

## ICHTYOSARCOTOXISME MORTEL APRES CONSOMMATION DE REQUIN MISE EN CAUSE DE DEUX NOUVELLES TOXINES MARINES

BOISIER P.<sup>1</sup>, RANAIVOSON G.<sup>2</sup>, RASOLOFONIRINA N.<sup>1</sup>, ANDRIAMAHEFAZAFY B.<sup>3</sup>,  
ROUX J.<sup>1</sup> CHANTEAU S.<sup>1</sup>, SATAKE M.<sup>4</sup>, YASUMOTO T.<sup>4</sup>

**RESUME** : Un épisode d'ichtyosarcotisme ayant entraîné au moins 188 hospitalisations s'est produit fin Novembre 1993, à Manakara, sur la côte sud-est de Madagascar, après ingestion d'un unique requin de type *Carcharinus leucas*. L'aspect de l'animal et de sa chair ne présentaient aucune particularité. Le taux d'attaque a été voisin de 100%. Les premiers signes cliniques sont apparus entre 5 et 10 heures après l'ingestion. Les patients ont présenté essentiellement des signes neurologiques, au premier rang desquels on notait une ataxie sévère. Les signes gastro-intestinaux à type de diarrhée ou vomissement étaient rares. La létalité globale a été voisine de 30% parmi les quelques 200 victimes. La recherche de cas d'intoxications similaires antérieures dans cette région a été négative et les pêcheurs de Manakara consomment habituellement cette espèce de requin sans méfiance particulière. Une étiologie bactérienne ou chimique a été rapidement écartée. Finalement, deux toxines liposolubles, distinctes de la ciguatoxine par leurs propriétés chromatographiques, ont été isolées à partir du foie du requin et temporairement baptisées carchatoxine-A et -B.

**Mots-clés** : Intoxication alimentaire - Toxine flore et faune marines - Requins - Ataxie - MADAGASCAR.

**ABSTRACT** : "Fatal fish poisoning following shark meat consumption. Implication of two new marine toxins" : a fish poisoning involving 188 hospitalizations occurred in November 1993, in Manakara, a middle-sized town on the south-east coast of Madagascar, following the ingestion of shark. A single shark was involved in this poisoning and was identified as *Carcharinus leucas*. There was no unusual characteristic of this shark or its meat. The attack rate was about 100%. First clinical signs appeared within five to ten hours after ingestion. The patients presented neurological symptoms almost exclusively, the most prominent being a constant, severe ataxia. Gastrointestinal troubles, like diarrhoea and vomiting were rare. The overall case-fatality ratio was close to 30% among the 200 poisoned inhabitants. Search for similar poisoning previously reported in this area was negative, and fishermen in Manakara usually eat that kind of shark without mistrust. Bacteriological and chemical origins were eliminated. Two liposoluble toxins were isolated from the shark liver and tentatively named carchatoxin-A and -B respectively. They were distinct from ciguatoxin in chromatographic properties.

**Key-words** : Food poisoning - Marine toxins - Sharks - Ataxia - MADAGASCAR.

### INTRODUCTION

Le problème des ichtyosarcotismes en général est mal documenté à Madagascar, mais on sait depuis longtemps que la *ciguatera* existe dans cette région de l'Océan Indien (LEBEAU, 1979, QUOD *et al.*, 1990). La mise en cause de requins de la famille des *Carcharhinidae* dans des épisodes ciguateriques n'est pas rare. Une autre espèce de requin, *Somniosus microcephalus*, est connue pour sa toxicité particulière liée à la présence d'oxyde de triméthylamine (ANTHONI *et al.*, 1991).

L'intoxication de Manakara, objet de cette communication, qui a mis également en cause un requin, s'était distinguée par sa gravité sans précédent.

