



Caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France, 1991-2000

S. Haeghebaert¹, MR.Popoff², JP. Carlier², G. Pavillon³, E. Delarocque-Astagneau¹

Le botulisme est une intoxication due à une neurotoxine bactérienne produite par différentes espèces de *Clostridium*, les plus connues appartenant au groupe des *Clostridium Botulinum*. Ces bactéries anaérobies strictes et sporulées sont présentes dans l'environnement (sol, eau et sédiments aquatiques). Sept types de toxine botulique (A à G) aux propriétés antigéniques différentes sont produites par six espèces de *Clostridium* neurotoxigènes (quatre espèces de *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum* et *Clostridium baratii*). Le botulisme humain est essentiellement associé aux toxinotypes A, B et E [1].

Trois formes distinctes sur le plan épidémiologique ont été décrites. La plus fréquente est le botulisme d'origine alimentaire qui résulte de l'ingestion d'un aliment contenant la toxine botulique préformée. Le botulisme par colonisation, dont la forme la plus connue est le botulisme du nourrisson, est lié à la formation endogène de toxine après germination intestinale de spores de *C. botulinum* ingérées. Le botulisme par blessure est causé par le développement de *C. botulinum* et la production de toxine à partir de plaies contaminées. Cette forme est en recrudescence depuis 15 ans chez des usagers de drogues injectables, aux Etats-Unis et dans certains pays européens [2]. Une quatrième forme, le botulisme d'inhalation a été expérimentalement démontrée chez des primates. Cette origine, *a priori* malveillante, résulte de l'inhalation de toxine aérosolisée.

Le plus souvent de 12 à 36 heures, la période d'incubation du botulisme peut varier de deux heures à huit jours selon la quantité de toxine ingérée. Quelle que soit son origine, le botulisme est caractérisé par des signes neurologiques, résultant de l'inhibition par les toxines de la libération d'acétylcholine au niveau des jonctions neuromusculaires. Les premières manifestations cliniques consistent en des troubles oculaires par paralysie des muscles intrinsèques (diplopie, troubles de l'accommodation, abolition du réflexe photomoteur) et parfois extrinsèques (strabisme, ptosis, ophtalmoplégie). Puis survient une dysphagie avec sécheresse buccale parfois associée à une dysphonie. La constipation, la dysurie et l'asthénie physique sont des signes constants. Dans les formes graves, les paralysies peuvent atteindre les muscles périphériques et respiratoires, nécessitant une assistance respiratoire.

La létalité du botulisme est variable selon la toxine en cause, les toxinotypes A et E étant responsables des formes les plus graves [3]. En France, la létalité rapportée n'a jamais dépassé 6 % depuis les années 1950 et depuis le début des années 1990, les décès par botulisme sont rares.

Dans cet article, nous présentons les caractéristiques épidémiologiques du botulisme humain en France de 1991 à 2000, à partir des données de surveillance de la déclaration obligatoire et du Centre national de référence des anaérobies.

MÉTHODES

Modalités et objectifs de la surveillance

En France, le botulisme fait partie de la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). Le décret du 10 juin 1986 a individualisé sa déclaration du reste des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). Le diagnostic clinique d'un seul cas, même en l'absence de confirmation biologique, doit donner lieu à un signalement immédiat aux autorités sanitaires départementales. Ce signalement permet aux Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (DDASS) et aux Services vétérinaires départementaux de réaliser une enquête afin d'identifier l'origine et le véhicule de la contamination et éventuellement de

retirer les restes d'un aliment de production familiale ou de retirer de la vente un aliment de production industrielle ou artisanale.

Le Centre national de référence des anaérobies (CNRA) reçoit de toute la France des échantillons de toute nature (sérum, selles, denrées alimentaires, prélèvements vétérinaires...) pour recherche de *Clostridium* et de toxine botulique. Ce laboratoire est un des rares en France qui caractérise les différents types de toxine. Depuis 1998, le CNRA participe à la surveillance active du botulisme humain en signalant immédiatement à l'Institut de veille sanitaire (InVS) les cas confirmés. Ces informations sont alors transmises à la DDASS du département concerné afin que l'enquête soit réalisée dans les meilleurs délais et que la DO soit faite.

Autres sources d'information

Le récapitulatif des données de surveillance de 1956 à 2000 a été réalisé à partir de données publiées (tableau 1).

