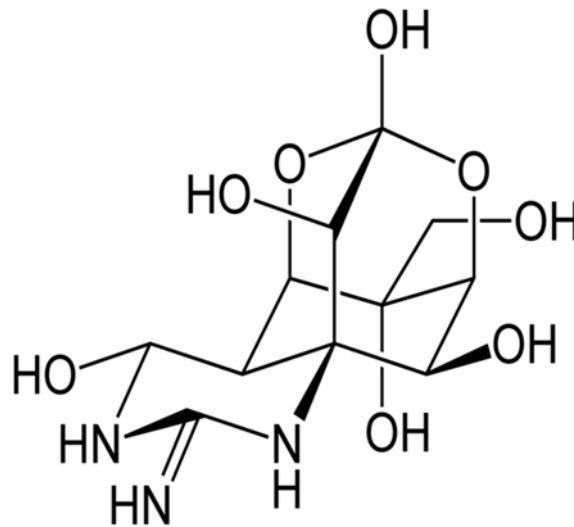


Figure 16: Structure de tétrodotoxine. [87]

La Tétrodotoxine (TTX) inhibe l'activité des canaux sodiques voltage-dépendants, et empêche ainsi le passage de l'influx nerveux.

Le plus souvent l'intoxication par la tétrodotoxine est due à une consommation de poisson-globe, dix minutes à quatre heures après ingestion des signes cliniques apparaissent. Mais ce délai varie en fonction de l'individu et de la dose ingérée de cette toxine.

« Le tableau clinique se présente : des paresthésies buccales suivies de nausées et vomissements, puis une paralysie motrice des doigts et des membres et une perte des mouvements musculaires volontaires par la suite et installation d'une paralysie spastique, cyanose, dysphagie et dysphonie avec conservation de l'état de conscience » [88]. La mort survient après la détresse respiratoire.

Le traitement est basé sur le support, le traitement symptomatique et l'assistance ventilatoire jusqu'à cette toxine soit métabolisé.

3. Gonyautoxines :

Gonyautoxines (GTX) sont des neurotoxines naturellement produites par les algues. « Ils font partie des PSPs. » [89]

Il existe 8 types des gonyautoxines : de gonyautoxine 1 (GTX-1) jusqu'au gonyautoxine 8 (GTX-8).

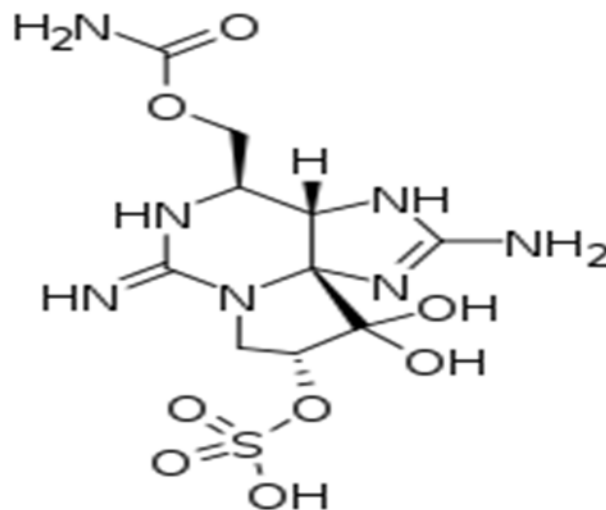


Figure 17: Structure de gonyautoxine 2. [90]

« Ils se lient avec les canaux sodiques qui sont responsables de l'initiation des potentiels d'action, après la synapse, ce qui empêche la génération et la propagation de ces potentiels et bloque donc la fonction synaptique. » [91]

L'ingestion de gonyautoxines par la consommation de mollusques contaminés par des algues toxiques peut provoquer une maladie humaine appelée intoxication paralytique aux mollusques. « Le tableau clinique se commence par des picotements au visage, qui se répandront ensuite sur le corps, suivi d'engourdissements et de maux de tête. Dans les cas extrêmes, la possibilité de vertiges existe également. Par la suite, le pouls augmente et des douleurs musculaires surviennent. De plus, la cécité et les troubles de la vision sont également des symptômes possibles, mort est plus susceptible de se produire dans les douze premières heures, causée par la paralysie des voies respiratoires. » [92]



Les toxines paralytiques sont des neurotoxines qui provoquent après leur ingestion une paralysie musculaire. Il existe un nombre plus au moins important de ces toxines mais la BoTx reste la plus importante.