<sup>1</sup> Institut Pasteur de Madagascar. BP 1274 Tananarive 101. <sup>2</sup> Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles. BP 460. Tananarive. <sup>3</sup> WHO Representation. BP 362 Tananarive. <sup>4</sup> Faculty of Agriculture, Tohoku University. 1-1 Tsutsumidori Amamiyamachi. Aoba-ku. Sendai 981. Japan.

### MATERIEL ET METHODES

Les 28 et 29 Novembre 1993, l'hôpital de Manakara a été submergé par l'arrivée de patients se plaignant d'une sensation de brûlures ou de piqures au niveau de la bouche et des lèvres, de faiblesse des membres inférieurs, et d'une ataxie avec difficulté à la marche. Plusieurs cas se sont présentés d'emblée avec un coma suivi d'un décès en quelques heures. Rapidement, la rumeur attribua cet accident à la consommation de chair de requin. A la demande des autorités, la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles et l'Institut Pasteur de Madagascar ont conduit les investigations de terrain. Pêcheurs, malades et corps médical ont été interrogés. Des échantillons de foie et de chair de requin ont été recueillis.

Une partie de ce matériel a été examinée à l'Institut Pasteur de Madagascar à la recherche d'une origine bactérienne. La recherche d'agents chimiques a été effectuée par le Centre Antipoison de Paris (France). Enfin, les échantillons destinés à la recherche de biotoxines marines ont été confiés au laboratoire du Professeur Yasumoto de l'Université Tohoku (Sendai, Japon).

## RESULTATS

Le lien avec la consommation de requin a été rapidement et facilement confirmé. La consommation de foie semble avoir donné des tableaux cliniques plus sévères que celle de chair seule. Un seul requin est en cause et son poids a été estimé à 100 kg. L'animal, pris au filet, était de l'espèce *Carcharinus leucas*, espèce qui n'est pas rare à Manakara. Nous n'avons pu relever aucun argument en faveur de la contamination de la chair du requin par une substance toxique au moment de sa capture ou de son dépeçage. L'inspecteur du marché n'a noté aucune caractéristique anormale de la chair. Les pêcheurs, leurs familles et les revendeurs ont eux-mêmes consommé ce requin sans hésitation aucune.

L'agent toxique s'est révélé remarquablement puissant: nous n'avons pu trouver un consommateur n'ayant pas été intoxiqué. L'agent toxique était thermostable car toutes les victimes ont ingéré de la chair cuite en moyenne durant une heure.

Nous avons pu dénombrer dans les registres de l'hôpital de Manakara 188 hospitalisations (89 hommes et 99 femmes) en rapport avec cet accident, mais il n'est pas du tout certain que dans cette situation d'exception un enregistrement exhaustif des cas ait pu être réalisé. Le délai d'apparition des symptômes était de 5 à 10 heures. Les signes neurologiques étaient au premier plan, avec surtout une ataxie sévère. De rares cas ont présenté des manifestations digestives ou cardio-vasculaires. L'apparition d'un coma, parfois très précoce, a été une complication fréquente, avec une létalité importante. La létalité globale a été de l'ordre de 30%, peut-être favorisée par la modicité du plateau technique de l'hôpital. La létalité n'était pas différente selon le sexe, mais augmentait avec l'âge et était significativement plus élevée chez les patients de plus de 30 ans.

Les échantillons de foie et de chair ont été testés pour les pathogènes classiques: salmonelles, shigelles, staphylocoques et *Vibrio parahaemolyticus*, avec un résultat négatif. La recherche de métaux lourds ainsi que d'une teneur anormale en vitamine A était également négative.

Les analyses spécifiques orientées vers les toxines marines ont conduit à l'isolement de 2 toxines nouvelles, qui ont été provisoirement nommées carchatoxine-A et -B, ayant des caractéristiques chromatographiques différentes de celles de la ciguatoxine. L'analyse structurale en cours permettra de conclure définitivement sur la question de leur parenté avec la ciguatoxine.