Les modalités du recensement des foyers, des cas et des décès par botulisme étaient différentes selon les périodes. De 1956 à 1978, le recensement avait été effectué, par M. Sebald et coll. [4], à partir des données de l'Institut Pasteur de Paris, de la déclaration obligatoire au Ministère de la santé et des cas publiés dans la littérature pour la totalité de la période ; à partir des données du Laboratoire central d'hygiène alimentaire et de l'Institut Pasteur de Lyon depuis 1971 et à partir des données du Centre national d'étude et de recherche pour l'alimentation collective (CNERPAC) du Ministère de l'Agriculture de 1970 à 1978. De 1979 à 1986, seuls les foyers et les cas confirmés recensés par le CNRA et les décès recensés par l'INSERM avaient été pris en compte [5]. De 1987 à 2000, le recensement provient des données du CNRA et des données de la DO [6,7,8,9,10]. Le nombre annuel de décès par botulisme, retenu comme cause initiale ou associée (code correspondant de la 9^{ème} Classification internationale des maladies CIM9 : 0051) a été obtenu auprès du Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès (CépiDC, INSERM), chargé de l'élaboration et de la diffusion des statistiques médicales des causes de décès et en consultant la base de données sur Internet (<http://sc8.vesinet.fr>:1080).

Le nombre annuel d'hospitalisations de 1995 à 1999, pour lesquelles le botulisme a été retenu comme diagnostic principal (code CIM 9 : 0051, CIM 10 : A051) a été obtenu à partir de la base de données hospitalière du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (<http://www.le-pmsi.fr/>). Dans l'article, ces données sont présentées en parallèle des données de la DO et du CNRA.

Définition de cas

Les cas et foyers de botulisme recensés par le système de la déclaration obligatoire et par le CNRA répondent aux critères cliniques et biologiques suivant :

- un foyer de botulisme est confirmé par la mise en évidence de toxine botulique dans l'aliment consommé par les cas ou dans le sérum, les vomissements, le liquide gastrique ou les selles des malades, ou par l'isolement de *C. botulinum* dans les selles des malades ;
- un cas clinique (avec ou sans confirmation) présente au moins un des signes neurologiques suivant : diplopie, troubles de l'accommodation, dysphagie, sécheresse de la bouche, paralysie respiratoire ;
- un cas clinique est probable s'il existe un lien épidémiologique avec un cas confirmé : repas commun, consommation d'un aliment dont les analyses sont positives pour la présence de toxine botulique ou de *Clostridium botulinum* ;
- un cas clinique est suspecté s'il n'existe aucun lien épidémiologique avec un cas confirmé ou si les analyses alimentaires sont négatives ou n'ont pu être réalisées.

Autres définitions

Un aliment de fabrication familiale est un aliment ne faisant appel à aucun processus réglementaire de fabrication. Il est non commercialisable et de diffusion intra-familiale stricte voire environnement immédiat.

Les aliments de fabrication artisanale ou industrielle doivent respecter des processus de préparation réglementés du fait de leur diffusion commerciale. L'échelle de diffusion des ces produits est variable : restreinte dans le cas d'un restaurant, élargie voire nationale dans le cas d'un produit entrant dans une chaîne de distribution.

Confirmation biologique

Au CNRA, la confirmation du diagnostic de botulisme est réalisée par la mise en évidence de toxine dans le sérum par le test de létalité sur souris. Le typage de la toxine est effectué par des tests de séroprotection à l'aide d'anticorps anti-toxine spécifiques.

Clostridium botulinum est recherché dans les selles des patients et les aliments par culture d'enrichissement et amplification génique.

RÉSULTATS

Evolution du nombre de foyers et du nombre de malades

Les données de surveillance du botulisme en France de 1956 à 2000 sont présentées dans le tableau 1.

Le nombre de foyers et de cas paraît stable depuis le début des années 80 mais ces données doivent être interprétées avec précaution étant donné les modalités différentes du recensement selon les périodes.

Tableau 1

Botulisme humain en France. Nombre de foyers, de cas et de décès recensés de 1956 à 2000.			
	Foyers	Cas	Décès
1956 - 1970	134	337	17 (5 %)
1971 - 1980	290	621	16 (2,6 %)
1981 - 1990	170	293	12 (4 %)
1991 - 2000	142	278	5 (1,8 %)
Total	737	1 532	50 (3,3 %)

De 1991 à 2000, 142 foyers de botulisme autochtone totalisant 278 malades, ont été recensés à partir des données du CNRA et de la DO. Quarante vingt pour cent des foyers (113/142) recensés de 1991 à 2000 ont fait l'objet d'une DO contre 37,5 % des foyers pour la période 1985-1990. Soixante-quatorze foyers (52 %) ont été identifiés à la fois par la DO et par le CNRA (tableau 2).

