



Guide pour l'investigation épidémiologique

ENTEROTOXINE B STAPHYLOCOCCIQUE

1. Mémento

1.1 Généralités

L'entérotoxine B staphylococcique (SEB) est l'une des entérotoxines produites par *Staphylococcus aureus*. SEB est la mieux connue de ces entérotoxines staphylococciques (SE) et est considérée comme l'entérotoxine « type ». Les SE sont une cause fréquente d'intoxication alimentaire chez l'homme. Le réservoir des *S. aureus* producteurs d'entérotoxines est habituellement humain et le plus souvent la contamination des aliments se fait lors de leur préparation par un porteur sain (rhino-pharyngé) ou présentant une plaie infectée. Si l'aliment est laissé à température ambiante pendant plusieurs heures, *S. aureus* se multiplie et produit l'entérotoxine thermostable au sein de l'aliment. Les aliments le plus souvent en cause sont des aliments manipulés et consommés peu ou non cuits après une réfrigération insuffisante (sandwichs, salades, pâtisseries, viandes tranchées, etc).

L'entérotoxine peut aussi être d'origine bovine et responsable d'intoxication alimentaire après consommation de produits laitiers crus (fromages, lait).

L'intoxication causée par SEB n'est en général pas létale, mais peut induire une morbidité aiguë passagère très intense et invalidante.

Dans le cadre d'actions de malveillance, SEB pourrait être utilisée par aérosolisation avec pénétration de la toxine par inhalation mais également par contamination d'aliments ou de réservoirs d'eau de distribution, de faible volume. SEB est considérée comme une arme biologique potentielle du fait de son potentiel à « incapaciter » un très grand nombre de personnes simultanément. Elle a été largement étudiée comme « incapacitant » aux Etats-Unis dans les années 1960. La dose « incapacitante », par inhalation, pour 50% de la population exposée (ED_{50}) a été estimée par modélisation à 0,0004 $\mu\text{g}/\text{kg}$ et la dose létale pour 50 % de la population exposée (LD_{50}) à 0,02 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

1.2 Clinique

Les symptômes de l'intoxication par SEB sont différents selon que la toxine a été ingérée ou inhalée.

L'intoxication par voie alimentaire, se manifeste après une durée d'incubation généralement courte de 2 à 4 heures (minimum ½ heure, maximum 8 heures) par l'apparition brutale de symptômes digestifs hauts prédominants (nausées, vomissements importants et douleurs abdominales), souvent accompagnés de diarrhée et plus rarement d'hypotension. La température est habituellement normale ou peu élevée, sauf en cas d'intoxication massive. Les décès sont rares ; la durée de la maladie est courte, rarement plus d'un jour ou deux mais l'intensité des symptômes peut entraîner une hospitalisation.

Le diagnostic de l'intoxication d'origine alimentaire ou hydrique est essentiellement clinique et épidémiologique. La suspicion clinique est confortée épidémiologiquement par la survenue d'au moins 2 cas, de 30 minutes à 8 heures après un repas commun. Le diagnostic peut être confirmé par des examens biologiques.

Les effets de l'intoxication par inhalation ont été étudiés expérimentalement chez le singe et à l'occasion d'une épidémie chez 9 employés d'un laboratoire à la suite d'une inhalation accidentelle. L'intoxication se manifeste après une incubation de 3 à 12 heures par l'apparition brutale d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées et myalgies) et de toux sèche. Des symptômes respiratoires (douleurs thoraciques rétro-sternales et dyspnée) sont observés dans les formes plus sévères. Des formes respiratoires graves sont possibles avec œdème aigu du poumon

(OAP) et décompensation respiratoire. Des symptômes digestifs hauts, nausées ou vomissements, sont observés fréquemment. La fièvre peut persister jusqu'à 5 jours et la toux pendant 4 semaines, les malades étant incapables de reprendre leur activité avant 2 semaines. L'examen clinique des patients ayant une intoxication par une entérotoxine est souvent peu évocateur. Une conjonctive hyperhémique peut être présente ainsi qu'une hypotension orthostatique. L'examen pulmonaire et la radiographie pulmonaire sont généralement normaux sauf dans le cas exceptionnel d'un OAP.

Le diagnostic de l'intoxication par inhalation de SEB est essentiellement clinique et épidémiologique. Les symptômes cliniques d'intoxication par inhalation de SEB sont similaires à ceux induits par de nombreux pathogènes à tropisme respiratoire (adénovirus, Influenza virus, mycoplasma, etc). Une intoxication par SEB doit être évoquée devant la survenue brutale et très rapprochée dans le temps (24 heures) d'un syndrome fébrile respiratoire (grippal) avec une radiographie pulmonaire le plus souvent normale, chez un grand nombre de personnes avec une exposition géographique commune et une évolution favorable dans la grande majorité des cas. Les examens de laboratoires contribuent peu au diagnostic.

