



Guide pour l'investigation épidémiologique

Ricine

1. Mémento

1.1. Généralités

La ricine, glycoprotéine de poids moléculaire égal à 66 000, est présente à une concentration variant de 1 à 10 % dans la graine de ricin (*Ricinus communis*, *Ricinus sanguineus*), plante spontanée des régions tropicales et tempérées, également cultivée comme plante d'ornement ou à des fins commerciales pour l'extraction de l'huile. Cette huile, utilisée autrefois en thérapeutique comme purgatif, peut lorsqu'elle est insuffisamment purifiée contenir de la ricine à fortes concentrations. Les tourteaux obtenus après extraction de l'huile sont également très riches en ricine.

La ricine est composée de deux chaînes peptidiques reliées par un pont disulfure : la chaîne B qui permet à la toxine de se fixer à la paroi cellulaire et la chaîne A, responsable des propriétés toxiques, capable d'inhiber la synthèse des protéines, entraînant la mort cellulaire. La coupure du pont disulfure entraîne l'inactivation de la ricine.

Les graines de ricin contiennent des allergènes puissants pouvant provoquer eczémas, urticaires et dermatites de contact, rhinites et conjonctivites, asthme, voire choc anaphylactique.

La ricine est toxique par toutes les voies d'entrée, et principalement par voie parentérale : un décès a été décrit chez l'homme après administration par voie sous-cutanée, dans un tableau d'hyperthermie, d'hémorragies digestives, hyperleucocytose, nécrose hépatique et rénale et collapsus.

Par voie orale, le tractus digestif est l'organe-cible principal, avec apparition d'un syndrome gastro-entéritique sévère, parfois hémorragique avec déshydratation secondaire et risque de collapsus. Une atteinte hépatique et rénale est possible.

L'inhalation de ricine est susceptible de provoquer une irritation respiratoire plus ou moins prononcée.

Doses toxiques

Par voie orale : 1 mg/kg serait la dose létale minimale chez l'adulte ; cependant certains auteurs estiment qu'une dose totale de 30 mg chez l'adulte serait potentiellement mortelle.

Par voie parentérale : la dose mortelle serait de l'ordre de 1 à 3 µg/kg chez l'adulte. Une observation mortelle a été rapportée après injection sous-cutanée d'une dose < 3 µg/kg.

Toxicocinétique

La ricine est faiblement absorbée par voie orale, elle aurait la même distribution que l'albumine. Son métabolisme n'est pas connu. L'excrétion serait essentiellement fécale, l'excrétion urinaire serait faible et retardée. La demi-vie plasmatique serait de l'ordre de 2 à 8 jours.

La ricine traverserait la barrière placentaire et serait excrétée dans le lait maternel. Des effets tératogènes ont été rapportés dans une observation après ingestion d'huile de ricin dans les 8 premières semaines de grossesse.

La ricine peut être détectée et dosée dans le plasma (test ELISA) et les urines ; le seuil de détection est de l'ordre de 0,1 µg/L.

1.2. Malveillance ou bio-terrorisme

Le caractère hydrosoluble de la ricine en fait un agent potentiellement utilisable dans un but de malveillance. Elle pourrait être dissoute dans l'eau de distribution sans en modifier le goût, introduite dans un aliment ou dispersée par aérosol. La ricine est dénaturée par chauffage pendant 10 minutes à 80°C ou 1 heure à 50°C.

1.3. Symptomatologie clinique et diagnostic

Par voie orale :

Les premiers signes et symptômes apparaissent le plus souvent dans un délai de 3 à 6 heures, mais peuvent dans des cas exceptionnels être retardés de quelques jours : vomissements, gastralgies intenses, diarrhées profuses parfois sanglantes, crampes abdominales, entraînant une déshydratation secondaire dans un tiers des cas, avec hypotension voire défaillance circulatoire. Le décès survient dans un tableau de collapsus réfractaire.

Les signes neurologiques observés (crampes, faiblesse musculaire, vision trouble, altération de la conscience, convulsions) seraient plutôt la conséquence des pertes hydro-électrolytiques massives.

Une nécrose hépatique, une insuffisance rénale peuvent apparaître secondairement, généralement 2 à 5 jours après l'exposition, ainsi qu'une atteinte des glandes surrénales.

Biologiquement on observe hémococoncentration, hyponatrémie, hypokaliémie, hyperleucocytose, hypoglycémie ; élévation des enzymes hépatiques, hyperbilirubinémie, élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, hématurie.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et sur l'apparition d'un syndrome gastro-entérique sévère, avec confirmation toxicologique dans le sang et les urines.

Par inhalation :

La ricine dispersée sous forme de poudre ou d'aérosol peut entraîner dans un délai variant de quelques minutes à plusieurs heures des signes d'irritation oculaire (sensation de brûlure, larmoiement, conjonctivite plus ou moins sévère) et pharyngée ainsi qu'une irritation respiratoire plus ou moins marquée : toux, dyspnée, œdème pulmonaire pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA).