Tableau 2

Nombre de foyers de botulisme et de malades selon la source d'information. France, 1991-2000.				
Années	Nombre* de foyers	Nombre* de malades	Nombre* d'hospitalisations	PMSI
1991	19	31	19	ND
1992	15	44	32	ND
1993	12	22	22	ND
1994	14	36	21	ND
1995	10	28	15	35
1996	5	8	7	17
1997	14	23	21	28
1998	17	26	22	23
1999	21	32	26	40
2000	15	28	20	ND
Total	142	278	205	

ND : non disponible

PMSI : nombre d'hospitalisations

* : DO + CNRA

De 1995 à 1999, le nombre annuel d'hospitalisations pour botulisme recensées par le PMSI, était de 50 % supérieur au nombre annuel recensés par la DO et le CNRA.

Après une diminution entre 1991 et 1996, le nombre de foyers de botulisme recensés est de nouveau en augmentation depuis 1997 (figure 1).

Délai de déclaration

Le délai médian de déclaration des foyers de botulisme aux autorités sanitaires était de 15 jours (min-max : 1 à 317 jours). Seul un quart des foyers a été déclaré aux autorités sanitaires dans la semaine suivant le début des symptômes.

Sources de déclaration

Quatre vingt quatorze pour cent des foyers de botulisme (107/114) ayant fait l'objet d'une DO ont été déclarés par des services hospitaliers. Les 6 % restant émanent des médecins généralistes.

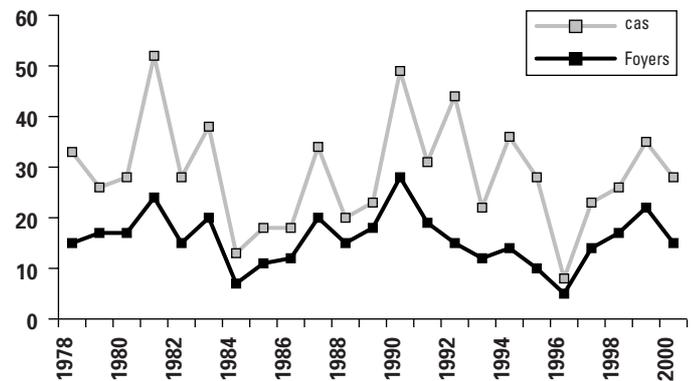
Répartition géographique des foyers

De 1991 à 2000, le taux d'incidence moyen du botulisme, calculé à partir du nombre de cas recensés par la DO et le CNRA, était de 0,5 cas par million et par an. Aucun foyer de botulisme n'a été déclaré dans les départements d'outre-mer.

Les taux d'incidence moyenne départementale les plus élevés ont été retrouvés dans l'Allier (6,3/10⁶), l'Indre (4,7/10⁶), la Haute-Corse (3/10⁶), la Loire (2,7/10⁶), la Saône-et-Loire et le Lot (2,5/10⁶), formant une « ceinture de départements » au centre de la France.

Figure 1

Evolution du nombre de foyers et de cas de botulisme déclarés dans le système de la DO et par le CNRA. France, 1978-2000.



Type de foyer

Les foyers de botulisme survenus de 1991 à 2000 sont *a priori* tous d'origine alimentaire.

Le lieu de survenue était renseigné pour 78 % des foyers (111/142). La majorité (103/111 = 93 %) sont survenus en milieu familial et ont été à l'origine de 82 % des cas recensés (227/278). Huit foyers (20 cas) sont survenus en restauration commerciale.

Près de deux tiers des foyers (89/142 = 63 %), déclarés de 1991 à 2000, étaient constitués d'un seul cas et 38 % des foyers correspondaient à des TIAC impliquant au moins deux malades (min-max : 2-18, médiane = 2 cas). Les deux foyers les plus importants (18 et 11 cas) sont survenus en 1992 et 1995 à l'occasion de banquets familiaux.

La proportion de cas isolés a significativement augmenté : 74 % (53/72) de 1996 à 2000 vs 51 % (36/70) de 1991 à 1995.

Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de botulisme a été confirmé par la mise en évidence de la toxine chez les malades ou dans l'aliment responsable dans 91 % des foyers recensés (129/142). Lorsque la toxine a pu être typée, il s'agissait d'une toxine de type B dans 87 % des foyers (99/114), de type A et E dans 6 % des foyers (7/114) respectivement et de type mixte AB dans moins de 1 % des foyers (1/114) (tableau 3).

Tableau 3

Nombre de foyers de botulisme selon le type de toxine. France, 1991-2000.			
Type de toxine	Nombre de foyers (%)		
	1991 - 1995	1996 - 2000	Total
B*	59 (100)	40 (73)	99 (87)
A*	0	7 (13)	7 (6)
E*	0	7 (13)	7 (6)
AB*	0	1 (1)	1 (1)
Non typée**	3 (4)	12 (20)	15 (11)
Négatif ou non recherché**	8 (11)	5 (40)	13 (9)
Total foyers	70	72	142

* % calculé sur le total des foyers avec toxine typée

** % calculé sur le total des foyers

Le botulisme de type B est prédominant mais depuis 1997, d'autres toxinotypes ont été impliqués dans les foyers de botulisme, notamment les types A et E, responsables de tableaux cliniques plus sévères. Depuis le milieu des années 50, seuls 12 foyers de botulisme de type E ont été recensés en France dont 5 de 1951 à 1980 et 7 de 1997 à 2000.

Caractéristiques des cas déclarés de 1991 à 2000

Deux cent soixante-dix huit cas de botulisme ont été recensés de 1991 à 2000. Le sexe ratio H/F des cas documentés était de 1,1 (108/97). L'âge médian des cas était de 35 ans (min-max : 1-77).

Soixante quatorze pour cent (205/278) des cas recensés par la DO ou le CNRA ont été hospitalisés. Trois décès ont été rapportés dans le système de la déclaration obligatoire (1 en 1993 et 2 en 1999) ; le taux de létalité global sur la période était de 1 %. Pour deux patients, le décès est survenu dans les heures suivant leur admission à l'hôpital. La toxine en cause était de type B pour 1 cas et indéterminé pour l'autre. Le 3^{ème} décès, lié à des complications cardio-respiratoires, est survenu après plusieurs mois de réanimation chez une patiente admise pour une forme sévère d'embolie d'un botulisme de type A.

Deux autres décès par botulisme ont été répertoriés dans la base de données des causes médicales de décès du CépiDC. Aucun cas de botulisme n'a été

recensé par la DO ou le CNRA dans les deux départements où sont survenus ces deux décès en 1995 et 1997.

La description clinique des cas porte sur 194 observations documentées.

La durée médiane d'incubation, calculée pour 149 cas, était de deux jours (min-max : 0-13 jours).

Des troubles visuels ont été observés chez 88 % des cas (172/194) : troubles de l'accommodation 76 % (128/169), diplopie 47 % (79/169), mydriase aréactive 50 % (85/169), xérophtalmie 2 % (4/168).

Des signes digestifs ont été observés chez 82 % des cas (159/194) : constipation 45 % (70/156), sécheresse de la bouche 40 % (62/155), vomissements 32 % (51/158), nausées 15 % (24/158), douleurs abdominales 16 % (25/156), diarrhée 24 % (38/157), et iléus paralytique 3 % (4/156).

D'autres troubles neurologiques de gravité variable ont été observés chez 63 % des patients (122/193) : ptosis 21 % (26/122), dysphagie 83 % (98/118), paralysie du voile du palais 13 % (15/116), atteintes motrices périphériques 18 % (21/118) et paralysies des muscles respiratoires 17 % (21/121).

Dix pour cent des cas documentés (21/203) ont nécessité une assistance respiratoire. Les types A et E étaient plus fréquemment responsables de formes cliniques sévères, associant des atteintes motrices périphériques et des paralysies respiratoires chez 100 % des cas de type E (6/6 cas documentés), 50 % des cas de type A (2/4 cas documentés) vs 7 % des cas pour les autres types (10/151 cas documentés).

Aliments identifiés ou suspectés

Un aliment a été identifié ou suspecté dans 76 % (108/142) des foyers recensés et *C. botulinum* ou sa toxine a été mis en évidence dans l'aliment incriminé dans 27 % (39/142) des foyers. La proportion de foyers pour lesquels un aliment a pu être identifié ou suspecté a diminué significativement depuis 1996 (68 % de 1996 à 2000 vs 84 % de 1991 à 1995).