Les BoNTs sont des toxines produites par *C. botulinum*, et responsable du botulisme qui survient soit par intoxication suite à la consommation d'aliments contenant de la toxine botulique, par toxi-infection alimentaire, notamment chez les nourrissons (botulisme infantile) ou suite à la contamination d'une plaie.

Grâce à leur structure et avec un mécanisme bien conduit, elles bloquent la libération de neuromédiateur : ACh au niveau des jonctions neuromusculaires, ce qui se traduit par une paralysie musculaire.

Au Maroc, cette affection est restée méconnue, ou exceptionnellement rencontrée, jusqu'à l'apparition d'une petite épidémie qui a touché le centre et l'Ouest du pays en août **1999**.

Le tableau clinique est varié selon la forme de botulisme et se caractérise principalement par des signes oculaires, digestifs, et Paralysie périphérique symétrique.

Le diagnostic au laboratoire qui ne doit pas retarder la prise charge thérapeutique est basé sur : l'isolement de *Clostridium botulinum* ou détection de la BoTx dans différents types des prélèvements. Avec un grand apport de l'étude neurophysiologique, qui constitue une alternative diagnostique pertinente, surtout dans les formes seronegatives.

L'incidence du botulisme reste faible, mais le taux de mortalité associé est élevé en l'absence d'un diagnostic rapide et correct et d'un traitement immédiat qui est surtout symptomatique dont l'importance des soins respiratoires intensifs, avec l'administration précoce d'une antitoxine.

Le risque vital est lié à l'atteinte respiratoire et ses complications et la qualité et précocité de prise en charge. Et le meilleur traitement reste la prévention.



RESUME

Titre : Toxines paralytiques : les toxines botuliques comme exemple

Auteur : HMIMSA Ahlam

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots-clés : Botulisme, *Clostridium botulinum*, Paralysie, Prophylaxie, Toxines.

Les toxines paralytiques sont des toxines qui agissent sur le système nerveux en provoquant une paralysie, et parmi ces toxines : Les saxitoxines, la tétrodoxine, les gonyautoxines, et la toxine botulique qui reste la plus puissante.

La toxine botulique est un complexe constitué de neurotoxine botulique associée à d'autres protéines non toxiques, produite par une bactérie anaérobie ; *Clostridium botulinum*. Il existe sept types (A à G) qui inhibent la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, chez l'homme la maladie est due aux types A, B ou E et rarement F, dite le botulisme. Selon le mode de transmission on décrit plusieurs formes : le botulisme d'origine alimentaire, iatrogène, ou contracté par blessure, par colonisation de l'intestin adulte, et le botulisme infantile.

Le tableau clinique associe des signes digestifs, oculaires, une atteinte périphérique prédominante aux membres inférieurs et une atteinte des muscles respiratoires qui fait la gravité. La maladie est diagnostiquée par l'évaluation des symptômes et des antécédents du patient avec des tests spécialisés pour exclure d'autres maladies dont les symptômes peuvent ressembler à ceux du botulisme, et confirmé par la mise en évidence de la toxine ou de la bactérie dans différents types de prélèvements sans oublier l'apport de neurophysiologie. Le traitement est essentiellement symptomatique et le traitement spécifique est basé surtout sur la sérothérapie. L'évolution en général est favorable, et en absence de prise en charge rapide le risque de complications et de décès augmentent d'où l'importance de la prophylaxie qui reste le meilleur traitement de botulisme.

SUMMARY

Title: Paralytic toxins: Botulinum toxins as an example

Author: HMIMSA Ahlam

Director of thesis: Professor SEKHSOKH Yassine

Keywords: Botulism, *Clostridium botulinum*, Paralysis, Prophylaxis, Toxins

Paralytic toxins are toxins that act on the nervous system by causing paralysis, and among these toxins: Saxitoxins, tetrodotoxin, gonyautoxins, and botulinum toxin which remain the most powerful

Botulinum toxin is a complex of botulinum neurotoxin associated with other non-toxic proteins, produced by an anaerobic bacteria; *Clostridium botulinum*. There are seven types (A to G) that inhibit the release of acetylcholine at the neuromuscular junction, in humans the disease is due to types A, B or E and rarely F, which is known as botulism. Depending on the mode of transmission, several forms are described: foodborne botulism, iatrogenic, by wound contamination, or by colonization of the adult intestine, and infant botulism.