1.3 Diagnostic de laboratoire

Intoxication alimentaire ou hydrique

- Détection d'entérotoxine
 - dans le(s) aliment(s) épidémiologiquement incriminé(s)
 - dans les vomissements des patients

Des kits immunoenzymatiques (ELISA) commercialisés, spécifiques de la toxine, permettent la détection rapide des toxines dans les vomissements et les aliments incriminés. En France, la détection de toxine dans les vomissements par ces kits peut être réalisée au Centre National de Référence (CNR) des Toxémies à Staphylocoques (Pr. Etienne et Pr. Vandenesch), Hôpital Edouard Herriot, Lyon. Certains laboratoires d'hygiène alimentaire non spécialisés (Laboratoires vétérinaires départementaux, laboratoires interrégionaux des fraudes, etc.) disposent également de ces Kits pour recherche dans les aliments. L'unité toxines microbiennes du laboratoire d'études et de recherche sur l'hygiène et la qualité des aliments (LERQUA) de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA Alfort) réalise un test ELISA quantitatif avec détermination de la toxine.

- Isolement de *S. aureus*
 - mise en évidence d'une contamination importante de l'aliment épidémiologiquement incriminé par *S. aureus* ($> 10^5$ /gram) (réalisable par les laboratoires d'hygiène alimentaire)

Intoxication par inhalation

Le diagnostic peut être confirmé par la recherche de la toxine dans le sang ou l'urine. Cependant, la présence de la toxine est transitoire dans le sérum et elle est très difficile à détecter au moment de la survenue des symptômes. Elle s'accumule dans les urines où elle peut être détectée plusieurs heures après l'exposition. Les échantillons de sérum et d'urine doivent être prélevés le plus précocement possible. Par ailleurs, la toxine devrait pouvoir être identifiée sur des écouvillonnages nasaux prélevés chez des personnes exposées à des aérosols et ce pendant au moins 24 heures après l'exposition. Cette recherche pourrait être la meilleure pour un diagnostic précoce chez des personnes exposées.

La recherche des anticorps antitoxine dans 2 sérums prélevés en phase aiguë et de convalescence peut permettre un diagnostic, mais uniquement rétrospectif. De plus, seulement 50% des patients séroconvertissent et parfois seulement longtemps après l'épisode (jusqu'à 9 mois).

Ces méthodes ne sont actuellement pas disponibles en France. Cependant, le CNR des Toxémies à Staphylocoques est actuellement à la recherche d'une méthode alternative à la recherche directe de la toxine par la recherche des stigmates d'activation lymphocytaire en réponse à un superantigène.

2. Définitions

2.1 Définitions de cas

2.1.1 Toxi-infections alimentaires (TIAC) à l'entérotoxine staphylococcique

- probable :
survenue de symptômes évocateurs d'une intoxication alimentaire à entérotoxine staphylococcique (apparition brutale de symptômes digestifs hauts prédominants, sans fièvre) chez au moins 2 personnes, débutant de 30 minutes à 8 heures après consommation d'un même repas ou aliment.
- certaine :
survenue de symptômes évocateurs d'une intoxication alimentaire à SE chez au moins 2 personnes, débutant de 30 minutes à 8 heures après consommation d'un même repas ou aliment, **ET** confirmation par une des méthodes suivantes :
 - détection d'entérotoxine dans l'aliment épidémiologiquement incriminé, **OU**
 - mise en évidence d'une contamination importante de l'aliment épidémiologiquement incriminé par *Staphylococcus aureus* toxinogène ($> 10^5$ /gram), **OU**
 - détection d'entérotoxine dans les vomissements d'au moins un cas.

2.2.2 Intoxication à l'entérotoxine staphylococcique B par inhalation

- possible :
survenue d'un syndrome fébrile respiratoire aigu (grippal) avec une radiographie pulmonaire le plus souvent normale, chez un grand nombre de personnes ayant une exposition géographique circonscrite commune et évolution favorable dans la grande majorité des cas.
- certaine :
 - survenue d'un syndrome fébrile respiratoire aigu (grippal) avec une radiographie pulmonaire le plus souvent normale, chez un grand nombre de personnes ayant une exposition géographique commune et évolution favorable dans la grande majorité des cas **ET**
 - mise en évidence de la toxine dans le sang ou les urines d'au moins un cas. Les méthodes permettant de faire cette recherche ne sont actuellement pas disponibles en France.

2.2 Définition d'une exposition dans le cadre d'une action de malveillance ou de bioterrorisme

- exposition potentielle :
toute annonce ou découverte de la contamination d'une source par SEB (contamination de l'air par un aérosol, d'un aliment ou d'un réservoir d'eau) **EN L'ABSENCE** de confirmation biologique de la contamination de la source ou de cas d'intoxication parmi la population exposée
- exposition avérée :
toute annonce ou découverte de la contamination d'une source par SEB (contamination de l'air par un aérosol, d'un aliment ou d'un réservoir d'eau) **AVEC** confirmation biologique de la contamination de la source ou au moins un cas d'intoxication parmi la population exposée.

3. Quand et comment signaler ?

Les TIAC font partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). Le diagnostic d'une TIAC doit donner lieu à un signalement immédiat par téléphone ou télécopie à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS)- (Cf. "Procédure DGS relative au signalement à l'autorité sanitaire de certaines maladies").