L'aliment identifié ou suspecté était une salaison (jambon) ou un produit de charcuterie dans 79 % des foyers (85/108), une conserve de légumes dans 12 % des foyers (13/108), un produit de la mer (poissons et crustacés) ou un aliment d'origine non animale ou mixte dans 5 % des foyers chacun (5/108) (tableau 4).

Tableau 4

Nombre de foyers de botulisme selon l'aliment identifié ou suspecté et selon le type de toxine. France, 1991-2000.							
Aliments/Type de toxine	Type A	Type AB	Type B	Type E	Toxine non typée	Non fait ou négatif	Total
Jambon cru séché	0	0	53	0	3	5	61
Pâté/Rillettes	0	0	9	0	2	2	13
Autres charcuteries	0	1	9	0	1	1	12
Conserves de légumes	2	0	5	1	2	2	12
Produits de la mer	0	0	2	4	0	0	6
Aliments mixtes	2	0	1	0	0	1	4
Aliment inconnu	3	0	20	2	7	2	34
Total	7	1	99	7	15	13	142

L'aliment était de production familiale dans 81 % des foyers (88/108) et commerciale, de fabrication artisanale ou industrielle, dans 19 % des foyers (20/108).

La proportion d'aliments d'origine commerciale incriminés ou suspectés a significativement augmenté de 1996 à 2000 (24 % (14/49)) par rapport à la période 1991-1995 (10 % (6/59)). Ce type d'aliment était plus fréquemment mis en cause dans la survenue de cas isolés (29 % (16/56)) que dans les foyers correspondant à des TIAC (8 % (4/52)).

En 1997, la consommation de coquilles Saint-Jacques surgelées, d'origine commerciale, a été suspectée d'être à l'origine d'un botulisme de type E et en 1998, un autre cas de type E a été attribué à la consommation de gambas surgelées, d'origine commerciale. En 1999, deux foyers (deux cas isolés) de botulisme de type A et B ont été attribués à la consommation de soupes de poisson en conserve conditionnées en brique.

Les produits de charcuteries à base de viande de porc, plus particulièrement les jambons crus séchés, ont été plus fréquemment à l'origine de botulisme de type B, le porc étant souvent porteur sain de *C. botulinum* B. Les produits de la mer sont la principale source de botulisme de type E.

DISCUSSION

Avec en moyenne 30 cas annuels recensés, la France est, après l'Italie, au 2^{ème} rang des pays européens en nombre annuel de cas de botulisme [11]. Le botulisme demeure néanmoins une affection rare en France et son incidence annuelle est de l'ordre de 0,5 cas par million d'habitants. Le nombre de foyers et de cas recensés est resté globalement stable depuis 20 ans.

L'introduction, en 1971, du diagnostic biologique par mise en évidence de la toxine botulique dans le sérum des malades, et les nouvelles modalités de la surveillance, en place depuis 1986, ont permis d'améliorer le diagnostic des cas et l'exhaustivité du recensement. Cependant les différences observées par la confrontation des données des quatre sources d'information (DO, CNRA, CépiDC et PMSI) suggèrent une sous-déclaration de l'affection en France.

Bien que sa létalité soit en constante diminution depuis 50 ans, le botulisme demeure une affection grave qui a nécessité une hospitalisation dans la

majorité des cas survenus depuis dix ans, voire une réanimation médicale lourde pour 10 % d'entre eux. En France, la moindre gravité des formes cliniques est liée à la prédominance du toxinotype B. Cependant, l'émergence récente de cas de botulisme de type A et E est préoccupante, car ces deux toxinotypes (les plus fréquents aux Etats-Unis) sont associés à des formes cliniques plus graves et à une létalité plus importante que le type B [3].

A l'instar des autres pays européens, le botulisme en France est d'origine alimentaire. Aucun cas de botulisme par colonisation ou blessure n'a été signalé en France depuis dix ans.

Les cas sont survenus majoritairement en milieu familial sous forme sporadique ou de foyers de TIAC de taille limitée. Cependant, la proportion de TIAC a significativement diminué et les trois quarts des foyers recensés depuis 1996 correspondent à des cas isolés.