The clinical picture combines digestive and ocular signs, with peripheral damage predominantly to the lower limbs and damage to the respiratory muscles, which is the most serious. The disease is diagnosed by assessing the patient's symptoms and antecedents with specialized tests to rule out other diseases whose symptoms may resemble those of botulism, and confirmed by the detection of the toxin or bacteria in different types of specimens, as well as by neurophysiology. The treatment is usually symptomatic and the specific treatment is based mainly on serotherapy. The evolution in general is favorable, and in the absence of rapid treatment, the risk of complications and death increases, hence the importance of prophylaxis, which remains the best treatment for botulism.

ملخص

العنوان : سموم مشللة : سم البوتولينوم كمثال

من طرف : احميمصة أحلام

المشرف : البروفيسور سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية : التسمم السجقي، الكلوستريديوم البوتولينوم، الشلل، الوقاية، السموم.

السموم المشلولة هي السموم التي تؤثر على الجهاز العصبي لتسبب الشلل، و من بين هذه السموم: الساكسيتوكسين، النيترودوتوكسين، الغونياوتوكسين و سم البوتولينوم أو سم السجقية الذي يعتبر الأكثر قوة.

سم السجقية هو مركب يتكون من سم عصبي مقرون ببروتينات أخرى غير سامة، ينتج من طرف بكتيريا لاهوائية ؛ كلوستريديوم بوتولينوم أو مطثية وشيقية. هناك سبعة أنواع التي تحول دون إفراز الأستيل كولين في الموصل العصبي العضلي، عند البشر يرجع هذا المرض إلى الأنواع أ ، ب أو ه و نادرا ف ؛ و يسمى التسمم السجقي (ويُعرف أيضًا بتسمم بوتولينوس). اعتمادا على طريقة انتقال المرض يمكن أن نصف عدة أنواع : التسمم السجقي المنقول بالأغذية، علاجي الأصل، عن طريق تلوث جرح بالبكتيريا أو عن طريق استعمالها للجهاز الهضمي لدى البالغين أو الأطفال (التسمم السجقي للأطفال).

تجمع الصورة السريرية بين الأعراض الهضمية والبصرية، والأضرار العضلية المحيطة التي تصيب في الغالب الأطراف السفلية مع تضرر لعضلات الجهاز التنفسي الشيء الذي يجعل الأمر أكثر خطورة. يتم تشخيص المرض من خلال تقييم أعراض وتاريخ المريض مع الاختبارات المتخصصة لاستبعاد الأمراض الأخرى التي لديها أعراض مشابهة للتسمم السجقي، ويتم تأكيده من خلال الكشف عن وجود السم أو البكتيريا في أنواع مختلفة من العينات دون نسيان أهمية الفسيولوجيا العصبية. العلاج يستند بالأساس على علاج الأعراض، والعلاج المحدد يقوم أساسا على العلاج المصلي. يتطور المرض عامة بشكل إيجابي لكن في غياب التدخل و العلاج السريع يزداد خطر حدوث المضاعفات والوفاة ، و من هنا تأتي أهمية الوقاية التي تظل أفضل علاج للتسمم السجقي.



***Bibliographie
et webographie***

- [1] Petit Larousse, édition 2009
- [2] **Christelle Mazuet**, **Le Centre national de référence (CNR) des Bactéries anaérobies et du botulisme**, mai 2019
- [3] Disponible en ligne sur le site web du ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario : www.health.gov.on.ca
- [4] **Charles Patrick Davis**, botulisme, 2018, disponible en ligne sur le site web de medicineNet
- [5] Disponible en ligne sur futura-sciences.com
- [6] Disponible en ligne sur medinformation.com
- [7] Disponible en ligne sur <https://www.doctissimo.fr/sante/dictionnaire-medical/neurotransmetteur>
- [8] **Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter**, Biologie moléculaire de la cellule, 5^e édition, Édition Médecine Sciences Publications, collection Lavoisier, 2011
- [9] **Popoff MR.** Ecology of neurotoxicogenic strains of Clostridia. In : Montecucco C, editor. Clostridial neurotoxins. Heidelberg : Springer-Verlag; 1995.
- [10] [ALFRED PASIEKA. Bibliothèque photo science.](#)
- [11] Michael Abbey. Source scientifique
- [12] Disponible en ligne sur <http://www.ecosociosystemes.fr/pgramplus.jpg>