1.4. Dosages toxicologiques

La ricine peut être identifiée et dosée dans le plasma et les urines par test ELISA ; elle est détectable dans le plasma dès le 1^{er} jour, et après plusieurs jours seulement dans les urines.

Dans une observation, après l'ingestion de 30 graines de ricin, les auteurs ont montré que les taux plasmatiques diminuent très lentement : 1,5 µg/L au premier jour, idem le second jour, 1 µg/L le 3^{ème} jour et 0,9 µg/L le 4^{ème} jour.

Ils ont également suivi l'élimination urinaire : la ricine n'a été détectable qu'à partir du 3^{ème} jour ainsi que le 4^{ème} jour à la concentration de 0,3 µg/L.

A noter que la ricine n'a pas été dosée dans les selles qui seraient la voie d'excrétion principale.

La ricine ayant une forte fixation tissulaire, les taux circulants ne reflètent pas la charge corporelle.

La persistance de taux plasmatiques élevés ainsi que l'élimination urinaire prolongée permettent de confirmer un diagnostic établi tardivement.

1.5. Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique : réanimation hydro-électrolytique, maintien des fonctions vitales ; l'administration de charbon activé pourrait être utile lors d'ingestion de ricine.

Il n'existe pas d'antidote. La fabrication d'anticorps monoclonaux antiricine à visée thérapeutique est encore au stade expérimental.

2. Définitions

La probabilité de survenue d'un cas d'intoxication à la ricine en France est très faible et le diagnostic de l'intoxication sur des critères cliniques n'est pas spécifique. Pour proposer une définition de cas, il est ainsi nécessaire d'inclure non seulement des critères biologiques, mais aussi les critères de plausibilité de l'exposition.

Les critères cliniques, biologiques et d'exposition retenus pour constituer une définition de cas sont présentés aux chapitres 2.1 et 2.2.

2.1. Définitions des critères cliniques et biologiques

Définition des signes cliniques : sujet présentant un syndrome gastro-entérique sévère brutal.

Définition de la confirmation biologique : présence de ricine dans le plasma et/ou dans les urines.

2.2. Définitions de l'exposition

Exposition avérée

- Toute annonce ou découverte d'une source potentielle de contamination par la ricine (annonce de la contamination d'un réseau d'eau potable, d'un aliment ou d'une boisson embouteillée, traces d'effraction au niveau d'une des installations du réseau permettant de soupçonner le déversement d'une substance toxique, ...)

ET

confirmation analytique de présence de ricine dans l'eau ou l'aliment incriminé **OU** au moins un cas certain d'intoxication à la ricine parmi la population exposée.

Exposition potentielle

Toute annonce ou découverte d'une contamination potentielle par la ricine (annonce de la contamination d'un réseau d'eau potable, d'un aliment ou d'une boisson embouteillée, traces d'effraction au niveau d'une des installations du réseau permettant de soupçonner le déversement d'une substance toxique...) **en l'absence** de confirmation analytique (prélèvement environnemental) **ET en l'absence** de cas certain parmi la population exposée.

Groupe cible

Si les signes cliniques décrits ci-dessus apparaissent simultanément chez au moins deux personnes appartenant à un groupe « cible », l'hypothèse d'une exposition à de la ricine dans un cadre de malveillance ou de bioterrorisme doit être évoquée. Les groupes cibles peuvent être des membres des autorités civiles ou militaires, des parlementaires, des journalistes ou des personnes « fragiles » appartenant à une collectivité (crèches, écoles, établissements sanitaires et sociaux,...).

2.3. Définitions de cas

Ainsi, en fonction de ces critères cliniques, biologiques et de plausibilité d'exposition, il est possible de définir des degrés d'imputabilité dans ces définitions de cas : possible, probable ou certain (Tableau 1).

Tableau 1 : Définitions de cas d'intoxication par la ricine suivant les données biologiques et cliniques et la plausibilité de l'exposition.

Signes cliniques avec ou sans confirmation biologique	Plausibilité de l'exposition			
	Exposition avérée	Exposition potentielle	Cas appartenant à un groupe cible	Aucun indice de plausibilité
Signes cliniques AVEC confirmation biologique	Certain	Certain	Certain	Certain
Signes cliniques de type gastro-entéritique SANS confirmation biologique	Probable	Possible	Possible	Non cas

3. Quand et comment signaler des cas ?

La survenue d'un cas avéré ou suspecté d'intoxication à la ricine doit donner lieu à un signalement immédiat par téléphone ou télécopie à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS).