Jusqu'au milieu des années 1990, les aliments les plus fréquemment mis en cause étaient des salaisons, charcuteries et conserves de fabrication familiale, consommées dans les régions rurales du centre de la France où l'incidence du botulisme est la plus élevée. Depuis 1996, l'implication d'aliments de fabrication familiale a diminué et des aliments d'origine commerciale, de fabrication artisanale ou industrielle sont plus souvent mis en cause dans la survenue de cas sporadiques. Les cas récents de type A et B, attribués à la consommation de soupes commerciales conditionnées en brique et de coquillages/crustacés surgelés, suggèrent une possible évolution des caractéristiques épidémiologiques du botulisme.

En conclusion, l'analyse des données de surveillance du botulisme en France de 1991 à 2000 montre une évolution de l'épidémiologie et des sources alimentaires de botulisme. Une meilleure compréhension de cette évolution est nécessaire, notamment par l'analyse approfondie des changements des processus de fabrication des aliments. En effet, la modification des habitudes alimentaires, les nouvelles formes de conservation des aliments, propices au développement de *Clostridium* neurotoxigènes (emballage sous vide d'aliments frais ou pasteurisés, réfrigérés ou conservés à température ambiante) et l'élargissement des circuits de distribution doivent inciter à la plus grande vigilance.

RECOMMANDATIONS

Surveillance et investigations

L'exhaustivité de la DO du botulisme doit être améliorée et les délais de déclaration des cas cliniquement suspects (confirmés ou non) doivent impérativement être réduits afin de faciliter les investigations épidémiologiques (enquête alimentaire et recherche de cas dans l'entourage), vétérinaires (analyses alimentaires, traçabilité du produit) et de prévenir la survenue d'autres cas par le retrait ou le rappel d'un produit contaminé.

Si aucun produit de fabrication familiale n'est suspecté, les enquêtes alimentaires devront explorer largement la consommation d'aliments d'origine commerciale.

Enfin, dans le cadre du plan BIOTOX, l'utilisation potentielle de la toxine botulique comme arme biologique, introduite dans des aliments, dans un réseau d'eau potable ou utilisée sous forme aérosolisée, fait l'objet d'une attention renforcée de la part des autorités sanitaires. Ces hypothèses devront être envisagées devant l'implication d'un toxinotype inhabituel en France ou la survenue de cas groupés pour lesquels aucune exposition alimentaire commune n'est retrouvée, mais présentant en revanche des caractéristiques communes d'exposition géographique (ex : aéroport, lieu de travail, lieu d'habitation, réseau d'eau potable) [12].

RÉFÉRENCES

- Popoff MR, Carlier JP - Botulisme, épidémiologie, approches thérapeutiques et préventives, utilisation thérapeutique des neurotoxines. *Antibiotiques* 2001 ; 3 : 149-162.
- MacDonald KL, Rutherford GW, Friedman SM et al. - Botulism and botulism like illness in chronic drug abusers. *Ann Intern Med* 1985 ; 102 : 616-618.
- Woodruff BA, Griffin PM, McCroskey LM et al. - Clinical and laboratory comparison of botulinum toxin A, B and E in the United States, 1975-1988. *J Infect Dis*, 1992 ; 166 : 1281-6.
- Sebald M, Billon J, Cassaigne R, Rosset R, Poumeyrol G - Le botulisme en France - Incidence, mortalité, aliments responsables avec étude des foyers dus à un aliment qui n'est pas de préparation familiale. *Med. et Nut.* 1980 ; 16 : 262-268.
- Olivarès R, Hubert B - Le botulisme en 1985 et 1986. *BEH* 1987 ; 29 : 113-115.
- Quenum B, Hubert B, Sebald M - Le botulisme en 1987 et en 1988. *BEH* 1989 ; 27 : 109-110.
- Pelletier A, Hubert B, Sebald M - Le botulisme en 1989 et en 1990 en France. *BEH* 1991 ; 27 : 111.
- Marchetti P, Lepoutre A - Le botulisme en 1991 et en 1992 en France. *BEH* 1993 ; 4 : 15.
- Salomon J, Delarocque-Astagneau E, Popoff MR et al. - Le botulisme en France en 1997. *BEH* 1998 ; 46 : 201.
- Carlier JP, Henry C, Lorin V, Popoff MR - Le botulisme en France à la fin du deuxième millénaire (1998-2000). *BEH* 2000 ; 9 : 37-39.
- Therre H - Le botulisme en Europe. *Eurosurveillance*, January 1999 ; vol 4(1) : 1-12.
- InVS - Plan Biotox - Guides d'investigation épidémiologique. http://www.invs.sante.fr/publications/guides_biotox/index.html