- [13] [Guy Leyral –Elisabeth Vierling ; Microbiologie et toxicologie des aliments .Hygiène et sécurité alimentaires, 4ème édition](#)
- [14] JAMES CAVALLINI / SCIENCE PHOTO LIBRARY
- [15] **Dr. Taoufik**, Clostridium Botulinum, medical-actu, 20 Nov 2013
- [16] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (anses), fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxinogènes, Août 2019, page 1
- [17] **Guy Leyral –Elisabeth Vierling ; Microbiologie et toxicologie des aliments .Hygiène et sécurité alimentaires, 4ème édition, page : 72**
- [18] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (anses), fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxinogènes, Août 2019, page 3
- [19] **K.R.Aoki**. Immunologic and other properties of therapeutic botulinum toxin serotypes. 2002
- [20] **Jean-Christophe Marvaud, Stéphanie Raffestin, Michel R. Popoff**. Le botulisme : agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention. 2002
- [21] **Lacy DB, TEPP W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC**. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. 1998

- [22] les neurotoxines ; Travaux Pratiques Encadrés des élèves de 1^oS3 du lycée Pierre d'Aragon, Eklablog, 2013
- [23] **Guy Leyral –Elisabeth Vierling** ; Microbiologie et toxicologie des aliments .Hygiène et sécurité alimentaires, 4^{ème} édition, page : 74
- [24] **Popoff MR, Marvaud JC**. Structural and genomic features of clostridial neurotoxins. In: Alouf JE, Freer JH, editors. The comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins. London:Academic Press; 1999.
- [25] **Minton NP**. Molecular genetics of clostridial neurotoxins. Curr Top Microbiol Immunol. 1995.
- [26] **Smith TJ, Hill KK, Foley BT, Detter JC, Munk AC, Bruce DC**. Analysis of the neurotoxin complex genes in Clostridium botulinum A1-A4 and B1 strains: BoNT/A3, /Ba4 and / B1 clusters are located within plasmids. 2007
- [27] **Collins MD, East AK**. Phylogeny and taxonomy of the food-borne pathogen Clostridium botulinum and its neurotoxins. J Appl Microbiol, 1997.
- [28] **Hutson RA, Collins MD, EastAK,Thompson DE**. Nucleotide sequence of the gene coding for non-proteolytic Clostridium botulinum type B neurotoxin: comparison with other clostridial neurotoxins. Curr Microbiol, 1994.

- [29] **Nevas M, Lindström M, Hielm S, Björkroth KJ, Peck MW, Korkeala H.** Diversity of proteolytic *Clostridium botulinum* strains, determined by a pulse-field gel electrophoresis approach. *Appl Environ Microbiol*, 2005.
- [30] **Hill KK, Smith TJ, Helma CH, Ticknor LO, Foley BT, Svensson RT, et al.** Genetic diversity among *Botulinum* neurotoxin-producing clostridial strains. *J Bacteriol*, 2007.
- [31] **Willems A, East AK, Lawson PA, Collins MD.** Sequence of the gene coding for the neurotoxin of *Clostridium botulinum* type A associated with infant botulism: comparison with other clostridial neurotoxins. *Res Microbiol*, 1993.
- [32] **Smith TJ, Lou J, Geren N, Forsyth M, Tsai R, La Porte SL, et al.** Sequence variation within botulinum neurotoxin serotypes impacts antibody binding and neutralization. *Infect Immun*, 2005.
- [33] **Fetweh H. Al-Saleem, Denise M. Ancharski, Easwaran Ravichandran, Suresh G. Joshi, Ajay K. Singh, Yujing Gong and Lance L. Simpson,** The Role of Systemic Handling in the Pathophysiologic Actions of Botulinum Toxin, 2008
- [34] **Turton, K., Chaddock, J. A., Acharya, K. R.** Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. 2002
- [35] **Rummel, A., Mahrhold, S., Bigalke, H., Binz, T.** The HCC-domain of botulinum neurotoxins A and B exhibits a singular ganglioside binding site displaying serotype specific carbohydrate interaction. 2004