4. Investigation épidémiologique

4.1. Devant un signalement de cas :

Face au signalement d'un cas (certain, probable ou possible) d'intoxication à la ricine, une investigation doit être mise en œuvre immédiatement par la DDASS, en collaboration avec le Centre Antipoisons (CAP) et avec l'appui de l'InVS et de la Cellule interrégionale d'épidémiologie d'intervention (CIRE).

Si les cas signalés sont probables ou possibles, il faut en urgence confirmer l'intoxication par des analyses biologiques sur le plasma et/ou l'urine. La prise en charge médicale des cas se fait en milieu hospitalier.

Une recherche d'autres cas dans l'entourage d'un cas identifié doit être entreprise. Cette recherche sera guidée par les premiers éléments obtenus lors de l'enquête et concerne tout cas certain, probable ou possible. Elle se fera auprès des cliniciens de la zone concernée, de la population exposée si celle-ci peut être définie par l'enquête (personnes exposées au repas commun, personnes exposées au réseau d'eau identifié, personnes ayant consommé un aliment ou une boisson d'un lot incriminé...).

Cependant, sans attendre les confirmations biologiques, le recueil de données sur tous les cas signalés qu'ils soient certains, probables ou possibles doit permettre d'orienter sur une source plausible d'intoxication si celle-ci n'est pas connue, ou de la confirmer ou de la préciser si elle est suspectée.

La première source de contamination à investiguer en priorité est l'eau du robinet. L'apparition de plusieurs cas groupés (certains, probables ou possibles) sur une même unité de distribution doit immédiatement déclencher des investigations analytiques sur ce réseau comprenant la recherche de ricine et une information de la population.

Si la source « eau du robinet » peut être écartée, une enquête alimentaire la plus précise possible doit être menée auprès des cas pour trouver un ou plusieurs aliments ou boissons communs à ces cas. Elle s'appuiera sur un relevé précis de toute consommation alimentaire (y compris les eaux et boissons embouteillées) dans les 6 heures précédant le début des signes avec la marque, le conditionnement et le lieu d'achat ou de consommation. Compte tenu du caractère hydrosoluble de la ricine, l'accent sera mis sur la contamination d'un aliment ou d'une matière première liquide. Compte tenu du caractère thermolabile de la ricine, les aliments conditionnés ayant subi un traitement thermique propre à en assurer la dégradation peuvent être écartés.

4.2. En cas d'exposition potentielle ou avérée

Définir la population exposée

- Source alimentaire : identifier les produits et les lots potentiellement contaminés. Analyser les réseaux de commercialisation ou de distribution (en collaboration avec la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI) et la Direction Générale de la Consommation, de la Concurrence et de la Répression de Fraudes (DGCCRF) et leurs services déconcentrés. En cas de retrait d'un produit, il est essentiel que les consommateurs et les distributeurs rapportent les produits afin d'effectuer un inventaire permettant d'estimer la quantité de produits potentiellement consommés.
- Eau : identifier la zone de distribution du réseau contaminé (potentiellement ou de manière avérée).
- Aérosolisation : définir les zones d'exposition les plus probables en fonction des conditions de diffusion de l'aérosol.

La population exposée peut être réévaluée en fonction d'informations acquises secondairement.

Interventions

- L'investigation est à mener de toute urgence compte tenu du caractère indétectable par le consommateur d'une contamination par la ricine et doit aboutir à une information très rapide de la population visant à la soustraire de l'exposition (média, voiture haut-parleur....)
- Recherche active de cas dans la zone identifiée en contactant les hôpitaux et les professionnels de santé et en incitant la population exposée à consulter un professionnel de santé dès l'apparition de premiers symptômes.
- Suivi des personnes exposées : dans la mesure du possible, des informations initiales sont à recueillir auprès de toute personne potentiellement exposée comprenant l'identification complète (nom, prénom, adresse, téléphone...), les circonstances précises de l'exposition (type, lieu, durée), le(s) type(s) de prélèvements réalisés, et le type de prise en charge.

5. Bibliographie

Knight B. Ricin-a potent homicidal poison. *BMJ*, 1979, 6159 : 350-351

Lemley PV, Amatides P, Wright DC. Identification and characterization of a monoclonal antibody that neutralizes ricin toxicity in vitro and in vivo. *Hybridoma*, 1994, 13 : 417-421

OMS – Ricinus. Poisons Information Monographs. International Programme on Chemical Safety. CCOHS Hamilton/OMS Genève, à paraître

Windholz M. The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals, 10th ed. Merck and Co, Rahway, NJ, 1983 : 1067

Kopferschmitt J, Flesch F, Lugnier A, Sauder P, Jaeger A, Mantz JM. Acute voluntary intoxication by ricin. *Hum Toxicol*, 1983, 2 : 239-242

Madsen JM. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological-warfare and chemical-warfare agents. *Clinics in Lab Practice*, 2001, 21 : 593-605