En parallèle, une fiche de notification doit être transmise à la DDASS.

La DDASS appliquera la procédure d'alerte DGS/Services déconcentrés/InVS/CIRE n°3 du 31/10/2001.

La survenue d'un grand nombre de cas de syndromes fébriles respiratoires regroupés dans le temps et dans une zone géographique limitée doit donner lieu à un signalement immédiat par téléphone ou télécopie à la DDASS.

4. Investigations épidémiologiques

4.1 Face au signalement d'une TIAC

Une investigation doit être mise en œuvre immédiatement par la DDASS en collaboration avec les services vétérinaires (DSV), suivant le guide des investigations des TIAC. L'investigation a pour but d'identifier l'agent en cause, le(s) aliment(s) responsables, et les facteurs ayant contribué à l'incident (erreurs dans le processus de préparation, non respect des chaînes de chaud et de froid, contamination par un préparateur, etc).

En cas de suspicion de TIAC à *S. aureus* :

- rechercher la source de contamination des aliments (origine humaine) ;
- rechercher les cas non connus dans la population exposée ;
- confirmer le diagnostic :
 - envoi d'échantillons de vomissements pour recherche d'entérotoxine au CNR ;
 - envoi des aliments suspectés au laboratoire vétérinaire départemental pour recherche et quantification de *S. aureus* et si possible (*i.e* si le laboratoire dispose de la technique) recherche de l'entérotoxine. Si le laboratoire ne dispose pas de la technique et si cela est jugé nécessaire (par exemple en présence d'une contamination importante de l'aliment par *S. aureus*), les aliments peuvent être adressés pour recherche de l'entérotoxine au LERQUA Unité des toxines bactériennes (AFSSA).

Les autorités sanitaires nationales (InVS, DGS et DGAI) doivent être alertées

- si l'aliment suspecté est largement distribué ;
- en cas de suspicion d'intoxication à SE, devant l'absence de source plausible de contamination des aliments (aliments non manipulés et non habituellement incriminés : fromages au lait cru, etc).

Les DDASS doivent transmettre par fax à l'InVS les fiches de déclaration obligatoire dès réception (sans attendre les résultats de l'investigation) et recueillir les déclarations faites uniquement aux DSV et les transmettre à l'InVS.

4.2 Devant le signalement d'un grand nombre de cas de syndromes fébriles respiratoires regroupés dans le temps et dans une zone géographique limitée

⇒ suivre une approche par syndrome respiratoire/septique

Considérer l'éventualité d'une intoxication à SE dans le diagnostic différentiel en cas de :

- survenue des cas très rapprochée dans le temps (24 heures) ;
- évolution favorable dans la grande majorité des cas ;
- radiographie pulmonaire normale sauf dans le cas exceptionnel d'un OAP.

Confirmer le/les cas : prendre contact avec le CNR afin de voir avec eux la possibilité et les modalités pour la recherche des stigmates d'activation lymphocytaire en réponse à un superantigène.

Scénario pouvant faire évoquer une malveillance ou une attaque bioterroriste à l'entérotoxine staphylococcique B

Par dissémination par aérosol

- Survenue brutale et très rapprochée dans le temps (24 heures) d'un syndrome fébrile respiratoire (grippal) chez un grand nombre de personnes ayant des caractéristiques communes d'exposition géographique (ex : aéroport, lieu de travail, lieu d'habitation).
- Evolution favorable dans la grande majorité des cas

Par contamination d'aliment(s)

- Survenue de plusieurs TIAC certaines ou probables à SE regroupées dans le temps, avec incrimination d'un aliment commun (mais plusieurs aliments différents possibles) et absence de source plausible « habituelle » de contamination par *Staphylococcus* de ce(s) aliment(s) (aliments non manipulés et non habituellement incriminés)

Par contamination d'un réservoir d'eau

- Survenue de plusieurs cas avec un tableau clinique évocateur d'intoxication digestive à SE, regroupés géographiquement (zone de survenue correspondant à une zone de distribution d'eau) et rapprochés dans le temps, sans incrimination d'un aliment.

4.3 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 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 ramènent les produits afin d'effectuer un inventaire permettant d'estimer la quantité de produits potentiellement consommés.
- Eau : identifier la zone de distribution du réservoir contaminé (potentiellement ou de manière avérée).
- Aérosolisation : définir les zones d'exposition les plus probables en fonction des conditions de diffusion de l'aérosol. Ces zones doivent être précisées *a posteriori* par le regroupement spatial des cas et l'enquête environnementale ou de police.

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 SEB 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...), la notion de grossesse en cours (peut orienter le choix du traitement prophylactique), les circonstances précises de l'exposition (type, lieu, durée), le(s) type(s) de prélèvements réalisés, et le type de prise en charge.

L'investigation dans le cas d'une exposition due à une malveillance ou un acte de terrorisme a pour but d'identifier les groupes de population exposés à un risque avéré afin de mettre en place les mesures de prévention adéquates et d'assurer un suivi de la population exposée.