- [36] **Chai, Q., Arndt, J. W. Dong, M., Tepp, W. H., Johnson, E. A., Chapman, E. R., Stevens, R. C.** Structural basis of cell surface receptor recognition by botulinum neurotoxin B. 2006
- [37] **Caroline MONTAGNER,** Approche biophysique de l'étude de l'insertion du domaine de translocation de la toxine botulique dans les membranes, Université Joseph Fourier Grenoble 1, Soutenue le 17 Décembre 2007, page 30
- [38] **Schiavo, G.** Structural biology: dangerous liaisons on neurons. 2006
- [39] **Jean-Christophe Marvaud, Stéphanie Raffestin, Michel R. Popoff.** Le botulisme : agent, mode d'action des neurotoxines botuliques, formes d'acquisition, traitement et prévention. 2002. Page 872
- [40] **Humeau, Y., Doussau, F., Grant, N. J., Poulain, B.** How botulinum and tetanus neurotoxins block neurotransmitter release. Biochimie. 2000
- [41] **Caroline MONTAGNER,** Approche biophysique de l'étude de l'insertion du domaine de translocation de la toxine botulique dans les membranes, Université Joseph Fourier Grenoble 1, Soutenue le 17 Décembre 2007, page 36
- [42] **B. Poulain.** La neurotoxine botulinique, revue neurologique, 2010
- [43] **M. Popoff, J.-P. Carlier, B. Poulain.** Botulisme. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 2009
- [44] **Sobel J.** Botulism. Clin Infect Dis. 2005

- [45] **Brett MM, Hallas G, Mпамуго O.** Wound botulism in UK and Ireland.
J Med Microbiol. 2004
- [46] **MacDonald KL, Cohen ML, Blake PA.** The changing epidemiology of adult botulism in the United States . Am J Epidemiol, 1986
- [47] **Merson MH, Dowell RR.** Epidemiology, clinical, and laboratory aspects of wound botulism. N Engl J Med. 1973
- [48] **Brook I.** Infant botulism. J Perinatol. 2007
- [49] **Arnon SS.** Infant botulism: anticipating the second decade. J Infect Dis. 1986
- [50] **Brook I.** Infant botulism. J Perinatol. 2007
- [51] **Arnon SS, Damus K, Chin J.** Infant botulism: epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. Epidemiol Rev. 1981
- [52] Disponible en ligne sur <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
- [53] Guide sur le botulisme pour les professionnels de la santé, Ministère de la Santé et des Soins de longue durée, mars 2017
- [54] **Smith LA.** Bacterial protein toxins as biological weapons. In:**Alouf JE, Popoff MR,** editors. The comprehensive source book of bacterial protein toxins. Amsterdam: Elsevier-Academic Press; 2006.
- [55] **Sobel J, Tucker N, Sulka A, McLaughlin J, Maslanka S.** Foodborne botulism in the United States, 1990-2000. Emerg Infect Dis, 2004.

- [56] **Ungchusak K, Chunsuttiwat S, Braden C, Aldis W, Ueno K, Olsen S, et al.** The need for global planned mobilization of essential medicine: lessons from a massive Thai botulism outbreak. Bull World Health Organ, 2007
- [57] Botulism associated with commercial carrot juice. Georgia and Florida, September 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006
- [58] **Charles Patrick Davis, MD, PhD**, botulism, 2018. Disponible en ligne sur <https://www.medicinenet.com/>
- [59] **Z. Ouagari, A. Chakib, M. Sodqi, L. Marih, K. Marhoum Filali, A. Benslama, L. Idrissi, S. Moutawakkil, et H. Himmich.** Le botulisme à Casablanca. Le 30 juillet 2002
- [60] Disponible en ligne sur :
<https://www.medecinedesvoyages.net/medvoyages/news/10869-deces-dus-au-botulisme-pres-de-ouarzazate-au-maroc>
- [61] **Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le Roux K, Grivard P, et al.** Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: two methods for two critical times of the epidemic. 2008
- [62] Le Botulisme d'origine aviaire et bovine, AFSSA, France ; Paris ; octobre 2002.
- [63] Institut de veille sanitaire. Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en 2011, 11 mars 2013