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Bien que très vite la rumeur ait relié l'intoxication de Manakara à la consommation d'un requin, la gravité et l'ampleur de l'accident n'étaient pas *a priori* en faveur d'un épisode d'ichtyosarcotoxisme, mais ceci restait une des explications plausibles. Les intoxications par la tétrodontoxine peuvent induire une mortalité très élevée, comme à Manakara, mais leur expression clinique est différente et surtout elles sont liées aux poissons de la famille des **Tetraodontidae** et n'ont pas été décrites avec d'autres espèces. Des requins de la famille des **Carcharhinidae** sont souvent impliqués dans des épisodes de ciguatera, la principale forme d'ichtyosarcotoxisme, mais aucun accident aussi grave n'a jamais été rapporté à la suite d'ingestion de requin. La ciguatera dont la présence dans l'archipel des Mascareignes est bien connue, est étroitement liée à l'existence de récifs coralliens (LEGRAND *et al.*, 1991), mais la côte de Manakara est dépourvue de ce type d'environnement. Enfin, la ciguatera présente classiquement des différences notables avec le tableau clinique observé à Manakara. Les signes neurologiques à type de paresthésies péribuccales ou des extrémités, de vertiges ou d'ataxie sont communs dans la ciguatera mais à Manakara, ces manifestations étaient au premier plan pour la fréquence et la sévérité, souvent associées avec un coma ou des convulsions. A l'inverse, les signes digestifs ont été rarement observés, alors que diarrhée, douleurs abdominales et vomissements se rencontrent avec des fréquences respectives de 70,6%, 46,5% et 37,5% dans les formes classiques de ciguatera (BAGNIS *et al.*, 1979). Dernier point, mais d'importance, la létalité dans les épisodes de ciguatera est de l'ordre de 0,1%, à comparer avec les 30% de Manakara.

Les différences observées en terme de propriétés biologiques et chromatographiques entre la ciguatoxine et les 2 toxines isolées du requin de Manakara sont peut-être l'explication de ces différences constatées dans les tableaux cliniques et la létalité.

En conclusion, l'intoxication collective de Manakara est indiscutablement liée à la consommation d'un requin et l'agent causal a finalement été identifié sous la forme de 2 toxines, apparemment nouvelles, temporairement baptisées carchatoxine-A et -B.

### REMERCIEMENTS

Nous remercions les médecins et les autorités administratives de Manakara pour leur accueil et leur collaboration. Nous exprimons notre reconnaissance au Centre Antipoison de Paris pour son aide immédiate et pour les moyens qu'il a mis en oeuvre. Nous remercions le Ministère de la Santé de la confiance qu'il nous a témoignée.

### REFERENCES

- 1 - **Anthoni U, Christophersen C, Gram C, Nielsen NH, Nielsen P.** Poisonings from flesh of the Greenland shark *Somniosus microcephalus* may be due to trimethylamine. *Toxicon* 1991; 29:1205-1212.
- 2 - **Bagnis R, Kuberski T, Laugier S.** Clinical observations on 3,009 cases of ciguatera (fish poisoning) in the South Pacific. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28 : 1067-1073.
- 3 - **Bagnis RA, Bronstein JA, Jouffe G, Forestier R, Meunier JL, Lejan J, Brulefer D, Parc F, Tetaria C.** Complication neurologique de la ciguatera. *Bull Soc Pathol Exot* 1979; 70: 89-93.
- 4 - **Lebeau A.** La ciguatera dans l'Océan Indien : étude des poissons vénéneux de l'Archipel des Mascareignes et de la crête centrale de l'Océan Indien. *Rev Trav ISPTM* 1979; 42: 325-345.
- 5 - **Legrand AM, Bagnis R.** La ciguatera : un phénomène d'éco-toxicologie des récifs coraliens. *Ann Inst Pasteur / actualités* 1991; 4 : 253-266.
- 6 - **Quod JP, Prunaux O, Guignard A.** Les empoisonnements par poissons tropicaux à la Réunion : synthèse et perspectives. *Rev Med Vet* 1990; 141 : 1005-1009.