- [64] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (anses), fiche de description de danger biologique transmissible par les aliments : Clostridium botulinum, Clostridium neurotoxinogènes
- [65] Disponible en ligne sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/botulisme/surveillance.html>
- [66] **Gupta A, Sumner CJ, Castor M, Maslanka S, Sobel J.** Adult botulism type F in the United States, [1981-2002](#). Neurology, [2005](#)
- [67] Disponible en ligne sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Botulisme#Aux_Etats-Unis
- [68] **McLauchlin J, Grant KA, Little CL.** Food-borne botulism in the United Kingdom. J Public Health, [2006](#)
- [69] **Aureli P, Fenica L, Franciosa G.** Les formes classiques et émergentes de botulisme: situation actuelle en Italie. Eurosurveillance, [1999](#)
- [70] Bureau des dangers microbiens, Direction des aliments, Direction générale des produits de santé et des aliments, Botulisme – Guide pour les professionnels de la santé, Septembre 2016, Canada
- [71] **ZOUARI N, CHOYAKH F, TRIKI C & MHIRI C,** Intérêt de L'électromyographie dans le diagnostic du botulisme. Neurophysiol Clin, 1997

- [72] Disponible en ligne sur <https://www.medical-actu.com/cours/bacteriologie/clostridium-botulinum/>
- [73] **Lindström M, Korkeala H.** Laboratory diagnosis of botulism. Clin Microbiol Rev, [2006](#)
- [74] **Sharma SK, Whiting RC.** Methods for detection of Clostridium botulinum toxin in foods . J Food Prot, [2005](#)
- [75] **Fach P, Perelle S, Dilasser F, Grout J, Dargaignaratz C, Botella L, et al.** Detection by PCR-enzyme-linked immunosorbent assay of *Clostridium botulinum* in fish and environmental samples from a coastal area in Northern France. Appl Environ Microbiol, [2002](#)
- [76] **Fenicia L, Anniballi F, De Medici D, Delibato E, Aureli P.** SYBR green real-time PCR method to detect Clostridium botulinum type A. Appl Environ Microbiol, [2007](#)
- [77] **N. Kissani, S. Moutawakkil, A. Chakib, I. Slassi.** Le botulisme alimentaire au Maroc, à propos de 15 cas. Valeur diagnostique de l'électrophysiologie. 2009
- [78] **Hibbs RG, Weber JT, Corwin A, Allos BM, Abd el Rehim MS, Sharkawy SE, et al.** Experience with the use of an investigational F(ab')₂ heptavalent botulism immune globulin of equine origin during an outbreak of type E botulism in Egypt. Clin Infect Dis. [1996](#)
- [79] Disponible en ligne sur :
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bactéries-anaerobies/botulisme>

- [80] **Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL.** Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med.* [2006](#)
- [81] **Marks JD.** Deciphering antibody properties that lead to potent botulinum neurotoxin neutralization. *Mov Disord.* [2004](#);
- [82] **E.A. Szabo, J.M. Pemberton, A.M. Gibson, M.J. Eyles, P.M. Desmarchellier,** Polymerase chain reaction for detection of *Clostridium botulinum* types A, B and E in food, soil and infant faeces, *J. Appl. Bacteriol.* 1994
- [83] **Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET),** « Évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade l'eau de baignade et aux autres activités récréatives, juillet 2006.
- [84] C. Svrcek, D.W. Smith, [Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review](#), *J. Environ. Eng. Sci.* 3: 155-184, 2004.
- [85] American Water Works Association (AWWA), Determination and significance of emerging algal toxins (cyanotoxins), 2007.
- [86] Disponible en ligne sur :
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/blessures-empoisonnement/intoxications/empoisonnement-par-les-poissons-et-les-crustacés?query=toxines%20paralysantes>

- [87] Disponible en ligne sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tétrodotoxine>
- [88] **J. Cheymol et François Bourillet**, D'une nouvelle classe de substances biologiques : tétrodotoxine, saxitoxine, tarichatoxine.
- [89] Christophersen, C. Marine Alkaloids. The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. 24 May 1986.
- [90] Disponible en ligne sur : <https://en.wikipedia.org/wiki/Gonyautoxin>
- [91] **Andrinolo, D. Michea, L. F. Lagos**. Toxic effects, pharmacokinetics and clearance of saxitoxin, a component of paralytic shellfish poison (PSP), in cats. 1999
- [92] **Habermehl, G. Gift-Tiere und ihre Waffen**: Eine Einführung für Biologen, Chemiker und Mediziner Ein Leitfaden für Touristen. 2013.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم:

سنة : 2020

سموم مشللة : سم البوتولينوم كمثال

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة احميمصة أحلام

المزادة في 11 غشت 1994 بسيدي سليمان

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : التسمم السجقي، الكلوستريديوم البوتولينوم، الشلل، الوقاية، السموم

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال
عضو	السيدة مريم الشادلي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة