



HAL
open science

**Nouveautés dans la ciguatéra : étude des facteurs de
risque de gravité parmi une cohorte hospitalière
polynésienne et conséquences sur la prise en charge en
structure de soins de santé primaires**

Jérémie Bouchut

► **To cite this version:**

Jérémie Bouchut. Nouveautés dans la ciguatéra : étude des facteurs de risque de gravité parmi une cohorte hospitalière polynésienne et conséquences sur la prise en charge en structure de soins de santé primaires. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00979064

HAL Id: dumas-00979064

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00979064>

Submitted on 15 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DISCIPLINE : MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement à Papeete

Le 20 février 2014

par

Jérémie Bouchut

né le 19 octobre 1985

**NOUVEAUTÉS DANS LA CIGUATÉRA :
étude des facteurs de risque de gravité parmi une cohorte hospitalière
polynésienne et conséquences sur la prise en charge en structure de
soins de santé primaires**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Erwan Oehler

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Pierre Dubus.....Président
Monsieur le Professeur Bernard Gay.....Rapporteur
Monsieur le Professeur Michel Dupon.....Examineur
Monsieur le Docteur Gregory Detrun.....Examineur

UNIVERSITÉ BORDEAUX II – VICTOR SÉGALEN
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2014

N°17

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DISCIPLINE : MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement à Papeete

Le 20 février 2014

par

Jérémie Bouchut

né le 19 octobre 1985

**NOUVEAUTÉS DANS LA CIGUATÉRA :
étude des facteurs de risque de gravité parmi une cohorte hospitalière
polynésienne et conséquences sur la prise en charge en structure de
soins de santé primaires**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Erwan Oehler

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Pierre Dubus.....Président
Monsieur le Professeur Bernard Gay.....Rapporteur
Monsieur le Professeur Michel Dupon.....Examineur
Monsieur le Docteur Gregory Detrun.....Examineur

REMERCIEMENTS

Nous remercions sincèrement Monsieur le Professeur Pierre Dubus de nous faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Nous vous remercions également de l'intérêt que vous portez à nos terrains de stage outre-mer.

Nous remercions Monsieur le Professeur Bernard Gay d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse et pour ses remarques constructives.

Nous remercions Monsieur le Professeur Michel Dupon d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

Nous remercions Monsieur le Docteur Grégory Detrun d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir soutenu nos choix de parcours en Polynésie française.

Nous remercions infiniment le Docteur Erwan Oehler, d'avoir dirigé cette thèse si patiemment et pour son exigence professionnelle qui restera pour moi un exemple.

Nous remercions toutes celles et ceux qui nous ont apporté leur aide technique pour la réalisation de cette thèse :

- le Docteur Myriam Fleure, chef du service du Département d'Information Médicale au Centre Hospitalier de Polynésie française ;
- Gardner, l'archiviste du Centre Hospitalier de Polynésie française pour s'être autant impliqué dans la recherche des dossiers.

Ainsi que tout ceux qui resteront pour nous une source d'inspiration de par leur humanité, leur disponibilité et l'amour de leur métier et en particulier le Docteur Philippe Biarez, médecin-chef de l'hôpital rural de Afareaitu, Moorea, et son extraordinaire équipe pour leur engagement concret en prévention et en santé publique.

Enfin, je dédie ce travail à ma famille pour son soutien inébranlable et son amour infailible ainsi qu'à tous mes indéfectibles amis réunionnais, tahitiens et métropolitains qui voudront bien le lire ;-).

Table des matières

INTRODUCTION.....	12
Partie 1 : Généralités.....	13
I - La ciguatera : un phénomène complexe global.....	13
1) Introduction.....	13
2) Les acteurs de la chaîne alimentaire et les facteurs influençant les épidémies de ciguatera	14
2.1 - Le récif et son microcosme.....	14
2.2 - Les coraux.....	15
2.3 - L'échelle trophique des algues.....	20
2.4 - Un dinoflagellé nommé Gambierdiscus.....	22
2.5 - L'échelle trophique des mollusques.....	38
2.6 - L'échelle trophique des poissons.....	40
2.7 - L'échelle humaine.....	46
2.8 - Les phénomènes météorologiques.....	50
II - Épidémiologie.....	57
1) Incidence.....	58
1.1 - Incidence régionale : la Polynésie française face aux autres nations du Pacifique.....	58
1.2 - Incidence en Polynésie française face aux autres DOM COM français	58
1.3 - Au sein même de la Polynésie française.....	60
2) Évolution de l'incidence dans le Pacifique	61
3) Prévalence.....	63
4) Distribution géographique.....	63
4.1 - Zone de distribution de l'endémie.....	64
4.2 - Une distribution hétérogène au sein des zones à haut risque.....	65
4.3 - Extension de la zone de distribution.....	66
III - Impact socio-économique.....	71

1) Impact économique.....	71
1.1 - Introduction.....	71
1.2 - Coûts de santé	71
1.3 - Répercussions à l'échelle régionale.....	73
2) Impact social.....	75
2.1 - Mutation alimentaire.....	75
2.2 - Mutation sociale	76
 IV - Ciguatera maladie.....	 78
1) Action des ciguatoxines.....	78
2) Symptômes.....	78
2.1 - Délai d'apparition et durée des symptômes.....	78
2.2 - Facteurs influençant la durée des symptômes.....	80
2.3 - Symptômes digestifs.....	80
2.4 - Symptômes cardiovasculaires.....	81
2.5 - Symptômes neurologiques.....	81
2.6 - Symptômes généraux.....	83
2.7 - Symptômes chez la femme enceinte ou allaitante.....	84
2.8 - Ciguatera une affection sexuellement transmissible ?.....	84
3) Formes cliniques.....	85
3.1 - Différents tableaux cliniques en fonction des océans.....	85
3.2 - Ciguatera chronique.....	86
3.3 - Résurgence des symptômes.....	86
4) Méthodes de détection des CTX.....	87
5) Traitement.....	88
5.1 - Traitement symptomatique.....	88
5.2 - Règles hygiéno-diététiques.....	89
5.3 - Mannitol.....	90
5.4 - Brévenal.....	92
5.5 - Anticorps monoclonaux.....	92
5.6 - Plantes.....	93
5.7 - Conclusion.....	95
 V - La prévention.....	 96
1) Prévention individuelle.....	96

1.1 - Vaccination.....	96
1.2 - Choix des lieux de pêche.....	96
2) Prévention collective.....	98
2.1 - Instauration de normes et de contrôles des ventes de produits de la pêche.....	98
2.2 - Prévention des HABs.....	100
2.3 - Surveillance et information sanitaire.....	100
3) La protection des récifs coralliens : une démarche individuelle et collective.....	103
3.1 - Gestion de la pêche.....	103
3.2 - Contrôle du développement.....	103
3.3 - Réduire la pollution marine.....	103
3.4 - Volonté politique.....	104
3.5 - Éducation et recherche.....	104

Partie 2 : Étude des facteurs de risque de gravité parmi une cohorte hospitalière polynésienne et conséquences sur la prise en charge en structure de soins primaires.....105

I - Spécificités polynésiennes.....	105
1) Géographie et répartition de la population.....	105
2) Organisation du système de soins.....	105
II - Introduction	107
III - Matériel et méthode.....	107
IV - Résultats.....	110
1) Population.....	110
2) Répartition temporelle.....	112
3) Poissons consommés.....	113
3.1 - Type de produit de la mer.....	113
3.2 - Régime alimentaire des poissons.....	114
3.3 - Origine des poissons.....	114
4) Symptomatologie.....	115
5) Biologie.....	116
6) Objectif principal : facteurs de gravité.....	117

6.1 - En analyse univariée.....	119
6.2 - En analyse multivariée.....	121
7) Objectif secondaire : recours aux soins de santé primaires.....	121
 V - Discussion.....	 125
1) Biais.....	125
2) Population.....	126
3) Poissons mis en cause.....	126
4) Symptômes.....	128
5) Facteurs de gravité.....	130
6) Recours au système de soins primaires.....	131
 VI - Conclusion.....	 133
 CONCLUSION	 134
 BIBLIOGRAPHIE.....	 135
 Annexes.....	 153
Annexe 1 : difficultés taxonomiques.....	153
Annexe 2 : poissons toxiques de Polynésie française.	155
Annexe 3 : surveillance épidémiologique.....	157
Annexe 4 : incidences des intoxications ciguatériques dans les Caraïbes, les Antilles et dans le Pacifique.	161
Annexe 5 : problématiques des statistiques épidémiologiques de la ciguatéra.....	163
Annexe 6 : détail des pays touchés par la ciguatéra.....	165
Annexe 7 : les ciguatoxines et toxines apparentées.....	169
Annexe 8 : méthodes de détection des CTX.....	184
Annexe 9 : géographie et répartition de la population.....	192
Annexe 10 : organisation de la santé en Polynésie française.....	194
 Serment médical.....	 197

Index des tableaux

Tableau 1 : certaines des efflorescence algales causées par des dinoflagellés et leurs effets.....	25
Tableau 2 : cas de ciguatéra et incidences annuelles moyennes / 100 000 habitants dans les pays, territoires et îles du Pacifique sur la période 1998-2008.	58
Tableau 3 : incidences comparées des DOM-COM français par ordre croissant.....	60
Tableau 4 : nombre de cas de ciguatéra et incidences pour 100 000 habitants dans les cinq archipels de Polynésie.....	61
Tableau 5 : nombre de cas par archipel et taux d'incidence pour l'ensemble de la Polynésie française, agrégés pour la période 1992 à 2001 ; nombre de cas annuels et taux d'incidences selon la même répartition géographique pour la période 2002 à 2008 ainsi que pour la période 1992-2001.....	63
Tableau 6 : caractéristiques démographiques et comorbidités de la population étudiée.....	111
Tableau 7 : données cliniques de la population.....	116
Tableau 8 : traitements et données relatives à l'hospitalisation et à l'objectif secondaire.....	120
Tableau 9 : comparatif des symptômes retrouvés dans le Pacifique par différentes études.....	129

Index des figures

Figure 1 : croissance des cultures (μ .d-1) versus salinité (S) pour huit espèces de <i>Gambierdiscus</i> pour des salinités comprises entre 15 et 42 ‰.....	32
Figure 2 : croissance des cultures (μ .d-1) versus température (T) pour six espèces de <i>Gambierdiscus</i> entre 15 et 34°C.....	33
Figure 3 : croissance des cultures(μ .d-1) en fonction de l'irradiance (I) entre 10 et 700 μ mol photons.m-2.s-1 pour huit espèces de <i>Gambierdiscus</i>	34
Figure 4 : relation entre l'âge des cultures de <i>G. polynesiensis</i> , leur densité et la production de CTX (DSF) et MTX (MSF).....	37
Figure 5 : comparaison des profils des ciguatoxines produites par deux clones de l'espèce <i>G. polynesiensis</i>	38
Figure 6 : incidences annuelles de ciguatéra et proximité de l' <i>Indo-Pacific Warm Pool</i>	54
Figure 7 : incidence annuelle dans le Pacifique.....	62
Figure 8 : ratio de viande / produits de la mer consommés dans les ménages en 1989, 2001, 2006 et	

2011.....	76
Figure 9 : organigramme du processus d'inclusion et d'exclusion des patients.....	110
Figure 10 : nombre de patients par tranche d'âge dans la population.....	111
Figure 11 : proportion mensuelle des cas sévères.....	112
Figure 12 : nombre de cas de ciguatéra annuel.....	113
Figure 13 : proportion des familles de produits de la mer incriminés.....	114
Figure 14 : nombre de cas sévères ou non-sévères en fonction des tranches d'âge.....	117
Figure 15 : courbe de comparaison de la durée d'hospitalisation en fonction de la présence ou non de symptômes généraux.....	119
Figure 16 : courbe de comparaison de la durée d'hospitalisation en fonction de la présence de symptômes neurologiques.....	119
Figure 17 : motif principal de recours aux soins primaires.....	122
Figure 18 : traitement administré en soins primaires en fonction du professionnel de santé	123
Figure 19: traitements administrés en fonction du motif de consultation principal.....	124
Figure 20 : délai d'hospitalisation en fonction du mode de recours au CHPf.....	124
Figure 21: courbe de survie type de P-CTX-1 lors d'un test CBA N2A.	187

Index des photos

Photo 1 : récif dans le parc national de Komodo, île de Flores, Indonésie.....	13
Photo 2 : polypes d'une colonie d' <i>Acropora</i> ou bois de cerf.....	16
Photo 3 : <i>Acanthaster planci</i>	18
Photo 4 : <i>Spirobranchus giganteus</i> est un polychète, un vers annelé tubicole qui creuse le corail. .	18
Photo 5 : <i>Jania rubens</i>	22
Photo 6 : <i>Halimeda discoidea</i> , une macro-algue verte à défense physique (calcifiée).....	22
Photo 7 : <i>Turbinaria ornata</i> une algue brune calcifiée.....	22
Photo 8 : marée rouge due à <i>Gymnodinium breve</i>	24
Photo 9 : apparence d'un <i>Gambierdiscus</i> , ici l'espèce <i>excentricus</i>	28
Photo 10 : <i>Ulva lactuca</i> ou « laitue de mer ».....	31
Photo 11 : <i>Gammarus mucronatus</i> , mesograzer de son état.....	43
Photo 12 : banc de barracuda (<i>Sphyraena sp.</i>).....	45
Photo 13 : vue aérienne de l'île de Moorea avec en arrière plan l'île de Tahiti.....	66

Photo 14 : sargasses pélagiques.....	70
Photo 15 : marché aux poissons de Hong Kong avec perroquets gris et poissons-hachettes au premier plan.	74
Photo 16: <i>Ctenochaetus striatus</i> (maïto en tahitien).....	85
Photo 17 : <i>Vitex trifolia</i>	94
Photo 18 : <i>Heliotropium foertheranum</i>	95
Photo 19 : <i>Chaetodon lunula</i> ou poisson-papillon raton-laveur.....	97
Photo 20 : <i>Chaetodon trifasciatus</i> ou poisson-papillon melon.....	97

Index des illustrations

Illustration 1 : Les différents acteurs de l'érosion récifale.....	19
Illustration 2 : <i>Gambierdisus sp</i>	27
Illustration 3 : espèces de cyanobactéries responsables de ciguatera shellfish poisoning.....	40
Illustration 4 : flux des ciguatoxines (rouge) et interactions entre les différents acteurs.....	56
Illustration 5 : faire le lien entre les données environnementales et les cas cliniques est essentiel afin d'améliorer le système d'information de santé.....	57
Illustration 6 : chronologie d'apparition des trois grands types de symptômes observés au cours d'une intoxication ciguatérique.....	80
Illustration 7 : représentation en 2D de la sous unité alpha des VGSC et de ses sites de fixation..	172
Illustration 8 : structure chimique du gambiérol.....	180
Illustration 9 : injection intra-péritonéale chez la souris telle que réalisée lors d'un MBA.....	186
Illustration 10 : HPLC principe de fonctionnement.....	190
Illustration 11 : carte de Polynésie française avec dessertes aériennes.....	193

Tables des abréviations

AAPCC	association américaine des centres anti-poison (<i>the American Association of Poison Control Centers</i>)
AUD	dollar australien
CAD	dollar canadien
CAREC	centre d'épidémiologie des Caraïbes (<i>CARibbean Epidemiologic Center</i>)
CBA	test sur cellule (<i>Cell BioAssay</i>)
COM	Collectivité d'Outre-Mer
CTX	ciguatoxine
DDASS	Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
DOM	Département d'Outre-Mer
DS	Direction de la Santé
ELISA	dosage d'immuno-absorption par liaison d'enzyme (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
FDA	équivalent de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en France (<i>Food and Drug Administration</i>)
FDOH	département de la santé de Floride (<i>Florida Department Of Health</i>)
FPICM	centre anti-poison de Floride (<i>Florida PoisonInformation Center/Miami</i>)
HPLC	chromatographie liquide à haute performance (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
ILM	Institut Louis Malardé
IRD	Institut de Recherche et de Développement
LC-MS	chromatographie liquide-spectrométrie de masse (<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>)
MBA	test sur souris (<i>Mouse BioAssay</i>)
MTX	maïtotoxine
N2A	cellules de neuroblastome 2A
NOAA	administration nationale de l'océan et de l'atmosphère (<i>National Oceanic and Atmospheric Administration</i>)
NZD	dollar néo-zélandais
PICT	îles, pays et territoires insulaires du Pacifique (<i>Pacific Islands, Countries and Territories</i>)
ppm	partie par million
RBA	test sur récepteur (<i>Receptor BioAssay</i>)
SPC	secrétariat des communautés du Pacifique (<i>Secretariat of the Pacific Community</i>)
SPEHIS	centre de surveillance et d'information épidémiologique du Pacifique (<i>South Pacific Epidemiological and Health Information System</i>)
TESS	système de surveillance de l'exposition à des toxiques (<i>Toxic Exposure Surveillance System</i>)
TIAC	Toxi-Infection Alimentaire Communautaire
USD	dollar américain
XPF	franc pacifique

INTRODUCTION

La ciguatéra est une intoxication alimentaire fréquente dans les populations dont la survie dépend des écosystèmes coralliens. Elle est due à l'ingestion de poissons contenant une toxine produite par des microalgues récifales.

C'est lors d'un stage aux urgences de l'île de la Réunion que nous avons eu affaire à notre première intoxication par poissons. L'histoire de la maladie et le poisson consommé par une patiente nous faisait évoquer un scombrotisme, mais notre sénior évoquait, lui, une ciguatéra. Si la clinique peut parfois être similaire, les poissons impliqués ne sont pas les mêmes : il s'agit de diagnostics différentiels fréquents à la Réunion.

Par la suite, nous avons complété notre formation par le DU de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien, dispensé par le Pr Aubry. Notre passion pour la plongée sous-marine et la mer en général nous ont particulièrement fait apprécier ses chapitres sur les envenimations et les intoxications par les animaux marins. C'est également au cours de ce DU qu'un ami tahitien nous a fait part de l'importance de la ciguatéra dans le Pacifique.

Ainsi, le vent nous a porté d'un océan à l'autre et nous avons pu effectivement observer au cours des stages que nous avons réalisés au Centre Hospitalier de Polynésie française (CHPf) et au dispensaire de Moorea, que la ciguatéra était fréquente et qu'elle pouvait être la cause d'hospitalisations selon la gravité de l'intoxication. C'est l'étude des facteurs de gravité utiles à la prise en charge en soins primaires qui nous ont intéressé et qui font l'objet de ce travail.

Après une première partie sur les généralités et les nouveautés concernant la ciguatéra, nous proposerons une étude rétrospective descriptive et analytique des patients hospitalisés au CHPf pour ciguatéra de 2005 à 2012 afin d'essayer d'établir l'existence de potentiels facteurs de risques de gravité et leur implication pour le système de soins primaire.

Partie 1 : Généralités



*Photo 1 : récif dans le parc national de Komodo, île de Flores, Indonésie.
Crédit : J.Bouchut/S.Collet*

I - La ciguatera : un phénomène complexe global

1) Introduction

La ciguatera est un ichtyosarcotoxisme c'est à dire une intoxication par la chair de poisson (du grec : *ichtus* (poisson), *sarcos* (viande) et *toxikon* (poison)).

Il existe d'autres ichtyosarcotoxismes constituant des diagnostics différentiels de la ciguatera comme le scombrotisme (intoxication histaminique lors de la consommation de scombridés : thons, bonites, maquereaux, ...), le clupéotoxisme (intoxication lors de la consommation de sardines), le térodotoxisme (intoxication lors de la consommation de la chair du tétrodon, le célèbre *fugu* japonais), ...

La ciguatera est actuellement l'intoxication par produits de la mer la plus fréquente. Rarement mortelle, elle n'en est pas moins très invalidante. Elle se présente comme un syndrome pléïomorphe neuro-cardio-intestinal qui regroupe une trentaine de symptômes aspécifiques.

La ciguatera est connue depuis l'antiquité et a vite été rapportée à la consommation de

poissons de lagon habituellement sains sans que l'on ne comprenne la raison de leur toxicité.

Depuis la découverte des ciguatoxines (CTX) en 1958 par Banner et Borough puis du dinoflagellé *Gambierdiscus spp* producteur des ciguatoxines en 1977 par Bagnis et Yasumoto, la théorie de la chaîne alimentaire proposée par Randall (qui décrivait le passage linéaire de la ciguatoxine du poisson herbivore au poisson carnivore puis à l'Homme), s'est ramifiée et étoffée à chaque étage.

La recherche, longtemps focalisée sur l'étude des ciguatoxines et de *Gambierdiscus* s'est diversifiée à partir des années 1990. Le nombre de facteurs entrant en compte dans la prolifération des dinoflagellés s'est multiplié, s'échelonnant de la composition chimique du milieu au phénomène météorologique intercontinental « El Niño ».

Ainsi, des progrès considérables ont été faits dans la connaissance de ce phénomène complexe qu'est l'apparition d'une épidémie de ciguatera. Les liens entre chaque acteurs sont ténus, l'édifice fragile, mais, peu à peu, émerge une vision globale du phénomène, chaque équipe apportant sa contribution à cette compréhension.

2) Les acteurs de la chaîne alimentaire et les facteurs influençant les épidémies de ciguatera

Les épidémies de ciguatera sont associées à des événements perturbant l'écosystème récifal et favorisant la croissance des dinoflagellés du genre *Gambierdiscus*. Ces événements peuvent être d'origine humaine ou naturelle, ponctuels ou cycliques (1).

2.1 - Le récif et son microcosme

Les récifs coralliens forment une infinité de niches écologiques fournissant un habitat à des dizaines de milliers d'espèces de plantes et d'animaux.

Comme les autres écosystèmes, le fonctionnement des récifs est basé sur des chaînes trophiques complexes dont les différents acteurs sont (2,3) :

- les producteurs¹, d'origine benthique² (principalement les zooxanthelles³ des coraux, les herbiers, les macroalgues et le microphytobenthos⁴) mais aussi des groupes pélagiques⁵ représentés principalement par le phytoplancton ;
- les herbivores (mollusques, oursins et poissons) sont les consommateurs primaires⁶ de la chaîne alimentaire. Les poissons herbivores sont traditionnellement responsables de l'entrée dans la chaîne alimentaire des ciguatoxines et le rôle des mollusques en tant que maillon alternatif est discuté ;
- les consommateurs secondaires⁷ comprennent des organismes filtreurs comme des vers polychètes, des détritivores comme des crustacés ou des holothuries (concombre de mer), et des carnivores comme certains poissons et échinodermes (étoiles de mer dont *Acanthaster*).

On comprend aisément, que parmi chaque catégorie d'acteurs il existe une multitude d'espèces dont l'étude des interactions avec leur milieu est encore très incomplète.

Tous les phénomènes affectant ces acteurs modifient l'équilibre existant entre eux. Cela permet l'extension des habitats propices à *Gambierdiscus* et favorise donc l'émergence d'épidémies de ciguatéra.

1 Producteurs : êtres vivants capables de produire de la matière vivante à partir de la matière minérale.

2 Benthique : relatif au fond des mers

3 Zooxanthelles : dinoflagellés, algues unicellulaires vivant en symbiose avec le corail ou d'autres organismes marins. Les zooxanthelles se développent en absorbant le dioxyde de carbone libéré par leur symbiote et fournissent en retour divers nutriments à leur hôte.

4 Microphytobenthos : représente la part benthique des microalgues à opposer au phytoplancton qui représente les microalgues pélagiques.

5 Pélagique : relatif à la colonne d'eau entre le fond et la surface de la mer, c'est-à-dire les parties autres que les côtes ou le fond marin.

6 Consommateurs primaires : êtres vivants qui ne consomment que des producteurs.

7 Consommateurs secondaires : êtres vivants qui se nourrissent de consommateurs primaires

2.2 - Les coraux

a - Généralités

Le corail est un polype vivant dans une coupe rigide composée de carbonate de calcium (calcite ou aragonite) qu'il sécrète lui-même. Tout comme les méduses, les anémones, les pennes de mer et les millépores, il appartient à l'embranchement des Cnidaires, dont le mode d'organisation est le plus simple de tous les animaux multicellulaires. Le polype possède un corps cylindrique et une bouche entourée d'un anneau de tentacules. qui s'étendent pour capter les micro-organismes passant à proximité. Il pourrait correspondre, à quelques différences près, à une anémone en miniature.

Les coraux peuvent être solitaires (une seule coupe, un seul polype) ou coloniaux. Dans ce dernier cas, les coupes, contenant chacune un polype, se soudent les unes aux autres pour former une colonie qui comprend des milliers d'individus et peut s'étendre sur quelques mètres. Dans ce condominium sous-marin, les locataires bénéficient de plusieurs avantages écologiques en matière de protection, d'alimentation, de reproduction, de stabilité génétique et de respiration. Certaines espèces vivent en symbiose avec des phytoplanctons, les zooxanthelles, qui réalisent la photosynthèse.



Photo 2: polypes d'une colonie d'Acropora ou bois de cerf.

Crédit : Jérémie Bouchut

b - Destruction

La destruction du corail est responsable de la rupture passagère ou permanente de l'équilibre entre les différentes niches écologiques réalisées par les coraux, les macro-algues, les herbiers et les planctons. La destruction plus ou moins brutale des coraux aboutit à l'occupation de

l'espace au moins à court terme par des producteurs dont les macroalgues qui abritent *Gambierdiscus*.

Les facteurs anthropiques de destruction des coraux seront abordés dans la partie concernant les activités humaines. Parmi les facteurs naturels, nous ne détaillerons que la bioérosion et le phénomène de blanchiment du corail. Les autres facteurs seront évoqués dans la partie traitant des phénomènes météorologiques.

La bioérosion

C'est l'ensemble des actions biologiques, physiques et/ou chimiques menées par des organismes marins (microforeurs, macroforeurs et brouteurs) qui provoquent la dégradation du récif corallien.

Il existe deux grands types de bioérosion :

- la bioérosion interne est due à la perforation par des micro-organismes comme certaines cyanobactéries, certaines algues ou champignons ou des organismes de plus grande taille comme des mollusques, des algues, des éponges, des polychètes. Chaque acteur de la bioérosion interne agit par différents mécanismes sur différentes profondeurs dans le substrat corallien vivant ou mort ;
- la bioérosion externe est due au broutage, principalement par des oursins et des poissons. Les échinodermes (oursins) broutent le feutrage algal à l'aide de leur lanterne d'Aristote⁸. Certaines espèces, du genre *Echinometra*, creusent des cupules profondes dans lesquelles ils se réfugient toute la journée.

Les étoiles de mer du genre *Acanthaster* ont une action dévastatrice sur les colonies coralliennes, chacune pouvant dévorer 5 à 6 m²/ an de polypes coralliens. Les invasions d'*Acanthaster* sont périodiques et provoquent des destructions importantes mais probablement nécessaire des récifs. Ces invasions s'éteignent le plus souvent d'elles-mêmes. Elles font cependant

⁸ Lanterne d'Aristote : appareil masticateur complexe retrouvé chez certains échinodermes échinides, formé de cinq mâchoires constituées chacune d'une pyramide tronquée inter-radiale, d'une dent, d'une rotule et d'un compas, sur lequel s'insèrent les muscles masticateurs.

l'objet de programmes de surveillance et d'éradication dans les zones les plus touchées comme au Japon et sur la Grande Barrière de corail en Australie. Les formes juvéniles d'*Acanthaster* sont elles-mêmes mangées par des gastéropodes comme *Charonia tritonis* (triton-conque ou trompette de Neptune) ou des crevettes comme *Hymenocera picta* (3).

Les gastéropodes brouteurs contribuent également dans une moindre mesure à l'érosion des surfaces récifales grâce à leur *radula*⁹.

Parmi les poissons on trouve les *Scaridae*¹⁰ (poissons perroquets) et les *Acanthuridae*¹¹ (poissons chirurgiens) qui sont les plus actifs dans la bioérosion externe des substrats. Leur appareil digestif est particulièrement bien adapté à l'ingestion des carbonates.



Photo 4: *Spirobranchus giganteus* est un polychète, un vers annelé tubicole qui creuse le corail. Crédit : Jérémie Bouchut



Photo 3 : *Acanthaster planci*. Crédit : Jérémie Bouchut

Il existe une synergie entre les organismes brouteurs et les algues et cyanobactéries perforantes dans le cadre de la bioérosion. Les micro-perforants se développent jusqu'à la

9 *Radula* : appareil correspondant à une langue que l'on retrouve dans la cavité buccale de nombreux mollusques. Elle est composée de crochets en calcite pure plus dure que l'aragonite ou la calcite magnésienne composant les substrats coralliens.

10 Les *Scaridae* possèdent des dents semblables au bec de perroquet qui servent à racler le substrat, des dents pharyngéales qui agissent comme une meule pour écraser le calcaire et les algues mais pas d'estomac

11 Les *Acanthuridae* disposent d'une dentition moins massive mais aussi bien adaptée, ils n'ont pas de dent pharyngéale mais un estomac avec un gésier à parois épaisses.

profondeur dite « de compensation », c'est-à-dire celle où pénètre suffisamment de lumière pour réaliser leur photosynthèse. Sous l'action des brouteurs qui érodent le substrat pour ingérer ce feutrage, les micro-organismes peuvent de nouveau s'enfoncer en dissolvant le substrat jusqu'à leur profondeur de compensation et ainsi de suite. L'érosion de surface, appelée souvent « érosion externe », est donc le résultat de la double activité des micro-perforants et des brouteurs (4).

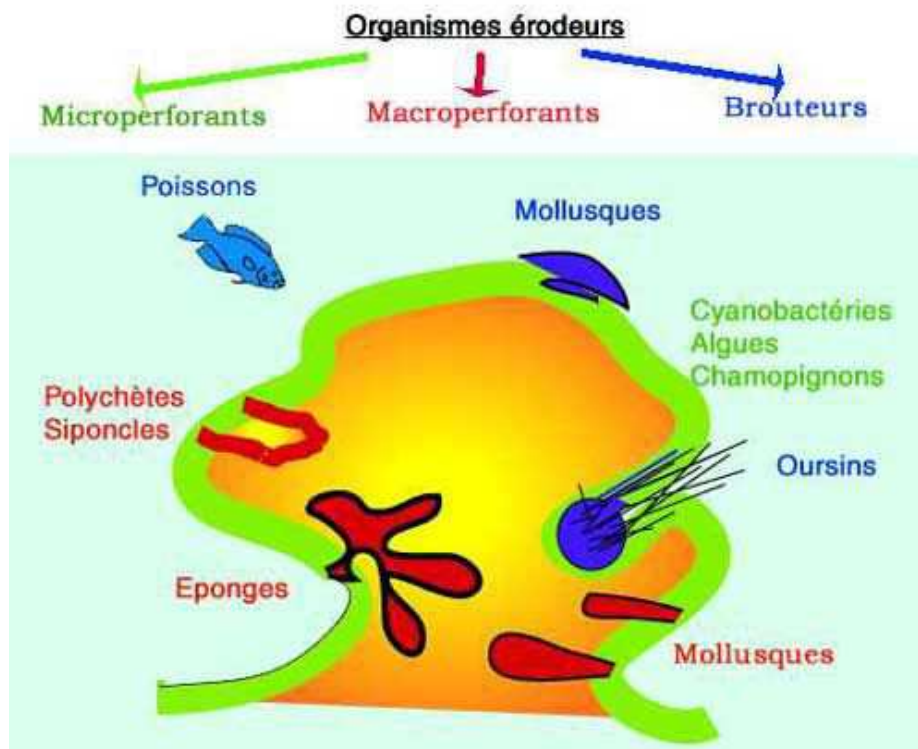


Illustration 1: Les différents acteurs de l'érosion récifale .Tiré de <http://www.com.univ-mrs.fr/IRD/atollpol/ecorecat/shema1.htm>

Le blanchiment

Certains auteurs ont montré que la température de l'eau en favorisant le phénomène de blanchiment des coraux, à l'issue duquel une partie des colonies coralliennes meurent, permet aux macroalgues sur lesquelles se développent *Gambierdiscus* de disposer d'un substrat (5).

Ce phénomène de blanchiment est déclenché par un stress d'origine naturelle (élévation ou baisse importante de la température, forts coefficients de marée, prolifération d'*Acanthasters*, ...) ou anthropique (pollutions, sédimentation terrigène, ...). Les coraux réagissent de manière variable

selon l'intensité de la perturbation et l'espèce considérée : il suffit par exemple que les températures excèdent d'un ou deux degrés les moyennes saisonnières pendant trois à quatre semaines pour provoquer un phénomène de blanchiment. Il est caractérisé par la rupture de la symbiose entre les polypes coralliformes et leurs zooxanthelles. Lorsque la température de l'eau est trop élevée, l'activité photosynthétique de la zooxanthelle est trop importante obligeant le polype à l'expulser. Cette expulsion est la cause du blanchiment car ce sont les zooxanthelles qui donnent la couleur aux coraux grâce au pigment nécessaire à la photosynthèse qu'elles portent (6). Le blanchiment n'est fatal au corail que si les zooxanthelles ne parviennent pas à y retrouver leur place. Durant cette période il est plus sensible aux maladies ; la survie varie selon l'espèce de corail.

Actuellement, 75 % des coraux seraient menacés par le changement climatique ou les stress locaux, en particulier sédimentaires, liés à l'activité humaine (7). Les prévisions, alarmistes, évoquent la perte de 50 % des récifs d'ici à 2030. Cette mort aurait des effets en cascade sur la biodiversité, la structure, et la fonction de cet écosystème récifal dont l'Homme dépend.

Il est intéressant de noter que le malheur des uns fait le bonheur des autres puisque la mort des colonies coralliennes favorise la croissance des macroalgues sur lesquelles se développe *Gambierdiscus*.

2.3 - L'échelle trophique des algues

Les algues ont un mode de vie autotrophe, c'est-à-dire qu'elles sont capables de construire des molécules organiques à partir de composés minéraux carbonés et azotés. Leur énergie provient de la lumière qu'elles captent par la chlorophylle. Elles abritent tout un écosystème microalgal dont *Gambierdiscus* et autres dinoflagellés.

Il existe quatre grands groupes d'algues différenciées par leur couleur (8).

a - Les algues vertes (chlorophytes)

Les chlorophytes sont des algues dont le thalle¹² est de couleur verte en raison du type de

12 Thalle : tissu végétal qui constitue l'appareil végétatif des thallophytes composé de cellules non différenciées, dépourvu d'appareil vasculaire où l'on ne reconnaît ni feuilles, ni tiges, ni racines.

chlorophylles¹³ (a et b) dominant dans leurs chloroplastes¹⁴. L'exposition prolongée aux fortes intensités lumineuses provoque la synthèse de pigments photoprotectants (caroténoïdes), qui peuvent conférer aux thalles des couleurs orangées à jaunâtres. Les familles de chlorophytes de Polynésie française les plus diversifiées sont les *Caulerpa* et les *Halimeda*.

b - Les algues brunes (chromophytes)

Les *Chromophytes* ou fucophycées sont des algues presque exclusivement marines. Leur couleur est due à l'abondance des pigments bruns, la chlorophylle c, qui masque la chlorophylle a.

Elles présentent une grande diversité morphologique depuis les formes filamenteuses relativement simples aux grandes algues brunes (*Turbinaria*, *Sargassum*). En Polynésie française, *Turbinaria* et *Sargassum*, forment des populations pérennes qui marquent le paysage végétal de la partie supérieure du complexe récifal des îles hautes. Elles constituent en outre, l'essentiel des épaves arrachées par la houle qui balaye les récifs et il est fréquent de voir des « radeaux » algaux dériver à la surface de l'océan¹⁵. À l'instar des fucus et des laminaires des eaux tempérées, les *Turbinaria* et les sargasses pourraient être utilisées comme engrais organique.

c - Les algues rouges (rhodophytes)

Les rhodophytes sont de loin les plus nombreuses dans les régions tropicales. Elles représentent un groupe très diversifié sur le plan morphologique. À l'exception de quelques rares espèces unicellulaires, les formes varient depuis les filaments simples et délicats (*Ceramium*) aux lames foliacées épaisses de plusieurs dizaines de centimètres (*Titanophora*) voire, à l'extrême, forment des concrétions pierreuses (*Corallinacea*). Elles montrent une originalité particulière avec leurs pigments surnuméraires rouges (phycoérythrines) et bleus (phycocyanines) qui viennent masquer la chlorophylle. Les proportions relatives entre les différents pigments, conjuguées avec la forme du thalle, donnent à la lumière du jour une vaste gamme de couleur depuis le brun-noirâtre

13 Chlorophylle : principal pigment assimilateur des végétaux photosynthétiques. Il intervient dans la photosynthèse en interceptant l'énergie lumineuse, première étape dans la conversion de cette énergie en énergie chimique. Son spectre d'absorption du rayonnement lumineux qui diffère en fonction du type de chlorophylle dominant (a, b, c₁, c₂, d ou f) est responsable de la couleur perçue du végétal.

14 Chloroplastes : organites présents dans le cytoplasme des cellules eucaryotes photosynthétique (plantes, algues). Ils permettent de réaliser la photosynthèse grâce à la chlorophylle qui transforme l'énergie des photons en énergie chimique contenue dans l'ATP (adénosine triphosphate).

15 C'est d'ailleurs ceux-ci qui ont donné son nom à la mer des Sargasses dans l'Atlantique nord.

jusqu'au rose très clair en passant par les rouge pourpre et les orangés. De plus, pour une même espèce, la couleur varie en fonction de l'exposition aux rayons lumineux : les spécimens qui se développent aux forts éclaircissements (à faible profondeur) montrent des couleurs délavées, où dominent les jaune orangé en raison de la forte concentration en pigments caroténoïdes photoprotectants.

d - Les algues bleues (cyanobactéries)

Les cyanobactéries diffèrent fondamentalement des autres groupes d'algues, puisqu'elles appartiennent au monde des bactéries. Elles représentent les formes de vie les plus anciennes sur terre : il y a 1,5 milliards d'années, elles ont édifié des formations rocheuses fossiles (stromatolithes), soit par précipitation du calcaire soit par piégeage des sédiments qui sont à l'origine de la composition de l'atmosphère. Elles occupent tous les types de milieux, y compris des biotopes inaccessibles aux autres organismes (grandes profondeurs, chaleurs extrêmes,...).

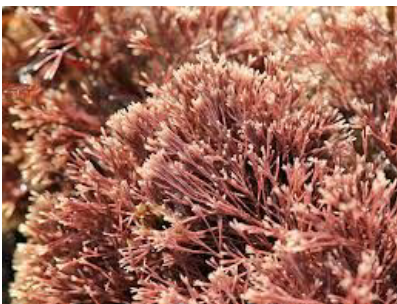


Photo 5: *Jania rubens*. Crédit : David Fenwick, www.aphotomarine.com



Photo 6: *Halimeda discoidea*, une macro-algue verte à défense physique (calcifiée). Crédit : anonyme, <http://www.com.univ-mrs.fr>



Photo 7 : *Turbinaria ornata* une algue brune calcifiée. Crédit : Jérémie Bouchut

Elles se présentent le plus souvent sous la forme de filaments microscopiques qui perforent les substrats carbonatés ou qui s'agglutinent entre eux pour constituer des colonies de taille, de forme et de couleur très variables. Comme les algues rouges, elles possèdent des pigments surnuméraires bleus (phycocyanines) et rouges (phycocérythrine) qui masquent la chlorophylle a.

Les algues sont en compétition avec les coraux pour l'occupation des espaces. Les phénomènes qui affectent les coraux auront tendance à favoriser la croissance des algues et *vice versa*. De plus, les algues subissant la pression des herbivores ont développé des mécanismes de défense chimique (p. ex. production de substance urticantes) ou physique (p. ex. calcification). Le type d'habitat est ainsi responsable de 24 % des différences de populations de poisson observées entre récifs (9). La compréhension de leurs interactions est primordiale pour appréhender la dynamique de l'écosystème et les facteurs pouvant favoriser l'émergence de la ciguatera.

2.4 - Un dinoflagellé nommé *Gambierdiscus*

a - Les dinoflagellés

Les dinoflagellés sont des phytoplanctons ubiquitaires. Ils sont retrouvés dans des écosystèmes très variés : eaux douces, saumâtres ou marines, chaude ou tempérées, ... Les phytoplanctons représentent une part importante de la biomasse photosynthétique dont dépend la survie des zooplanctons¹⁶ et de bien d'autres formes de vie supérieures : beaucoup de larves de crustacés et de mollusques bivalves commercialisés (moules, huîtres, bénitiers, ...) se nourrissent exclusivement de phytoplanctons.

Il existe environ 2 000 espèces de dinoflagellés. La moitié d'entre elles sont photosynthétiques grâce à leurs chloroplastes contenant des molécules de chlorophylle. D'autres se nourrissent de plancton qu'elles capturent avec leur flagelle (p. ex. *Noctiluca*).

Environ 70 dinoflagellés produisent des toxines marines à l'origine d'intoxications environnementales, pisciaires ou humaines comme les intoxications paralysantes par les fruits de mer, les intoxications neurotoxiques par les fruits de mer, les intoxications diarrhéiques par les fruits de mer, l'intoxication à l'azaspiracide par les fruits de mer et la ciguatera.

Ces intoxications surviennent dans des circonstances exceptionnelles au décours d'efflorescences¹⁷ algales (*algal blooms*) qui correspondent à une prolifération importante des dinoflagellés en question. Il y a alors une augmentation de la biomasse algale.

16 Zooplancton : plancton animal carnivore ou herbivore. Il observe un cycle de migration nyctéméral, remontant en surface la nuit pour se nourrir de phytoplanctons puis redescendant dans les profondeurs la journée.

17 Efflorescence algale : brusque prolifération suite à la modification de différents facteurs environnementaux d'une population de microalgues.

HABs : *harmful algal blooms*

La plupart de ces efflorescences n'est pas délétère et peut même favoriser l'aquaculture ou la croissance des populations de poissons sauvages. Néanmoins, certaines ont une telle densité d'organismes qu'elles provoquent la mort indiscriminée et massive de poissons et de mollusques par déprivation d'oxygène. D'autres efflorescences induisent une immunodépression chez les poissons exposés ou colorent simplement la mer (p. ex. « marées rouges ») (10).



*Photo 8: marée rouge due à *Gymnodinium breve*, un dinoflagellé se développant grâce à des phénomènes météorologiques (vents, courants, ...). Il produit une brévéttoxine mortelle pour les animaux marins.*

Crédit : M.Godfrey/NIWA

Les efflorescences algales ayant des conséquences négatives sur l'écologie marine sont qualifiées de « *harmful algal blooms* ». Ce sont des phénomènes naturels qui se produisent brutalement lors de la modification de l'équilibre en nutriments de l'environnement. Des facteurs anthropiques tels que le rejet de déchets industriels, domestiques ou agricoles favorisent dans certains cas l'éclosion de formes dormantes (cystes) sur le fond sédimentaire des océans. Leur fréquence est en hausse depuis les années 70 et pourrait être liée au réchauffement climatique. Cette évolution est étayée par l'examen attentif des couches sédimentaires fossilisées de périodes géologiques plus chaudes qui montre, en effet, que ces phénomènes s'étendaient sur de plus longues durées (11).

Effects	Causative dinoflagellates (examples)	Main toxins	Main aquatic species containing toxins
Harmless water discolorations (under exceptional conditions in sheltered bays, blooms can grow dense enough to cause indiscriminate kills of fish and invertebrates through oxygen depletion)	<i>Akashiwo sanguinea</i> , <i>Gonyaulax polygramma</i> , <i>Noctiluca scintillans</i> , <i>Scyrtocella trichoidea</i>		
Produce potent toxins that if ingested by humans, cause gastrointestinal and neurological illnesses, such as ¹ : Paralytic shellfish poisoning (PSP)	<i>Alexandrium catenella</i> , <i>A. catenella</i> , <i>A. fundyense</i> , <i>A. fraterculus</i> , <i>A. leei</i> , <i>A. minutum</i> , <i>A. tamarense</i> , <i>A. undersonii</i> , <i>A. ostensfeldii</i> , <i>A. tamivanovichii</i> , <i>Gymnodinium catenatum</i> , <i>Pyrodinium bahamense</i> var. <i>compressum</i>	Saxitoxins (STXs)	Clams, mussels, oysters, cockles, gastropods, scallops, whelks, lobsters, copepods, crabs, fish
Diarrhetic shellfish poisoning (DSP)	<i>Dinophysis acuta</i> , <i>D. caudata</i> , <i>D. fortii</i> , <i>D. norvegica</i> , <i>D. mitra</i> , <i>D. rotundata</i> , <i>D. sacculus</i> , <i>D. fortii</i> , <i>D. miles</i> , <i>D. norvegica</i> , <i>Prorocentrum lima</i> , <i>P. arenarium</i> , <i>P. belizianum</i> , <i>P. cassubicum</i> , <i>P. concanum</i> , <i>P. funtiae</i> , <i>P. hoffmannianum</i> , <i>P. maculosum</i> , <i>Protoceratium reticulatum</i> , <i>Coolia</i> sp., <i>Prorocentrum oceanicum</i> , <i>P. pellucidum</i> , <i>Phalacrocoma rotundatum</i>	Okadaic acid, dinophysin toxins (DTXs), yessotoxins (YTXs) and pectenotoxins (PTXs)	Mussels, scallops, clams, gastropods
Ciguatera fish poisoning (CFP)	<i>Gambierdiscus toxicus</i> , <i>Prorocentrum</i> spp., <i>P. lima</i> , <i>P. concanum</i> , <i>P. hoffmannianum</i> , <i>P. mexicanum</i> , <i>P. thuytonum</i> , <i>Gymnodinium sanguineum</i> , <i>Gonyaulax polyedra</i> , <i>Ostreopsis</i> spp., <i>O. lenticularis</i> , <i>O. siamensis</i>	Ciguaterins (CTXs), maitotoxins (MTXs), palytoxin, gambierol	Fish, snail, shrimps, crabs
Neurotoxic shellfish poisoning (NSP)	<i>Karenia brevis</i> , <i>K. papilionacea</i> , <i>K. selliformis</i> , <i>K. brevisformis</i> , <i>K. Concordia</i> , <i>Prorocentrum borbonicum</i> ² , <i>Gymnodinium breve</i>	Brevetoxins (PbTx)	Oyster, clams, mussels, cockles, whelks
Azaspicid shellfish poisoning (AZP) Non-toxic to humans but harmful to fish and invertebrates (especially in intensive aquaculture systems) by damaging or clogging their gills	² <i>Protoperidinium cruxifer</i> , <i>Karenia mikimotoi</i> , <i>K. brevisalkata</i> , <i>Karlodinium micrum</i>	Azaspicids (AZAs)	Mussels, oyster

¹Amnesic shellfish poisoning (ASP) is not included because the causative toxin is produced by a diatom and not by a dinoflagellate.

²The ultimate origin of azaspicids is the dinoflagellate *Protoperidinium cruxifer* (James et al., 2003).

Tableau 1: certaines des efflorescence algales causées par des dinoflagellés et leurs effets.

Tiré de (14)

Potentiel thérapeutique

Parmi les toxines produites par les dinoflagellés certaines ont un potentiel thérapeutique et commercial intéressant. Leurs propriétés sont variées : antibiotiques, antifongiques, antimitotiques, cytotoxiques, neurotoxiques, immunosuppressives, ...

Les dérivés de la tétródotoxine, par exemple, sont des anesthésiques topiques puissants et inoffensifs dont le développement par la firme *Wexx pharmaceuticals inc.* est en phase 3 de tests cliniques pour l'indication « douleurs cancéreuses ou neuropathiques ». Un autre produit dérivé, la

TétrodineTM, permettrait de traiter l'addiction à l'héroïne (12,13).

L'acide okadaïque, les amphilitidinones, les pectenotoxines, les yessotoxines, les zooxanthelatoxines, ont des propriétés antioncogènes et des débouchés éventuels dans le traitement des leucémies, des lymphomes, des carcinomes épidermoïdes, de certains cancer du sein, ... (14). La liste est longue.

L'acide gambiérique, produit par *Gambierdiscus toxicus*, est 2 000 fois plus efficace que l'amphotéricine B contre les fungi mais épargne les levures (15).

La recherche exploitant les toxines marines est très active depuis seulement une dizaine d'années et se heurte aux difficultés d'approvisionnement en toxine purifiées et standardisées (14). La culture des dinoflagellés est en effet difficile, leur temps de croissance étant plus long que celui des autres microalgues et la quantité de toxine extraite faible. Seules quelques firmes arrivent à purifier quelques microgrammes de toxine par litre de culture. La synthèse chimique est possible mais nécessite une centaine d'étapes coûteuses. Pour l'instant, l'utilisation industrielle des biotoxines marine dépend du développement de photobioréacteurs adaptés.

b - *Gambierdiscus spp.*

Découvert en 1977 par Bagnis et Yasumoto lors d'une flambée de ciguatéra dans les îles Gambier, *Gambierdiscus toxicus* a été le premier, et pendant longtemps, l'unique agent causal de la ciguatéra identifié.

C'est une microalgue, un dinoflagellé appartenant à la classe des *Dinophyceae*, à l'ordre des *Péridiniales* et à la famille des *Heteraulacaceae*. Son genre *Gambierdiscus* et son espèce *toxicus* étaient alors nouveaux.

Le cycle de *Gambierdiscus* n'a quasiment pas été étudié. Il se reproduit selon un cycle asexué comprenant une forme cystique¹⁸ capable de se diviser une vingtaine de fois. Il existe

18 Cyste ou kyste : stade de survie correspondant à celui où un organisme, éventuellement unicellulaire, en l'absence de nourriture ou dans des conditions mettant sa vie en péril (sécheresse, grand froid, pH trop extrêmes...), s'entoure provisoirement d'une matrice ou d'une enveloppe épaisse et résistante (à la sécheresse, au froid, au gel et à la déshydratation...) pour attendre de meilleures conditions environnementales et reprendre son cycle de vie.

également une description de reproduction sexuée (16).

Description morphologique

Les dinoflagellés sont constitués d'une grosse cellule, entourée le plus souvent par une structure membranaire complexe comprenant une thèque¹⁹ cellulosique formée de deux valves séparées transversalement par un sillon (*cingulum*) dans lequel est inséré un flagelle dont les battements induisent un mouvement rotatif. Les dinoflagellés possèdent deux flagelles, de composition et de fonctionnalité différentes, qui assurent leurs mouvements.

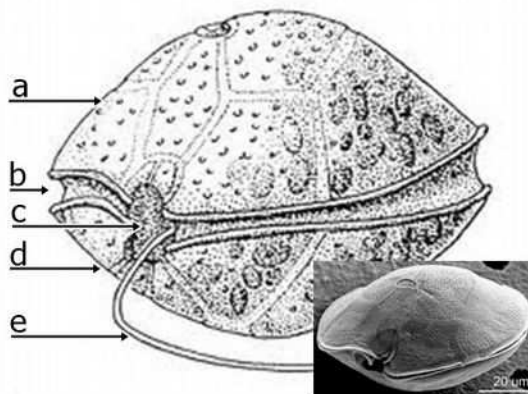


Illustration 2: Gambierdisus sp. a : épithèque ; b : cingulum ; c : sulcus ; d : hypothèque ; e : flagelle (le flagelle se trouvant dans le cingulum n'est pas représenté). Tiré et modifié à partir de : <http://coastalscience.noaa.gov>

Dans la description initiale faite par Yasumoto, *Gambierdiscus toxicus* se caractérise par rapport aux autres dinoflagellés par la forme comprimée de son corps dans le sens antéropostérieur, son *cingulum* circulaire étroit et profond et son *sulcus* court et très échancré. Il est de forme circulaire en vue apicale, lenticulaire en vue latérale, aplatie dans le sens antéro-postérieur. Les dimensions de *Gambierdiscus toxicus* type sont de 80 à 90 µm de diamètre transversal moyen et de 40 à 45 µm de diamètre vertical moyen. Comme les autres dinoflagellés, il a une paire de flagelles : un longitudinal qui sert de gouvernail et un transversal qui ondule dans le *cingulum*. Sa thèque, formée de deux parties, l'épithèque et l'hypothèque, est constituée de 33 plaques séparées par des sutures sinueuses. La caractéristique de la thèque de *Gambierdiscus toxicus* est la présence d'un

¹⁹ Thèque : les thèques sont des enveloppes de composition variable, présentes chez de nombreux organismes.

pore apical en forme de hameçon situé sur l'épithèque (17).

Gambierdiscus est composé d'un cytoplasme comprenant plusieurs vacuoles et trichocystes²⁰. Son appareil photosynthétique est divisé en deux parties contenant les thylakoïdes, organites où se déroulent la photosynthèse. Sa chlorophylle est de type c1 et c2 avec un pigment caroténoïde majoritaire nommé périদিনine. Certaines vacuoles contiennent vraisemblablement le matériel nucléaire (18).

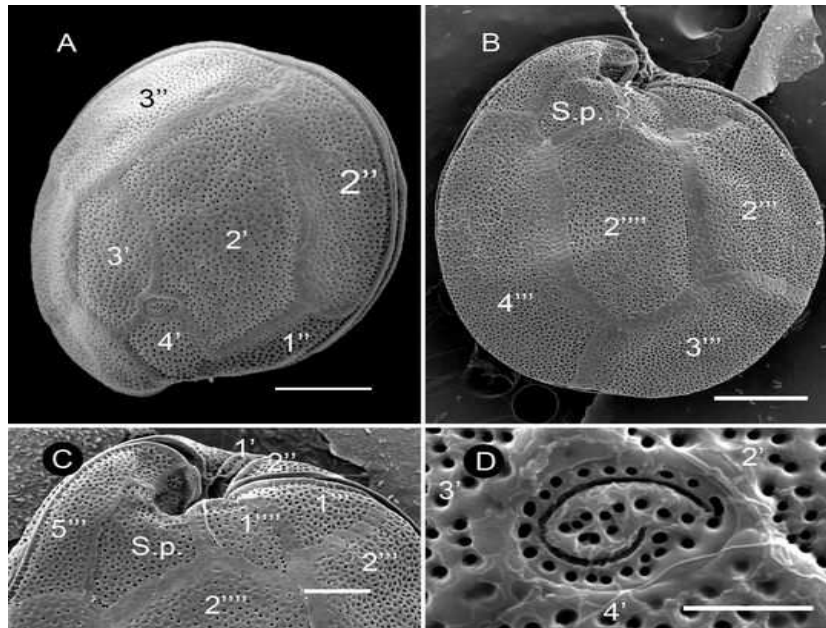


Photo 9 : apparence d'un Gambierdiscus, ici l'espèce excentricus, dernière découverte en 2011. Les numéros sont ceux des différentes plaques de la thèque. (A) = vue apicale et (B) = vue antapicale, échelle 20 μ m ; (C) = sulcus, échelle 10 μ m et (D) = plaque P0 sur l'épithèque avec le pore en forme de virgule, échelle 5 μ m. Image tirée de (25)

Différentes espèces

De la description de l'espèce type *Gambierdiscus toxicus* par Adachi et Fukuyo en 1979, il a fallu attendre 1995 pour découvrir *Gambierdiscus belizeanus* par Faust puis *Gambierdiscus yasumotoi* par Holmes en 1998 (19–21).

20 Trychocyste : organite fréquemment retrouvé chez les algues, situé sous la membrane cellulaire, possédant la possibilité d'expulser son contenu vers le milieu extérieur lors d'un stimulus

Depuis 1999, le séquençage des longues sous-unités de l'ADN ribosomal des dinoflagellés du genre *Gambierdiscus* dans leur portion D8-D10²¹ a permis de multiplier l'identification de nouvelles espèces ainsi que de les organiser selon leur distance phylogénétique(22) :

- Chinain *et al.* ont ainsi décrit trois nouvelles espèces en 1999 : *Gambierdiscus polynesiensis sp. nov.*²², *Gambierdiscus australes sp. nov.*, et *Gambierdiscus pacificus sp. nov.* toutes sécrétrices de ciguatoxines et de maïtotoxines (MTX) (23) ;
- Litaker *et al.* en décrivent quatre nouvelles en 2009 : *Gambierdiscus caribaeus sp. nov.*, *Gambierdiscus carolinianus sp. nov.*, *Gambierdiscus carpenteri sp. nov.* et *Gambierdiscus ruetzleri sp. Nov.* (24) ;
- Fraga *et al.* ont décrit la dernière espèce en 2011 : *Gambierdiscus excentricus sp. nov.* Elle a été découverte aux Canaries dans des eaux dont la température était comprise entre 18 et 24°C. Elle est également productrice de ciguatoxines et de maïtotoxine (25).

Ainsi, l'identification de *Gambierdiscus toxicus* comme agent causal de la ciguatera à partir des seuls critères d'identifications iconographiques de la description initiale d'Adachi et Fukuyo dans les publications antérieures à 1995 est sujette à caution (26).

21 Sur l'ADN ribosomal il existe différents segments caractéristiques qui rassemblent des clusters (groupes) de gènes spécifiques. Chez les dinoflagellés, les segments se succèdent dans cet ordre: la petite sous-unité(18S) ; le segment ITS1 (*internal transcribed spacer region*) ; le segment 5,8S ; le segment ITS2 ; la grande sous-unité (28S) comportant deux régions d'intérêts (les parties D1-D2 et D8-D10 de la grande sous-unité). Chaque région a une variabilité différente. On utilise les régions D1-D2 et D8-D10 car elles ont une variabilité intermédiaire qui permet d'identifier de nouvelles espèces. La découverte d'un nouveau cluster d'un segment ne donne pas forcément lieu à la découverte d'une nouvelle espèce. Il existe de nombreuses copies d'ADN ribosomal dans le dinoflagellé dont la séquence d'un cluster donné peut varier fortement. Ces différences peuvent être expliquées par la divergence temporelle ou l'existence de gènes non fonctionnels, ce nouveau cluster doit donc être confronté à l'existence de caractéristiques morphologiques avant de pouvoir conclure. Temporairement, on donne à ces versions le nom de « ribotype ». Chaque ribotype est numéroté.

22 *sp. nov.* : du latin *species nova* (nouvelle espèce). Elle est utilisée à la suite de la désignation taxonomique binomiale (genre et espèce) proposée comme une nouvelle espèce.

Actuellement, il existe 11 +/- 2²³ espèces dans le genre *Gambierdiscus*. Elles sont caractérisées par des détails morphologiques découverts lors des observations au microscope électronique à balayage comme leurs dimensions qui varient de quelques micromètres dans un diamètre ou dans l'autre, les caractéristiques et agencement des plaques constituant leur thèque, la forme de leur pore apical, et le nombre de petits pores entourant le pore apical (23–25).

Les difficultés taxonomiques rencontrées sont décrites dans l'annexe 1 (26).

c - Facteurs de croissance

Substrat

Depuis sa découverte, *Gambierdiscus* est connu pour vivre sur ou à proximité de macroalgues. Il a cependant été noté qu'il pouvait coloniser des substrats organiques comme les herbiers, vivre à proximité de cyanobactéries, coloniser des substrats non organiques comme les zones détritiques agrégées, les rochers, ou les fonds marins sablonneux (27). Jusqu'à présent, seule sa répartition sur les macroalgues a fait l'objet de nombreuses études.

Gambierdiscus s'attache généralement aux algues par la production d'un mucus. Il peut également se déplacer dans certaines conditions (peu de courant ou présence de lumière) ou lorsqu'il est « dérangé ».

La revue de la littérature réalisée par Pearson *et al.* en 2012 concernant les conditions de vie des deux dinoflagellés *Ostreopsis* et *Gambierdiscus*, est exhaustive et permet de se rendre compte que l'espèce de macroalgue hôte sur laquelle se développe *Gambierdiscus* varie fortement en fonction des régions. La plupart des études ont été réalisées avant que les différentes espèces de *Gambierdiscus* ne soient individualisées et il faut peut-être voir dans cette hétérogénéité les habitudes de vie d'espèces différentes. *Gambierdiscus* a ainsi été retrouvé à l'abri de *Halimeda opuntia*, *Acanthophora spicifera*, *Turbinaria ornata*, *Ulva lactuca*, *Thalassia testudinum*, *Dictyota dicotoma*, ... (26).

Un même type d'algue peut tantôt favoriser tantôt inhiber sa croissance, l'empêcher d'adhérer ou le tuer. Il est nécessaire de mieux comprendre la physiologie de ces algues pour

23 Les derniers ribotypes découverts sont en cours de caractérisation morphologique. : un ribotype japonais décrit par Kuno en 2010 et un autre ribotype méditerranéen (non représenté sur la figure 1) étudié par Aligizaki en 2010.

éventuellement trouver un lien constant avec le développement des différentes espèces de *Gambierdiscus* (16).

Gambierdiscus est donc un épiphyte²⁴ avec des préférences pour certaines algues : on retrouve par exemple une densité de dinoflagellés (*Gambierdiscus* et *Ostreopsis*) plus importante sur le genre *Padina* que sur le genre *Halimeda* (28). Cette préférence n'est pas expliquée bien que plusieurs hypothèses existent : classe d'algue (chlorophytes, rhodophytes), structure et surface de l'algue, facteurs de stimulation ou chélateurs produits par l'algue hôte. *Gambierdiscus* a également été trouvé dans le plancton ce qui laisse penser que bien qu'ayant une affinité pour certaines algues il n'est pas un épiphyte obligatoire. On ne sait pas si ces différents comportements sont spécifiques ou non.



Photo 10: *Ulva lactuca* ou « laitue de mer ». Crédits : Manuel Gonzalès.

http://manuel.gonzales.free.fr/pages/ulva_lactuca.html

Salinité

Une faible salinité influence négativement le développement de *G. toxicus*. Il n'est donc pas présent aux embouchures des rivières ou dans les zones exposées à des ruissellements importants. Une salinité supérieure à 40 ‰ est néfaste au développement des différentes espèces (29). La salinité offrant la meilleure croissance est comprise entre 28 et 35 ‰ (26,30,31).

Il existe peut-être un gradient de répartition des espèces selon un gradient côte-large lié en partie à la salinité. En effet, là encore, les différentes espèces n'ont pas les mêmes exigences : la

²⁴ Épiphytes : plantes qui poussent en se servant d'autres plantes comme support.

croissance de *G. caribaeus* est optimale pour une salinité à 30 ‰ et inhibée sous 17 ‰. *G. carpenteri* ne croît pas autant que les autres espèces dans un milieu où la salinité est supérieure à 27 ‰ alors que *G. belizeanus* ne croît qu'à partir de 30 ‰. *G. caribaeus* et *G. belizeanus* ne peuvent se multiplier pour une salinité de 17 ‰ alors que *G. carpenteri* et *G. toxicus* croissent (31).

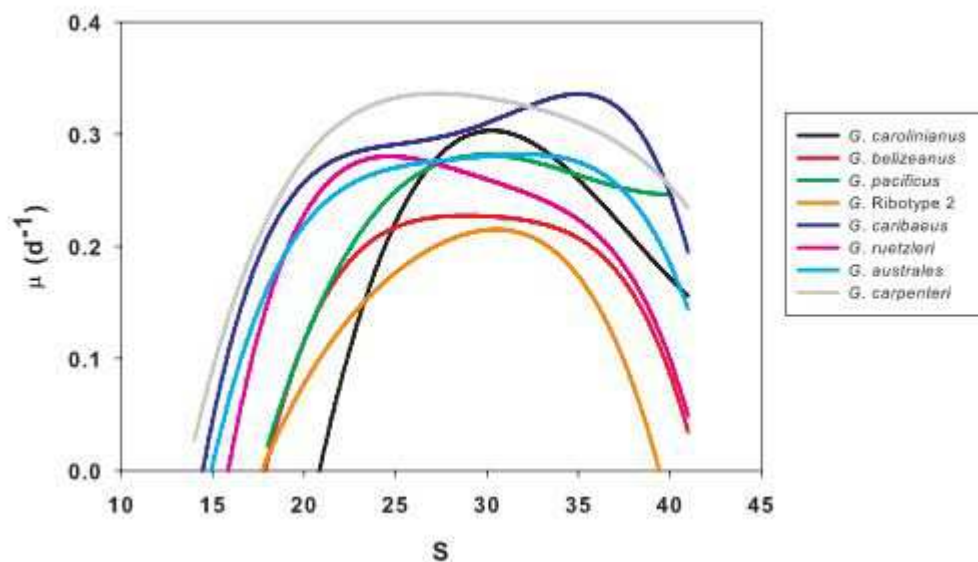


Figure 1: croissance des cultures ($\mu.d^{-1}$) versus salinité (S) pour huit espèces de *Gambierdiscus* pour des salinités comprises entre 15 et 42 ‰. Tiré de (31).

Il est probable qu'avec l'altération de l'état naturel du littoral et l'augmentation des alluvions consécutive aux activités humaines, les espèces capables de se développer dans des environnements peu salés et capables d'utiliser les nutriments charriés aient un avantage certain (16,26).

Température

Les différentes espèces de *Gambierdiscus* nécessitent une température optimale pour croître.

Les études menées avant la révision de la taxonomie, avaient déterminé une température optimale comprise entre 25 et 29°C. Au delà de 30°C la croissance des cultures de *Gambierdiscus spp* chutait (29).

Ces études avaient permis d'avoir une vision d'ensemble des interactions du genre avec ce

facteur environnemental. Pourtant, ce n'est qu'en 2012 que l'on a pu montrer que chaque espèce avait des températures optimales de développement et que ces caractéristiques étaient probablement responsable de leur répartition géographique (31).

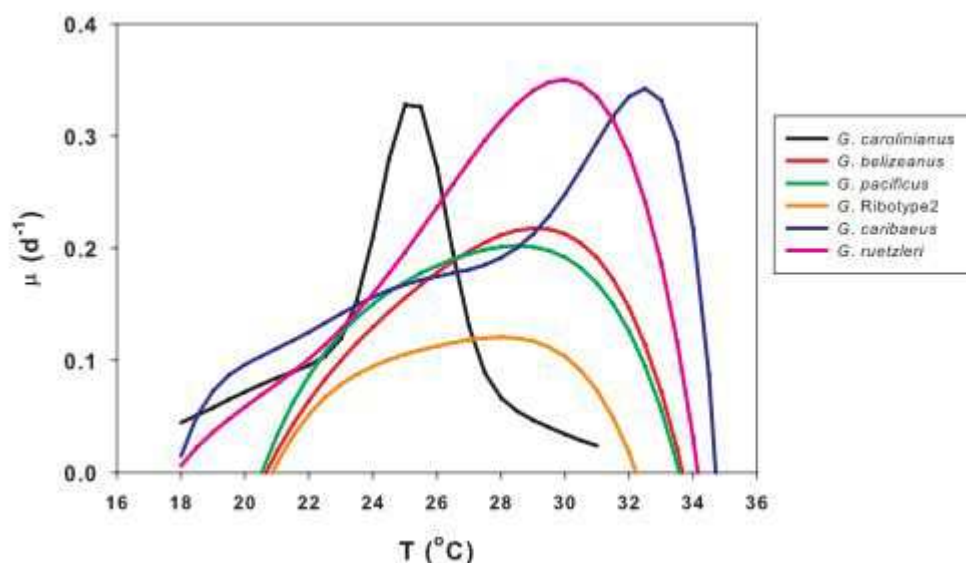


Figure 2: croissance des cultures ($\mu.d^{-1}$) versus température (T) pour six espèces de *Gambierdiscus* entre 15 et 34°C. Tiré de : (31)

Profondeur et luminosité

Gambierdiscus est un épiphyte souvent retrouvé en abondance sur des algues benthiques se développant dans des eaux peu profondes (inférieures à cinq mètres). Étant exposé à cette faible profondeur à une irradiation en PAR²⁵ et en UV importante, *Gambierdiscus* a développé des moyens de défense pour s'en prémunir : la production d'un mucus pour s'arrimer aux algues lui permet aussi de s'abriter du soleil, sa capacité de déplacement lui permet de changer d'emplacement et trouver des zones ombragées, ou encore l'agrégation de plusieurs cellules leur permet de s'ombrager mutuellement. Les algues avec les structures tridimensionnelles les plus élaborées forment les meilleurs abris (31,32). Certaines souches de *Gambierdiscus* prolifèrent également lorsque la luminosité est inférieure à 10 % de l'irradiance maximale en surface (29).

25 PAR : *photosynthetically active radiation*, correspond au spectre lumineux permettant aux organismes de réaliser la photosynthèse. Il est généralement compris entre 400 et 700 nm et se situe donc dans le « visible ». La PAR est exprimée en $\mu\text{mol photons m}^{-2}\text{s}^{-1}$ ce qui correspond à une densité de photon photosynthétiques par unité de temps. Certains organismes sont néanmoins capables d'utiliser des photons issus de l'infra-rouge moins énergétiques. Les UV, en partie filtrés par l'ozone dans la stratosphère, peuvent infliger des dommages importants aux cellules.

Gambierdiscus a aussi été retrouvé en relative abondance entre 11 et 18 mètres de profondeur. D'autres travaux l'ont retrouvé jusqu'à 30 à 40 mètres (24,33).

Il a été noté des taux de croissance différents de *Gambierdiscus* en fonction de l'intensité lumineuse à laquelle ils étaient exposés. Les clones GT600 et 600A ont par exemple une croissance maximale entre 225 et 232 $\mu\text{mol photons.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ alors que les souches MQ-1 et BIG79 (identifiée par la suite comme étant *G. carolinianus*) étaient respectivement inhibées dès lors que l'exposition était supérieure à 81 et 150 $\mu\text{mol photons.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ (26,31). En 2012, Kibler *et al.* ont effectivement montré que chaque espèce avait une physiologie à la lumière particulière (31).

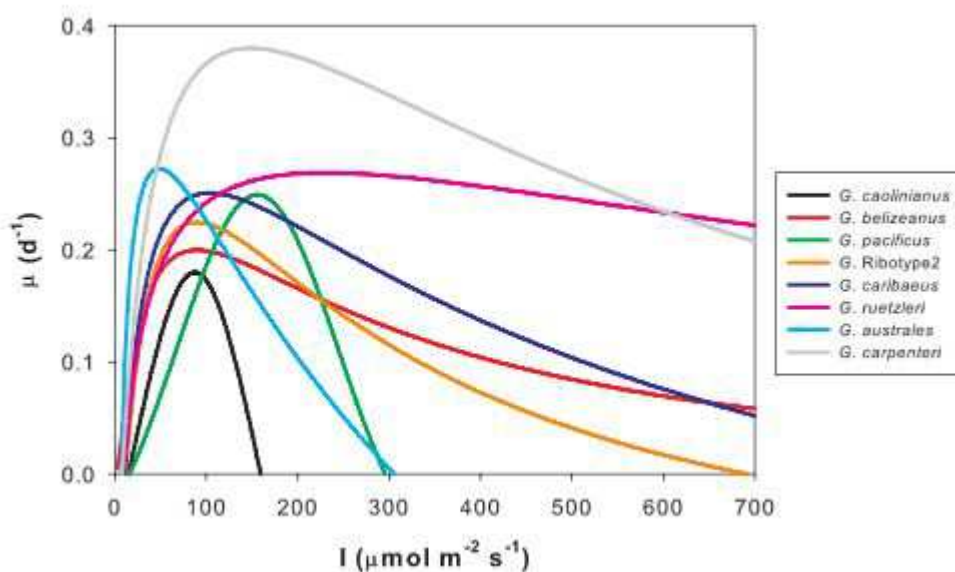


Figure 3: croissance des cultures ($\mu.d^{-1}$) en fonction de l'irradiance (I) entre 10 et 700 $\mu\text{mol photons.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ pour huit espèces de *Gambierdiscus*.

Tiré de : (31)

Certains auteurs ont pensé que la production de toxines était liée à la photosynthèse or les souches étudiées étaient toujours capables de produire des toxines même soumises à des conditions d'irradiation inhibant leur croissance (29).

Nutriments

Des études ont montré un lien entre la croissance de *Gambierdiscus* et une concentration particulière de nutriments disponibles quand d'autres ne trouvent aucun lien. Cette discordance semble s'expliquer par la distance de l'algue à laquelle les échantillons ont été prélevés. En effet,

les études ayant montré un lien entre une certaine concentration de nutriments et l'abondance de *G. toxicus* avaient prélevé leurs échantillons très près de l'algue contrairement aux études n'ayant pas trouvé de lien qui prélevaient leurs échantillons dans la zone de présence de l'algue. Cela suggère que les dinoflagellés épiphytes se développent grâce aux nutriments rejetés par l'algue et il semblerait que plus leur concentration est élevée plus *G. toxicus*²⁶ serait abondant et toxique.

À plusieurs reprises il a été mis en évidence une densité en cellules plus importante lorsque la densité des nutriments dans le milieu était forte sans que cela ne soit pour autant significatif (34). Les lignées présentent, dans un milieu propice, une phase initiale de croissance exponentielle puis une phase stationnaire et enfin une phase de sénescence.

Seules trois études se sont penchées sur l'influence de la composition en nutriment sur la croissance des *Gambierdiscus*. La dernière, réalisée en 2007, a montré que deux lignées de *Gambierdiscus* (CCMP-1651 et CCMP-1655, identifiées en 2009 comme *G. caribeaus* et *G. ribotype 2*) soumises à des environnements enrichis en différentes sources d'azote ne croissaient pas de la même manière. En présence d'urée, les deux lignées ne croissaient pas alors qu'il y avait une multiplication des dinoflagellés des deux lignées en présence de nitrate, de putrescine, d'ammonium ou d'acides aminés libres. *G. caribeaus* croissait cependant plus vite que *G. ribotype 2* seulement en présence de nitrate, d'acides aminés et de putrescine mais ne croissait pas plus vite en présence d'ammonium. La croissance de *G. caribeaus* était comparable, quelle que soit l'origine de l'apport azoté, alors que pour *G. ribotype 2* le substrat enrichi en ammonium présentait des densités de cellules plus importantes que les substrats avec les autres apports azotés. La toxicité de *G. caribeaus* était dix fois plus importante que celle de *G. ribotype 2* sauf durant la phase initiale de croissance exponentielle. De manière générale, la toxicité était maximale lorsque la croissance devenait stationnaire et la toxicité n'était pas influencée par la source azotée (35).

Les différentes espèces de *Gambierdiscus* ont donc probablement un métabolisme azoté différent.

26 Ces études ayant été réalisées avant que la taxonomie de *Gambierdiscus spp* ne soit connue, les souches utilisées n'ont pas toutes été identifiées formellement et le clone étudié a souvent été nommé *Gambierdiscus toxicus* ou *Gambierdiscus spp* selon les standards de l'époque. Tous les clones sont donc à identifier.

Turbulences

Il est accepté que *Gambierdiscus* croît plus dans un environnement calme (33).

Turquet *et al.* avaient montré en 1998 qu'à la Réunion, *Gambierdiscus* était moins retrouvé lors des grands vents. Des études plus récentes contredisent ce fait : *G. excentricus* a été découvert sur la côte exposée de Ténérife aux îles Canaries et Parson *et al.* ont retrouvé à maintes reprises *Gambierdiscus* sur la côte exposée de Hawai'i (25,30,34). Les turbulences poussent *Gambierdiscus* à se fixer aux algues (36).

Il est possible que certaines espèces soient plus adaptées à des environnements turbulents que d'autre (30,37).

Association avec des bactéries

L'équipe de l'ILM a montré, en 1999, que la culture de *Gambierdiscus* dans un milieu totalement contrôlé dépourvu de bactéries était impossible alors qu'il croissait en présence de certaines bactéries présentes autour des algues sur lesquelles on le trouvait (*Jania spp*). Ces bactéries produisaient dans le milieu des substances non identifiées (38). Leur rôle n'est cependant pas élucidé si tant est qu'elles en aient un.

Synécologie (écologie des communautés)

Gambierdiscus est statistiquement associé à d'autres dinoflagellés (en particulier *Ostreopsis*, producteur de palytoxines) sur les substrats communs sur lesquels on les trouve. Lorsqu'ils sont retrouvés ensemble, il y a une alternance saisonnière dans la prépondérance de l'un sur l'autre : *Gambierdiscus* est plus abondant en été alors qu'*Ostreopsis* l'est plus en hiver (34).

D'autres études on montré que *Gambierdiscus* est une espèce ubiquitaire sur le terrain mais dont les concentrations sont bien plus modestes que les autres dinoflagellés (33).

d - Production de toxines

La capacité de *Gambierdiscus* à produire des toxines semble déterminée génétiquement. *Gambierdiscus* produit des ciguatoxines ou gambiertoxines liposolubles, des maïtotoxines

hydrosolubles et une fraction appelée gambierol qui est parfois associée aux ciguatoxines. Les propriétés de ces toxines sont exposées dans la partie ciguatoxines et toxines apparentées.

On a longtemps cru que cette production était stable dans le temps, peu importe les conditions ou le temps de culture. On sait aujourd'hui que la capacité de production varie avec l'âge des cultures (39).

La production de ciguatoxines et de maïtotoxines est maximale et équivalente (50 % chacune) lors de la phase de croissance de la population cellulaire puis ces productions deviennent constantes et toujours équivalentes alors que la population est stable. Enfin, lorsque les cultures entrent en phase de sénescence, on observe un effondrement de la production toxinique et surtout un déséquilibre de production des deux phases : la production de ciguatoxines devient alors supérieure à celle de maïtotoxines (39).

Chaque espèce est également capable de produire différentes ciguatoxines. La comparaison qualitative de cette production entre différentes souches de la même espèce a montré que dans des conditions similaires, les souches d'une même espèce produisent les même ciguatoxines (39).

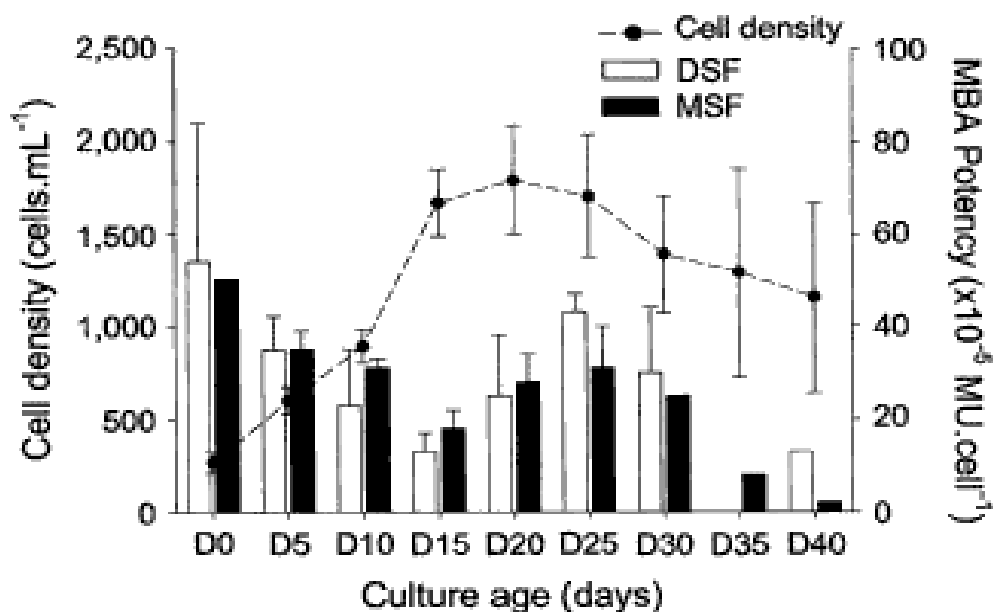


Figure 4: relation entre l'âge des cultures de *G. polynesiensis*, leur densité et la production de CTX (DSF) et MTX (MSF). Tiré de : (39)

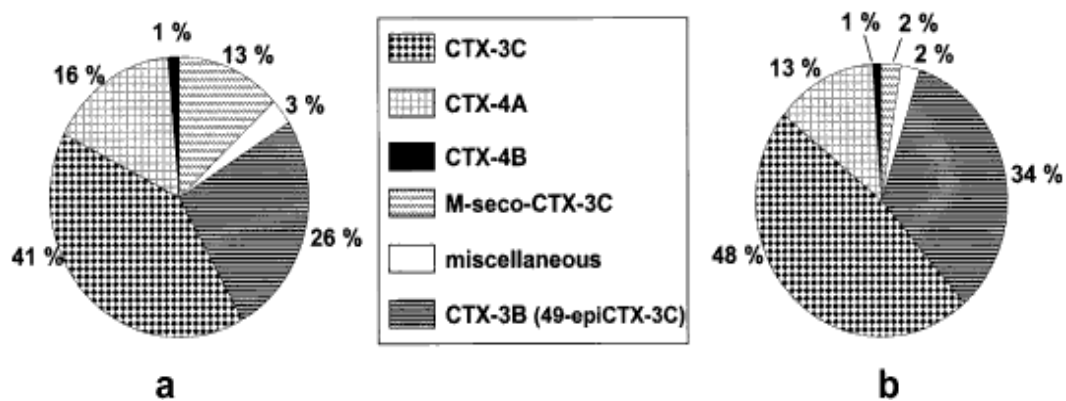


Figure 5: comparaison des profils des ciguatoxines produites par deux clones de l'espèce *G. polynesiensis*, TB -92 (a) et RG -92 (b). L'identification des toxines et leurs proportions ont été mesurées par chromatographie liquide à haute pression et spectrométrie de masse sur les extraits pré-purifiés de la fraction DSF (dichloro-methane soluble fractions) prélevée sur des cultures au stade précoce. Pour plus de détails sur la structure chimique de CTX-3C, -3B, -4A, -4B et M-seco-CTX-3C, voir Yasumoto (2001). Miscellaneous = divers et correspond à des nouveaux isomères des ciguatoxines. Tiré de : (39).

Chaque espèce de *Gambierdiscus* n'a ni la même toxicité ni ne produit les mêmes toxines. Une espèce peut ainsi produire de 100 à 250 fois la quantité d'une autre. Il est intéressant de noter que la variation des paramètres de culture ne fait varier la production de toxine que d'un facteur 2 à 9. L'espèce de *Gambierdiscus* paraît donc plus importante que les facteurs extérieurs. Ces variations confortent l'hypothèse de Richlen *et al.* que les différents tableaux cliniques seraient liés aux différences d'espèces de *Gambierdiscus* (39).

2.5 - L'échelle trophique des mollusques

L'implication de mollusques dans les cas de ciguatera a été peu étudiée. On sait néanmoins que la consommation de certains bivalves (huîtres, bécotiers, pétoncles, ...), mollusques ou de poissons mollusquivores en zone tropicale peuvent être à l'origine de tableaux similaires à la ciguatera.

Trois constats permettent de proposer cette nouvelle voie d'intoxication ciguaterique passant par les coquillages (*ciguatera shellfish poisoning*) et non plus par les seuls poissons (*ciguatera fish poisoning*) : l'implication de ciguatoxines n'explique qu'une partie des symptômes retrouvés lors de la consommation de mollusques, l'absence de dinoflagellés retrouvés sur les sites

d'intoxication (Lifou en Nouvelle Calédonie, Raivavae en Polynésie française entre autres) et la présence de cyanobactéries de la famille des *Hydrocoleum* (40,41).

Des toxines hydrosolubles comme l'homoanatoxine seraient responsables des paralysies observées, mais d'autres toxines seraient également en cause comme la saxitoxine, les palytoxines ou des toxines de type curare qui compléteraient un profil toxinique complexe dont font partie les CTX (42,43).

Les bivalves sont des animaux filtreurs qui se nourrissent de plancton dont des phytoplanctons comme *Gambierdiscus* et *Ostreopsis* et sont donc potentiellement vecteurs de ciguatoxines ou de palytoxines. La présence dans leur environnement de nombreuses cyanobactéries contribuerait à l'accumulation de ces nouvelles homoanatoxines dans les coquillages.

Certains mollusques sont herbivores (crevettes, gastropodes, ...) et consomment les mêmes algues que les poissons herbivores réputés toxiques mais également d'autres algues jusqu'alors peu impliquées dans la chaîne alimentaire. Ils peuvent être à leur tour consommés directement par l'Homme ou par des poissons carnivores ou d'autres mollusques un peu plus gros (crabes par exemple).

Les cyanobactéries étant de grande taille, elles sont visibles à l'œil nu. Dès lors elles peuvent être aisément identifiées et l'amateur de coquillages peut alors s'abstenir de les collecter.



Illustration 3: espèces de cyanobactéries responsables de ciguatera shellfish poisoning. Tiré de : http://www.upf.pf/IMG/pdf/M_ROUE_et_HT_DARIUS_presentation_benitier_mars13.pdf

2.6 - L'échelle trophique des poissons

Plus de 400 espèces tant herbivores que carnivores ont été identifiées comme potentiellement ciguatoxiques (44). L'annexes 2 décrit les poissons fréquemment ciguatoxiques en Polynésie française.

a - Type de poisson

Les poissons carnivores et ceux situés à des niveaux trophiques plus élevés dans la chaîne alimentaire sont considérés plus à risques que ceux situés au bas de l'échelle (comme les herbivores). Cette différence s'explique par l'accumulation des toxines à chaque maillon de la chaîne. Si les herbivores sont considérés comme étant moins à risques, ils jouent néanmoins le rôle important d'introduction des ciguatoxines dans la chaîne alimentaire (40).

Parmi les 47 espèces de poissons impliquées dans les cas de ciguatéra en Polynésie française, 68 % sont carnivores, 21 % sont herbivores et 10 % sont omnivores (45).

b - Espèces

Dans chaque région, il est nécessaire de connaître les espèces de poisson ciguatoxiques pour gérer les pêcheries et établir des recommandations de santé publique. Il n'est cependant pas possible d'établir une liste mondiale exhaustive car il y a des variations interindividuelles importantes des taux de toxines au sein d'une même espèce en fonction des zones géographiques étudiées. Un programme de surveillance international est donc en cours (www.Fishbase.org) et propose une revue des espèces par île avec leur risque alimentaire.

Entre 2007 et 2011, les familles de poisson les plus souvent incriminées en Polynésie française sont les *Scaridae*²⁷ (16 %), les *Serranidae*²⁸ (15 %), les *Lutjanidae*²⁹ (8 %), les *Acanthuridae*³⁰ (7 %) et les *Carangidae*³¹ (6 %) (46). Les poissons les plus toxiques sont le barracuda (*ono*), la loche saumonée (*tonu*), le mérrou marbré (*hāpu'u*), le lutjan rouge (*ha'amea*), le vivaneau (*tāivaiva*), le chirurgien noir (*maito*), les balistes (*'ō'iri*) et le napoléon (*mara*). Notons que la plupart de ces espèces sont des carnivores haut situés dans la chaîne trophique.

c - Taille

Dans une zone réputée ciguatérique, au sein d'une même espèce, il est établi que les spécimens les plus jeunes sont moins toxiques que les plus vieux et les plus gros. En effet, moins le poisson est vieux, moins il a été exposé et a accumulé des toxines (47).

Cette notion a été récemment remise en question par Darius *et al.* qui ne retrouvaient pas, en Polynésie française, de relation significative entre la taille, le poids et le taux de ciguatoxines (48). Une étude équivalente a été réalisée dans les Caraïbes en 2012 sur des barracudas et ne mettait pas en évidence de lien entre la concentration toxinique du poisson et sa taille, les échantillons les

27 *Scaridae* : famille des poissons-perroquets

28 *Serranidae* : large famille regroupant les loches, vieilles et mérours

29 *Lutjanidae* : famille regroupant les poissons dont le nom vernaculaire est vivaneau

30 *Acanthuridae* : famille des poissons chirurgiens

31 *Carangidae* : famille des carangues

plus toxiques étaient même d'une taille que les pêcheurs locaux considèrent comme indemne de ciguatéra (49).

d - Comportement

Palatabilité : les préférences alimentaires des espèces

Face à la pression exercée par les herbivores, certaines algues ont développé des mécanismes de défense variés comme la calcification (mécanisme de défense structurel) ou la production de métabolites néfastes (défense chimique). D'autres comme les herbiers (algues formant un « gazon ») leur opposent une croissance rapide avec un taux de renouvellement important.

La préférence d'une population d'herbivores pour un type d'algue va conditionner leur exposition à *Gambierdiscus*. Dès lors, les algues ayant un mécanisme de défense vont avoir un rôle de réservoir de *Gambierdiscus* et donc de régulation des flux alors que les herbiers auront un rôle prépondérant dans le passage des ciguatoxines dans la chaîne alimentaire (50).

Cette préférence alimentaire a été confirmée par deux études : la première a évalué l'attraction des espèces envers certains faciès algaux (gazon algal, débris coralliens, macroalgues brunes et vertes calcifiées), évaluée par comptage des coups de dents donnés par des poissons herbivores. Elle a montré que ceux-ci évitaient les macroalgues brunes représentées par *Turbinaria* qui sont l'exemple même des algues à forte teneur en carbonate de calcium à mécanisme de défense physique (51). La seconde étude a montré que les saupes (*Kyphosus spp*) et les poissons-lapins (*Siganus spp*) préféraient les sargasses (*Sargassum*) et *Dictyota*, alors que les blennies (*Blennidae spp*) et les girelles (*Girella spp*) préféraient les *Cladophora*, *Enteromorpha* et *Ulva* qui sont des algues filamenteuses ou charnues constituant les gazons (52).

Les algues à renouvellement rapide, même avec des densités moindres de *Gambierdiscus* contribueraient plus aux flux ciguatériques que des algues qui ne sont pas consommées mais ayant des densités plus importantes de *Gambierdiscus* dans leur voisinage immédiat (50).

Ce modèle permet d'inclure également l'action des petits invertébrés herbivores appelés *mesograzers* ou brouteurs intermédiaires dont la taille ne dépasse pas 2,5 cm et qui peuvent inclure des juvéniles d'espèces plus grandes. Ces petits herbivores jouent un rôle important dans l'entretien des herbiers en mangeant les algues épiphytes qui parasitent ces gazons essentiels au développement de certains alevins et à l'alimentation des poissons herbivores adultes. On notera qu'il existe des interactions complexes entre ces différents acteurs, les macroalgues ayant des mécanismes de défense s'avérant être des concentrateurs de *mesograzers* permettant une survie plus importante des herbiers alentours (53).



Photo 11: *Gammarus mucronatus*,
mesograzer de son état. Crédit :
Matt Whalen,
[http://deepseanews.com/2013/04/wra](http://deepseanews.com/2013/04/wranglin-the-mighty-mesograzer/)
nglin-the-mighty-mesograzer/

Les poissons prédateurs ont un rôle important dans la régulation des populations de ces petits invertébrés. Les *mesograzers* pourraient alors constituer un lien entre les macroalgues peu consommées par les herbivores mais réservoir de *Gambierdiscus* et des niveaux trophiques plus élevés (50).

Selon Cruz-Rivera *et al.*, un aspect intéressant de la relation qui existe entre les plantes marines et leurs herbivores est souligné lorsque l'on prend en compte les algues à faible teneur nutritionnelle comme les herbiers. Bien qu'une faible teneur en nutriments puisse être bénéfique pour l'algue elle-même en poussant un herbivore à consommer d'autres ressources, cette caractéristique peut aussi provoquer un mécanisme compensatoire chez certains petits invertébrés herbivores. Ceux-ci augmenteront tout simplement la quantité d'algue consommée afin d'atteindre leurs besoins journaliers. On peut imaginer qu'il en est de même avec certains poissons herbivores.

Ainsi une algue à faible teneur en nutriments mais chargée de *Gambierdiscus* peut devenir un réservoir pour les espèces qui évitent d'en consommer (car nécessitant un investissement temps / nombre de calories apportées défavorable) et à l'inverse favoriser les flux de toxines chez les espèces capables d'augmenter leur consommation.

Un argument similaire peut-être avancé chez les espèces de poissons qui ont un régime alimentaire varié. Si certaines ressources deviennent rares, d'autres seront consommées de manière disproportionnée.

En résumé, l'hypothèse sous-jacente que toutes les algues abritant *Gambierdiscus* représentent des sources équivalentes de ciguatoxines dépend du contexte (espèce de poisson majoritaire et régime, algues disponibles, présence ou non de petits invertébrés herbivores, ...) (50).

Sédentarité

Depuis le développement de méthodes de détection sanguine des ciguatoxines évitant de sacrifier l'animal, de nouvelles approches expérimentales sont possibles.

Jusqu'à récemment, aucune étude n'avait établi la relation entre la toxicité d'une espèce à risque et son écologie spatiale.

Une équipe composée de chercheurs de l'université de Carleton au Canada et du NOAA américain ont étudié les taux de ciguatoxines en fonction de l'écologie spatiale des barracudas, réputés comme étant les principaux poissons ciguatoxiques des Caraïbes. Des prélèvements sanguins ont été réalisés sur vingt barracudas qui étaient ensuite relâchés munis d'un télétransmetteur. Cette étude a montré que les concentrations sanguines de ciguatoxines n'étaient liées ni à la distance médiane, ni à la distance linéaire parcourue, ni avec un indice de sédentarité. En revanche, la distance parcourue était statistiquement associée avec le statut ciguatérique : les barracudas ciguatoxiques avaient des territoires réduits par rapport aux barracudas qui ne l'étaient pas (49).

Les résultats de cette étude sont concordants avec la distribution en *patchwork* des zones ciguatériques : un poisson nomade a moins de chance d'accumuler des ciguatoxines qu'un poisson sédentaire. C'est probablement pour cette raison que des grands prédateurs migrateurs comme les thons ne sont pas impliqués dans la ciguatera. Cette constatation est pourtant mise à mal par la

découverte d'un banc de maquereaux espagnol (espèce migratrice) qui s'est sédentarisé dans le nord-est de l'Australie et est régulièrement incriminé dans des intoxications ciguatériques (54).



Photo 12 : banc de barracuda (Sphyraena sp.). Crédit : Jérémie Bouchut

e - Métabolisme et répartition

La capacité des poissons à biomagnifier³², métaboliser et détoxifier est modifiée par la température de l'eau. Cela est particulièrement vrai pour les tétrodontoxines (55).

Dans la thèse de Dorothée Kopp, l'étude temporelle des poissons herbivores a montré que leur peuplement varie tout au long de l'année sans suivre de modèle saisonnier et que des facteurs écologiques comme la houle, le vent ou la marée influencent le peuplement. L'étude de la variabilité spatiale a montré l'existence d'une structuration du peuplement des poissons herbivores en fonction de la profondeur, avec un peuplement de platier distinct de celui des pentes externes. Les variables environnementales influençant leur répartition sont les peuplements algaux, la couverture corallienne, la profondeur et la protection des récifs (9,51). Toutes ces variables étant influencées

³² Biomagnification : augmentation de la concentration d'une substance donnée issue d'un organisme d'un niveau trophique inférieur et qui s'accumule dans les organismes de niveaux trophiques supérieurs. À ne pas confondre avec bioaccumulation qui est l'augmentation de la concentration d'un composé issu du milieu abiotique (ensemble des facteurs physico-chimique d'un écosystème) à un niveau trophique donné

par la température de l'eau mais aussi par les événements climatiques ponctuels.

Le comportement de certains poissons de récif comme la recherche et la consommation de nutriments ou encore leur répartition et donc leur exposition aux toxines est affectée par la température de l'eau (56).

En théorie, la croissance des poissons ectothermiques³³ devrait augmenter jusqu'à ce qu'ils ne puissent plus maintenir une fonction cardiaque et une respiration efficaces par rapport à l'augmentation de leur métabolisme. La décroissance de leur performance en aérobie sera soit la cause de leur extinction soit la cause de leur migration vers des eaux plus froides (57,58). L'observation vient de confirmer la théorie. En 2011, une étude a montré que l'espèce de poisson *Cheilodactylus spectabilis* vivant en mer de Tasmanie était déjà en train de subir les conséquences du changement climatique : les populations au nord de son aire de répartition diminuaient alors que les populations vivant dans des eaux jusqu'alors plus froides augmentaient. Son aire de distribution tendant à se restreindre à ses limites australes (59).

De plus, le coût métabolique de transport qui reflète l'énergie dépensée par un poisson pour parcourir une certaine distance devrait selon les dernières études augmenter avec l'augmentation de la température de l'eau (60). Cela aura un impact sur le succès de leur adaptation en limitant leur mobilité. En favorisant leur sédentarité, ils seront plus exposés aux ciguatoxines et représenteront un plus grand risque pour l'Homme.

2.7 - L'échelle humaine

a - Lien social

Alors que l'empoisonnement par les ciguatoxines représente un danger pour la santé publique des zones tropicales, il est généralement pris en charge par le savoir faire local et traditionnel des populations de pêcheurs autochtones qui s'informent mutuellement des zones réputées ciguatériques.

En 2008, Morrison *et al.* ont réalisé une étude sur les incidences de la ciguatera à Cuba. Entre 1993 et 2002, il était enregistré 4 086 cas de ciguatera, soit une incidence annuelle moyenne

³³ Organismes ectothermes : organismes dont la température corporelle est la même que celle du milieu extérieur et n'est donc pas produite par l'organisme lui-même.

de 370/100 000 habitants. En analysant plus finement les données provenant de la côte nord-ouest de Cuba, dans la région périurbaine de La Havane, il était remarqué qu'il existait d'importantes variations de l'incidence qui variait de 18/100 000 habitants dans la ville de Santa Cruz del Norte à 1590/100 000 habitants dans la ville de Mariel.

Mariel est réputée pour sa pollution industrielle et pour avoir les récifs coralliens les plus dégradés du pays. Sa population a été frappée de plein fouet par l'effondrement de l'économie cubaine dans les années 1990 alors que le manque d'approvisionnement provoquait le développement de la pêche illégale avec une quasi absence de traçabilité des produits vendus sur le marché noir et une explosion des cas de ciguatéra.

À l'inverse, dans le village de pêche traditionnelle de Santa Cruz del Norte où l'esprit communautaire était très fort et où les syndicats de pêche étaient à la fois actifs et conscients du danger de la ciguatéra, des mesures ont été prises, permettant à l'incidence annuelle de la maladie de rester très faible (61).

Un autre exemple est celui de Raivavae dans l'archipel des Australes en Polynésie française. Une équipe de l'ILM a interrogé les habitants sur leurs habitudes de pêche ou de chasse sous-marine (lieux et espèces capturées), et les a comparé avec la distribution de *Gambierdiscus* dans le lagon et les passes ainsi qu'avec la toxicité avérée des espèces. Les résultats ont montré que l'information traditionnelle n'était pas complète scientifiquement mais fonctionnait malgré tout. L'éducation de la population permet de compléter ce savoir empirique et de diminuer le nombre de cas, de la même manière que les « maisons du diabétique » favorisent l'observance thérapeutique, et ce, pour une durée de deux ans environ. Cependant, l'un des freins à cette éducation est l'attitude fataliste des consommateurs locaux qui considèrent comme acceptable une intoxication de temps à autre (40).

b - Habitudes de pêche

Peu d'études se sont intéressées à l'influence de l'activité humaine et notamment de la surpêche avec leurs conséquences sur le remodelage de la biodiversité et des paysages marins et sur le développement des dinoflagellés.

Un travail de thèse a confirmé que la surpêche des poissons herbivores avait un impact sur leur capacité à réguler la croissance des algues (51).

Les *ume* (espèces de poissons-chirurgiens dont font partie les nasons) sont par exemple des

poissons gras dont les qualités gustatives sont responsables de leur surpêche. Or, certaines espèces de *ume*, en particulier *Naso unicornis* ne se nourrissent que de sargasses et sont responsables en temps normal de la consommation de près de 85 % du volume de ces algues (62).

La surpêche des consommateurs primaires est donc responsable de la prolifération des macroalgues et des dinoflagellés favorisant l'intoxication des poissons restant.

De façon similaire, la surpêche de certains prédateurs comme les mérours favorise indirectement l'altération du récif en permettant la pullulation de poissons-lions qui se nourrissent d'une trentaine de larves et petits poissons, mettant en péril la biodiversité. Dans les Caraïbes, ils sont désormais considérés comme nuisibles et doivent être pêchés pour la consommation afin de faire décroître leur population.

La pêche d'espèces à haute valeur marchande comme les requins et les raies peut expliquer jusqu'à 14 % des variations de population de poissons de niveau trophique inférieurs observées sur différents récifs. Elle favorise la pullulation de prédateurs intermédiaires et diminue les populations d'herbivores ralentissant la régénération des coraux après un blanchiment ou un cyclone (9).

Enfin la surpêche altère directement le recyclage par les poissons des nutriments comme l'azote et le phosphore avec les conséquences que cela peut avoir sur la densité des populations de *Gambierdiscus* et leur toxicité (63).

La pêche représente une activité importante dans la vie des Polynésien. Elle est régie par des lois ancestrales immémoriales comme le *rāhui*³⁴. La fin du *rāhui* est marqué par la réouverture de la pêche. À Rapa, en 2009, cette réouverture a été marquée par une importante épidémie de ciguatéra, Rapa représentant cette année là 60 % des cas de l'archipel des Australes contre 12 % l'année précédente (64).

c - Aménagement du littoral

L'aménagement du littoral est fréquemment présenté comme un facteur d'émergence de la ciguatéra dans des zones jusqu'alors épargnées :

- la construction de jetées, de quais et de ports influerait directement sur les

³⁴ Le *rāhui* appliqué au lagon est une interdiction temporaire traditionnelle de la pêche dans une zone donnée afin de permettre aux stocks de poisson de se reconstituer.

conditions de luminosité en modifiant la concentration des sédiments dans l'eau lors de la phase de construction ;

- la création de chenaux de navigation est directement responsable de la destruction des récifs coralliens ;
- l'aménagement du territoire (création de nouveaux parcs immobiliers, de nouvelles routes, ...) modifie l'absorption des eaux de ruissellements dont une grande partie finit dans le lagon, modifiant la salinité mais aussi la luminosité et les nutriments disponibles.

Tous ces mécanismes, via la pollution engendrée, sont responsables du phénomène de blanchiment des coraux qui mène à leur mort et à leur colonisation par les macroalgues.

Une nouvelle étude a confirmé l'hypothèse que l'activité humaine influait sur la concentration en dinoflagellés et en macroalgues en montrant que (28):

- plus l'activité humaine est importante plus la densité des dinoflagellés (*Gambierdiscus spp*, *Prorocentrum spp* et *Ostreopsis spp*) était élevée ;
- l'espèce de dinoflagellé prépondérante sur les sites à fortes activités humaine est *Ostreopsis spp* alors qu'il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des *Gambierdiscus spp* et *Prorocentrum spp*, bien que ceux-ci soient tout de même plus présents sur le site à forte activité humaine ;
- la comparaison de deux sites de faible activité humaine dont l'un n'était éloigné que de deux kilomètres d'une zone de forte activité a montré qu'aucun des trois dinoflagellés n'était présent en quantité abondante ;
- la couverture en macroalgues était de 53 % sur le site périurbain contre 1 % pour les deux sites épargnés par l'activité humaine.

L'activité humaine influence donc la couverture en macroalgues et la répartition des populations de microalgues.

d - Activités militaires

À l'instar des activités d'aménagement du territoire, les épidémies et l'augmentation de l'incidence de la ciguatéra ont souvent été reliées aux activités militaires.

En Polynésie française, 46 essais nucléaires aériens et 146 essais souterrains ont été réalisés à Moruroa et à Fangataufa (est des Tuamotu) depuis la création du Centre d'Expérimentation du Pacifique (CEP) en 1966 jusqu'à la signature du traité d'interdiction complète des essais nucléaires (TICE) en 1996. Le passage d'un nuage radioactif sur Tahiti en 1974 caractérisé par des taux de radioactivités six fois supérieurs à la norme a marqué les esprits. L'archipel des Gambiers, situé à 400 km sous le vent de Moruroa, a été touchés par des retombées sans que l'on n'en connaisse réellement l'impact écologique.

Outre cet impact de la radioactivité sur les récifs, chaque tir, provoquant de « mini-tsunamis » a également mis à mal ces fragiles écosystèmes.

Enfin, toute la logistique liée à la réalisation de ces essais nucléaires a profondément modifié de nombreuses îles polynésiennes dont Tahiti (création de l'aéroport international de Faa'a) et Hao, base avancée d'observation du CEP qui permettait aux avions de décoller et de survoler le nuage atomique. L'aménagement et le bétonnement des équipements portuaires et aéroportuaires ont été responsables de la dégradation des récifs coralliens et ont permis de dégager un substrat pour le développement de macroalgues à l'abri desquelles croissent les phytoplanctons (65).

Dernièrement, le journal *Le Parisien* a eu accès à la partie déclassifiée du dossier nucléaire de l'État français, lequel fait état des retombées radioactives des 210 essais qui auraient contaminées l'ensemble des îles de Polynésie française. Entre autre, Tahiti aurait été exposée à des doses de plutonium 500 fois supérieures à la normale et ce, plusieurs jours durant. Les conséquences écologiques et sur la santé humaine seraient bien plus importantes que ne l'ont jusqu'à présent admis les différents gouvernements (66).

Les essais nucléaires sont très présents dans la mémoire collective des Polynésiens et ressortent comme l'une des premières causes de l'augmentation de l'incidence de la ciguatera (observation personnelle).

2.8 - Les phénomènes météorologiques

Les facteurs météorologiques interagissent étroitement entre eux et sur chacun des acteurs.

a - Les phénomènes ponctuels régionaux

Les cyclones, les tsunamis et les séismes jouent un rôle ponctuel dans la détérioration des massifs coralliens. Ceux-ci subissent en effet de plein fouet la houle cyclonique. Le glacis et la pente externe³⁵ sont particulièrement touchés. Les massifs coralliens brisés de la zone 0-30 mètres dévalent la pente en détruisant tout sur leur passage. C'est ainsi, qu'après les cyclones de 1983, plus de 80 % des coraux de l'extérieur de l'atoll de Tikehau (Tuamotu, Polynésie française) ont été détruits. On estime qu'il faut 50 ans pour reconstituer le corail après une destruction totale (67). Les phénomènes ponctuels comme les cyclones ou le blanchiment sont responsables de l'augmentation de la surface occupée par les algues au dépend des coraux et ce d'autant plus que les récifs sont soumis à d'autres facteurs de stress comme la pêche de prédateurs (9).

b - Saisons

Une augmentation des concentrations de *Gambierdiscus* et de l'incidence de la ciguatéra lors de la saison chaude fait suggérer un lien saisonnier entre ces deux événements. Ce phénomène décrit en Polynésie se voit également dans les Caraïbes (68–71).

Cette hypothèse n'est cependant pas immuable puisque des études réalisées en d'autres lieux ou à quelques décennies d'écart n'ont pas retrouvé ce lien.

Dans les caraïbes, Tosteson *et al.*, avaient observé que la variation saisonnière constatée dans les années 1980 s'était peu à peu atténuée puis n'était plus retrouvée dans les années 1990 à 2000. Lors de leurs observations, ils avaient remarqué que la température de l'eau était plus élevée tout au long de l'année et qu'il y avait une proportion de barracudas toxiques plus importante. Des incidences stables toute l'année étaient liées à l'augmentation durable des températures de l'eau (72).

c - Indices météorologiques

Depuis que la recherche sur le réchauffement climatique constitue un sujet d'actualité, l'étude du climat a permis de mettre au point plusieurs indices météorologiques expliquant certaines

35 Le glacis correspond à une pente modérée en avant du récif, entre 30 et 50 m de profondeur, recouverte de coraux et de débris. La pente externe, a quant à elle, une forte déclivité, elle est soumise à un fort hydrodynamisme. Sa partie supérieure comporte une alternance de crêtes ou éperons et de sillons couverts de blocs et débris. C'est une zone riche en coraux et algues calcaires.

variations météorologiques cycliques complexes. Ces indices sont localement associés à des variations de l'incidence de la ciguatera. Un même indice ne va pas avoir le même effet sur des régions différentes (la mousson peut être responsable d'inondations dans certaines régions et de sécheresse dans d'autres par exemple) (73).

d - Température de l'eau

La prévalence de la ciguatera augmente nettement lorsque la température de surface de la mer est d'au moins 28 à 29°C (73). Ce phénomène est observé dès 25°C dans les Caraïbes (68). En effet, la température de l'eau influence positivement le développement de *Gambierdiscus spp* avec un délai de 13 à 17 mois ; les pics épidémiologiques de ciguatera sont corrélés avec les pics de densités de *Gambierdiscus* mesurés trois mois plus tôt (74). Il faut donc entre 16 et 20 mois après un épisode d'augmentation de la température de l'eau pour qu'apparaissent des cas de ciguatera.

Ainsi, l'augmentation des températures de surface constatées dans le cadre du réchauffement climatique rend probable l'extension de la zone de distribution de la ciguatera (75,76).

e - Réchauffement climatique et phénomènes globaux

La relation entre la température des eaux de surface et l'incidence de la ciguatera qui a, un temps, semblé linéaire et qui projetait une constante augmentation des incidences dans des proportions incroyables est rediscutée.

Dès 1999, une relation statistique avait été observée entre les températures de surface de l'océan, l'index d'oscillation du sud³⁶, les événements *El Niño Southern Oscillation* et le nombre de cas de ciguatera déclaré par les différents pays du Pacifique (77). Cette étude avait permis de rediscuter de la progression de la ciguatera dans la région du Pacifique et certaines prévisions

36 L'oscillation australe est un phénomène météorologique découvert au début du XX^e siècle. La pression atmosphérique au niveau de la mer oscille régulièrement dans l'Océan Pacifique sud entre un "indice haut" et un "indice bas". Ainsi en novembre, la pression est plus élevée à l'est de Tahiti que plus à l'ouest. Cette différence de pression le long de l'équateur crée une circulation des masses d'air vers l'ouest. A d'autres époques, le phénomène inverse se produit : pression plus élevée à l'ouest de Tahiti, affaiblissement des alizés de surface et déplacement des masses d'air vers l'est. Cette phase d'indice bas est généralement accompagnée d'un El Niño. L'oscillation australe et le El Niño combinés donnent l'ENSO. L'index d'oscillation du sud est une mesure de la variation mensuelle de la différence de pression de surface normalisée entre Tahiti and Darwin.

établies dans ce contexte sont maintenant remises en cause (on envisageait par exemple pour les Kiribati une augmentation de l'incidence annuelle de 350-700/10 000 habitants en 1990 à 1600-4300/10 000 habitants à l'orée des années 2050).

La capacité des océans à se réchauffer sans cesse est loin d'être une évidence. Il existe des phénomènes de régulation comme le « thermostat des océans tropicaux » qui module le blanchiment des coraux sur une échelle régionale (78).

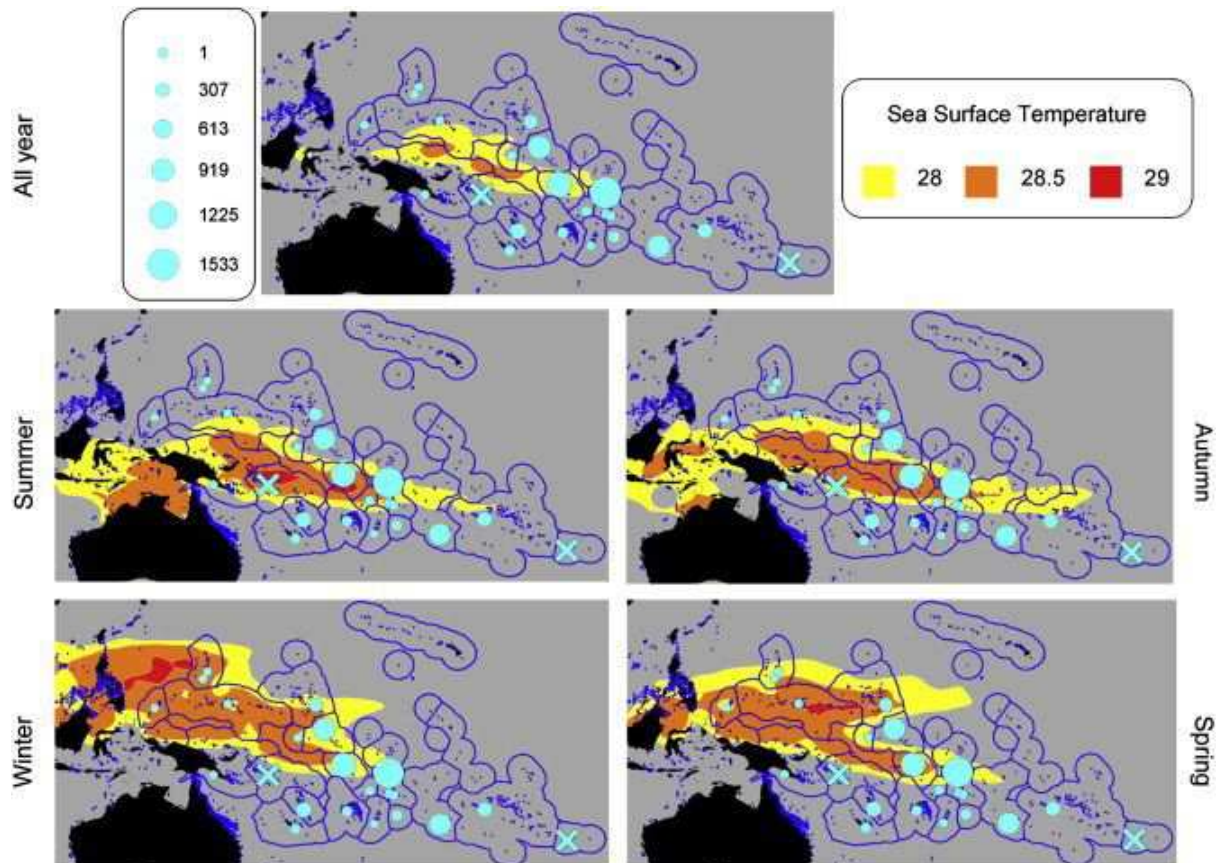


Figure 6: incidences annuelles de ciguatera et proximité de l'Indo-Pacific Warm Pool. Données issues respectivement de la base de donnée du SPEHIS et du HadSST pour la période 1986-1996. Un éventuel effet de décalage des épidémies de ciguatera par rapport aux températures de surface a été pris en compte en incluant deux années supplémentaires d'incidences. Les cadres bleus délimitent les zones économiques exclusives calculées par Vlaams Instituut voor de Zee (Anonymous, 2005). Tiré de : (73)

La découverte au cours de ces dix dernières années de nouveaux indices météorologiques

dans le cadre de l'étude du réchauffement climatique et la mise en évidence de régions où les températures de surface restent constamment au dessus de 28,5°C (*Indo-Pacific warm pool* et *Western Pacific Warm Pool*) ont changé la donne.

Llewellyn *et al.* ont montré en 2010, que s'il est nécessaire que la température de l'eau soit d'au moins 24°C pour que *Gambierdiscus spp* se développe, il existe une température, en l'occurrence 30°C, au delà de laquelle les cas de ciguatera étaient rares. Ces zones épargnées par la ciguatera correspondent précisément aux *Indo-Pacific et Western Pacific Warm Pools*. Dans le même ordre d'idées, la mer Rouge et le golfe Persique qui sont des régions où l'incidence de la ciguatera est peu importante voient leurs eaux atteindre fréquemment des températures de 35°C (73) (figure 6).

Les variations décennales du climat influencent également les épidémies de ciguatera. Ces variations décennales sont définies par des indices météorologiques comme le *Pacific Decadal Oscillation* qui survient tous les 25 à 30 ans mais aussi le *El Niño Southern Oscillation* qui survient tous les 3 à 7 ans (79,80).

Ces phénomènes sont expliqués par un mécanisme d'*endowpelling* ou de *downwelling* des courants marins qui réalise une ceinture de convection de ces courants aussi appelé courants thermohyals (dont fait partie le *Gulf Stream* dans l'Atlantique entre autres).

Ces courants sont initiés au contact des pôles où l'eau froide et dense sombre en profondeur et circule au fond des océans jusqu'aux tropiques où elle se réchauffe et remonte à la surface. L'eau moins dense et plus chaude des tropiques est repoussée vers les pôles. Ces grands courants interagissent avec d'autres courants transversaux et l'eau est en partie mélangée sur son trajet. Le courant thermohyalin permet de transférer ensuite la chaleur à l'atmosphère : c'est ainsi qu'il fait plus chaud en Europe qu'en Amérique à latitudes égales. Ce cycle pourrait prendre des siècles et il est responsable de la répartition de la chaleur depuis l'équateur jusqu'aux pôles. La fonte des glaces pourrait perturber ces courants en diminuant la salinité et donc la densité de l'eau. Cette fonte serait aussi responsable d'une augmentation du niveau des océans de 20 centimètres, ce qui provoquerait des morts massives de coraux.

Si ces courants devaient ralentir en raison de la diminution du gradient de densité de l'eau, la dynamique des océans s'en trouverait perturbée mais on observerait également un changement dans les vents, dans les températures de l'air et des différences de niveau de la mer. Une des

conséquences pourrait être la multiplication des précipitations mais aussi des phénomènes climatiques extrêmes comme les tempêtes. Ces phénomènes auraient finalement des répercussion sur les récifs, une baisse de la productivité des océans et donc des populations de poissons. et pourrait, par exemple, perturber la régulation de certaines algues par les herbivores (80).

D'autres phénomènes globaux sont à l'œuvre et perturbent cet écosystème. On peut citer l'acidification des océans conséquence de l'augmentation du CO₂ atmosphérique, qui participe au malaise des coraux, mais aussi de tous les organismes utilisant le carbonate de calcium comme édifice. En effet, le CO₂, en se liant à l'eau, produit un ion carbonate qui se lie avec le carbonate dissous, chélatant ainsi le calcium utilisable et dissolvant celui déjà utilisé. Les algues et les invertébrés à la base de la chaîne alimentaire perdraient ainsi leur squelette ou leur coquille. Il existe également un phénomène appelé « hypoxie des mers » qui est influencé par la stratification de l'eau, elle même dépendante de la température, des courants et de l'activité humaine responsable d'une grande partie du relargage de sédiments dans les eaux. Un afflux important de nutriments peut alors provoquer des HABs responsables localement de la mort de tous les organismes.

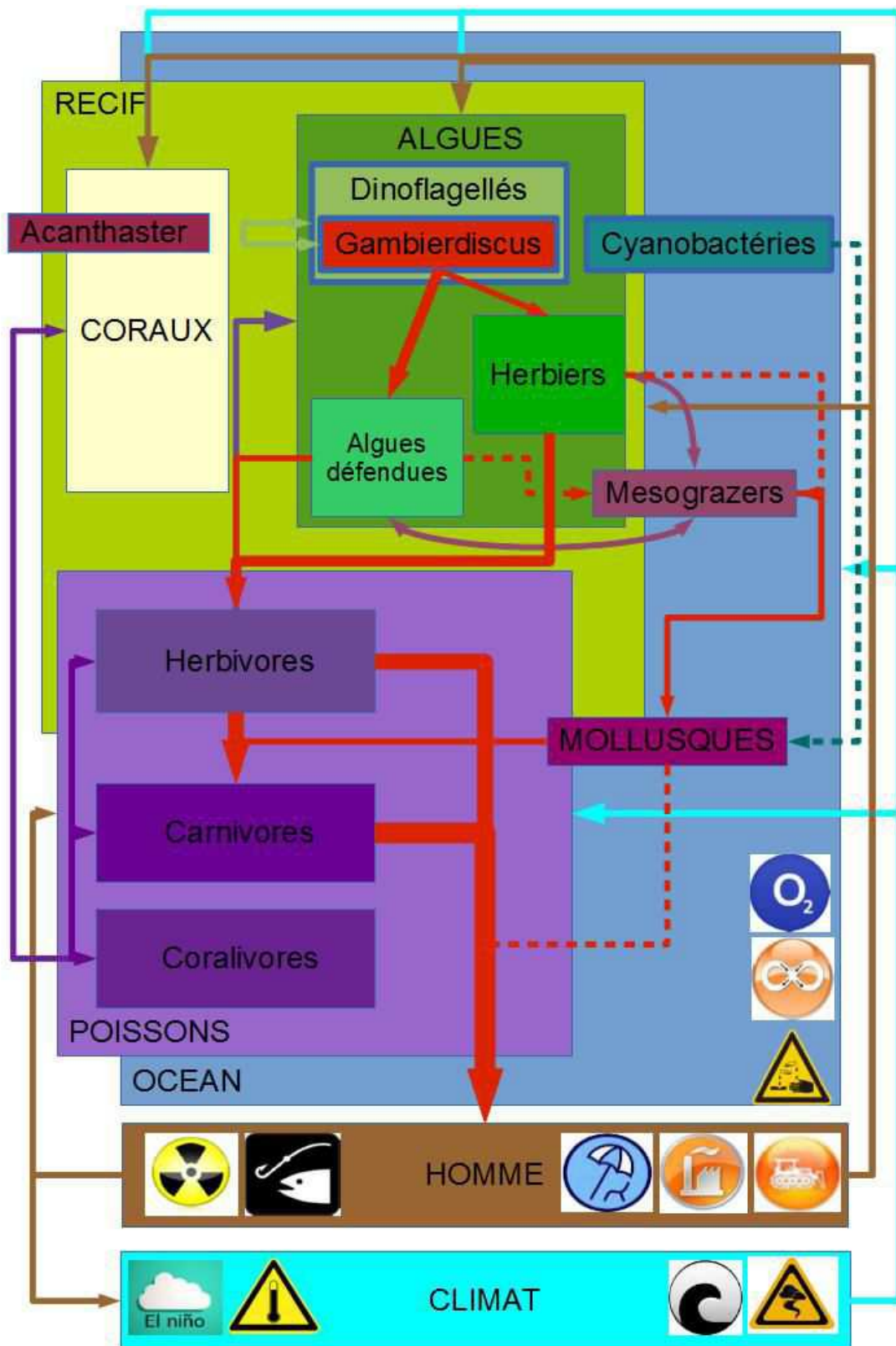


Illustration 4: flux des ciguatoxines (rouge) et interactions entre les différents acteurs.

Crédit : Jérémie Bouchut

II - Épidémiologie

La surveillance épidémiologique, habituellement de compétence nationale ou sous la férule de l'OMS, est indispensable pour évaluer l'impact de la ciguatera et définir les actions prioritaires à mener. Elle reste aujourd'hui très inégale : si les pays développés des zones touchées ont chacun leur programme de surveillance, la plupart des îles-nation du Pacifique ou des Caraïbes n'ont que des systèmes de surveillance épidémiologiques balbutiants. Depuis quelques années des initiatives régionales tentent d'uniformiser et d'optimiser le recueil de ces données.

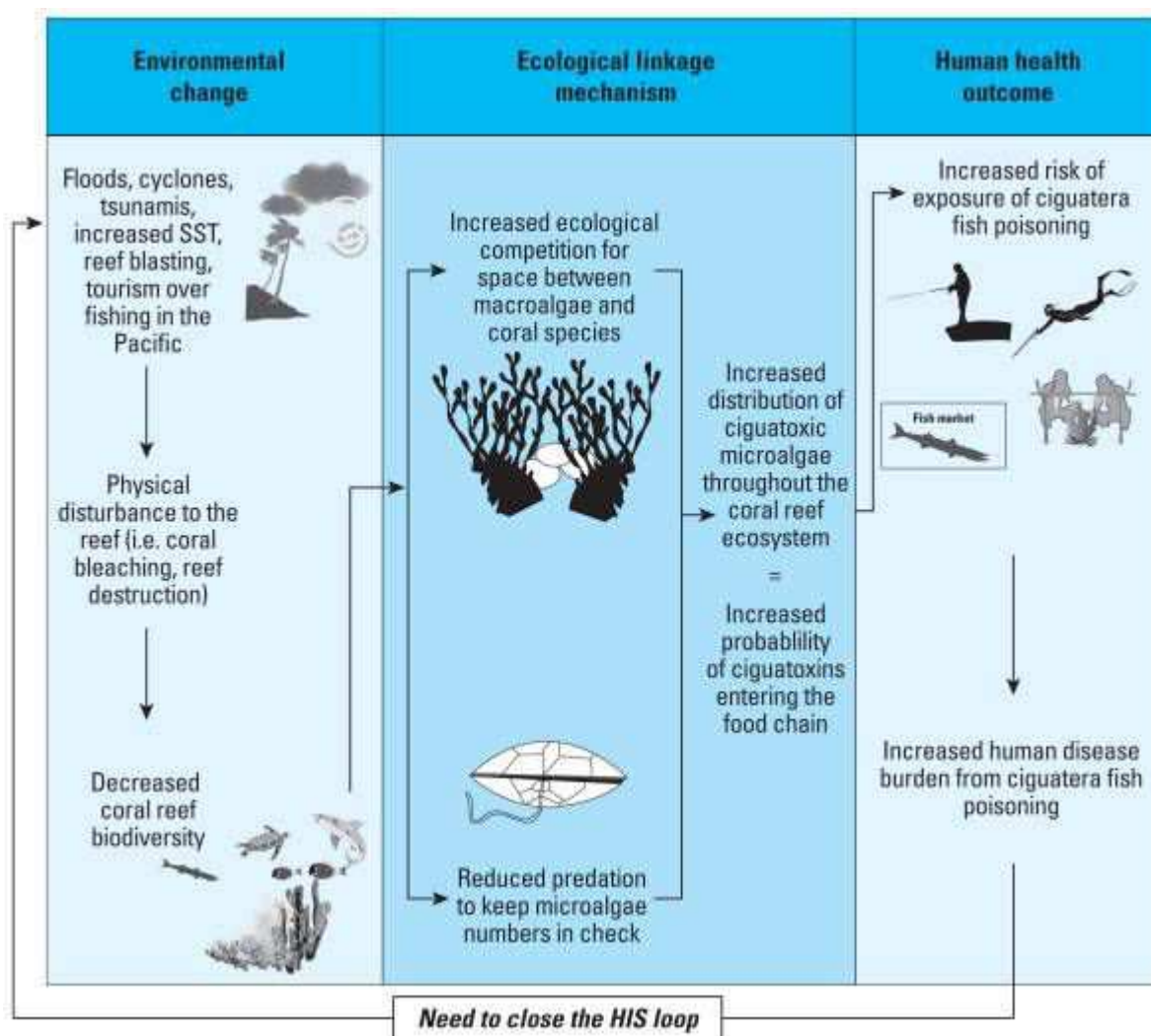


Illustration 5: faire le lien entre les données environnementales et les cas cliniques est essentiel afin d'améliorer le système d'information de santé. Tiré de (229)

L'ensemble de moyens de surveillance épidémiologique de la ciguatera est développé en annexe 3 (46,68,69,81–85).

1) Incidence

1.1 - Incidence régionale : la Polynésie française face aux autres nations du Pacifique

PICT	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total	Population	Incidence
Cook Islands	215	156	138	133	183	227	469	421	258	245	242	2,687	17,000	1,436.90
French Polynesia	1,890	1,890	702	640	779	620	583	438	-	420	572	8,534	259,600	328.74
Fiji	1,754	2,827	1,932	1,715	1,100	559	547	428	617	772	1,004	13,255	837,000	143.97
Guam	1	7	7	5	5	4	0	4	4	2	3	42	165,000	2.31
State of Hawaii**	-	41	37	59	68	64	35	27	25	18	31	405	1,250,000	3.24
Kiribati	361	467	675	524	463	184	63	77	46	64	259	3,183	92,500	312.83
North Marianas*	65	30	40	41	40	33	57	81	43	35	29	494	80,400	55.86
Marshall Islands*	-	118	112	178	482	171	233	195	245	178	210	2,122	51,000	416.08
New Caledonia	74	38	22	16	14	4	10	6	24	13	18	239	230,800	9.41
Nauru	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10,065	0
Niue	0	0	0	0	20	0	1	2	15	1	11	50	1,500	303.03
Palau*	1	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	5	19,900	2.28
Samoa	1	4	3	2	3	5	2	-	-	-	-	20	180,741	1.58
Tokelau	58	30	39	20	43	20	18	7	14	16	14	279	1,609	1,576.36
Tonga	-	-	-	21	25	34	30	36	-	-	-	146	101,000	28.91
Tuvalu	0	0	12	0	0	0	36	1	34	4	2	89	9,600	84.28
Vanuatu	127	815	873	580	556	811	865	952	974	905	669	8,127	186,000	397.21
Wallis & Futuna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13,400	0
Total	4,547	6,424	4,592	3,934	3,781	2,736	2,949	2,677	2,300	2,673	3,064	39,677	3,507,115	194.63

*omitted from independent-sample t-test comparing annual means across time periods, and rates ratio calculation.

**omitted from paired t-test comparing national means across time periods.

Note: Total incidence is the average annual incidence (per 100,000 people) for all PICTs for the entire 11 year period, controlling for missing values and excluding the state of Hawaii.

doi:10.1371/journal.pntd.0001416.t001

Tableau 2: cas de ciguatera et incidences annuelles moyennes / 100 000 habitants dans les pays, territoires et îles du Pacifique sur la période 1998-2008. Tiré de : (87).

L'incidence de la ciguatera en Océanie varie de 5/100 000 habitants/an à Hawaï à 4500/100 000 habitants/ans dans certaines îles de la Polynésie française (86). Les dernières données régionales pays par pays, sont illustrées dans le tableau 2 publié par Skinner *et al.* en 2011 (87)

L'annexe 4 compile les incidences des pays du Pacifique et des Caraïbes (87).

1.2 - Incidence en Polynésie française face aux autres DOM COM français

Parmi les territoires sous administrations française, la Polynésie française présente la plus forte incidence : 145/100 000 en 2008 (87).

Aux Antilles, la Martinique et la Guadeloupe sont soumises à une procédure de

recensement depuis respectivement 1997 et 2004.

À la Martinique, les dernières données font état de 93 intoxications dont 28 hospitalisations depuis la mise en place de la surveillance jusqu'à 2008 (date de la dernière publication), pour une population de 403 795. L'incidence annuelle est donc d'environ 1,9/100 000 habitants.

À la Guadeloupe, sur la période 2004-2008, 52 cas ont été signalés dont 3 hospitalisations pour une population de 400 736 en 2006. L'incidence annuelle y est d'environ 2,6/100 000 habitants (88).

À Saint-Barthélemy, l'incidence annuelle était comprise entre 700 et 3 000/100 000 habitants en 1989. Le dernier état des lieux à Saint-Martin en 1981 donnait une incidence annuelle de 1 000/100 000 habitants (89). Il est probable que les incidences dans cette région aient beaucoup changées.

De manière générale, l'est des Antilles est soumis à des incidences plus élevées que le reste des Caraïbes. Probablement en raison de températures de surface plus élevées et stables (72).

À la Réunion, en 1996, l'incidence était de 7,18/100 000 habitants (37). Les dernières estimations donnent une incidence annuelle de 2/100 000 habitants pour la période 2000-2010. Cette différence peut être due à une différence de niveaux de consommation de poissons (46).

Il n'existe pas de données concernant Mayotte en dehors d'un rapport réalisé en 1993 indiquant une augmentation du risque ciguatérique consécutif à la construction des routes de 1980 à 1988 et aux fortes précipitations (90).

En Nouvelle-Calédonie l'incidence annuelle était de 9,41/100 000 en 2008 alors que ce chiffre était de 100/100 000 en 1992, au moment où s'ouvrait une nouvelle exploitation minière (91).

À Wallis et Futuna il n'y a pas de cas recensés depuis 2005 (87). Il est cependant probable que des cas isolés soient rencontrés occasionnellement mais ne fassent pas l'objet de déclaration.

Il n'existe pas de données disponibles pour la Guyane mais il est probable que la ciguatéra n'y existe pas en raison du caractère limoneux des eaux du littoral liées aux alluvions des fleuves Orénoque et Maroni, ne favorisant pas le développement d'un écosystème corallien

DOM-COM	Dernière incidence - incidence maximale (/100 000 habitants/an)
Mayotte	inconnue - <i>inconnue</i>
Guyane	inconnue - <i>inconnue</i>
Wallis et futuna	0 (2008) - 55 (2005)
Martinique	1,9 (2008) - 11 (1998)
Guadeloupe	2,6 (2008) - 300 (1994)
Réunion	2 (2010) - 7,8 (1996)
Nouvelle-Calédonie	9,41 (2008) - 100 (1992)
Polynésie française	145 (2008) - 5850 (1983)
Saint Barthélémy	700 (1989) - <i>inconnue</i>
Saint Martin	1000- <i>inconnue</i>

Tableau 3: incidences comparées des DOM-COM français par ordre croissant. Les données sont tirées de : (37,46,72,86–90,92)

1.3 - Au sein même de la Polynésie française

En Polynésie française, il existe une très grande disparité entre les archipels comme le montrent Skinner *et al.*

La ciguatéra est une maladie très fréquente en Polynésie française. Bien que la dynamique observée depuis 1973 soit en faveur d'une stabilisation de l'incidence annuelle à l'échelle du pays, l'analyse des données révèle que cette incidence peut varier considérablement d'un archipel ou d'une île à l'autre (l'incidence en 2009 était par exemple de 20/100 000 habitants à Tahiti et de 18 000/100 000 habitants à Rapa aux Australes) (69,93). Les îles de la Société dont fait partie Tahiti (où se concentre la majorité de la population) sont proportionnellement moins touchées par la ciguatéra que les autres archipels.

Chateau-Degat *et al.* ont ainsi décrit un gradient des incidences annuelles en fonction de l'éloignement de Tahiti et l'expliquent par les différences de régimes alimentaires observées d'un archipel à l'autre, les habitants de Tahiti étant moins dépendants de la ressource alimentaire pisciaire et donc moins exposés au risque de ciguatéra. Cependant, cela pourrait être du à un biais de déclaration : l'offre de santé de ces îles étant gérée par la direction de la Santé et donc plus sensibilisée à la déclaration des cas (45,74).

PICT	Island group	Ciguatera cases	Population	Mean incidence**
French Polynesia	Gambier	542	1,337	4,504
	Marquesas	2,636	8,632	3,393
	Tuamotu	3,590	15,510	2,571
	Australes	1,617	6,310	2,567
	Society	2,399	227,807	105

Tableau 4: nombre de cas de ciguatéra et incidences pour 100 000 habitants dans les cinq archipels de Polynésie. Tiré de : (87)

2) Évolution de l'incidence dans le Pacifique

L'incidence de la ciguatéra va probablement voir son chiffre augmenter en raison des changements climatiques mondiaux et de la dégradation croissante de l'environnement marin par le développement du littoral, le manque de terres et l'exploitation des ressources marines (68,94).

L'incidence annuelle dans le Pacifique sur la période 1998-2008 était de 229/100 000 alors que sur la période 1973-1993 elle n'était que de 97/100 000 (87). Si les chiffres officiels ne rapportent que 20 % des cas (certains estiment que seuls 10 % seraient déclarés) alors le nombre de cas sur cette période serait de plus de 160 000.

Une estimation évaluée à 500 000 le nombre de personnes qui auraient été victimes de la ciguatéra dans le Pacifique durant leur vie mais, de la même manière, en estimant que seul un cas sur cinq serait officiellement déclaré, alors ce serait plus de deux millions de personnes qui auraient été intoxiquées au cours de leur vie soit près d'une personne sur quatre vivant dans le Pacifique (à l'exclusion d'Hawaï³⁷) (16,87).

De 1973 à 1983, seules quatre nations avaient une incidence de la ciguatéra supérieure à 300/100 000 habitants/an. Actuellement, sept sont dans ce cas.

37 L'archipel américain n'est pas inclus dans cette estimation. En effet, sa population équivaut quasiment à celle de l'ensemble des autres nations du Pacifique et son incidence annuelle est très faible en raison du mode de vie « occidental » incluant peu de produits de la mer. En l'incluant, environ une personne sur huit ferait un épisode de ciguatéra dans sa vie.

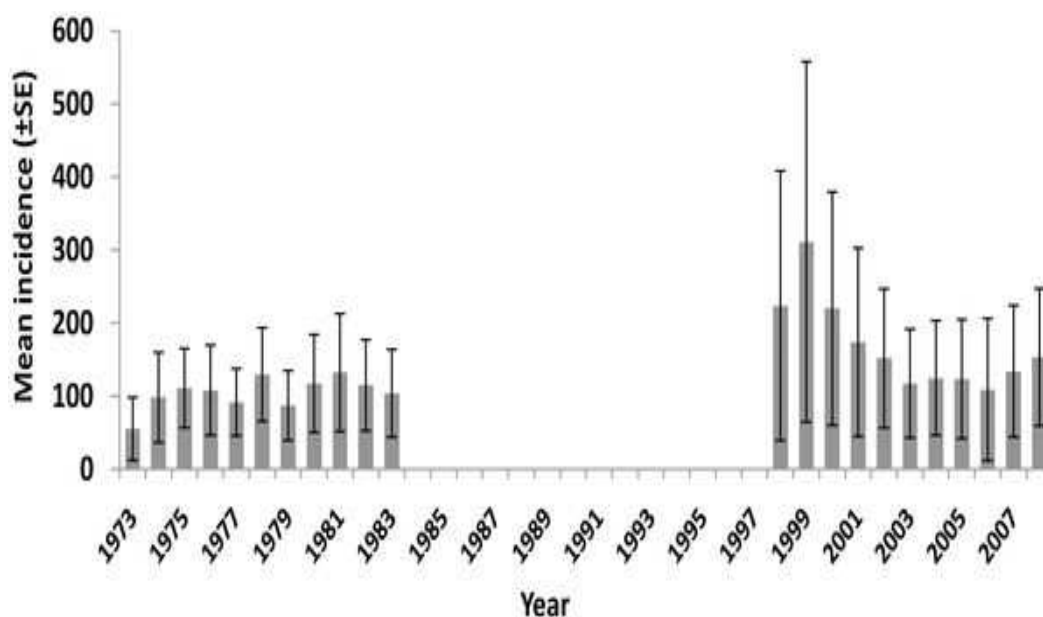


Figure 7: incidence annuelle dans le Pacifique. L'incidence annuelle est indiquée pour 100 000 habitants pour l'ensemble des PICT de 1973 à 2008 sauf Hawai'i, les Mariannes du Nord, les îles Marshall et Palau car il n'y avait pas de données comparables entre les deux périodes. Tiré de : (87)

Cette évolution n'est néanmoins pas constante et généralisable à chaque île : certains pays du Pacifique ont en effet vu leur incidence diminuer. La tendance à l'augmentation de l'incidence de la ciguatera est confirmée pour l'ensemble du bassin du Pacifique mais on ne peut prévoir ni le sens ni l'intensité de la variation à la seule échelle d'un pays. En effet, l'incidence de la ciguatera peut être sujette à des variations statistiquement importantes sur les deux périodes comparées par Skinner *et al.*, croissantes comme aux îles Cook (de 2 à 1550/100 000 habitants/an) ou décroissantes comme à Tuvalu (de 460 à 83/100 000 habitants/an) (87).

L'incidence de la ciguatera en Polynésie française a diminué depuis 40 ans comme le montre Chateau-Degat en 2008. En effet, celle-ci est passée de 545/100 000 habitants/an sur la période 1973-1983 à 356/100 000 habitants/an sur la période 1992-2001 pour finalement atteindre 145/100 000 habitants/an en 2008 (69,92,95).

Cette évolution de l'incidence est variable selon les archipels (tableau n°5), selon les îles comprises dans un même archipel et même selon la localisation sur l'île.

	Période	Année						
	1992-2001 *	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Archipel								
Société	1 951	113	69	61	100	na	63	42
Marquises	2 057	181	166	107	na	na	57	68
Tuamotu	2 253**	369	310	249	271	na	187	176
Gambier		33	22	95	45	na	72	50
Australes	1 301	83	53	71	22	na	41	46
Total cas	7 842	779	620	583	438	na	420	382
Population totale	2 207 104	244 830	247 300	251 000	254 600	-	259 800	262 800
Taux d'incidence /100 000 personnes-années	356,31	318,18	250,7	232,27	172,03	na	161,66	145,36

* Voir Réf [3]
** Nombre de cas pour les deux archipels Tuamotu et Gambier
na : données non disponibles

Tableau 5 : nombre de cas par archipel et taux d'incidence pour l'ensemble de la Polynésie française, agrégés pour la période 1992 à 2001 ; nombre de cas annuels et taux d'incidences selon la même répartition géographique pour la période 2002 à 2008 ainsi que pour la période 1992-2001. Tiré de : (69).

Il est difficile d'avoir une idée claire de l'épidémiologie de la ciguatéra en raison de l'importance du nombre des cas non rapportés aux autorités sanitaires. On estime que seuls 2 à 10 % des cas seraient réellement rapportés ; certains auteurs les estiment même à 1 % (5,96). Aussi hasardeuse qu'elle puisse être, l'estimation de l'incidence reste le marqueur principal permettant de repérer les populations à risque.

Les causes de cette sous-estimation sont développées dans l'annexe 5 (5,68,72,96–100).

3) Prévalence

La prévalence de la ciguatéra au cours de la vie en 2008 est de 25 % dans le Pacifique (87).

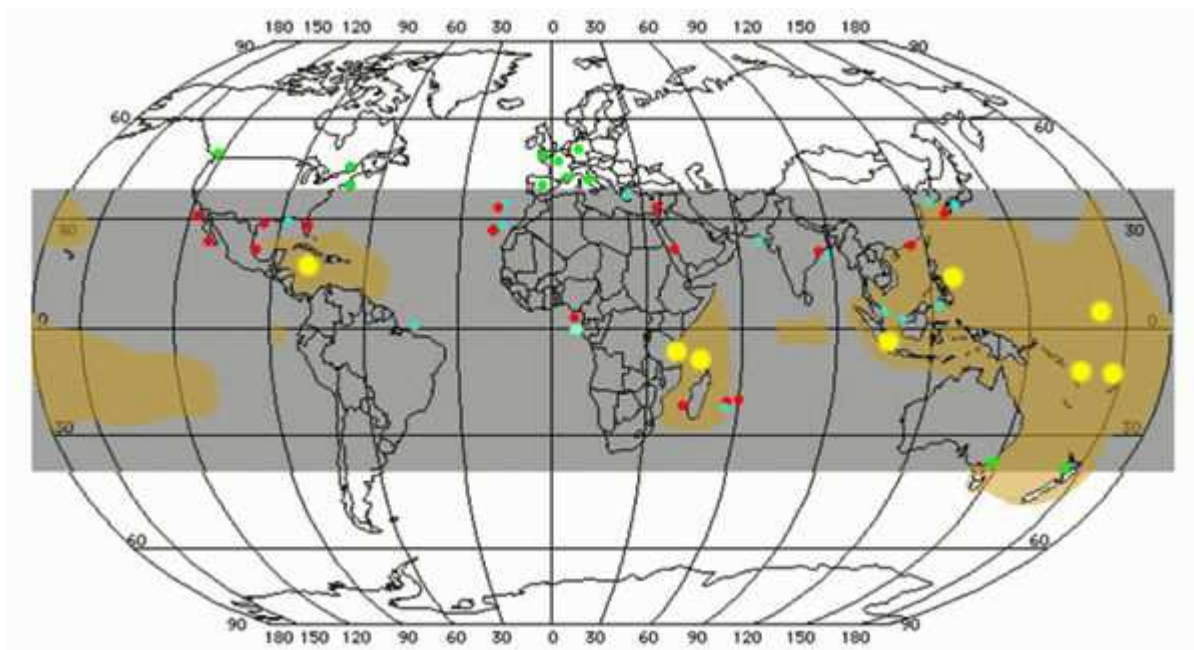
En Nouvelle-Calédonie, la prévalence était de 25 % en 1992 et de 37,8 % en 2005 avec une prédominance pour les adultes de plus de 40 ans (91,101).

4) Distribution géographique

La ciguatéra sévit aussi bien dans les parages des îles hautes volcaniques que des îles basses coralliennes. Aucun archipel ou littoral tropical à forte densité madréporique³⁸ n'est épargné

38 Madrépore : genre de polypier calcaire, dont les cellules ont une forme rayonnée ou étoilée et qui en s'agglomérant

de façon absolue. Les zones où l'on peut trouver des espèces toxiques sont nombreuses et très diversifiées : bancs coralliens océaniques, récifs-barrières ou frangeants, lagons.



Carte 1: zones de distribution de la ciguatéra. En plage jaune : zones à fort risque ; en gris : zones de distribution potentielle ; points jaunes : pays à fort risque de développement d'épidémies et de retentissement économique majeur (Haïti, Comores, Tanzanie, Indonésie, Philippines, Vanuatu, Fidji, Kiribati) ; points rouges : épidémies avérées ces dernières années ; points bleus : objectivation de la présence de Gambierdiscus ; points verts : cas importés. Modifié de (25) Sources : (46,96,100,118,120,126,172,241,244,248)

4.1 - Zone de distribution de l'endémie

La ciguatéra se distribue le long d'une ceinture circumtropicale s'étendant traditionnellement du 32^e parallèle nord au 35^e parallèle sud. Son aire de distribution le long de cette ceinture concerne essentiellement l'océan Pacifique, l'océan Indien et la mer des Caraïbes.

Au total cent huit pays sont concernés par le phénomène, ce qui représente environ 850 millions de personnes vivant à moins de 100 kilomètres d'un récif et bénéficiant directement ou indirectement de ses ressources. Parmi eux, 275 millions de personnes vivent à moins de 30 kilomètres du récif et sont particulièrement exposés. La plupart d'entre elles vivent en Indonésie et aux Philippines mais ne représentent qu'une infime partie des cas rapportés (7).

arrivent à former des rochers, des récifs.

Le détail des pays touchés par la ciguatéra est développé en annexe 6 (54,102–115).

En bref :

- dans l'ouest de l'Atlantique, toutes les Antilles sont touchées à divers degrés. Les États-Unis, exposés par leurs états de la *sunbelt* et leurs territoires ultra-marins sont devenus un des moteurs de la surveillance et de la recherche sur le sujet. Dans l'est de l'Atlantique des cas sont recensés au Cameroun et aux Açores depuis 2008 ;
- dans le Pacifique, on peut noter que toutes les îles-nation et certains états comme l'Australie, le Japon et la Corée du Sud sont touchés ainsi que les États-Unis et la France par le biais de leurs territoires ultra-marins du Pacifique ;
- dans l'océan Indien, les données sont assez disparates et maigres mais les DOM français et Madagascar en sont les principaux pourvoyeurs. Les Seychelles, les Maldives et l'île Maurice sont exposés de longue date mais ne fournissent pas de données de surveillance.

4.2 - Une distribution hétérogène au sein des zones à haut risque

Malgré cette distribution très large, il existe une hétérogénéité de la distribution de la ciguatéra au sein même des îles touchées :

- La zone sud du récif de l'île de Tarawa et la zone ouest de celui de l'île de Maraki dans la république du Kiribati sont des zones à très haut risque ciguatérique alors que le reste du récif de ces deux îles en est indemne (54).
- à Moorea, en Polynésie française, la baie d'Opunohu est réputée comme ciguatérique depuis que le *Kersaint*, navire à voile de la marine française, s'y est échoué le 5 mars 1919. À 2 km de là, dans la passe de Taatoï, le poisson est chassé sans danger (116).



Photo 13: vue aérienne de l'île de Moorea avec en arrière plan l'île de Tahiti. Flèche rouge : baie d'Opunohu ; flèche verte : passe de Taatoï. Crédit : anonyme, <http://www.radio1.pf>

4.3 - Extension de la zone de distribution

Quatre cent millions de personnes sont exposées et on estime que 50 000 à 500 000 personnes par an, vivant ou visitant les régions tropicales ou sub-tropicales contractent la ciguatera (5).

Pathologie endémique des régions tropicales et subtropicales de l'indo-pacifique et de la mer des Caraïbes, l'augmentation des échanges commerciaux et du tourisme expliquent la fréquence croissante hors zone d'endémie et en font une pathologie émergente. C'est ainsi que des épidémies ont été décrites à Hong Kong en 2008, à Okinawa au Japon en 2005, au Texas et en Californie du sud en 2006. L'augmentation du nombre d'intoxications en dehors de l'aire de distribution habituelle est croissante. De nombreuses théories permettent d'expliquer ces cas.

a - Les patients reviennent de zone d'endémie

Les médecins exerçant hors zone d'endémie peuvent être confrontés à une ciguatera chez un patient revenant de voyage. Ces cas importés font souvent l'objet d'errance diagnostique comme exposé dans cette description d'Asaeda *et al.* : un américain fraîchement de retour d'Aruba (Caraïbes) s'était présenté aux urgences d'un hôpital new-yorkais avec des troubles gastro-intestinaux ayant débuté quelques heures après son arrivée. Il était sorti avec le diagnostic de gastro-

entérite aiguë. Il était réadmis six heures plus tard pour un tableau de ciguatéra typique avec prurit, hypoesthésies péribuccales et myalgies avec difficultés à la marche apparues après la consommation d'un verre d'alcool à son retour à domicile, dans le but avéré de se détendre après sa mésaventure. (117).

De Haro *et al.* montrent quant à eux que l'intoxication est loin d'être exceptionnelle hors zone endémique puisqu'en 2003 ce ne sont pas moins de 18 cas qui ont été diagnostiqués à Marseille (118).

Ces diagnostics hors zone endémique ne sont d'ailleurs pas toujours des touristes comme le montre cette description de Kipping *et al.* où, en 2006, douze membres d'équipage d'un navire colombien faisant escale dans le port anglais de Avonmouth avaient présenté une ciguatéra suite à l'ingestion d'un vivaneau pêché quelques jours plus tôt dans les Caraïbes (119).

b - Des poissons ciguatoxiques sont trouvés hors zones endémiques

Des cas de ciguatéra ont été diagnostiqués chez des patients n'ayant jamais voyagé en zone endémique. Deux possibilités existent pour expliquer ces cas :

- exportation du poisson : les poissons ciguatoxiques sont pêchés en zone d'endémie puis vendus pour l'exportation. Ainsi, des cas de ciguatéra ont été décrits suite à la consommation de poisson exotique dans des restaurants à Montréal et à Paris (82,120). Hong Kong fait régulièrement l'objet d'épidémies importantes de ciguatéra du fait de sa dépendance aux pêcheries tropicales ;
- migration du poisson : une migration du poisson ciguatoxique vers des zones saines a été décrite notamment avec des carangues.
En effet, en 2007 et 2008, deux séries de cas d'intoxications typiques ayant touché de manière isolée les gardiens d'un parc national et l'ensemble d'un équipage d'un navire de pêche en activité dans les îles Madères situées dans les eaux tempérées de l'Atlantique est (latitude 33°) ont attiré l'attention des autorités sanitaires portugaises. Les analyses épidémiologiques qui ont suivi ont pu identifier comme source des intoxications des poissons du genre

carangue (*Seriola spp*). L'année suivante une équipe a confirmé la présence de ciguatoxines dans la chair de carangues pêchées au large de Madère. L'analyse des échantillons a révélé que ces ciguatoxines étaient analogues aux toxines caribéenne ou de l'océan Indien (121,122).

c - *Gambierdiscus spp* est retrouvé hors zone endémique

Alors que l'aire de distribution de la ciguatéra est traditionnellement comprise entre le 32° parallèle nord et le 35° parallèle sud, *Gambierdiscus spp* a été récemment trouvé du 35° parallèle nord en méditerranée au 37° parallèle sud. On ne sait cependant pas s'il s'agit d'une extension de son aire de distribution ou d'une amélioration de sa détection (26).

Plusieurs théories ont été avancées pour expliquer la présence de *Gambierdiscus* dans des zones où l'on n'était pas habitué à l'y rencontrer :

Le réchauffement climatique

Certains auteurs ont étudié l'influence qu'aurait le réchauffement climatique sur l'évolution de la distribution et de la croissance de microalgues ainsi que de leurs toxines. Dans le cas des ciguatoxines, leur répartition est supposée s'étendre vers de nouvelles latitudes. En effet, la température minimale permettant une croissance annuelle de *Gambierdiscus spp* est de 25°C alors que la température de 29°C permet une croissance maximale. En 2007, Villareal *et al.* ont montré la présence de *Gambierdiscus spp* dans le nord du golfe du Mexique, cependant, pour le moment, les températures hivernales inférieures à 25°C y limitent leur croissance (68).

En août 2012, sur la Côte d'Azur, la température de l'eau a atteint des seuils exceptionnels (26°C voire 27°C localement) propices à la croissance de *Gambierdiscus* où il a d'ailleurs été détecté à plusieurs reprises en Crète depuis 2003 de même que *Sinophysis*, un autre dinoflagellé habituellement tropical (123,124).

Une colonisation saisonnière des régions côtières d'Europe du Sud pourrait ainsi être responsable d'intoxications saisonnières comme le laissent penser de récentes intoxications le long des côtes italiennes. Ces intoxications seraient en réalité liées à la prolifération d'*Ostreopsis spp.*, des dinoflagellés de répartition normalement circumtropicale qui partagent habituellement le même biotope que *Gambierdiscus* (26).

Cette extension n'est pas limitée exclusivement aux régions côtières européennes. On a également trouvé cinq types de *Gambierdiscus spp* dans les eaux tempérées du Japon et de Corée du Sud (47,105,106).

Le transport de *Gambierdiscus* par les navires

Burkholder suggère l'hypothèse du transport de *Gambierdiscus* dans l'eau des ballastes ou sur le carénage des navires (125).

Suite à un premier cas d'intoxication ciguatérique autochtone sur la côte méditerranéenne d'Israël, la présence de ciguatoxines chez des poissons-lapins comestibles (*Siganus spp*) a été confirmée sur plusieurs sites (126). On peut se demander si la proximité du canal de Suez est incriminable ? Pour le moment on ne sait ni si la chaîne alimentaire dans l'est de la Méditerranée a été contaminée de manière pérenne ni par quel mécanisme.

La création de récifs artificiels

Des récifs variés (tanks, carcasses d'avions, plateformes pétrolières, ...), ont parfois été coulés dans le but de favoriser le renouvellement des ressources halieutiques en proposant un abri aux alevins ou pour permettre une colonisation corallienne. Ils peuvent également favoriser la croissance de *Gambierdiscus* qui profite du développement de ses macroalgues hôtes sur ces structures.

Ainsi, dans le golfe du Mexique où il existe plus de 4 000 plateformes pétrolières et des centaines de récifs artificiels, *G. toxicus* a été trouvé sur le *fouling*³⁹ des six plateformes d'une zone testée au nord-ouest du golfe. Ce phénomène pourrait également concerner les autres récifs artificiels comme les champs *offshore* d'éoliennes et les exploitations de pisciculture (127).

Des prélèvements réalisés sur des grands barracudas de cette zone ont révélé la présence de ciguatoxines chez deux des vingt spécimens testés et ce, dans des proportions non toxiques pour l'homme (49).

La transformation des plateformes abandonnées en récifs, pourrait donc avoir des conséquences inattendues sur la santé humaine et ce d'autant plus si la température de l'eau

39 Fouling : terminologie anglaise désignant la colonisation d'un support bois, métal, résine, carbone (coque de bateau notamment) par des organismes marins (algues, tarets, limnories, balanes), ou par des organismes vivants en eaux douces (algues, moule zébrée...).

augmente et influence les migrations pisciaires.

Le transport de *Gambierdiscus spp* par les algues pélagiques

Au cours de la même étude réalisée dans le golfe du Mexique la présence de *G. toxicus* était mise en évidence sur les macroalgues de type sargasse qui sont des algues migrantes et pélagiques une fois arrachées de leur substrat par la houle (127).



Photo 14: sargasses pélagiques.

Crédit : Bertrand Delesne

www.bertranddelesne.typepad.fr

Il est évident que chacune des voies de disséminations joue un rôle dans l'extension du risque ciguatérique. On se retrouve ainsi avec tous les différents acteurs réunis en méditerranée et il se pourrait que dans un avenir proche les pêcheries méditerranéennes soient à risque et nécessitent d'être surveillées.

III - Impact socio-économique

1) Impact économique

1.1 - Introduction

La ciguatéra a un coût aussi bien pour l'individu que pour la société. Les dépenses de santé affectées à un individu lors de son intoxication, ou ce que l'on appelle les coûts directs, s'ajoutent aux coûts indirects liés au coût du temps de travail perdu, à la baisse de productivité à son retour, ... Il est difficile de chiffrer le coût de la ciguatéra dans la mesure où, comme évoqué plus haut, il est difficile d'avoir une estimation réellement fiable de son incidence.

1.2 - Coûts de santé

a - À l'échelle de l'individu

Les coûts directs de la ciguatéra à l'échelle de l'individu varient en fonction de la gravité initiale de l'intoxication, notamment lorsqu'une hospitalisation est nécessaire et ensuite en fonction de la durée d'hospitalisation. La durée d'hospitalisation peut varier d'une journée à six mois. La grande majorité des patients intoxiqués hospitalisés ne le sont que cinq jours.

En 2002, Hoagland *et al.* ont réalisé une vaste étude sur les conséquences économiques (dépenses de santé et perte de temps de travail) liées aux efflorescences algales (ciguatéra comprise) aux USA sur la période 1987-1992. Ce coût était évalué à 1 400 dollars par intoxication déclarée, 1 100 dollars par intoxication non déclarée (90 % des cas) et un million de dollars par décès. Le coût des intoxications lié à la seule ciguatéra sur les territoires américains en zone endémique est estimé à environ 1 000 dollars par cas rapporté et 700 dollars par cas non rapporté avec une estimation totale de 15 à 22 millions de dollars par an sur la période étudiée (128).

La dernière estimation en date du coût de la ciguatéra a été réalisée aux îles Cook en 2012 et montrait à un niveau individuel une perte estimée à 2 000 dollars néo-zélandais (NZD) par hospitalisation, soit près de 1 200 euros répartis entre le coût de l'hospitalisation (860 euros) et la perte due à un arrêt de travail de dix jours (340 euros) consécutif à cette hospitalisation (129).

Hors zone endémique, le coût lié à une intoxication ciguatérique est relativement élevé en raison de l'errance diagnostique. Ainsi, même avec une faible incidence, la ciguatéra peut y constituer un sujet de préoccupation économique (130).

Au Canada, il y aurait environ 300 cas de ciguatéra chaque année, soit au retour de voyage en zone endémique, soit par importation de poissons toxiques. À la fin des années 1980, les coûts engendrés par ces intoxications étaient estimés entre 1 850 et 8 950 dollars canadiens (CAD) par cas ce qui correspondrait en tenant compte de l'inflation à des sommes entre 2 645 et 12 800 euros (131).

b - à l'échelle d'un territoire

Aux États-Unis, en 2007, le coût annuel de la ciguatéra était de 580 000 euros en Floride, 380 000 euros pour Guam, 287 000 euros pour les îles Vierges américaines, 176 000 euros pour les îles Mariannes du nord et 165 000 euros pour les Samoa américaines (128).

À titre de comparaison, la population de la Polynésie française était estimée à 260 000 habitants en 2008 avec une incidence de 330 cas pour 100 000 soit 855 cas déclarés alors qu'au sein des territoires américains du Pacifique, en associant les incidences respectives à la population de chaque île, on obtient seulement 91 cas en 2008 pour environ 1,5 million d'habitants (Hawai'i compris). Ainsi, à partir des coûts déclarés aux Mariannes et aux Samoa qui regroupent environ 260 000 habitants, on peut estimer grossièrement que le coût de la ciguatéra en Polynésie française serait d'au moins 6 millions d'euros (plus de 700 millions de Francs pacifiques)

À cela, il faut ajouter le coût des programmes de prévention en santé publique, de surveillance et de recherche, ainsi que les conséquences économiques.

c - Le coût à l'échelle de l'entreprise

Un épisode de ciguatéra donne généralement lieu à environ dix jours d'arrêt de travail. La maladie d'un individu est donc ressentie par son entreprise. Entre 1987 et 1989, le coût en rapport avec la baisse de la productivité et l'absentéisme lié à la ciguatéra a été estimé en Polynésie française à 1,1 million de dollars par an ce qui équivaut actuellement à 1,64 millions de dollars ou 1,2 millions d'euros (plus de 142 millions de Francs pacifiques) (132).

1.3 - Répercussions à l'échelle régionale

a - Marchés pisciaires

L'existence d'une épidémie de ciguatéra dans une région remodèle totalement ses liens commerciaux avec ses partenaires. Il existe un réel manque à gagner sur les marchés pisciaires locaux et internationaux.

Deux épidémies ont eu lieu en 1998 et en 2004 à Hong Kong, faisant respectivement plus de 400 et 240 intoxications (ce qui reste modeste par rapport aux 3 159 cas de TIAC répertoriées sur la seule année 2004 dans la mégalopole). Ceci a pourtant jeté l'opprobre sur les pêcheurs des zones endémiques dont l'origine des prises ne peut être suffisamment identifiée et précisément contrôlée (133,134).

À Kiribati, le coût lié à l'arrêt des exportations de poissons vers Hong Kong, en vigueur depuis 1999, est estimé à 250 000 dollars australiens (AUD) par an (176 500 euros) soit 8 000 AUD (5 600 euros) en moins par pêcheur et par an. Quand on sait que le produit intérieur brut par habitant est de seulement 4 570 euros par an on imagine les conséquences sur les ménages (135,136).

Ainsi, alors que Hong Kong importe 171 000 tonnes de poissons chaque année, on comprend que la ciguatéra soit devenue un enjeu médiatique et de santé publique pour les autorités locales et un enjeu économique majeur à l'échelle des îles nations du Pacifique (134,137).

L'Union Européenne et les États-Unis ont également légiféré pour protéger leur population. Des réglementations contrôlant l'importation de certaines espèces de poissons ont été établies selon les préceptes de l'HACCP⁴⁰. Il s'agit du Code Alimentaire (*Food Code*) de 1999 rédigé par l'Agence de santé américaine (*United States Food and Drug Administration*) ainsi que de la directive de la Communauté Européenne 91/493/EEC.

40 HACCP : *Hazard Analysis Critical Control Point* ou analyse des dangers - points critiques pour leur maîtrise.

L'HACCP est un système qui identifie, évalue et maîtrise les dangers significatifs au regard de la sécurité des aliments. Voir : <http://www.haccp-guide.fr/>



Photo 15 : marché aux poissons de Hong Kong avec perroquets gris et poissons-hachettes au premier plan. Crédit : anonyme, www.cs.columbia.edu

b - Mutation économique

Aux îles Cook où l'incidence annuelle est de 1 436/100 000 habitants pour une population de 17 000 habitants, la dernière évaluation des conséquences directes en termes économiques de la perte des biens commercialisables et des services liés à la ciguatera a estimé ce coût annuel à 443 500 euros. De plus, le coût de la mutation alimentaire engendrée et liée à l'importation de sources alimentaires alternatives est estimé à 591 500 euros (129).

Il est difficile d'extrapoler ces résultats à la Polynésie française car la population, l'économie locale (le type de biens importés entre autre), les relations et la distance avec la métropole ne sont pas les mêmes que celles qui lient les îles Cook et la Nouvelle-Zélande.

c - Tourisme

La ciguatera est également à l'origine d'une diminution du tourisme. En effet, les intoxications récurrentes de clients poussent les agences touristiques à repositionner leur offre. De plus, localement, toute la filière touristique liée aux activités de pêche (en particulier la pêche au gros) peut en pâtir (138).

d - Écologie

Il existe probablement un impact écologique mais celui ci n'a pas encore été étudié et sera très difficile à chiffrer

2) Impact social

2.1 - Mutation alimentaire

Les produits de la mer ont nourri les populations insulaires pendant des millénaires. Le poisson constitue en effet l'apport protidique principal de ces communautés dont les individus en consomment plus de 100 grammes par jour (139). Ces apports de poisson leur procurent des nutriments essentiels (sélénium, acides gras essentiels) mais les expose également à des contaminants naturels ou anthropogéniques (biotoxines, plomb, mercure, ...) (140). En Polynésie française, cette dépendance alimentaire se traduit par l'existence d'un gradient d'éloignement des incidences annuelles : les archipels les plus éloignés de Tahiti ont les incidences annuelles les plus élevées. Les habitants de Tahiti étant moins dépendants de la ressource alimentaire piscicole et donc moins exposés au risque de ciguatera que ceux des archipels éloignés (69).

Une épidémie de ciguatera va entraîner une diminution plus ou moins conséquente de la consommation de poisson et entraîner une modification des habitudes alimentaires (138). Ainsi, les îles au potentiel d'échanges commerciaux importants importeront du poulet, de l'agneau et du bœuf congelés alors que les îles isolées importeront de la viande en boîte en raison des difficultés à maintenir la chaîne du froid (141–143).

Une étude réalisée auprès de 18 pays du Pacifique à l'aide d'un questionnaire envoyé aux administrations compétentes en matière de surveillance de la ciguatera, a montré une relation significative entre le changement de régime alimentaire et l'incidence de la ciguatera ainsi qu'entre les problèmes médicaux secondaires et l'incidence de la ciguatera. Ces problèmes médicaux secondaires sont représentés essentiellement par les pathologies non transmissibles comme l'hypertension ou le diabète dont la progression régionale est liée au fort taux en sel et en gras des conserves (p. ex. *corned beef*) (144,145). Ainsi en Polynésie française 6,9 % des 25-44 ans et 18,9 % des 45-64 ans sont diabétiques contre 0,4 % pour les 0-44 ans, 6,5 % pour les 45-64 en métropole. Cela semble être une tendance régionale avec une prévalence du diabète supérieure à 8 % dans le Pacifique ouest selon l'OMS. Concernant l'obésité, la dernière étude réalisée en Polynésie en 2010 montrait que 40 % de la population était obèse (146,147). Ces chiffres sont

également à mettre en perspective avec l'occidentalisation du mode de vie, l'urbanisation et un terrain génétique de prédisposition.

L'exemple des îles Cook illustre bien ce phénomène : alors que l'incidence de la ciguatera croissait pour se positionner parmi les plus élevées du monde, la consommation de poisson frais passait de 318 grammes par jour et par personne en 1989 à 271 grammes en 2001 et à 122 grammes en 2007. Depuis, la diminution de l'incidence est marquée par une augmentation de la consommation de poissons (129,141,148).

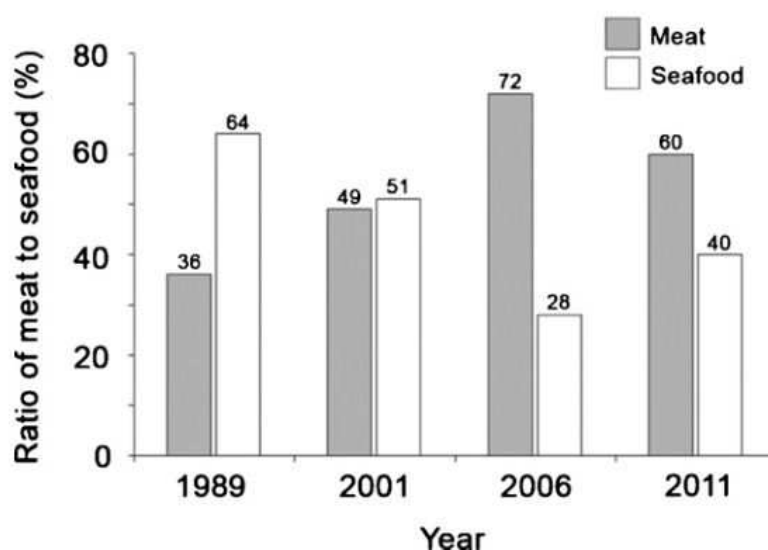


Figure 8: ratio de viande / produits de la mer consommés dans les ménages en 1989, 2001, 2006 et 2011. Tirée de : (129)

2.2 - Mutation sociale

Il existe des conséquences sociales à long terme car la ciguatera, en modifiant les habitudes alimentaires et en poussant à l'émigration, pourrait être responsable de la perte des techniques de pêche de subsistance et de la persistance des changements alimentaires au-delà de l'épidémie (129).

Certains auteurs pensent en effet que les cycles de ciguatoxisme insulaires ont pu être à l'origine des grandes migrations polynésiennes, en particulier dans les îles Cook d'où la dernière migration, le *Vaka Takitumu*⁴¹, est partie à la fin du XIII^e siècle et a permis de peupler la Nouvelle-Zélande (79).

⁴¹ *Vaka takitumu* : la pirogue qui conduit vers ses origines (*ma'ori*).

En Polynésie française, on peut citer l'exemple de Raivavae aux Australes. En 1984, la population était de 1 177 habitants avec une incidence annuelle pour l'ensemble des îles Australes inférieure à 300/100 000 habitants. On a constaté une décroissance de la population jusqu'à 905 habitants en 2007 alors que l'incidence de la ciguatéra était à son maximum de 2 000/100 000 habitants. Actuellement, les flux migratoires semblent s'inverser (+ 72 habitants entre les recensements de 2007 et de 2012⁴²) avec l'atténuation de l'épidémie (incidence de 73/100 000 habitants en 2012). S'il existe d'autres raisons expliquant cette émigration (qui touche l'ensemble des îles isolées), en particulier parmi les habitants de la tranche d'âge des 15-25 ans qui a tendance à rejoindre les îles de la Société afin de terminer leur cursus scolaire ou d'obtenir un emploi, on remarque néanmoins que sur la période 1988-1996, Raivavae est la seule île des Australes ayant un solde migratoire franchement négatif (-14 %) (149).

Les mesures sanitaires comme l'interdiction de pêche sur ces îles ont probablement des conséquences sur l'organisation de la société en plus de l'impact économique, particulièrement dans les îles isolées.

Dans les Australes, il existe un lien social très fort avec une tradition d'entraide omniprésente qui s'est longtemps concrétisée par l'existence de groupes de travail (une dizaine d'adultes, voire plus, s'associaient pour pêcher, pour la construction des habitations, pour l'entretien des *fa'a'apu*⁴³, ...). Lors de l'apogée de l'épidémie de ciguatéra à la fin des années 1990, la consommation des produits de la pêche qui constituait la base de l'organisation sociale des villages est devenue risquée. Les habitants se sont tournés vers des sources de protéines alternatives et tout le tissu social s'est effiloché. La dissolution des groupes de pêche a résulté en la dissolution des autres groupes de travail et en la disparition de l'entraide qui existait.

Les conséquences des épidémies de ciguatéra sur les liens sociaux, les traditions et les mouvements de population mériteraient d'être explorées méthodologiquement.

42 Source : www.insee.fr, www.ilm.pf

43 Fa'a'apu : potager.

IV - Ciguatéra maladie

1) Action des ciguatoxines

Les ciguatoxines sont des toxines non protéiques, thermostables, incolores, et inodores. Elles ne sont dénaturées par aucun moyen de conservation ou de préparation du poisson (ni par six mois de congélation, ni par cuisson, ni par salaison, fumage, séchage, ...) (150).

Elles se lient de manière quasi irréversible sur le site 5 de la sous-unité alpha⁴⁴ des canaux sodiques voltages dépendants (VGSC) dans son segment transmembranaire. Les CTX provoquent une hyperactivation des VGSC et également l'inhibition de leur phase d'inactivation provoquant leur ouverture permanente, créant ainsi un flux entrant de sodium dans la cellule. L'ouverture permanente des VGSC et la création de ce flux entrant de sodium dans la cellule est responsable d'un œdème au niveau des axones et des cellules de schwann ainsi que d'une dépolarisation spontanée neuronale expliquant une partie des symptômes (151,152).

Depuis 10 ans, le mode d'action des CTX a fait l'objet de nombreuses recherches. On a découvert que les CTX agissaient sur d'autres canaux ioniques (calciques et potassiques) (153–155). Il a également été mis en évidence une action des CTX sur les fibres nerveuses périphériques sensibles, l'axone myelinisé, les cellules du goût, la jonction neuromusculaire, les cellules cardiaques, la thermorégulation, la cascade de coagulation, l'activité hépatique et la modulation du système immunitaire (citons la production de NO) par la modification de l'expression génique permettant ainsi d'expliquer de nombreux autres symptômes (152,156–164).

La pharmacologie et la physiopathologie des CTX sont développées en annexe 7 (5,150–156,158–192).

2) Symptômes

Bien que connus depuis des siècles, les symptômes de la ciguatéra ont été particulièrement bien décrits depuis les années 1980. Plus d'une trentaine de symptômes qu'il est habituel de classer en symptômes gastro-intestinaux, neurologiques, cardiovasculaires et généraux ont été attribués à cette intoxication.

44 Les VGSC sont composés d'une sous-unité alpha qui compose l'intérieur du canal et de deux sous-unités bêta qui ont un rôle de régulation.

La ciguatéra a un taux de mortalité inférieur à 0,1 %. Les tableaux cliniques sont extrêmement variables d'un patient à l'autre (193,194).

Le diagnostic de la ciguatéra est clinique et nettement orienté par l'interrogatoire qui retrouve constamment la consommation de poisson de lagon dans les jours (moins de 48 heures le plus souvent) qui précèdent. L'intoxication de plusieurs personnes par le même poisson est un argument supplémentaire.

2.1 - Délai d'apparition et durée des symptômes

Une étude de grande échelle réalisée par le Dr Bagnis à Tahiti (3 009 patients intoxiqués entre 1964 et 1977), avait révélé que près de 77 % des patients étaient symptomatiques moins de douze heures après l'ingestion du poisson et que 96 % l'étaient dans les 24 premières heures. Les extrêmes allaient de quelques minutes à 48 heures mais un délai de deux à six heures était le plus fréquent. Il a été constaté que plus la phase de latence entre la consommation du poisson et l'apparition de la symptomatologie était longue et plus le risque de porter un diagnostic erroné était important. Il a également été noté que plus le délai d'apparition des symptômes était court, plus le tableau clinique était grave (183,195).

La durée de la ciguatéra, tous symptômes confondus, est très variable et dépend de la dose de toxines ingérée, du nombre d'intoxications préalables et de facteurs de susceptibilité individuelle. Ainsi, on peut observer un simple embarras digestif durant quelques heures jusqu'à des formes chroniques évoluant sur plusieurs années. La plupart des personnes intoxiquées voit disparaître les symptômes en une quinzaine de jour, d'autres voient les leurs persister plusieurs mois (prurit, paresthésies, asthénie, ...).

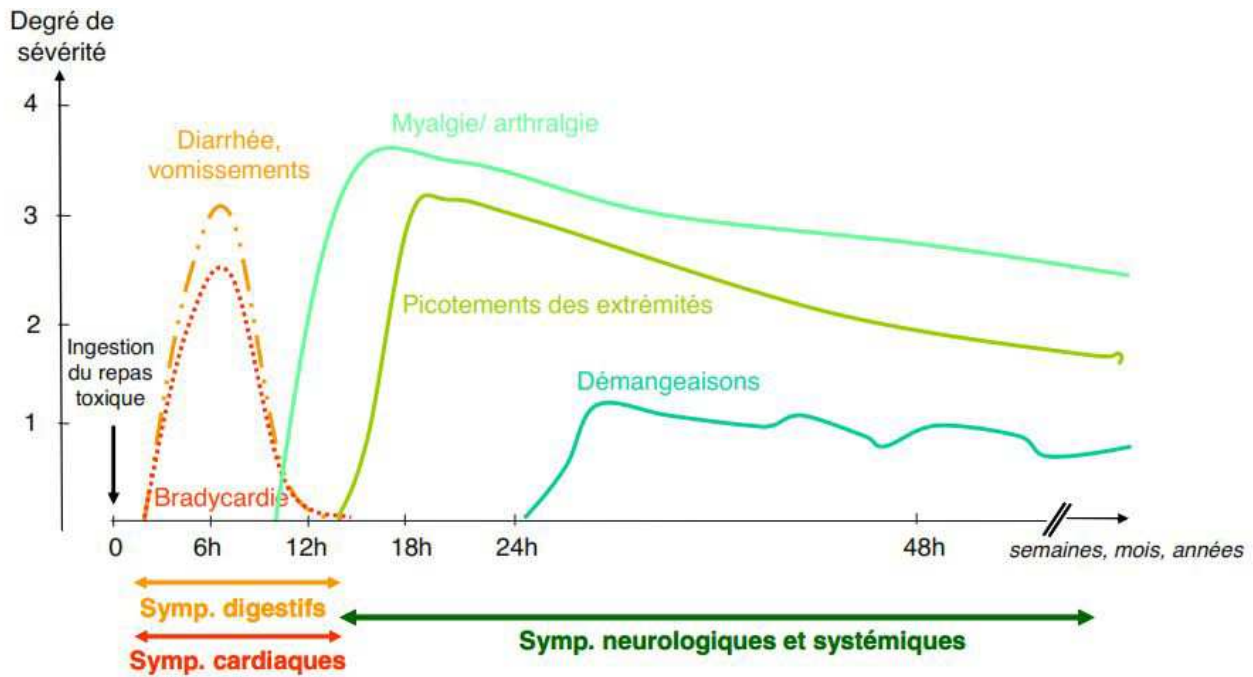


Illustration 6: Chronologie d'apparition des trois grands types de symptômes observés au cours d'une intoxication ciguatérique. Tiré de (242) où adapté de (96)

2.2 - Facteurs influençant la durée des symptômes

Au cours d'une étude réalisée en 2007 sur 182 personnes intoxiquées suivies pendant quinze jours, un index de variabilité des symptômes (faible, moyen, fort) était créé, reflétant l'éventail des symptômes expérimentés. Il était mis en évidence que le nombre de symptômes était corrélé à la quantité de poisson et à l'organe consommé. Les patients présentant un grand nombre de symptômes initiaux ont plus de probabilité de toujours présenter des symptômes quinze jours plus tard. Le tabagisme est également un facteur de persistance des symptômes indépendamment du nombre de symptômes initiaux et influence donc négativement la convalescence. Le type de poisson (carnivores *versus* autres) n'influait par contre pas la durée des symptômes, de même que ni l'âge, ni le sexe, ni l'hygiène de vie, ni les antécédents d'intoxications ciguatériques n'étaient associés dans cette étude à la variabilité ou à la durée de la maladie (75).

En 1993, une étude de cohorte de quinze patients avait noté quant à elle que la durée d'hospitalisation était significativement corrélée à l'âge et au poids des patients (196).

2.3 - Symptômes digestifs

Les symptômes gastro-intestinaux apparaissent rapidement après la consommation du

poisson responsable mais sont souvent brefs. Ils durent habituellement entre deux et sept jours mais peuvent parfois persister plusieurs semaines (5,176).

On observera fréquemment des nausées, des vomissements, des diarrhées et des douleurs abdominales. Beaucoup plus rarement, un ténesme ou un hoquet pourront être notés. Ces troubles digestifs, notamment les diarrhées peuvent être responsables de déshydratation et d'insuffisance rénale aiguë.

2.4 - Symptômes cardiovasculaires

Les symptômes cardiovasculaires ne sont pas systématiquement observés et ont été proposés comme indicateurs de sévérité.

La ciguatera peut provoquer une bradycardie sinusale inférieure à 60 battements par minutes et/ou une hypotension qui peut être sévère. Une hypotension orthostatique peut être observée et durer jusqu'à quatre semaines. Rarement, des anomalies du segment ST de l'électrocardiogramme ou des troubles du rythme cardiaque (blocs atrio-ventriculaires de divers degrés, extrasystoles ventriculaires ou supraventriculaires) peuvent être observés.

Ces symptômes sont susceptibles de s'amender puis de réapparaître au cours de la phase aiguë (179).

Au cours d'une épidémie survenue sur l'île de Kauai dans l'archipel de Hawaï'i, Katz *et al.* ont montré que la bradycardie était corrélée au poids et à l'âge des individus ainsi qu'à la quantité de poisson consommée (196).

2.5 - Symptômes neurologiques

Certains symptômes neurologiques sont quasi pathognomoniques de la ciguatera dès lors que la consommation récente d'un poisson de lagon est retrouvée à l'interrogatoire : hyperesthésie ou paresthésies au contact avec l'eau, inversion de la sensation chaud-froid (dysesthésies), paresthésies, hypoesthésie péribuccale, goût métallique dans la bouche ou encore paresthésies de la langue.

D'autres signes sont moins spécifiques : céphalées, vertiges, diplopie, aphasie, douleurs dentaires, hoquet, troubles de la déglutition, faiblesse musculaire, paralysie de la fonction respiratoire, dysurie, prurit, ... Des comas, convulsions et des hallucinations ont été décrits et des cas anecdotiques de dyspareunie ont été signalés (197,198).

Ils apparaissent généralement plus tardivement que les signes digestifs ou cardiovasculaires bien que certains symptômes comme les paresthésies périorales à type de picotement peuvent survenir précocement (119,199).

Contrairement aux symptômes cardiovasculaires et gastro-intestinaux qui sont résolutifs rapidement, les symptômes neurologiques de la ciguatéra peuvent durer des semaines, des mois, voire des années. Ceux persistant le plus longtemps sont les paresthésies, les dysesthésies, l'ataxie, l'asthénie et les troubles de l'humeur (93,194,200).

Une étude prospective menée sur 47 patients atteints de ciguatéra comparés à 125 patients-contrôles a évalué les symptômes neurologiques de la ciguatéra à partir d'un examen clinique standardisé comportant une évaluation du tact épicritique et un examen de la fonction motrice jusqu'à deux mois après l'intoxication. Cette étude montrait (93) :

- des symptômes à type d'ataxie statique et dynamique, de diminution du tact épicritique, particulièrement au niveau des mains, des perturbations des réflexes ostéo-tendineux (abolis ou hyperkinétiques) et des erreurs d'appréciation dans la perception thermique. L'association de paresthésies, d'allodynie⁴⁵ au froid, d'hypoesthésie en gant et d'un balancement postural et à la marche faisait évoquer une atteinte de la voie lemniscale⁴⁶ ;
- une hypoesthésie asymétrique prédominant aux mains et non retrouvée aux pieds expliquée par la marche pieds nus, fréquente dans les pays tropicaux, qui diminuerait la sensibilité plantaire ;
- des troubles de la station debout ayant totalement régressés après deux mois alors que l'hypoesthésie persistait, particulièrement au niveau palmaire, concordant ainsi avec l'évolution connue des polyneuropathies

45 Allodynie : survenue d'une douleur lors d'un stimulus habituellement indolore.

46 La voie lemniscale ou cordonale postérieure regroupe les afférences sensitives de la proprioception consciente, du tact épicritique et de la vibration.

périphériques.

Les études neurophysiologiques des cas de polyneuropathies montrent à l'électromyogramme (EMG) des signes de dénervation (fasciculations, rares potentiels de fibrillation, tracés neurogènes pauvres dans les muscles déficitaires) et des signes de démyélinisation (baisse des vitesses de conduction, augmentation des latences distales). Les biopsies nerveuses montrent quant à elles une atteinte démyélinisante et/ou une infiltration œdémateuses des fibres (200,201).

La ciguatéra peut également toucher le système nerveux central. L'atteinte du cervelet provoque une ataxie et un nystagmus comme l'ont montré Sun-Young *et al.* en 2011 (202).

Des symptômes neuropsychologiques peuvent également être observés. Leur incidence est difficile à estimer puisqu'ils ne sont pas forcément avoués par les patients.

Ces symptômes neuropsychologiques sont également fréquemment rencontrés dans d'autres intoxications d'origine marine comme les *amnesic shellfish poisoning* dues à l'acide domoïque ou après exposition à *Pfisteria*, l'algue « tueuse de mémoire ».

En 2004, Arena *et al.* ont montré que les sujets exposés à la ciguatéra présentaient plus de symptômes liés à la dépression, une asthénie marquée et plus d'erreurs dans les test d'évaluation de l'humeur, similairement aux travailleurs exposés à des toxiques industriels (203).

Dans une autre étude, durant les 30 premiers jours post-intoxication, la ciguatéra non traitée par mannitol n'était pas corrélée à des déficit cognitifs mesurables, mais était par contre associée à plus de de symptômes subjectifs (asthénie, paresthésies, ...) et d'anxiété. Ces derniers étaient résolutifs avec ou sans mannitol. Cette étude ne confirmait pas la baisse des performances cognitives suggérées dans l'étude pilote d'Arena *et al.* (204).

Ces variations cliniques ou de l'EMG pourraient être expliquées par le taux circulant de ciguatoxine, une susceptibilité individuelle ou l'action consécutives d'autres toxines.

2.6 - Symptômes généraux

Des symptômes dits « généraux » constituent le 4^e pôle de symptômes : malaise, asthénie, rash cutané, pâleur, hypothermie, sueurs, prurit, œdèmes, arthralgies (surtout des grosses articulations, particulièrement les genoux, les chevilles, les épaules et les coudes), myalgies,

lombalgies (les symptômes musculo-squelettiques sont tantôt inclus dans la catégorie symptômes généraux tantôt dans la catégorie symptômes neurologiques) ...

La fatigue est l'un des symptômes les plus marqués et qui peut durer le plus longtemps. On ne sait pas si les dépressions parfois observées ne seraient pas réactionnelles à cet état asthénique.

Le prurit est le symptôme dont l'incidence est la plus élevée après quinze jours d'évolution (75). C'est l'un des symptômes phare de la ciguatéra qui a donné à la ciguatéra le nom de « gratte » en Nouvelle-Calédonie et dans une bonne partie du Pacifique sud.

2.7 - Symptômes chez la femme enceinte ou allaitante

Bien que la majorité des intoxications soit causées par la consommation de poisson, il existe quelques cas de transmissions inter-individuelles qui étaient la nature lipophile des CTX.

Il existe des rapports de transmission par le lait maternel au nourrisson allaité bien que l'hyperesthésie des mamelons de la mère interfère avec l'allaitement (183).

Plusieurs auteurs ont également démontré que les CTX passent la barrière hémato-placentaire et affectent les embryon/fœtus de manière réversible. Il a été décrit une augmentation des mouvements actifs fœtaux dès la première heure après le repas contaminant pouvant durer 24 heures. Un des nouveaux-nés de mère intoxiquée a présenté deux jours après la naissance, malgré une extraction par césarienne, une paralysie faciale, une hypotonie des membres supérieurs et une détresse respiratoire. Ces symptômes étaient résolutifs en six semaines (205,206).

Chez la femme enceinte il a également été décrit lors d'une intoxication sévère une menace d'accouchement prématuré avec des contractions utérines et une ouverture du col utérin sans noter d'altération des constantes du fœtus (173).

2.8 - Ciguatéra une affection sexuellement transmissible ?

Des douleurs pénienues à l'érection ou lors de la défécation ont été reportées chez l'homme. Il existe plusieurs cas rapportés d'apparition de symptômes chez un partenaire sexuel n'ayant pas consommé de poisson à risque. On peut citer en exemple la femme d'un patient atteint qui, sans avoir consommé de poisson, a présenté 24 heures après un rapport vaginal, des dysesthésies péri-orales, un prurit, des nausées et une asthénie (207).

3) Formes cliniques

3.1 - Différents tableaux cliniques en fonction des océans

La sévérité, le nombre et la durée des symptômes de la ciguatéra dépendent, entre autres, du profil toxinique.

Ainsi, dans l'océan Pacifique, les symptômes neurologiques prédominent alors que dans les Caraïbes ce sont les symptômes gastro-intestinaux qui sont au premier plan. Dans l'océan Indien, les toxines donnent des tableaux cliniques similaires à ceux du Pacifique avec, en plus, des symptômes qui rappellent les intoxications neurotoxiques aux crustacés (NSP, *neurotoxic shellfish poisoning*) comme des troubles de la coordination, des troubles de l'équilibre, des hallucinations, un syndrome dépressif ou des cauchemars (37,110).

En Polynésie française, on a observé des tableaux cliniques différents selon le régime carnivore ou herbivore des poissons. L'herbivore *Ctenochaetus striatus* (poisson-chirurgien noir ou *maito*) provoquerait ainsi un tableau clinique moins riche en symptômes que les poissons carnivores. Il est possible que cette différence reflète une moindre accumulation de ciguatoxines chez les herbivores.

Le(s) mécanisme(s) par le(s)quel(s) les différentes ciguatoxines modulent les symptômes n'est (ne sont) pour le moment toujours pas connu(s).



Photo 16: *Ctenochaetus striatus* (maito en tahitien). Crédit : Robert Patzner, <http://www.bromba.com/knowhow/BiometricAnimals.htm>

3.2 - Ciguatéra chronique

La ciguatéra chronique survient chez 5 % des patients. Elle est caractérisée par des symptômes tels qu'une asthénie, un déficit cognitif, des douleurs chroniques ou un syndrome respiratoire restrictif qui peuvent être associés à n'importe quel symptôme de la phase aiguë et persistant plus de trois mois. L'étude des formes chroniques est rendue difficile par la méconnaissance médicale de ces formes, la résilience ou le « fatalisme » de patients « habitués à vivre avec » : en 2007, le projet de suivi sur six mois d'une cohorte de 182 individus intoxiqués par la ciguatéra avait du se limiter à seulement quinze jours en raison d'une « désertion » des patients (75). Un projet appelé ENIGMciguatéra, mené par les Drs Gatti et Oehler, est actuellement en cours de montage afin d'étudier cette chronicité de l'intoxication.

Il est nécessaire d'exclure les facteurs confondants (exposition à des solvants, du mercure, d'autres biotoxines, d'autres neurotoxiques, une pathologie neurologique évolutive ou un alcoolisme chronique) avant d'établir le diagnostic.

On pense que cette forme chronique est associée à une dysrégulation de l'immunité basée sur le contrôle génétique de chaque individu. En effet, certains marqueurs de l'inflammation sont perturbés comme dans d'autres maladie inflammatoires chroniques : la MSH (*melanocyte stimulating hormone*) et le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), impliqués dans la freination de la réaction inflammatoire, sont diminués alors que d'autres facteurs pro-inflammatoires comme les MMP9 (métalloprotéases de type 9) ou le C4a (fraction du complément) sont augmentés. Le TGF- β est quant à lui augmenté mais son rôle est ambigu, régulant ou exacerbant les processus inflammatoires selon les pathologies chroniques. Ces marqueurs sont autant d'aides pour identifier la forme chronique de la ciguatéra parmi d'autres maladies chroniques. Ils pourraient également servir de cibles thérapeutiques (184).

3.3 - Résurgence des symptômes

Des phénomènes de résurgence symptomatique sont rapportés chez des individus anciennement intoxiqués lors de la consommation de poissons *a priori* non ciguatoxiques comme des thons, lors de la consommation de fruits de mer, de volaille, de porc, de cacahuètes, d'alcool ou lors d'activités physiques incluant les rapports sexuels. Notons que lors de ces phénomènes de résurgence, les autres convives, s'il y en a, ne ressentent aucune symptomatologie.

Il a été avancé que la résurgence de symptômes après la consommation de porc ou de

volaille serait lié au régime à base de farines animales et en particulier à base de poisson lors de l'élevage ce qui impliquerait la présence de CTX en dose infra-clinique dans ces viandes (176).

Ces phénomènes de résurgence peuvent également survenir lors de la consommation de poissons du lagon, potentiellement toxiques, mais ne touchent que certains individus, le plus souvent ceux ayant déjà des antécédents d'intoxication.

Les symptômes ressentis lors de ces phénomènes sont de type neurologique alors qu'il n'est jamais question de symptômes cardiovasculaires ou gastro-intestinaux (54,86).

L'étude électrophysiologique des nerfs périphériques de patients présentant régulièrement des résurgences ne montre pas d'anomalie persistante. Cependant, une atteinte des petites fibres nerveuses ou des ganglions dorsaux ne peut être exclue (208).

Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer ces résurgences sont le stockage des ciguatoxines dans les tissus adipeux avec un relargage sanguin lors d'une activité physique intense ou des mécanismes de sensibilisation immunitaire (154).

4) Méthodes de détection des CTX

La détection des CTX est complexe. Des méthodes d'extraction et de purification précèdent toujours la réalisation de l'une ou l'autre des méthodes d'analyse. L'analyse de la toxicité est réalisée en laboratoire et permet d'obtenir à la fois une réponse qualitative et quantitative. Il existe quatre méthodes : le test sur souris ou *mouse bioassay* (MBA) qui est la méthode historique et de référence, le test sur cellules de neuroblastomes N2A ou *cell bioassay* (CBA), le test sur récepteur ou *receptor binding assay* (RBA) et les tests immuno-chimiques.

Pour identifier les isomères CTX impliqués on utilise la chromatographie liquide à haute performance et la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

Ces méthodes d'analyse sont développées dans l'annexe 8 (40,43,48,86,133,156,167,209–211).

Le dosage sanguin des ciguatoxines chez l'Homme lors de la phase aiguë de l'intoxication n'est pas encore possible en routine. On peut détecter les CTX dans le sérum humain à partir de

l'adaptation du test sur cellules de neuroblastome qui détecte les toxines marines agissant sur les canaux sodiques voltage-dépendants d'une manière dose dépendante (212). Ce dosage n'est pas fait en routine mais seulement de manière expérimentale et n'a pas encore montré de corrélation avec la symptomatologie.

De la même manière, jusqu'à présent chez les poissons pour étudier la répartition des CTX au sein d'une population de poissons, il fallait sacrifier un spécimen et extraire de sa chair ou de son foie la fraction à analyser.

Une étude réalisée en 2012 a montré que les taux de CTX mesurés dans le sang des poissons étaient proportionnels à ceux obtenus lors du traitement d'un extrait hépatique après sacrifice de l'animal ouvrant ainsi de nouvelles voies d'expérimentation et de suivi des populations et des individus de poissons (49).

Cette avancée pourrait également ouvrir la voie à de nouveaux essais de dosage chez l'Homme.

5) Traitement

5.1 - Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est la pierre angulaire des soins prodigués aux patients à l'hôpital ou en cabinet.

Au cours de la phase aiguë, le moindre signe de défaillance d'organe doit être pris en charge immédiatement notamment afin d'assurer une stabilité hémodynamique et l'équilibre hydro-électrolytique. L'utilisation de volumes importants de solutés isotoniques et éventuellement d'amines vasopressives peut être nécessaire chez un patient en choc.

Une bradycardie mal tolérée sera traitée par atropine intraveineuse (0,5 à 1 mg toutes les 5 minutes si nécessaire) pour maintenir une fréquence cardiaque supérieure à 60 bpm.

La nécessité du recours à l'intubation est rare mais des cas de comas ou de polyradiculonévrites aiguës ayant nécessité un séjour en réanimation ont été décrits (187).

Le charbon activé, de même que le lavage gastrique, pourrait être utilisé dans les premières

heures de l'intoxication mais la présence de vomissements le contre-indique. Dans les années 1980, des émétiques étaient donnés.

Les autres traitements utilisés dépendent des symptômes rencontrés : le prurit répond assez bien aux antihistaminiques ; les diarrhées aux antisécréteurs type racécadotril ; les vomissements aux antiémétiques comme la dompéridone ; les douleurs abdominales aux antispasmodiques ; les douleurs de type myalgies, arthralgies ou céphalées sont calmées par le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Les cocktails vitaminiques (vitamines B1, B6 et C) et le gluconate de calcium sont fréquemment utilisés. Les vitamines du groupe B sont en effet utilisées pour leur rôle neuroprotecteur car certains symptômes sensitifs de la ciguatera évoquent les avitaminoses B comme le bériberi ; la vitamine C est utilisée pour ses vertus antiasthéniques et en tant que chélateur de radicaux libres. Les sels de calcium sont utilisés en raison de la diminution de l'affinité de la toxine pour ses récepteurs dans un milieu riche en calcium.

La fluoxétine a été utilisée dans le traitement des formes chroniques de la ciguatera comme pour les syndromes de fatigue chronique et permettrait d'améliorer l'asthénie (213).

L'amitriptyline est utilisée pour les paresthésies chroniques de même que la gabapentine (214).

5.2 - Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques mettent l'accent sur l'éviction des facteurs de résurgence des symptômes comme l'alcool, le poisson, la volaille, le porc et les protéines animales en général, la caféine, les cacahuètes, l'exercice physique et la déshydratation.

Habituellement, les médecins de Polynésie prescrivent ce régime pour une durée de trois mois avec un cocktail vitaminique *per os* pour une durée variable (de une à deux semaines en général).

Ces recommandations n'ont fait l'objet d'aucune évaluation randomisée et sont sujettes à mauvaise observance. En Polynésie, les patients avouent sans complexe que les *ra'au tahiti* (remèdes traditionnels) leur ont plus souvent été utiles que ce régime. Il est également facile de

comprendre que ces règles hygiéno-diététiques soient difficiles d'application sur des atolls isolés où la seule source protéique provient de la mer.

5.3 - Mannitol

Le mannitol reste le traitement le plus controversé de la ciguatéra, le seul traitement spécifique de l'intoxication quand les autres traitent le symptomatique. La première fois qu'il a été utilisé dans cette indication remonte à 1988, lors d'une erreur de diagnostic : deux patients comateux, transportés par avion d'un atoll éloigné vers l'île principale des Marshall (Pacifique) avaient reçu du mannitol car leur état clinique évoquait un œdème cérébral. L'effet fut immédiat : les deux hommes retrouvèrent leur état de santé initial en quelques minutes, restèrent hospitalisés 48 heures puis rentrèrent chez eux (215)

Le mannitol est classiquement indiqué afin de diminuer les symptômes de la phase aiguë (en particulier les symptômes neurologiques) et de prévenir l'apparition de symptômes chroniques. Il doit être administré à la dose de 0,5 à 1 g/kg de poids corporel sur une durée de 30 à 45 minutes et cela dans les 48 à 72 premières heures bien que des effets bénéfiques aient été décrits lors de perfusions plusieurs semaines après l'intoxication (215–219).

Ses effets secondaires sont rares si l'on respecte sa principale contre-indication à savoir une déshydratation puisque le mannitol induit une déshydratation intracellulaire. Ainsi, dans le cas d'une ciguatéra sévère, il faut s'astreindre à réhydrater un patient avant de lui prescrire du mannitol, particulièrement en cas de vomissements et diarrhées. Il est également déconseillé en cas d'insuffisance cardiaque car la contre-indication de l'AMM est l'existence d'un OAP (154).

Son mode d'action dans la ciguatéra reste encore hypothétique. On pense que c'est par son effet osmotique qu'il agirait, en diminuant l'œdème au niveau des nœuds de Ranvier des axones myelinisés. Un effet chélateur de radicaux libre a également été avancé ainsi qu'une inhibition des dépolarisations successives induites par P-CTX-1 (220).

Plusieurs études se sont attachées à évaluer son efficacité dans la ciguatéra. Les résultats sont parfois contradictoires :

- Palafox *et al.*, en 1988, ont décrit 24 intoxications ciguatériques traitées par

mannitol. Dix-sept ont vu leurs symptômes s'amender en 48 heures, dont un coma et un état de choc. L'utilisation du mannitol était également associée à une réduction de la durée d'hospitalisation (215)

- Blythe *et al.*, en 1992, au cours d'une étude non randomisée à partir des cas traités en Floride, ont montré que 91 % des patients ayant reçu du mannitol dans les 48 premières heures avaient vu leurs symptômes diminuer. L'utilisation du mannitol permettait même dans certains cas de diminuer la symptomatologie de patients atteints de symptômes chroniques jusqu'à huit semaines après l'ingestion (221) ;
- Bagnis *et al.*, en 1992, ont réalisé la première étude randomisée sur 63 patients répartis en deux groupes, l'un recevant un traitement par mannitol, l'autre un traitement par glucosé et cocktail vitaminique (1 g de vitamine C, 250 mg de vitamine B6 et 1 g de gluconate de calcium). Les résultats ont fait état d'une réduction significative des symptômes pour le groupe mannitol (219)
- Schnorf *et al.*, en 2002, ont réalisé une étude en double aveugle randomisée sur 50 patients, une moitié recevant du mannitol, l'autre du sérum salé isotonique. Il était observé au cours de cette étude que le mannitol n'améliorait pas de façon significative la symptomatologie mais celui-ci était administré tardivement chez 25 % des patients (en moyenne après 28 jours, ce qui est bien au-delà de la recommandation de l'administration précoce, au mieux dans les 48 à 72 premières heures) (216).

Ainsi, la majorité des données disponibles sont en faveur d'un bénéfice de l'utilisation du mannitol à la phase aiguë ; certains cas ont même été traités avec succès au delà de la période des 48 premières heures (217,218). Pourtant, malgré ces études montrant un potentiel bénéfique, malgré le peu d'effets secondaires observés et malgré son faible coût (4 euros), son utilisation dans cette indication reste rare, probablement en raison du manque d'habitude des praticiens quant à son utilisation (seuls 17 % des praticiens en Floride savent qu'ils peuvent en prescrire dans cette indication) (97).

5.4 - Brévenal

Le brévenal a été isolé à partir de *Karenia brevis*, un dinoflagellé producteur de

brevétoxine.

Le brévenal prévient l'action de la brevétoxine sur le site 5 du VGSC, ce même site où se fixent les CTX et en particulier P-CTX-1B. Depuis 2008, il a été montré à deux reprises que le brévenal bloquait également en partie les effets de P-CTX-1B et cela en diminuant la sécrétion de catécholamines, en inhibant les flux calciques nécessaires à la mise en jeu de l'exocytose synaptique engendrés par les flux sodiques (175).

L'utilisation du brévenal dans la ciguatéra en est encore au stade expérimental

5.5 - Anticorps monoclonaux

La création d'anticorps ayant une affinité pour les CTX et permettant de les faire reconnaître par le système immunitaire est une voie prometteuse. Cibler directement et chélater les CTX pourrait être réalisé par l'immunisation des sujets via la mise au point d'un vaccin, le problème réside dans la capacité de l'hôte à engendrer une réactivation immunitaire rapide. La seule solution pour obtenir une immunité rapide est l'immunothérapie passive qui utiliserait des anticorps neutralisants.

Cependant, en raison de l'affinité des CTX pour leurs récepteurs, l'administration des anticorps devrait être réalisée dès les premiers symptômes, si possible dans les deux premières heures (pic plasmatique de CTX) suivant le repas afin de neutraliser la toxine avant sa fixation aux canaux sodiques.

Ainsi, après avoir réussi en 2003 à synthétiser l'intégralité de P-CTX-3C puis avoir réussi à produire des anticorps murins grâce à la synthèse d'haptènes non toxiques, l'équipe de Inoue *et al.* a réussi en 2009 à inhiber *in vivo* l'action de P-CTX-3C sur la souris par l'injection d'anticorps monoclonaux (166,211).

L'immunothérapie spécifique constitue un réel espoir dans le traitement de la ciguatéra et ouvre la voie à la synthèse d'anticorps murins dirigés contre les autres toxines marines.

5.6 - Plantes

a - Généralités

Les remèdes traditionnels sont utilisés par les populations autochtones des pays situés en

zone endémique, notamment dans le Pacifique. Quatre-vingt-dix plantes au total ont été recensées dans la pharmacopée du Pacifique ouest. D. Laurent a recensé en 1992 les plantes et parties de plantes utilisées dans la ciguatéra mais le recueil des recettes s'était heurté à la complexité des préparations utilisant souvent plusieurs plantes, à la multiplicité des formes d'administration et aux différentes durées de traitements utilisées par les guérisseurs (222).

Le nombre important de plantes utilisées dans la ciguatéra pourrait paraître surprenant mais prend tout son sens devant la palette de symptômes possibles. La plupart des plantes utilisées ont des propriétés laxatives, diurétiques ou diaphorétiques⁴⁷ comme l'eau de coco verte (*Cocos nucifera*) par exemple. D'autres sont antidiarrhéiques ou antispasmodiques comme le noni (*Morinda citrifolia*). Certaines ont des propriétés anti-inflammatoires ou anti-asthéniques comme l'arbre à pain (*Artocarpus altilis*). Enfin, certaines seraient tonocardiaques comme le papayer (*Carica papaya*) ou détoxifiantes comme le faux- tabac (*Argusia argentea*, récemment renommé *Heliotropium foertherianum*).

Sur 31 plantes testées par Boydrón-Legarrec *et al.*, 24 ont été retenues en raison de l'absence de cytotoxicité intrinsèque. Vingt-deux ont montré des propriétés *in vitro* anticytotoxique et diminuaient l'action des brévétotoxines et de P-CTX-1 (223).

Suite à ce screening, Kumar-Roiné *et al.* ont confirmé que sur 28 espèces d'intérêt, sept inhibaient la synthèse du NO (*Euphorbia hirta*, *Syzygium malaccense*, *Schinus terebenthifolius*, *Punica granatum*, *Cerbera manghas*, *Vitex trifolia* et *Ximenia americana*). Prouvant leur intérêt dans la pharmacopée traditionnelle et le traitement de la ciguatéra, elles offrent donc des perspectives thérapeutiques.

b - Vitex trifolia

Vitex trifolia (ou Lila d'Arabie) possède une activité anti-inflammatoire dose et temps dépendante. Un extrait aqueux de cette plante inhibe l'expression de l'Il-6 (cytokine pro-inflammatoire) et la synthèse de la NO-synthase sans toutefois avoir d'action déterminante sur une autre cytokine pro-inflammatoire comme le TNF (*tumor necrosis factor*). Elle favorise également l'expression de l'Il-10, interleukine anti-inflammatoire. Cette action lui confère donc une légitimité dans les remèdes traditionnels contre la ciguatéra en particulier contre les formes à prédominance immunologique comme les polymyosites ou les syndromes de Guillain-Barré (173,187,199,224).

47 Diaphorétique : qui provoque une hypersudation.



Photo 17: Vitex trifolia. Crédit :
www.toptropicals.com

c - Heliotropium foertherianum

Heliotropium foertherianum (anciennement *Argusia argentea*) est une plante du littoral appelée communément faux-tabac. Son utilisation dans les remèdes traditionnels pour le traitement de la ciguatéra est répandue dans de nombreux pays des zones endémiques et, fait surprenant, dans des pays très éloignés les uns des autres. En Nouvelle-Calédonie, jusqu'à 40 % de la population a recours à des décoctions de *H. foertherianum* en cas d'intoxication ciguatérique. Les décoctions sont même vendues sur les îles Ryukyu au Japon. Sa préparation la plus courante consiste à faire bouillir 200 grammes de feuilles jaunies dans un litre d'eau durant 30 minutes puis à la boire en tisane (222).

Le faux-tabac a fait l'objet de nombreuses études depuis 1992 : c'est la plante qui est actuellement la plus proche d'essais thérapeutiques standardisés. D. Laurent avait montré qu'elle limitait la perte de poids après une intoxication chez la souris (91).

Rossi *et al.*, ont quant à eux montré qu'elle inhibait les potentiels d'action créés par la CTX et diminuait l'œdème nerveux lié à l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants (157).

En 2012, les principes actifs de la plante ont été testés sur des cellules N2A en présence de P-CTX-1. Bien que tous aient une action antitoxinique, l'acide rosmarinique est le principe actif le plus prometteur et fait l'objet d'un brevet pour son indication dans la ciguatéra (notons qu'il est déjà utilisé dans l'industrie cosmétique ou alimentaire comme anti-oxydant). Il posséderait également

des propriétés antivirales, antibactériennes, anti-inflammatoire et antioxydantes ainsi qu'un rôle activateur hépato-biliaire.

Le taux d'acide rosmarinique est estimé à 1,2 mg/g de feuilles fraîches d'*Heliotropium foertherianum*. Pour un remède basé sur une décoction de 4 à 5 feuilles de 10 grammes, on trouvera 50 mg d'acide rosmarinique.

Sa toxicité est faible ; il peut être administré à une dose journalière comprise entre 0,1 mg et 1 g en 1 à 3 prises (225,226).

Cette molécule pourrait être proposée sous différentes formes galéniques : voie orale, parentérale, pulmonaire, oculaire, nasale ...



Photo 18: Heliotropium foertherianum. Crédit : Ernest Kurt Tan, <http://www.phytoimages.siu.edu>

5.7 - Conclusion

Si la base du traitement de la ciguatera reste symptomatique, certains ont un rôle à ne pas négliger notamment dans les formes sévères comme les vitamines antioxydantes ou le controversé mannitol. Trois traitements spécifiques sont en cours de développement et leur commercialisation récompenserait trente années d'études et de coopération multidisciplinaires : les anticorps monoclonaux, le brévenal et l'acide rosmarinique.

V - La prévention

La prévention passe par l'action individuelle et collective sur les différents facteurs incriminés.

1) Prévention individuelle.

1.1 - Vaccination

Il n'existe pour le moment aucun vaccin protégeant de l'empoisonnement par des toxines produites par des dinoflagellés, malgré des tentatives de fabrication.

En 2005, Xu *et al.* ont testé sur des souris un vaccin contre le tétrodoxisme (TTX). Ce vaccin utilisait l'hémocyanine de *Tachypleus tridentatus* (TTH) et la toxine tétanique (TT) comme transporteurs pour fabriquer les antigènes synthétiques TTX-TTH et TTX-TT. Le vaccin TTH-TTX s'était révélé plus efficace que TTX-TT dans la prévention du tétrodoxisme suite à l'administration orale de TTX. Son application chez l'Homme n'est pas encore d'actualité. Il est possible qu'une approche similaire puisse s'appliquer pour la ciguatera à partir de la recherche sur les tests immunoenzymatiques (227).

1.2 - Choix des lieux de pêche

Les pêcheurs locaux connaissent par le fruit de l'expérience les zones indemnes de ciguatera et celles dans lesquelles les produits de la pêche sont à risque. Cette prévention, qui est fréquemment citée dans différents ouvrages, est pourtant souvent prise en défaut, les pêcheurs et populations locales, censés connaître ces zones, sont en effet régulièrement les premières victimes de l'intoxication.

L'indice le plus sûr pour désigner une zone indemne ou à faible risque serait l'étude de sa biodiversité. L'absence de poissons corallivores au profit de poissons omnivores signerait par exemple un récif aux coraux dégradés et donc potentiellement à risque de voir se développer les agents de la ciguatera. De même, une forte concentration de poissons herbivores peut être le signe de l'abondance d'algues filamenteuses constituant les gazons algaux propices au développement de *Gambierdiscus*.



Photo 20: Chaetodon trifasciatus ou poisson-papillon melon. Crédit : Bernard E. Picton, http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bep_chaetodon_trifasciatus.jpg



Photo 19: Chaetodon lunula ou poisson-papillon raton-laveur. Crédit : anonyme, <http://www.liveaquaria.com>

Les espèces indicatrices d'une unité bioconstruite⁴⁸ non perturbée sont des espèces spécialisées, soit dans leur nourriture, soit dans leur habitat. Elles appartiennent essentiellement au genre *Acropora* pour les coraux, genre qui affectionne particulièrement les eaux claires et bien oxygénées. Chez les poissons, les espèces appartenant aux *Pomacentridae* (poissons-demoiselles) comme *Chromis viridis*, *Plectroglyphidodon dicki*, *P. johnstoniamus* vivent à l'intérieur des colonies coralliennes branchues vivantes à l'intérieur desquelles elles se réfugient au moindre danger. Les *Chaetodontidae* (poissons-papillons), notamment *Chaetodon trifasciatus*, sont également caractéristiques des zones non perturbées, en raison de leur affection pour les polypes coralliens dont ils se nourrissent.

Les espèces les plus typiques d'unités bioconstruites perturbées sont *Montipora circumvallata* et *Synarea iwayanensis* pour les coraux. En effet, ces deux espèces opportunistes sont particulièrement résistantes aux stress (physiques comme les cyclones ou chimiques comme des eaux riches en éléments nutritifs) et profitent de la disparition d'espèces plus sensibles pour croître. Chez les poissons, *Chaetodon lunula*, à l'inverse de *C. trifasciatus* que l'on trouve dans les récifs sains, est l'une des espèces les plus typiques des zones perturbées en raison de son régime alimentaire plus tolérant aux modifications du milieu. Les *Acanthuridae* (poissons-chirurgiens), espèces herbivores strictes, broutent les algues filamenteuses et charnues que l'on rencontre

⁴⁸ Construction d'éléments architectoniques (en lien avec l'art de la construction) par des espèces marines

fréquemment dans les zones soumises au phénomène d'eutrophisation^{49 (228)}.

Ces changements d'espèces dominantes et fonction de l'état des récifs sont connus mais il n'est pas encore établi de manière formelle de relation entre les changements d'espèces dominantes et la présence de ciguatéra.

2) Prévention collective

2.1 - Instauration de normes et de contrôles des ventes de produits de la pêche

L'expérience acquise lors des épidémies et les tests en laboratoire ont permis de définir un seuil maximal de CTX au delà duquel, le produit de la mer devrait être exclu de la vente.

Ainsi, en mesurant les concentrations toxiques dans les poissons du Pacifique par technique MBA après des épisodes d'intoxication, ce seuil a été fixé à 0,01 ng/g de P-CTX-1. Ce seuil prend en compte une marge de sécurité d'un facteur 10, supposée suffisante pour diminuer les risques liés aux susceptibilités individuelles, à la quantité de poisson consommée et à l'imprécision du test (5). Dans les Caraïbes, le seuil de 0,1 ng/g a été proposé car les C-CTX sont environ dix fois moins puissantes que les P-CTX. En 2008, Dickey *et al.*, après l'analyse d'une centaine d'épidémies survenues aux USA, ont montré que les taux de CTX retrouvés s'accordaient avec les seuils déterminés (229).

Ces seuils ont été définis pour garantir la sécurité du consommateur et sont utilisés par la FDA. L'Union européenne n'a quant à elle pas défini de seuil réglementaire ni, *a fortiori*, défini de méthode analytique applicable pour la détection des CTX bien que des lois (CE n°854-2004 du 29 avril 2004) précisent que « des contrôles doivent être effectués par l'autorité compétente pour veiller à ce que [...] les produits de la pêche contenant des biotoxines telles que la ciguatéra ou d'autres toxines dangereuses pour la santé humaine ne soient pas mises sur le marché (230) »

En l'absence de directives européennes, la France, par le biais d'arrêtés préfectoraux, a pris

49 Eutrophisation : modification et dégradation d'un milieu aquatique liées à un apport excessif de substances nutritives (azote provenant des nitrates agricoles et des eaux usées, de la pollution automobile ; phosphore provenant surtout des phosphates (engrais) et des eaux usées), qui augmentent la production d'algues et d'espèces aquatiques. Ces substances peuvent également augmenter la turbidité, privant le fond et la colonne d'eau des niveaux inférieurs de lumière.

des mesures pour protéger les populations des régions ultramarines. Ces mesures interdisent par exemple la commercialisation de certaines espèces de poissons susceptibles de contenir de grandes quantités de CTX. Cette liste est régulièrement mise à jour en fonction des données recueillies lors des déclarations de TIAC avec symptômes ciguatériques. Les agents en charge de la sécurité sanitaire des aliments, après confirmation diagnostique, récupèrent si possible les restes des poissons en cause pour la détection de CTX par MBA dans l'un des deux laboratoires agréés par le ministère en charge de l'agriculture⁵⁰

Depuis 2013, ce dispositif a été complété par la recherche des CTX par MBA sur les lots présentés à l'importation au niveau des postes d'inspection frontalier (PIF) en France métropolitaine. Les échantillons testés seront issus d'une sélection aléatoire parmi les lots de poissons figurant sur les listes d'espèces à risque des régions ultramarines. Ce dispositif de contrôle des produits de la mer aux frontières est déjà en place à la Réunion depuis 1999, année des intoxications massives survenues à Madagascar lors de la consommation de requins ou de sardines (46).

Le développement d'un test fiable et rapide de détection des CTX dans les poissons permettra de diminuer le risque ciguatérique sur les marchés occidentaux, mais pour des raisons économiques leur disponibilité locale sera moins certaine.

Les pêcheurs ont plusieurs « trucs et astuces » pour « prédire » la toxicité d'un poisson. La plupart de ces méthodes ne reposent sur aucun raisonnement scientifique et font prendre un risque pour le consommateur mais, en 2013, deux d'entre elles ont fait l'objet d'une validation par rapport au RBA. Ces facteurs prédictifs de risque ciguatérique étaient :

- la rigidité *post mortem*
- le temps de saignement du poisson.

Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négatives et valeurs prédictives positives étaient évaluées sur l'avis de 4 à 5 pêcheurs questionnés quant au risque ciguatérique de 80 à 107 poissons testés selon ces critères. L'avis des testeurs était comparé entre eux et avec les niveaux de toxicité mesurés par *receptor binding assay*. L'un des testeurs était indéniablement meilleur que les

50 Laboratoires nationaux de référence pour le contrôle des biotoxines marines : ANSES, Maisons-Alfort et ARVAM, Réunion.

autres et obtenait 55 % de bons résultats par rigueur *post mortem* et 70 % par temps de saignement. Cependant les caractéristiques intrinsèques (sensibilité et spécificité) de ces tests ne sont pas connus et leur fiabilité reste à démontrer. L'association de ces techniques avec la connaissance locale des lieux de pêche peut présenter, en l'absence de test fiable et en milieu isolé, un intérêt à ne pas négliger (231).

Un simple contrôle des proies ne permettra que de réduire le risque individuel dans les pays riches. Ce qui doit être mis en avant, et particulièrement dans les pays du Sud c'est l'action collective en faveur de la protection des écosystèmes coralliens.

2.2 - Prévention des HABs

Nagasaki et al. explorent depuis 2006 la piste de virus infectant les dinoflagellés afin de contrôler les efflorescences algales dont la ciguatera (232).

Les conséquences liés à ces infections semblent cependant non dénuées de risque pour les dinoflagellés indispensables aux chaînes alimentaires. De plus, cette solution ne résoudrait pas les causes profondes de l'altération des écosystèmes récifaux, source de ces *blooms* algaux.

2.3 - Surveillance et information sanitaire

La santé dans les pays du Pacifique est gérée nationalement : le recueil des données épidémiologiques est souvent partiel et leur utilisation par les gouvernements locaux dans leur prise de décision de mesures sanitaire n'est pas constante.

Un aperçu global de l'ampleur de l'épidémie est possible par un recueil centralisé des données via l'OMS (comme c'est le cas pour les pathologies non transmissibles) ou le Secrétariat des Communautés du Pacifique. L'isolement géographique, les différences de cultures, d'économies et de politiques font qu'il est très difficile d'obtenir des données consistantes de tous les pays du Pacifique : seuls Hawaï'i, la Polynésie française et l'Australie entretiennent des programmes de surveillance efficaces bien que des efforts soient réalisés depuis 1988 par l'ensemble des pays du Pacifique (*Cf.* annexe 3).

Parmi ces programmes de prévention et de surveillance mis en œuvres par les pays de la Communauté du Pacifique citons :

- un programme de surveillance des intoxications par les produits de la mer, lancé par le SPEHIS en 1988. Le manque de précision des questionnaires ne permettait cependant pas de distinguer la ciguatéra des autres intoxications marines et les réponses, basées sur le volontariat, étaient quantitativement faibles ;
- un programme de gestion intégré des pêcheries côtières⁵¹ (ICFMaP 2010 pour *Integrated Coastal Fisheries Management Programme*) a créé en 1990 une base de données dédiée à la ciguatéra. La collecte des informations se faisait par le biais des hôpitaux de la région qui renseignait sur le type de produit de la mer impliqué, l'écosystème dont il provenait (barrière, récif extérieur, ...), sa conservation, la partie du poisson consommée, sa préparation en cuisine. Des informations cliniques portant sur 18 symptômes étaient également collectées. Ce programme a permis un recueil de données plus conséquent que celui du SPEHIS mais celles-ci étaient pour des raisons inconnues, peu représentatives de la région dans la mesure où plus de 50 % des cas provenaient du Tuvalu et que plus de 10 % des espèces non pisciaires n'étaient pas identifiées. Ce système de surveillance a donc pris fin en 1998 ;
- les informations de l'ICFMaP ont tout de même pu être intégrées dans la base de données Fishbase ; seulement, cette base de donnée ne concerne que les espèces pisciaires et ne permet pas de se rendre compte des voies de contamination alternatives pouvant par exemple passer par les mollusques. Le secrétariat de la communauté du pacifique soutient néanmoins ce programme ;
- en 2006 un guide de terrain à l'intention des administrations et des structures de santé a été émis par l'institut de recherche et de développement de

51 Programme de gestion des ressources marines commun aux pays signataires qui consiste à tenir compte dans une approche globale des différents usages des espaces marins et côtiers, à la fois fragiles et convoités.

Nouvelle-Calédonie ainsi que le SPC mais son impact dans les pays du pacifique est incertain. Il donne des conseils méthodologiques sur la façon de surveiller la ciguatéra. De format papier, il est coûteux pour certaines îles (25 euros) (233)

- Le secrétariat du Pacifique facilite également l'impression, aux îles Cook par exemple, de brochures d'informations destinées à la population sur les comportements à adopter afin de préserver le récif (86).

La surveillance du risque ciguatérique ne sert malheureusement à rien si elle n'aboutit pas à des actions de prévention.

Trois phases ont donc été proposées par Goater afin d'arriver à cet objectif (234) :

- **phase 1** : favoriser l'usage et l'intégration des données interdisciplinaires existantes afin de diffuser à tous les acteurs une connaissance globale de base du phénomène et permettre ainsi de se focaliser sur la collecte, l'interprétation et la communication des données du système d'information de santé (HIS) et non pas la recherche de données déjà existantes ; établir une hiérarchisation des pays à risque ciguatérique à partir des incidences et des données environnementales et socio-économiques. Selon Goater, prévoir le risque ciguatérique est incertain mais le développement de nouvelles méthodes d'analyse devrait permettre de surmonter la complexité des variables influant chaque étage de la chaîne alimentaire. Pour arriver à cela, une interface accessible mise à jour par tous les acteurs serait l'idéal ;
- **phase 2** : développer des indicateurs de la santé des récifs, ainsi que des méthodes de détection des toxines à tous les étages trophiques et cartographier l'ensemble afin que ces données soient facilement utilisables par les autorités ;
- **phase 3** : en fonction des données recueillies dans les phases 1 et 2, concrétiser des actions de prévention qui influent sur la santé des individus à

différentes échelles (spots publicitaires, émissions de radio,..).

3) La protection des récifs coralliens : une démarche individuelle et collective

Elle passe par le contrôle de la plupart des facteurs que nous avons développé plus haut.

3.1 - Gestion de la pêche

Établir une gestion durable des zones de pêche ainsi que des pratiques est essentiel : concrètement cela passe par l'amélioration et l'extension des zones marines protégées mais aussi par la réduction de la pêche intensive. Impliquer la population dans cette gestion tout en diminuant les subventions qui soutiennent la pêche intensive ou destructive (chaland) permettrait d'améliorer la situation économique et sociale des îles du Pacifique en recentrant l'activité localement.

3.2 - Contrôle du développement

Contrôler le développement du littoral permettra de limiter la pollution anthropique des lagons. L'urbaniste a son rôle à jouer en planifiant l'extension urbaine, en imposant des mesures de contrôle de l'érosion durant la construction, puis en améliorant le drainage des eaux de ruissellement et le traitement des eaux usées.

La gestion de la quantité de sédiments déversés dans les lagons dépend également des techniques agricoles ou d'élevage employées ou de la présence d'activité minière mais aussi de la préservation de la flore qui joue un rôle en régulant l'érosion des sols.

Le développement d'un tourisme responsable écologiquement doit être la priorité (7).

3.3 - Réduire la pollution marine

Réduire la pollution marine en construisant des bateaux plus respectueux de l'environnement, et en développant les contrôles de la police maritime (MARPOL). Contrôler les activités de forage offshore et faire réellement payer les pollueurs. Le désastre écologique consécutif à l'explosion de la plateforme *deepwater horizon* en 2010 et à la fuite de 206 million de barils de pétrole brut puis l'utilisation massive de solvants ne sera jamais réparée. (235).

Il y a de plus en plus de preuves qu'en réduisant les menaces locales (surpêche, pollution, production de sédiments) les récifs se régénèrent plus rapidement.

Ces petites mesures pourraient faire gagner du temps avant d'avoir à disposition des mesures globales de réduction des émissions des gaz à effet de serre avec pour objectif de passer de 380ppm à 350ppm de CO₂ dans l'atmosphère pour sauver les récifs.

3.4 - Volonté politique

Des planifications concertées qui envisagent une gestion durable avec les propriétaires et les différents acteurs maximise les éventuels succès de telles mesures. Elles permettent d'éviter les conflits, le gaspillage de fonds publics et la redondance des actions menées.

Faire prendre conscience de l'intérêt économique à long terme des récifs est important et il faut que les politiciens qui décident des orientations loco-régionales soient informés et fassent l'objet d'un lobbying (7).

3.5 - Éducation et recherche

Bien entendu pour combler le fossé entre la connaissance théoriques et l'obtention de résultats sur le terrain, il est nécessaire de coupler l'éducation, la recherche et les professionnels de santé à un effort important de communication afin d'impliquer l'ensemble de la population dans la prévention de la ciguatera par la préservation de leur environnement.

Les Polynésiens sont particulièrement en demande d'information sur les pathologies les concernant et sur les mesures à prendre et attendent du corps de santé son expertise (observation personnelle).

Partie 2 : Étude des facteurs de risque de gravité parmi une cohorte hospitalière polynésienne et conséquences sur la prise en charge en structure de soins primaires

I - Spécificités polynésiennes

Le système de santé de la Polynésie française, s'il s'inspire assez largement de celui de la France métropolitaine, n'en est pas moins original, notamment en raison des problématiques de l'organisation des soins et de la prévention fortement impactées par les particularités de la géographie et du peuplement des archipels.

1) Géographie et répartition de la population

Située au milieu de l'océan Pacifique sud, la Polynésie française est un ensemble de cinq archipels composé de 118 îles dont 67 sont habitées. Elle s'étend du 8° au 27° degré de latitude sud et du 134° au 154° degré de longitude ouest sur une surface équivalente à celle de l'Europe (hors Russie). La population de la Polynésie française était de 274 217 habitants lors du recensement de 2012 (236).

Les habitants sont majoritairement concentrés (75%, n=204 343) dans les îles du Vent dans l'archipel de la Société et particulièrement sur l'île de Tahiti (130 000 habitants). Les îles Sous-le-Vent, deuxième ensemble d'îles de l'archipel de la Société représentent, quant à elles, 13 % de la population. Il existe quatre autres archipels : les Marquises, les Australes, Les Tuamotu et les Gambier, qui représentent respectivement 3 %, 2 % et 7 % (pour l'ensemble Tuamotu-Gambier) de la population (236).

L'extension géographique et la répartition de la population sont détaillées dans l'annexe 9 .

2) Organisation du système de soins

La Polynésie étant un territoire de la République française doté d'une large autonomie, le système de soins est défini par le schéma d'organisation sanitaire du territoire (SOS) voté par

l'Assemblée du pays. Ce schéma a pour objectif l'équité dans l'accès aux soins, tant géographique que sociale, la prévention et la promotion de la santé, la qualité des soins, l'information et la participation des usagers et l'optimisation des ressources disponibles (237).

Ces objectifs sont mis en œuvre par le secteur libéral et le secteur public qui représente l'offre de soin majoritaire en dehors de l'archipel de la Société .

Le secteur public est placé sous l'autorité du Ministère de la Santé. Deux entités plus ou moins autonomes sont distinguées : le Centre Hospitalier de la Polynésie française (CHPf) et la Direction de la Santé qui détermine, en fonction de la population, l'offre et les moyens alloués aux soins primaires et secondaires.

Au total, 126 structures publiques de proximité sont réparties dans 58 îles et 45 des 48 communes pour assurer des soins sur la plus grande partie du territoire.

L'annexe 10 présente de manière plus précise l'organisation et les différentes structures de soins de la Polynésie (238).

Le contexte géographique et médical dans lequel s'est déroulée notre étude ayant été abordé, nous allons maintenant exposer l'étude proprement dite.

II - Introduction

La ciguatéra est l'affection causée par l'ingestion de poisson la plus fréquente des zones tropicales (54). Elle serait responsable de 50 000 à 500 000 intoxications annuelles bien que l'on pense que ces chiffres soient largement sous-estimés (5,239) Elle est due à la production de ciguatoxines par un phytoplancton, un dinoflagellé de la famille *Gambierdiscus* dont le premier spécimen a été découvert en 1979 dans l'archipel des Gambier et décrit par Adachi et Fukuyo (19). Vingt-et-une nouvelles espèces ont été découvertes depuis (21,23–25,105,107) Véritable phénomène complexe global d'écologie marine, elle est influencée par de multiples facteurs depuis les conditions du milieu aux phénomènes météorologiques intercontinentaux comme El niño en passant par les perturbations anthropiques, et les interactions de chacun des acteurs de la chaîne alimentaire (6,17,28,31,33,35,36,38,50,70,73,127) L'extension de sa zone de distribution et l'augmentation de son incidence en font une pathologie émergente et un sujet de préoccupation sur les littoraux tempérés (26,87,105,115,118,119,121,123,126,240,241). Son impact socio-économique est important en zone d'endémie(1,128,129,132,138,145). Habituellement l'intoxication ciguatérique se présente comme un syndrome pléïomorphe neuro-cardio-intestinal dont la durée est d'une dizaine de jours (242). Jusqu'à 175 symptômes ont été décrits (243). Rarement mortelle, elle peut néanmoins être sévère en particulier sur le plan cardiovasculaire ou neurologique et nécessiter une prise en charge médicale urgente (171,173,183,187,193,244). En Polynésie française, les contraintes géographiques et l'organisation sanitaire rendent cette prise en charge sans délai coûteuse d'où la nécessité de disposer de facteurs de risque de gravité permettant d'évaluer au plus tôt la situation clinique et de prévoir les moyens thérapeutiques nécessaires. Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique sur 181 patients hospitalisés pour ciguatéra au centre hospitalier de Polynésie française afin de trouver des facteurs de risque associés à la gravité clinique. L'objectif secondaire de cette étude était de décrire et d'évaluer le recours au système de soins primaires lors des ciguatéra graves.

III - Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive et analytique réalisée sur les patients hospitalisés pour ciguatera au CHPf entre janvier 2005 et décembre 2012.

La liste des dossiers-patient a été établie à notre demande par le service informatique médical du CHPf à partir de leur date d'hospitalisation (comprise entre le premier janvier 2005 et le 31 décembre 2012) et du code CIM-10 de l'Organisation Mondiale de la Santé qui est attribué à la fermeture administrative de chaque dossier-patient selon le diagnostic (T61.0 pour la ciguatera). Les dossiers-patient en format papier non retrouvés et les erreurs de diagnostic ou de codage évidents ont été exclus de cette étude.

Les données ont été extraites des dossiers-patient par l'investigateur et saisies sur un tableur de la suite Libreoffice®. Ces données concernaient les caractéristiques de l'hospitalisation (durée, mois, année), du patient (âge, sexe, poids, taille, île d'origine, antécédents de ciguatera, tabagisme, exercice physique, nombre de personnes ayant présenté des symptômes suite au même repas, délai d'apparition des symptômes, ensembles des symptômes présentés), du poisson en cause (famille, régime alimentaire, lieu de provenance, partie consommée), de la prise en charge hospitalière (délai d'hospitalisation, consultation antérieure, mode d'arrivée, ensemble des thérapeutiques mises en œuvre) ou préhospitalière (consultation préalable, type de professionnel de santé consulté, thérapeutiques mises en œuvre). Toutes les données collectées ont été incluses dans l'analyse.

La gravité clinique a été définie selon les critères de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, permettant de départager deux groupes d'études (cas graves et cas non graves). Étaient considérés comme graves tous les patients ayant présenté au cours de leur hospitalisation l'un des signes suivants : fréquence cardiaque (FC) inférieure à 60 battements par minute nécessitant l'administration d'atropine, tension artérielle systolique inférieure à 90 millimètres de mercure (mmHg) mesurée au brassard à tension, hypothermie inférieure à 35°C mesurée par un thermomètre auriculaire, déficit neurologique considéré comme sévère (troubles de la conscience, déficit moteur, aphasie, diplopie).

L'évaluation du recours à l'offre de soins primaires chez les patients atteints de ciguatera grave s'est restreinte à la recherche du mode d'arrivée aux urgences (patient adressé ou non), à l'existence d'une consultation préalable chez le médecin généraliste libéral ou auprès d'une des structures de la Santé Publique et si les patients avaient bénéficié d'un traitement au décours de cette

consultation.

La fréquence de chacune des variables a été exprimée en pourcentages (%) pour les variables dichotomiques et en médianes (écart-type) pour les variables continues. Pour le calcul du pourcentage, les données manquantes n'ont pas été comptabilisées dans le dénominateur. Des méthodes statistiques non paramétriques (Khi2, test exact de Fisher, et U-test de Mann-Whitney) ont été utilisées de manière appropriée selon les variables examinées afin de comparer les deux groupes de l'étude. Les courbes de Kaplan-Meier des différents groupes ont été comparées en utilisant des tests log RANK. Une régression pas à pas a ensuite été utilisée pour déterminer les facteurs de risque associés avec la gravité clinique. Après avoir vérifié l'absence de facteur confondant entre les variables, celles ayant un intérêt médical et des valeurs de $p < 0,15$ après la phase d'analyse univariée ont été incluses dans le modèle d'analyse multivariée. Pour être incluse dans le modèle d'analyse multivariée un ratio minimal de dix événements pour chaque variable était nécessaire pour éviter de décrire des aléas statistiques lorsque le système comprenait beaucoup de variables et de perdre ainsi en valeur prédictive (*overfitting*). Une valeur de $p < 0,05$ a été jugée significative. Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel SPSS v17.0® (SPSS, Chicago, IL).

Ce travail a été réalisé avec l'assentiment tacite du directeur du Centre Hospitalier de Polynésie française et avec l'accord et le soutien technique du service d'information médicale de l'hôpital (SIM). L'ensemble des données a été anonymisé pour l'analyse de façon à préserver le secret médical.

IV - Résultats

1) Population

Sur un total de 282 dossiers-patient éligibles, 181 dossiers-patient ont été inclus (92 dossiers n'ont pas été trouvés par le service des archives et neuf dossiers ont été exclus). Le nombre important de dossiers non retrouvés tient au fait que les archives sont dispersées sur plusieurs sites géographiques et que le CHPf a été déménagé en 2010, certaines archives ayant été perdues ou endommagées en raison de mauvaises conditions de stockage. Le détail du processus d'exclusion est résumé dans la figure 10.

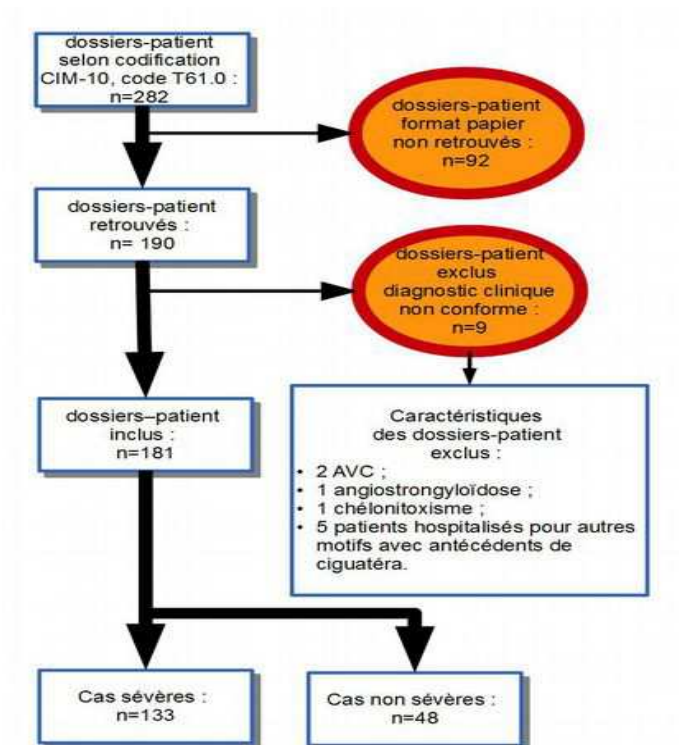


Figure 9 : organigramme du processus d'inclusion et d'exclusion des patients.

L'ensemble des caractéristiques de la population étudiée est résumé dans le tableau 6.

La très grande majorité (87,7 %, n=150) des patients est originaires de l'archipel de la Société, 6,4 % viennent Tuamotu (n=11), 4,1 % des Australes (n=7), 2,1 % des Marquises (n=2) et, 0,6 % des Gambier (n=1).

Le *sex-ratio* de la population étudiée est de 1,58 en défaveur des hommes (111 hommes et

70 femmes). L'âge médian de la population est de 46 ans (EI : 35,1-56,6) avec des extrêmes allant de 1 à 82 ans. Les patients âgés de 0 à 20 ans représentent 9 % de la population et les patients âgés de 20 à 40 ans, de 40 à 55 ans et de plus de 55 ans représentent respectivement 26 %, 37 % et 27 % de la population (figure 11).

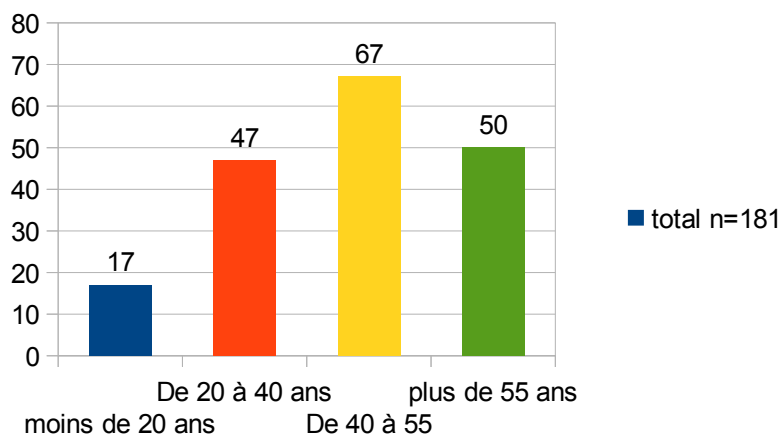


Figure 10 : nombre de patients par tranche d'âge dans la population (n).

Le poids moyen des individus est de 79 kilogrammes. L'indice de masse corporelle qui a pu être calculé chez 81 patients est de 27,5 (EI : 24,6-32,4). Des antécédents de ciguatera étaient retrouvés chez 25 % des patients.

Cent trente-trois patients ont été inclus dans le groupe « sévère » et 48 dans le groupe « non sévère ». Les caractéristiques démographiques et les comorbidités de ces deux groupes ne présentaient pas de différences significatives (tableau 6).

	Tous les patients (n=181)	Formes sévères (n=133)	Formes communes (n=48)	p	Analyse univariée		Analyse multivariée	
					OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Caractéristiques démographiques								
Sexe (homme)	111 (61.3%)	82 (61.7%)	29 (60.4%)	0.880	1.053 (0.536-2.071)	0.880		
Age (années)	46.2 (35.1-56.6)	47.4 (37.2-57.0)	42.5 (29.3-55.8)	0.103	1.017 (0.997-1.037)	0.099	1.016 (0.988-1.044)	0.271
Origine géographique (n=171)				0.333				
Îles de la Société	150 (87.7%)	113 (87.6%)	37 (82.2%)		1.879 (0.723-4.888)	0.196		
Archipel des Tuamotu	11 (6.4%)	8 (6.2%)	3 (6.7%)		0.949 (0.241-3.746)	0.941		
Archipel des Gambier	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (2.2%)		NC	NC		
Archipel des Australes	7 (4.1%)	4 (3.1%)	3 (6.7%)		0.459 (0.099-2.136)	0.321		
Archipel des Marquises	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.2%)		0.352 (0.022-5.748)	0.464		
Comorbidités et mode de vie								
Antécédents de ciguatera (n=171)	42 (24.6%)	35 (28.0%)	7 (15.2%)	0.085	2.167 (0.886-5.299)	0.090	1.649 (0.536-5.069)	0.383
Poids (kg, n=104)	79.0 (67.0-92.0)	80.0 (67.0-92.0)	75.0 (65.0-92.0)	0.529	1.047 (0.862-1.273)	0.643		
Indice de masse corporelle (kg/m ² , n=81)	27.5 (24.6-32.4)	27.7 (25.0-32.1)	27.5 (23.4-32.6)	0.572	1.004 (0.928-1.087)	0.914		
Obésité(IMC > 30 kg/m ² , n=81)	30 (37.5%)	21 (36.8%)	9 (39.1%)	0.848	0.907 (0.335-2.455)	0.848		
Intoxication tabagique (n=21)	7 (33.3%)	7 (36.8%)	0 (0%)	0.533	NC	NC		
Activité physique (n=21)	13 (61.9%)	12 (63.2%)	1 (50.0%)	1.000	1.714 (0.092-31.924)	0.718		
Activité physique intense	5 (38.5%)	5 (41.7%)	0 (0%)	1.000	NC	NC		
Année de diagnostic					1.013 (0.888-1.154)	0.853		
Mois de diagnostic					0.998 (0.913-1.092)	0.973		

Tableau 6 : caractéristiques démographiques et comorbidités de la population étudiée. Les résultats sont indiqués en nombres (%), médianes (écart interquartile) pour les variables continues. En cas de données manquantes, le nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles est indiqué entre parenthèses à côté du paramètre étudié. Pour le calcul de pourcentages de chaque variable le nombre de données manquantes a été exclu du dénominateur. Les différences entre les formes sévères et les formes non-sévères ont été testées en utilisant le Khi2, le test exact de Fisher ou le test de Mann-Whitney de manière appropriée. Les facteurs de risque ont été déterminés en effectuant une régression logistique binaire. Les variables indépendantes avec une p-value < 0.15 en analyse univariée étaient incluses dans l'analyse multivariée.

2) Répartition temporelle

Le nombre de cas de ciguatera (toutes formes confondues) est plus important lors de l'été austral (saison chaude et humide) : 32 % des cas ont été enregistrés sur la période allant de décembre à février sans que la différence avec les autres trimestres ne soit significative. Il n'y a pas de surreprésentation périodique (mensuelle ou annuelle) des cas sévères.

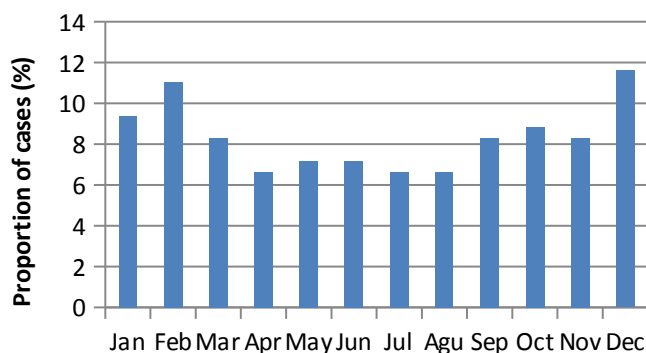


Figure 11 : proportion mensuelle des cas sévères.

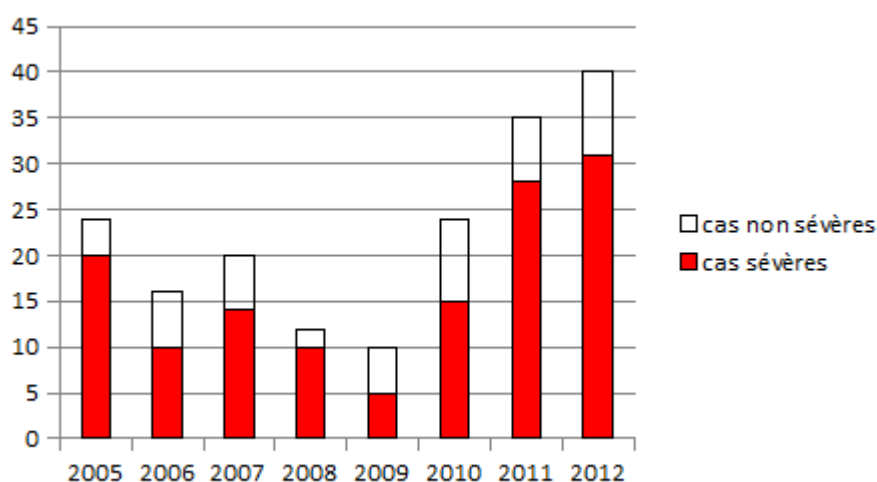


Figure 12 : nombre de cas de ciguatéra annuel.

3) Poissons consommés

3.1 - Type de produit de la mer

Cent dix-huit dossiers contenaient des précisions sur le repas incriminé. Au total, ce sont 130 produits de la mer répartis en une quinzaine de familles qui ont été mis en cause : *Lethrinidae* (becs-de-cane), *Labridae* (labres, napoléon), *Serranidae* (mérours et vieilles), *Lutjanidae* (perches tropicales, ...), *Mullidae* (surmulets, rougets, ...), *Scaridae* (poissons-perroquets), *Balistidae* (balistes), *Carangidae* (carangues), *Murenidae* (murènes), *Sphyraenidae* (barracudas, bécunes, ...), *Acanthuridae* (poissons-chirurgiens), *Coryphaenidae* (daurade coryphène), coquillages (bénitiers), poulpe et crevettes (figure 14)

La principale famille de poisson impliquée était celle des *Lethrinidae* (27%, n=34). Les *Labridae* et les *Serranidae* représentaient respectivement 16,4 % (n=21) et 10 % (n=13) des intoxications. Les poissons-perroquets et les poissons-chirurgiens ne représentaient respectivement que 6,4 % (n=8) et 0,8 % (n=1) des cas.

On notait trois intoxications suite à des repas comprenant des bénitiers, une intoxication dans les suites de la consommation de crevettes associées à un plat de *fāfaru*⁵² et un cas suite à

52 Fāfaru : plat traditionnel polynésien de filets de poissons fermentés avec de l'eau de mer. Le poisson utilisé est en général du thon mais l'incorporation d'autres poissons tels que poisson-perroquets ou autres poissons de lagon ne peut être exclue. Il se consomme accompagné de lait de coco fermenté (*miti hue*).

l'ingestion de poulpe.

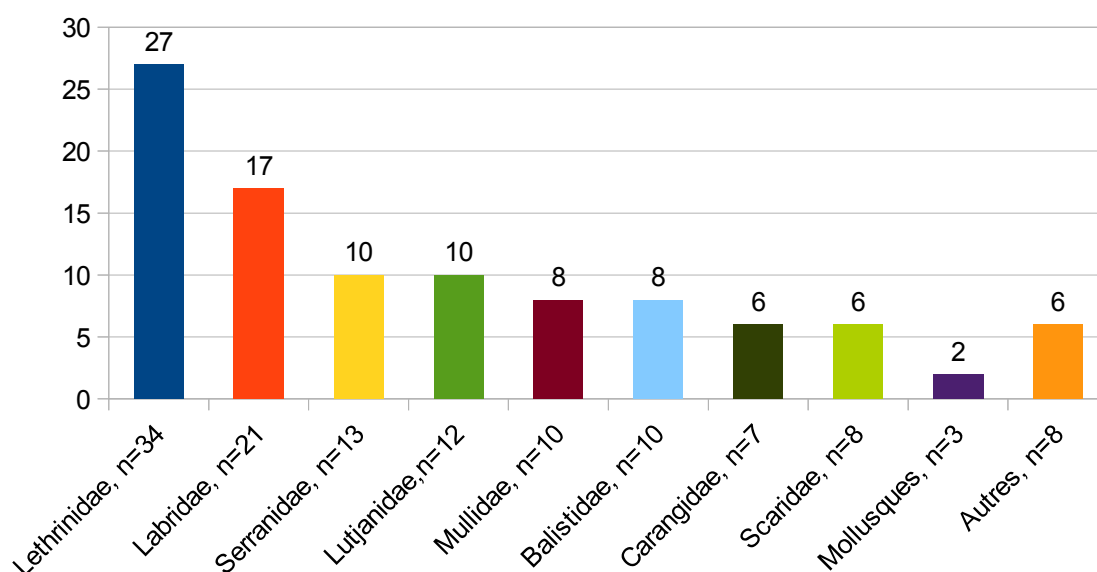


Figure 13 : proportion des familles de produits de la mer incriminés (%). La catégorie « autres » comprend les *muraenidae*, *sphyraenidae*, *acanthuridae*, *albulidae*, *coryphaenidae* et la pieuvre.

3.2 - Régime alimentaire des poissons

La très grande majorité (89,6 %, n=113) des poissons incriminés était carnivore ; 7,9 % (n=10) étaient herbivores.

Parmi les carnivores, 24,7 % étaient piscivores stricts (n=28 ; *Carangidae*, *Serranidae*, *Muraenidae*, *Sphyraenidae*, *Albulidae*, ...), 29,2 % avaient un régime carnivore mixte (n=33 ; *Lutjanidae* et *Labridae*), et 46,9 % étaient mollusquivores (n=53 ; *Lethrinidae*, *Balistidae*, *Mullidae*).

3.3 - Origine des poissons

Sur 103 dossiers renseignés, un peu plus de la moitié (58 %, n=60) des poissons était originaire des Tuamotu alors que les patients de cet archipel ne représentaient que 6,4 % (n=11 sur 171 dossiers renseignés) de la population de l'étude.

4) Symptomatologie

Les principaux symptômes et leur fréquence ont été reportés dans le tableau 7

Quelques tableaux cliniques et symptômes étaient anecdotiques mais déjà décrits dans la littérature : réactivation symptomatique avec bradycardie lors de la consommation de poulet, décompensation de bronchite chronique au décours de l'épisode, modifications de l'ECG (non décrites) sans douleur thoracique ni élévation des troponines lors des bradycardies, un ténésme était décrit chez deux patients, des troubles de la conscience (sommolence chez un enfant de 2 ans et demi), des troubles de l'humeur, des insomnies et une dysgueusie à type de goût métallique étaient rapportés dans un cas chacun.

Les complications directement ou indirectement observées étaient par catégorie de symptômes et par ordre décroissant : sept crises hémorroïdaires, une hématomèse, un méléna, un ulcère gastro-duodéal perforé, deux crises comitiales, deux polyradiculonévrites, une embolie pulmonaire, un accident vasculaire sur thrombose veineuse périphérique et foramen ovale perméable, une fracture costale lors d'un malaise avec chute et un érysipèle sur prurit.

On peut noter la mort de deux chiens, consécutive au repas ayant intoxiqué leur maître.

	Tous les patients (n=181)	Formes sévères (n=133)	Formes communes (n=48)	p	Analyse univariée	Analyse multivariée
Données cliniques						
<i>Nombre de symptômes</i>	3 (3-4)	4 (3-4)	3 (2-4)	0.002	1.772 (1.241-2.530)	0.002
Symptômes généraux						
Température (°C, n=173)	101 (55.8%)	80 (60.2%)	21 (43.8%)	0.05	1.941 (0.995-3.784)	0.052
Hypothermie (< 35°C, n=173)	36.6 (36.2-36.9)	36.5 (36.2-36.8)	36.8 (36.5-37.2)	0.001	NA	NA
Frissons, sueurs (n=179)	3 (1.7%)	3 (2.3%)	NA	NA	NA	NA
Asthénie	26 (14.5%)	23 (17.3%)	3 (6.5%)	0.074	2.997 (0.855-10.499)	0.086
Oedème	87 (48.1%)	69 (51.9%)	18 (37.5%)	0.087	1.797 (0.914-3.533)	0.089
Prurit	5 (2.8%)	4 (3.0%)	1 (2.1%)	1.000	1.457 (0.159-13.373)	0.739
Éruption cutanée	63 (34.8%)	49 (36.8%)	14 (29.2%)	0.339	1.417 (0.693-2.896)	0.340
	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1.000	NC	NC
Symptômes digestifs						
Douleurs abdominales	167 (92.3%)	124 (93.2%)	43 (89.6%)	0.417	1.602 (0.509-5.044)	0.421
Diarrhée	81 (44.8%)	64 (48.1%)	17 (35.4%)	0.129	1.691 (0.855-3.346)	0.131
Vomissements	153 (84.5%)	115 (86.5%)	38 (79.2%)	0.231	1.681 (0.715-3.956)	0.234
	101 (55.8%)	76 (57.1%)	25 (52.1%)	0.545	1.227 (0.633-2.379)	0.545
Symptômes neurologiques						
Paresthésies	142 (78.5%)	103 (77.4%)	39 (81.3%)	0.582	0.792 (0.345-1.819)	0.583
Paresthésies à l'eau	94 (51.9%)	67 (50.4%)	27 (56.3%)	0.485	0.790 (0.407-1.534)	0.485
Dyssthésies	61 (33.7%)	45 (33.8%)	16 (33.3%)	0.950	1.023 (0.508-2.058)	0.950
Vertiges (n=180)	34 (18.8%)	26 (19.5%)	8 (16.7%)	0.661	1.215 (0.508-2.905)	0.662
Diplopie	37 (20.6%)	31 (23.5%)	6 (12.5%)	0.107	2.149 (0.835-5.530)	0.113
Aphasie (n=180)	11 (6.1%)	11 (8.3%)	NA	NA	NA	NA
Déficit moteur neurologique	4 (2.2%)	4 (3.0%)	NA	NA	NA	NA
Dysurie	6 (3.3%)	6 (4.5%)	NA	NA	NA	NA
Céphalées	7 (3.9%)	6 (4.5%)	1 (2.1%)	0.677	2.220 (0.260-18.935)	0.466
Hoquet	32 (17.7%)	22 (16.5%)	10 (20.8%)	0.504	0.753 (0.327-1.733)	0.505
	9 (5.0%)	6 (4.5%)	3 (6.3%)	0.701	0.709 (0.170-2.952)	0.636
Symptômes cardiovasculaires						
Malaise	155 (85.6%)	129 (97.0%)	26 (100%)	<10*	NA	NA
Fréquence cardiaque (/min) (n=180)	58 (32.0%)	48 (36.1%)	10 (20.8%)	0.052	2.146 (0.982-4.687)	0.055
Bradycardie (< 60/min, n=180)	45.0 (38.0-56.0)	42.0 (36.0-49.0)	58.0 (48.0-75.5)	<10*	NA	NA
Tachycardie (> 100/min, n=180)	149 (82.3%)	121 (91.0%)	28 (58.3%)	<10*	NA	NA
Tension artérielle systolique (mmHg, n=179)	5 (2.8%)	2 (1.5%)	3 (6.3%)	0.117	NA	NA
Tension artérielle diastolique (mmHg, n=179)	89.0 (77.8-105.0)	83.0 (74.0-94.0)	111.0 (96.5-125.0)	<10*	NA	NA
Hypotension (TAs < 90 mmHg, n=179)	53.0 (44.5-63.5)	50.0 (41.0-57.0)	67.0 (59.0-78.0)	<10*	NA	NA
Troubles du rythme cardiaque	91 (50.6%)	91 (68.4%)	NA	NA	NA	NA
Douleur thoracique	7 (3.9%)	7 (5.3%)	NA	NA	NA	NA
	9 (5.0%)	6 (4.5%)	3 (6.3%)	0.701	0.709 (0.170-2.952)	0.636
Symptômes rhumatologiques						
Douleur lombaires	51 (28.2%)	36 (27.1%)	15 (31.3%)	0.581	0.816 (0.397-1.678)	0.581
Arthralgies	14 (7.7%)	11 (8.3%)	3 (6.3%)	0.763	1.352 (0.361-5.071)	0.654
Myalgies	28 (15.5%)	23 (17.3%)	5 (10.4%)	0.259	1.798 (0.642-5.034)	0.264
	35 (19.3%)	23 (17.3%)	12 (25.0%)	0.246	0.627 (0.284-1.386)	0.249

Tableau 7 : données cliniques de la population. En gras les résultats significatifs, en jaune pâle les résultats liés à la définition de la sévérité retenue. Les résultats sont indiqués en nombres (%), médianes (écart interquartile) pour les variables continues. En cas de données manquantes, le nombre de patients pour lesquels les données étaient disponibles est indiqué entre parenthèses à côté du paramètre étudié. Pour le calcul de pourcentages de chaque variable le nombre de données manquantes a été exclu du dénominateur. Les différences entre les formes sévères et les formes communes ont été testées en utilisant le *Khi2*, le test exact de Fisher ou le test de Mann-Whitney de manière appropriée. Les facteurs de risque ont été déterminés en effectuant une régression logistique binaire. Les variables indépendantes avec une *p*-value < 0.15 en analyse univariée étaient incluses dans l'analyse multivariée.

5) Biologie

Quarante-six patients avaient des anomalies biologiques qui ne pouvaient être reliées à leurs antécédents :

- vingt patients avaient une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ;
- neuf patients avaient des troubles du bilan hépatobiliaire : augmentation des gamma glutamyltransférases (n=4), de l'amyplasémie (n=3), des transaminases (n=1) et de la bilirubinémie (n=1) ;
- cinq patients avaient une augmentation de la créatine phosphokinase ;
- cinq patients avaient des troubles ioniques : hypokaliémie (n=3) ou

hyponatrémie (n=2) ;

- trois patients avaient une augmentation sanguine des lactates déshydrogénases ;
- trois patients avaient une hyperleucocytose sans point d'appel infectieux dont deux patients sans autre anomalie associée de la formule sanguine et un avec augmentation des polynucléaires neutrophiles.
- un patient avait une acidose et un autre une hyperlactatémie isolée.

6) Objectif principal : facteurs de gravité

6.1 - En analyse univariée

a - Population

Les caractéristiques suivantes de la population étudiée étaient des facteurs de sévérité : antécédents de ciguatera (OR=2,1 ; IC95 : 0,9-5,3 ; p=0,09) et âge (OR=1,02 ; IC : 1,0-1,037 ; p=0,09). En particulier, les cas sévères dans la tranche d'âge des 40 à 55 ans étaient significativement plus nombreux que dans le reste de la population (p=0,03). Il n'y avait pas plus de cas sévères chez les plus de 55 ans (p=0,84).

Le sexe n'était pas un critère pouvant préjuger de l'évolution vers la gravité (OR=1.1 ; IC95 : 0.5-2.0 ; p=0,88) dans cette étude ni l'origine géographique des patients (p=0,33).

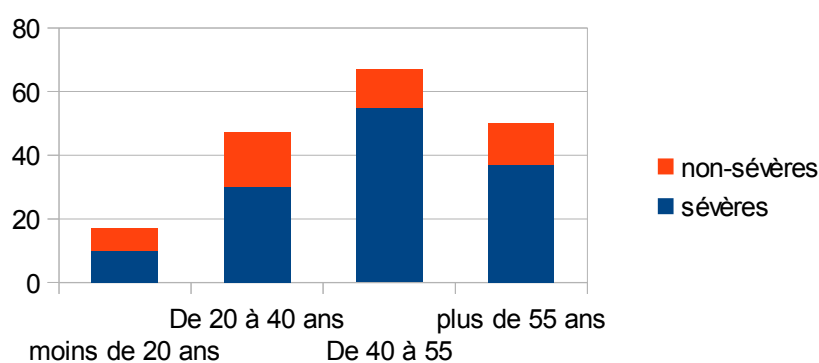


Figure 14 : nombre de cas sévères ou non-sévères en fonction des tranches d'âge.

b - Produit de la mer incriminé

Concernant le repas toxique : la sévérité de l'intoxication n'était associée ni avec la famille de produits de la mer incriminée ($p=0,6$), ni avec l'origine du poisson ($p=0,8$), ni avec la consommation de ses abats ($OR=3,2$; $IC95 : 0,5-21,7$; $p=0,2$). Si aucune famille de poisson n'est apparue comme facteur de risque de gravité, la consommation de *Serranidae* était au contraire un facteur de protection ($OR=0,2$; $IC95=0,07-0,7$; $p=0,014$).

Les poissons carnivores n'étaient pas significativement associés avec plus de cas sévères ($OR 0,5$; $IC95 : 0,05-2,5$; $p=0,5$). Les mollusquivores comptaient pour 48 % des intoxications sévères contre 39 % des intoxications communes cependant la différence avec les effectifs attendus de chacun des régimes carnivores n'était pas significative ($p=0,17$).

c - Caractéristiques de l'hospitalisation, symptômes et traitement

L'année ou le mois de diagnostic n'étaient pas des facteurs de sévérité ($OR=1$ pour chacun et p-values respectives de 0,9 et 1)

Le délai (en heure) d'apparition des symptômes après le repas n'était pas associé à la gravité ($OR=1,0$; $IC95 : 1,0-1,01$; $p=0,54$).

Le délai de recours au service des urgences du CHPf était également lié à la gravité. Les patients victimes d'une intoxication sévère consultaient dans les 12 heures suivant l'ingestion du poisson contre 24 heures en moyenne pour les cas non graves ($OR=0,8$; $IC95 : 0,7-0,9$; $p=0,007$).

Le nombre de symptômes était lié à la gravité ($OR=1,8$; $IC95 : 1,2-2,5$; $p=0,002$) : les patients graves présentaient des symptômes appartenant à au moins quatre catégories de symptômes (parmi digestifs, neurologiques, généraux, cardiovasculaires ou rhumatologiques) contre seulement trois catégories de symptômes représentées chez les cas non graves.

La présence de symptômes généraux était corrélée à la gravité clinique ($OR=1,9$; $IC95 : 1,0-3,8$; $p=0,02$). Les patients présentant des symptômes généraux (hypothermie, frissons ou sueurs, asthénie, œdème, prurit ou éruption cutanée) avaient une durée d'hospitalisation plus longue ($p=0,05$) ; alors que les patients du sous-groupe sévère ne restaient pas plus longtemps hospitalisés que les autres ($p=0,23$).

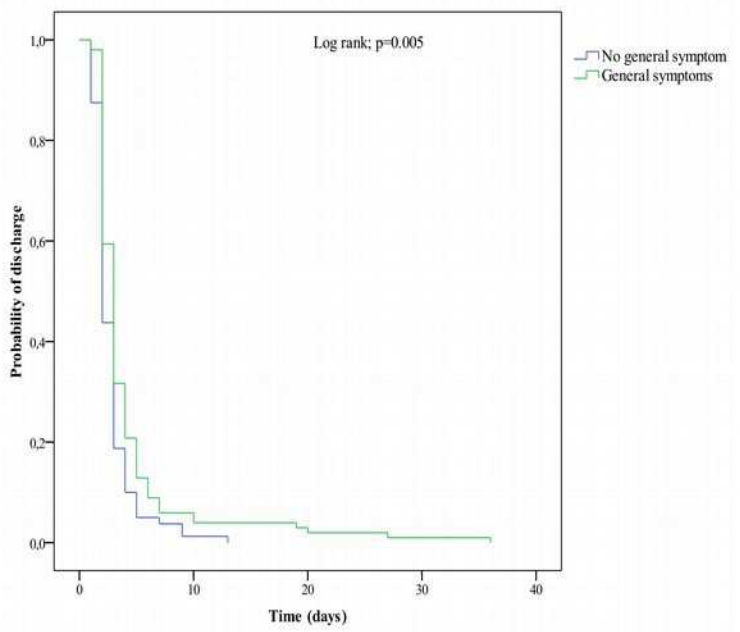


Figure 15: courbe de comparaison de la durée d'hospitalisation en fonction de la présence ou non de symptômes généraux.

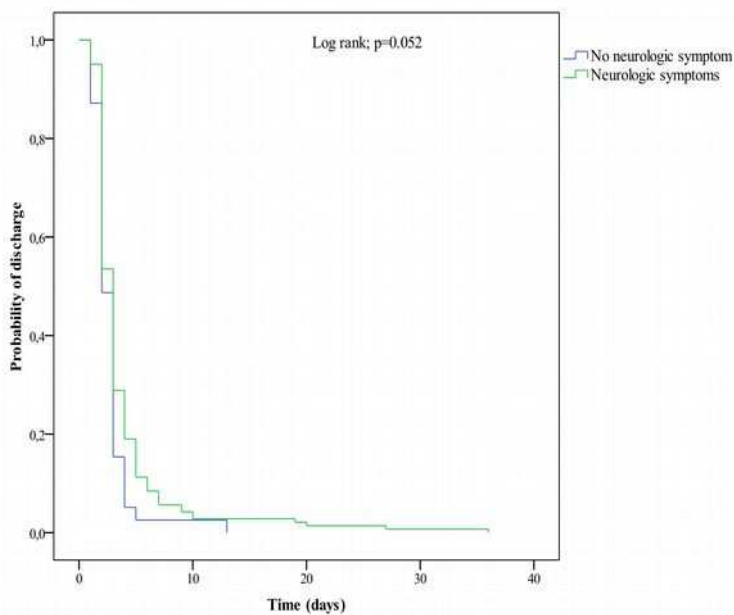


Figure 16 : courbe de comparaison de la durée d'hospitalisation en fonction de la présence de symptômes neurologiques.

La présence de symptômes neurologiques semblait également influencer la durée d'hospitalisation ($p=0,052$). La présence de symptômes digestifs ou cardiologiques n'étaient pas un

critère de prolongement de l'hospitalisation (respectivement, $p=0,3$ et $p=0,6$).

Parmi les symptômes associés à la gravité on trouvait l'asthénie (OR=1,8 ; IC95 : 0,9-3,5 ; $p=0,089$), des frissons ou sueurs (OR=3 ; IC95 : 0,9-10,5 ; $p=0,086$), mais aussi un malaise (OR=2,2 ; IC95 : 1-4,7 ; $p=0,055$), des douleurs abdominales (OR=1,7 ; IC95 : 0,9-3,4 ; $p=0,13$) et des vertiges (OR=2,2 ; IC95 : 0,8-5,5 ; $p=0,11$).

L'administration d'antispasmodiques était significativement différente entre les deux groupes de patients : 65 % pour les cas graves et 18 % pour les cas non graves ($p=0,01$) et probablement en rapport avec la sévérité des douleurs abdominales. Il n'y avait pas d'autres différences significatives de traitements selon les groupes (tableau 8). Le mannitol n'a été utilisé que chez cinq patients et l'utilisation de remèdes traditionnels n'influçait pas l'appartenance à l'un ou l'autre des groupes (OR=2,8 ; IC95 : 0,6-12,7 ; $p=0,19$).

	Tous les patients (n=181)	Formes sévères (n=133)	Formes communes (n=48)	p	Analyse univariée	Analyse multivariée
Mode d'arrivée aux urgences (n=151)				0.411		
De lui-même	112 (74.2%)	83 (77.6%)	29 (65.9%)			
Adressé par le médecin généraliste	25 (16.6%)	16 (15.0%)	9 (20.5%)			
Adressé par l'infirmier	8 (5.3%)	4 (3.7%)	4 (9.1%)			
Adressé par l'auxiliaire de santé	6 (4.0%)	4 (3.7%)	2 (4.5%)			
Traitement						
Remède traditionnel au préalable (n=171)	16 (9.4%)	14 (11.2%)	2 (4.3%)	0.241	2.775 (0.606-12.715)	0.189
Délai de début des symptômes (heures, n=107)	4.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	5.0 (2.3-9.8)	0.077	0.989 (0.954-1.025)	0.541
Soins primaires (n=147)	47 (31.9%)	29 (19.7%)	18 (11.5%)	0.310		
Délai avant hospitalisation (jours, n=160)	0.5 (0.3-1.0)	0.5 (0.3-1.0)	1.0 (0.4-3.8)	0.001	0.808 (0.692-0.943)	0.007
Durée d'hospitalisation	3.0 (2.0-4.0)	3.0 (2.0-4.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.249	1.096 (0.942-1.276)	0.235
Mesures de réanimation (n=180)						
Remplissage vasculaire	137 (76.1%)	115 (86.5%)	22 (46.8%)	<10⁻⁴	NA	NA
Atropine	103 (57.2%)	103 (77.4%)	NA	NA	NA	NA
Antiarythmiques	2 (1.1%)	2 (1.5%)	NA	NA	NA	NA
Traitement symptomatique (n=179)						
Antiprurigineux	97 (54.2%)	72 (54.5%)	25 (53.2%)	0.873	1.056 (0.542-2.059)	0.873
Antidiarrhéique	87 (48.6%)	68 (51.5%)	19 (40.4%)	0.191	1.566 (0.797-3.076)	0.193
Antémétique	106 (59.2%)	81 (61.4%)	25 (53.2%)	0.328	1.398 (0.714-2.736)	0.329
Antispasmodique	105 (58.7%)	87 (65.9%)	18 (38.3%)	0.001	3.115 (1.563-6.207)	0.001
Analgesiques	107 (59.8%)	80 (60.6%)	27 (57.4%)	0.704	1.140 (0.580-2.239)	0.705
Corticostéroïdes	51 (28.5%)	38 (28.8%)	13 (27.2%)	0.883	1.057 (0.503-2.220)	0.883
Supplémentation calcique	18 (10.1%)	12 (9.1%)	6 (12.8%)	0.472	0.683 (0.241-1.937)	0.474
Supplémentation en magnésium	7 (3.9%)	6 (4.5%)	1 (2.1%)	0.678	2.190 (0.257-18.688)	0.473
consultation médicale à distance de l'hospitalisation (n=175)	20 (11.4%)	17 (13.3%)	3 (6.4%)	0.286		

Tableau 8 : traitements hospitaliers et données relatives à l'hospitalisation et à l'objectif secondaire.

La présence d'une anomalie biologique n'a pas été testée *versus* sévérité car nous recherchions des facteurs de risque utilisables en soins primaires et éventuellement en milieu isolé.

6.2 - En analyse multivariée

a - Population

Après régression logistique et collusion avec les autres variables d'intérêt, les antécédents de ciguatera semblent toujours associés avec la sévérité (OR=1,6); cependant l'intervalle de confiance est trop étendu et le risque de conclure à tort reste supérieur à 5 % (IC95 : 0,5-5,3 ; p=0,38). L'âge n'était pas un facteur de risque indépendant après régression logistique (OR=1,01 ; IC95 : 0,99-1.04; p=0,27).

b - Produit de la mer incriminé

La qualité de facteur protecteur indépendant des *Serranidae* n'était pas statistiquement confirmée (OR=0,4 ; IC95 : 0,1-1,3 ; p=0,11).

c - Caractéristiques de l'hospitalisation, symptômes et traitement

La présence de douleurs abdominales nécessitant l'utilisation d'antispasmodique était un facteur de risque de sévérité indépendant et statistiquement significatif (OR=2,6 ; IC95 : 1.03-6.7 ; p=0,04).

Certains symptômes (asthénie, sueurs ou de frissons et malaise) n'ont pas été testés en analyse multivariée car jugés dépendants cliniquement des critères de sévérité retenus. La présence de vertiges semble péjorative et indépendante des autres variables (OR=2,2) mais là encore l'intervalle de confiance est trop étendu (IC95 : 0.7-6.8 ; p=0,19).

7) Objectif secondaire : recours aux soins de santé primaires

Les patients avaient consulté spontanément aux urgences dans 74 % (n=112) des cas, étaient adressés par un médecin dans 16,6 % (n=25) des cas, par un infirmier dans 5,3 % (n=8) et par un auxiliaire de soins dans 4 % (n=6) des cas.

Pour les trois quart (n=83) des patients ayant consulté de leur propre chef le recours aux urgences était justifié puisqu'ils appartenaient au groupe sévère.

Quarante sept patients (27 %) ont eu recours à l'offre de soins primaires dont 29 cas sévères et 17 cas non-sévères : 33 (70 %) avaient consulté un médecin (libéral ou exerçant en dispensaire), huit patients (17 %) un infirmier et six (12,8 %) un auxiliaire de soins. Le type de professionnel rencontré n'était pas mentionné dans 0.2 % des cas.

Notons que sur les 33 patients ayant consulté un médecin, 8 (25%) sont venus secondairement aux urgences de leur propre chef, 25 (75%) ont été adressés (16 cas sévères (64 %) et 9 cas non-sévères). Il faut noter que le médecin n'a pas repéré lors de la consultation cinq patients sévères qui ont recouru aux urgences.

Le motif de recours principal est rapporté dans la figure 17.

Vingt-trois patients (49%) ont bénéficié d'une thérapeutique débutée par le professionnel de santé consulté, les autres ont été adressés au CHPf. Le type de traitement administré en fonction du professionnel de santé est résumé dans la figure 18.

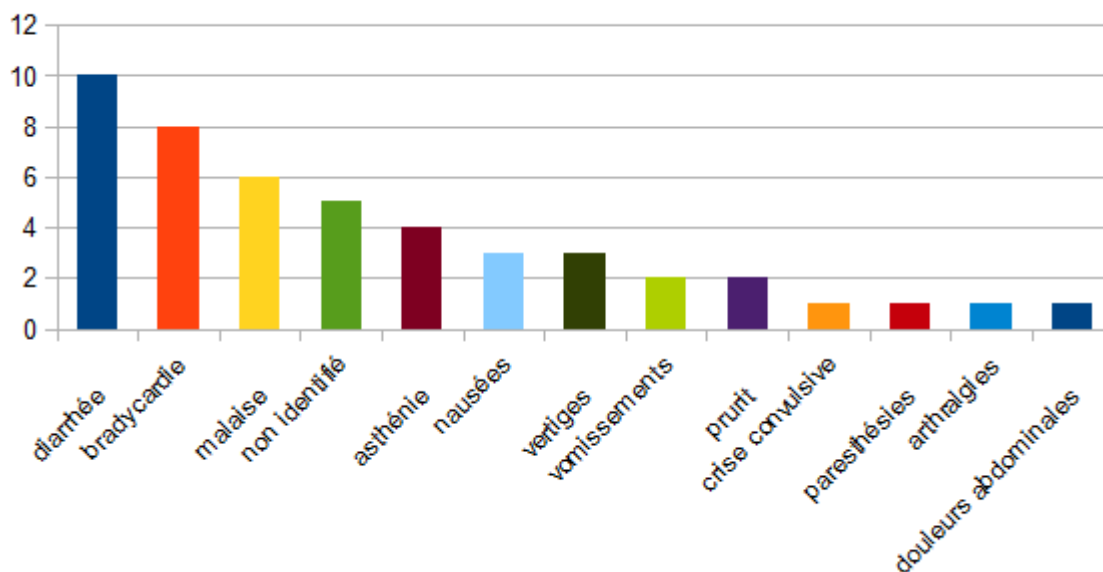


Figure 17 : motif principal de recours aux soins primaires

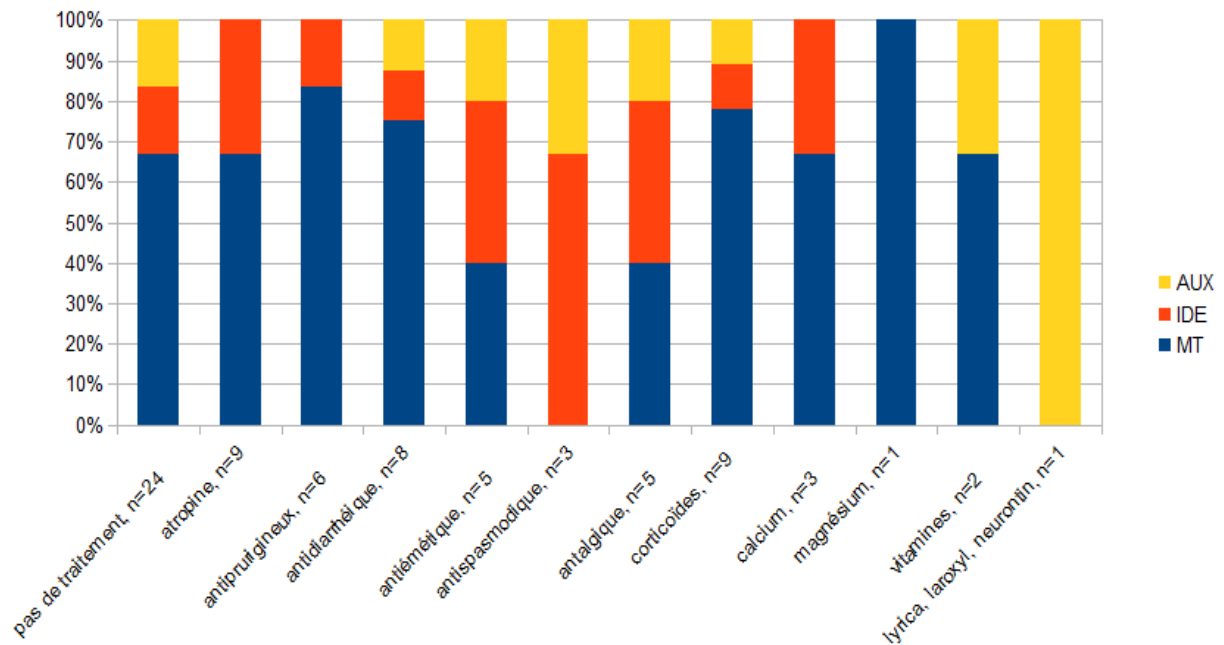


Figure 18: traitement administré en soins primaires en fonction du professionnel de santé rencontré.

Un nombre important de patients n'avait pas reçu de traitement en préhospitalier (n=24). La diversité des traitements administrés est explicité sur la figure 19. Malgré un motif de consultation principal bien identifié, les patients présentent de nombreux symptômes.

Le passage du patient par une structure de soins primaires n'influençait pas significativement le délai d'hospitalisation (0,5 jours contre 0,4 jours sans consultation préalable ; $p=0,16$). On notait une différence d'un jour et demi significative entre le délai d'hospitalisation lorsque le patient était adressé par un auxiliaire de soins et le délai d'hospitalisation lorsqu'il consultait de lui-même aux urgences ($p=0,03$) (figure 20).

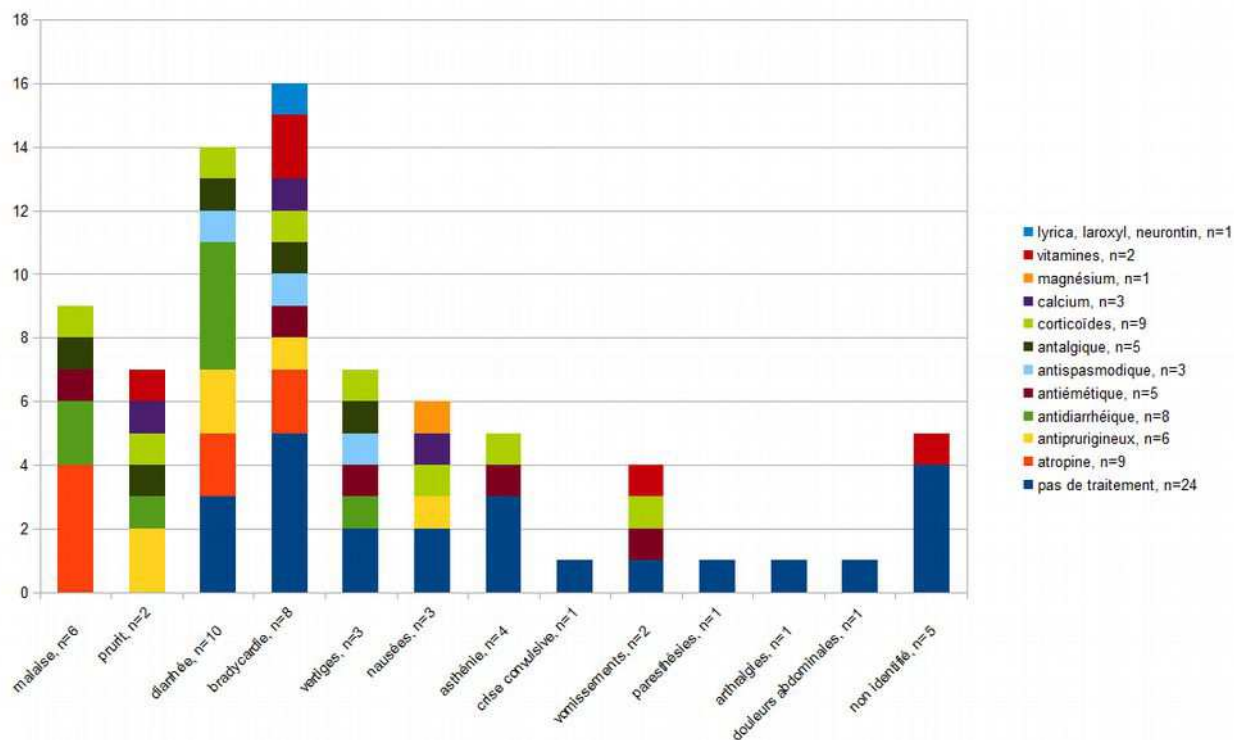


Figure 19: traitements administrés en fonction du motif de consultation principal.

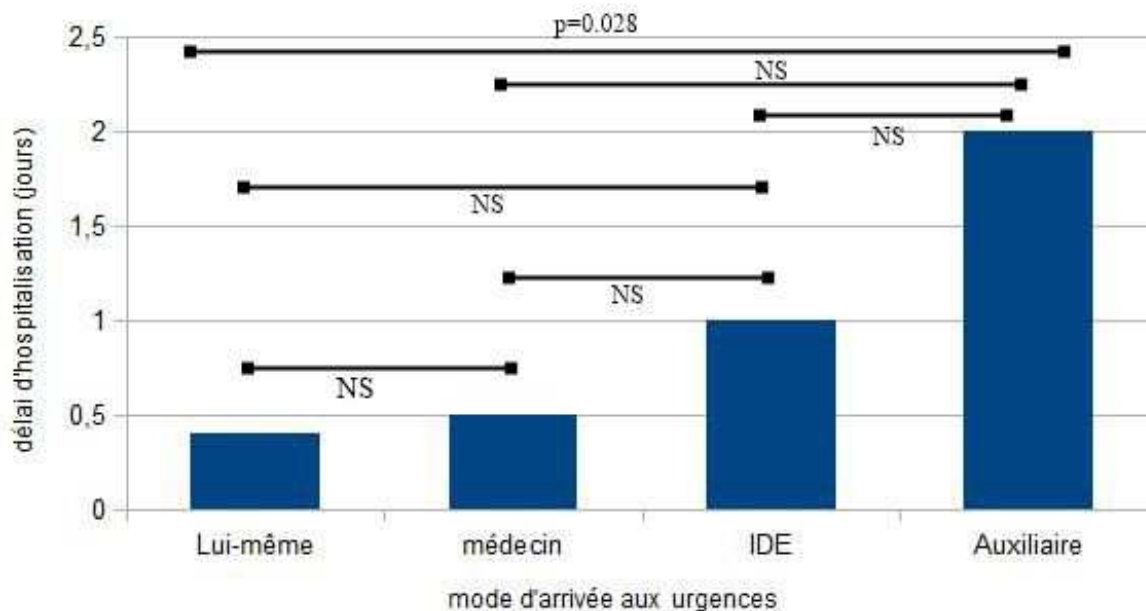


Figure 20 : délai d'hospitalisation en fonction du mode de recours au CHPf : consultation spontanée ou adressé par un acteur de soins primaires (jours). Patient : 0.4 (0.3-0.7) ; médecin : 0.5 (0.3-2.0) ; IDE : 1.0 (0.5-6.8) ; Auxiliaire de soins : 2.0 (0.8-6.0).

V - Discussion

1) Biais

Cette étude rétrospective présente des biais évidents :

- attrition de la population : le nombre de dossiers-patient non retrouvés est important (n=92). Selon les archivistes cette perte fait suite au déménagement du CHPf en 2010. Il nous est impossible de vérifier que ces 92 patient étaient comparables aux 181 patients inclus ;

- parmi les dossiers-patient analysés, les observations cliniques incomplètes ont été la cause principale de perte de données telles que la taille et le poids du patient, l'espèce de poisson et la partie consommée, le lieu de pêche, ... Notons que ces données font partie de la fiche de déclaration normalement envoyée à l'ILM pour chaque ciguatera ;

- étude unicentrique et origine des patients : la majeure partie des patients vient de l'archipel de la Société et particulièrement de l'agglomération de Papeete. Les patients originaires des autres archipels sont sous-représentés : sur la période étudiée, 6,4 % des patients sont par exemple originaires des Tuamotu alors que selon le bilan annuel de 2012 de l'ILM ceux-ci représentent 33 % des cas déclarés (245). La localisation du centre d'étude peut expliquer la faible représentation des archipels éloignés et instaurer un biais. De plus, l'incidence de la ciguatera est bien supérieure dans les archipels éloignés (3 380 cas pour 100 000 habitants aux Gambier par exemple), on peut se poser la question de la représentativité de nos cas graves issus pour la majorité de Tahiti. Un certain nombre de cas graves est donc probablement pris en charge dans les hôpitaux périphériques et dispensaires ; si les cas de ciguatera grave représentent 10 % de l'ensemble des intoxication selon Bagnis *et al*, on peut estimer que sur les 48 cas déclarés aux Gambier en 2012, 4 à 5 cas graves ont été pris en charge localement puisque aucun n'a été transféré au CHPf (183,245).

2) Population

Il est intéressant de noter que s'il n'y a pas eu de différence d'âge significative entre les deux groupes de notre étude, les patients hospitalisés étaient sensiblement plus âgés que dans l'étude de Château-Degat *et al.* : dans leur étude, 70 % des intoxications concernaient des patients de 20 à 50 ans (42 % dans cette étude) et les plus de 55 ans représentaient seulement 13 % (contre 27%) (142). L'analyse par tranches d'âge a montré qu'il y avait plus de formes graves chez les 40 à 55 ans mais, étrangement, la relation n'était pas linéaire et ne concernait pas les plus de 55 ans comme signalés dans plusieurs études (142,196). Dans l'étude de Katz *et al.* sur 15 patients, le poids était associé à la sévérité, probablement en raison de la lipophilie des CTX dont une partie serait stockée dans le tissu adipeux et participant à « l'effet seuil ». Dans notre étude, ni le poids, ni l'IMC, ni l'obésité n'étaient associés à la sévérité. L'origine géographique n'était pas non plus un facteur de risque. La faible représentation des archipels éloignés peut en être la cause, les intoxications étant probablement gérées localement. D'autres comorbidités comme le tabagisme ou l'exercice physique ont été associés à la persistance des symptômes ; ces critères étaient non renseignés dans la quasi-totalité de nos cas et ne permettaient donc pas de déterminer s'ils influençaient la durée d'hospitalisation (93).

3) Poissons mis en cause

La population de poissons incriminée est différente des données issues des déclarations volontaires à l'ILM. Les poissons impliqués dans cette étude sont des carnivores (89 %) dans une proportion plus importante que dans l'étude de Darius *et al.* qui retrouvait sur la période 2000-2004, 68 % de poissons carnivores, 21 % d'herbivores et 10 % d'omnivores ou de Château-Degat *et al.* qui retrouvait 67,5 % de carnivores, 29 % d'herbivores et 3,4 % de mollusquivores (45,142).

De même, les familles de poisson dominantes sont également différentes : les *Lethrinidae*, les *Labridae*, les *Serranidae* et les *Lutjanidae* dominent l'ensemble des familles de poissons incriminés alors que dans l'étude de Darius *et al.* les familles de poisson les plus représentées étaient par ordre décroissant : les *Lutjanidae*, les *Serranidae*, les *Lethrinidae* et enfin les *Scaridae* (45). La prépondérance des familles de poissons principalement mollusquivores (piscivores de manière opportuniste) dans les atteintes graves (46,9 %), pourrait confirmer l'importance de la voie de dissémination des CTX faisant intervenir les mollusques telle que décrite par Villareal *et al.* (50). Cependant il faut rester prudent car dans la nature il est difficile d'être catégorique : la disponibilité

des ressources alimentaires influe sur le comportement des poissons ; au sein de chaque famille, il existe différentes espèces qui, bien que pas toutes consommées, n'ont pas forcément le même régime alimentaire (par exemple les *Serranidae*) ; il en est de même en fonction de la maturité du spécimen (exemple les *Labridae* juvéniles sont essentiellement mollusquivores alors que les adultes deviennent piscivores) (50,246).

Si les *Serranidae* sont réputés pour être ciguatoxiques, ils sont apparus, dans notre étude, plutôt protecteurs vis à vis des formes graves ce qui conforte l'hypothèse d'une chaîne alimentaire dont les mollusques sont vecteurs de CTX puissantes dans la mesure où les *Serranidae* sont des prédateurs intermédiaires dont le régime alimentaire est principalement piscivore (pour 75 à 95 %) (246). Il serait donc intéressant de doser les taux de CTX chez différents invertébrés et surtout d'identifier les isomères transmis.

Sur la période étudiée, les poissons herbivores de la famille des *Scaridae* étaient, de manière générale, les plus incriminés en Polynésie française (46,247). Or, dans notre étude, ils ne représentent que 6,4 % des cas et ne sont pas responsables de la gravité clinique.

L'étude des cas hospitalisés confirme l'idée admise que les poissons carnivores sont plus toxiques que les herbivores alors que ces derniers sont responsables de la majorité des intoxications ces dernières années.

Une intoxication suite à la consommation de daurade coryphène a été incluse. Appartenant aux scombridés pélagiques et n'étant pas un poisson sédentaire, elle n'est habituellement pas exposée aux CTX. Le scombrotoxisme lié à la libération d'histamine à partir de l'histidine contenue dans la chair de ses poissons lors d'une mauvaise conservation est le diagnostic différentiel le plus probable.

On a également constaté que cinquante-huit pour cent des poissons proviennent des Tuamotu, ce qui correspond aux données issues des déclarations. Seuls 53 % des poissons incriminés dans l'archipel de la Société avaient été pêchés localement alors que dans les autres archipels, le poisson était d'origine locale dans 99 % des cas (142). Cela s'explique par la persistance de liens familiaux forts chez les résidents de Tahiti malgré un mode de vie citadin. Nombre d'entre eux se font expédier du « bon » poisson de leur île d'origine pour leur consommation personnelle mais aussi à but commercial comme l'attestent les nombreux étals de vente au bord des routes. Le contrôle qualitatif des importations pisciaires sera probablement un élément-clé du contrôle des épidémies de ciguatéra.

Un biais possible concernant l'identification des espèces pisciaires existait avec un risque d'erreur en raison de termes parfois peu précis employés (le terme de rouget peut par exemple désigner jusqu'à 22 espèces différentes), ou des traductions dans les dossiers-patient (le patient

pouvait ne pas connaître le nom du poisson en cause ou alors seulement par son nom vernaculaire en tahitien, marquisien, pa'umotu, ...).

4) Symptômes

À la différence d'une étude prospective de cohorte, il est probable que nombre de signes cliniques banals ou discrets n'ont pas été inscrits dans les observations médicales. L'examen approfondis du dossier permettait cependant de trouver certains signes dans les transmissions infirmières ou se déduisaient de la thérapeutique utilisée. Le goût métallique, par exemple, n'a jamais été noté dans notre étude mais est décrit dans nombre de séries chez 25 % des patients ; les sueurs et frissons étaient présents chez 14 % de nos patients contre 59 % chez ceux de Bagnis *et al* ; la dysurie était décrite chez 3,9 % des patients de notre étude contre 26 % de ceux de Schnorf *et al* (195,216).

De plus, il est possible qu'il ait existé une confusion dans les termes sémiologiques comme les dysesthésies (hyperesthésie ou l'hypoesthésie) souvent confondues avec les paresthésies (sensations anormales mais non douloureuses telles que fourmillement). De même, les paresthésies à l'eau, quasi pathognomoniques de la ciguatera, ont pu être désignées sous le terme paresthésies. Dans les autres études réalisées dans le Pacifique il semble que les auteurs n'aient pas différencié les paresthésies à l'eau de l'ensemble des paresthésies, ce qui pourrait expliquer les différences de fréquence rencontrées (tableau 9).

On remarque que globalement nos données sont similaires à celles de l'étude de Gatti *et al.* réalisée en 2005 ce qui s'explique par un même recrutement et une même méthodologie contrairement aux études de Bagnis *et al.* basées sur l'analyse des fiches de déclaration standardisées.

La proportion de chaque symptôme gastro-intestinal est comparable à celle des études de Bagnis *et al.*, Gatti *et al.* et de Gillepsie *et al.*.

La plupart des symptômes neurologiques semblent sous-représentés dans notre étude comme les céphalées ou les paresthésies des extrémités, voire même non signalés comme les douleurs dentaires. Cela pourrait s'expliquer par l'absence de systématisation dans le recueil de données à l'hôpital contrairement aux études utilisant des questionnaires standardisés.

L'ensemble de ces données sémiologiques comparatives sont résumées dans le tableau 9.

océans	Pacifique							
	Bagnis <i>et al.</i> n=12890	Schnorf <i>et al.</i> n=50	Chateau- Degat <i>et al.</i> n= 47	Gillepsie <i>et al.</i> n=527	Bagnis <i>et al.</i> n=3009	Chateau- Degat <i>et al.</i> n=1824	Gatti <i>et al.</i> n=129	cette étude n=181
symptômes reportés								
Gastro-intestinaux								
diarrhée	73	50		64	71	77	80	85
nausées	44	26		55	43		17	59
vomissements	39			35	38	32	55	56
douleurs abdominales	43	52		52	46		40	45
symptômes neurologiques								
paresthésies des extrémités	89	72	93	64-71	89	89	49	52
paresthésies péroi-oraux	88		91	66	89		31	
paresthésies à l'eau								34
dyssthésie à la température	87	94	34	76	88	89	16	
dyssthésie								18
syndrome cérébelleux							11	0,6
céphalées	60	50		62	59		9	17
vertiges		62		45	42	56	31	21
douleurs dentaires ou sensation de perte imminente de dents	21			37	25			
trouble du langage							0,8	2,8
diplopie/ troubles de la vision							3,8	6,1
déficit moteur neurologique								3
dysurie	13	26		22	19	23	1,6	4
Dysgueusie / goût métallique							0,8	0,6
hoquet							3	5
diminution des réflexes ostéo-tendineux							2	
polyradiculonévrite							0,8	1,1
symptômes généraux								
hypothermie inf à 35,5°C							4	3,3
Frissons / sueurs	60			49	59		3	14
asthénie	60	80			60		34	48
oedème								3
prurit	44	42		76	45	50	64	35
perte de connaissance / malaise							10	32
éruption cutanée								0,6
neuropsychiatrique								
hallucinations					INF à 5			
dépression								
anorexie							5	
troubles mnésiques								
troubles lors de la réalisation de tâches multiples							4	
insomnie								1
troubles de la conscience								
instabilité	29							
cardiovasculaire								
troubles du rythme								4
douleur thoracique								5
tachycardie							5	3
bradycardie	16	16				13	75	82
hypertension	12	12					5	5
hypotension						7	43	51
symptômes rhumatologiques								
myalgies	85	56	80	83	82		12	16
arthralgies	86	62	80	79	86		6	19
lombalgies								8

Tableau 9 : comparatif des symptômes retrouvés dans le Pacifique par différentes études. *Tiré de : (75,142,173,183,195,216,249)*

Le biais de sélection hospitalier a pu augmenter la présence de certains symptômes comme les symptômes cardiovasculaires présents dans 85 % des cas ou les bradycardies constatées chez 58 % des patients non-sévères contre 16 % chez Bagnis *et al.* et Schnorf *et al.* (183,216). Cette tendance est confirmée par l'estimation des cas graves dans la population ambulatoire à 10 % or dans notre population, 73 % des patients appartiennent au groupe sévère.

De plus notre population « témoins » de cas non-graves ne reflète pas nécessairement la population générale des patients intoxiqués. Une explication pourrait être la définition retenue de la gravité de la bradycardie établie à moins de 60 battements par minute avec injection d'atropine ce qui a pu inclure à tort des patients graves dans le groupe témoins. En effet, une bradycardie même tolérée et ne nécessitant pas d'atropine peut être considérée comme un critère de gravité. Ce choix a

probablement restreint les différences entre les deux groupes tout en maintenant un effectif suffisant dans le groupe témoin et explique le peu de résultats significatifs obtenus, et ce, même pour des facteurs de risques connus comme l'âge (142,196).

5) Facteurs de gravité

Concernant l'objectif principal, la présence de douleurs abdominales est un motif de consultation fréquent en médecine générale. Symptôme cardinal de nombreuses affections gastro-intestinales, son association en zone endémique à la consommation de poisson lagonaire dans les 30 dernières heures, à d'autres symptômes gastro-intestinaux ou neurologiques et l'absence de fièvre oriente vers la ciguatera (242). Dans la ciguatera, la moitié des patients présentent des douleurs abdominales ; dans notre étude la nécessité d'utiliser des antispasmodiques est associée à l'état de sévérité des patients (OR=2.7 ; IC95 : 1.03-6.8 ; p=0,042) (195). L'intérêt clinique d'un tel facteur de risque est discutable car il est loin d'être spécifique.

De même, l'intérêt clinique de chacune des variables significatives en analyse univariée peut être discuté : la présence de symptômes généraux (sueurs, frissons, asthénie, hypothermie, ...) pourrait ne révéler que l'existence de critères de gravité sous-jacents et n'être, par exemple, que les conséquences d'une hypotension. C'est pour cette raison que certains de ces symptômes n'ont pas été testés en analyse multivariée, leur interdépendance clinique ne faisant aucun doute.

Cependant, la présence de symptômes généraux influençait aussi la durée de l'hospitalisation contrairement aux critères de sévérité qui ne modifiaient pas la durée de prise en charge. Cela laisse penser que ces critères se normalisent rapidement alors que les symptômes généraux évoluent pour leur propre compte et reflètent l'importance de l'intoxication. La réponse complexe de l'organisme initiée au niveau cérébral sur la régulation thermique et l'immuno-modulation expliquerait la présence de sueurs, frissons ou hypothermie, mais aussi d'une asthénie (158,159,184) et confirmerait l'intérêt de rechercher l'existence de signes généraux.

Le nombre de catégories de symptômes présentés est un facteur de sévérité qui a déjà été utilisé par Chateau-Degat *et al.* sous forme d'un indice de variabilité (142). Cette étude confirme l'association de la sévérité clinique avec la variabilité des symptômes et leur appartenance à chacun des quatre principaux groupes de symptômes (gastro-intestinal, cardiovasculaires, généraux, neurologiques) et rhumatologiques (myalgies arthralgies, lombalgies). Au delà de quatre catégories de symptômes présentes, le risque d'être en présence d'une forme grave est augmenté (OR=1.8 ; IC95 : 1.241-2.530 ; p=0,002). Il faut cependant nuancer cette notion car seuls la présence de symptômes cardiovasculaires et généraux sont directement associés avec la sévérité. De plus, notre

recueil de données et notre analyse avaient séparé les symptômes rhumatologiques (myalgies et arthralgies) des symptômes généraux ou neurologiques, certaines études les incluant dans l'une ou l'autre des catégories, ce qui a pu accentuer nos résultats significatifs (5,176).

Nous pensons que c'est l'association de chacun des facteurs, réalisant un faisceau d'arguments, qui doit alerter le praticien. Dès l'interrogatoire, le professionnel doit évaluer le risque : délai de consultation, âge, antécédents de ciguatéra, nombre et présence de signes généraux (surtout discrets comme sueurs et frissons) ou cardiovasculaires doivent être recherchés. La présence de douleurs abdominales intenses doit alors motiver un *monitoring* attentif du patient et dès que possible l'administration de mannitol dont les bénéfices dans les formes sévères a été souvent constaté mais non démontré et dont l'utilisation est actuellement trop rare en attendant la mise sur le marché de l'acide rosmarinique qui deviendrait le premier traitement étiologique (216–218,220,221,226).

6) Recours au système de soins primaires

Concernant l'objectif secondaire, l'identification par le médecin consulté, des cas cliniquement sévères ne devrait que rarement poser problème dès lors que les constantes hémodynamiques et thermiques sont évalués. Nous avons identifié cinq patients considérés comme sévères qui, malgré une consultation, ont du se rendre aux urgences. Il existait deux explications : soit ils présentaient un paramètre non mesuré ou non reconnu comme critère de gravité par le médecin consulté (par exemple l'hypothermie), soit leur état s'était dégradé après la consultation. Ce sont pour ces patients ambulatoires qu'un interrogatoire poussé associé à la connaissance des facteurs de risque peut alerter le praticien. Ainsi, un patient entre 40 et 55 ans, aux nombreux antécédents de ciguatéra, présentant des vertiges ou ayant fait un malaise doit probablement être hospitalisé pour surveillance. La présence de douleurs abdominales intenses devrait de surcroît alerter le praticien.

De plus, seuls 23 (48%) patients ont bénéficié d'un traitement préhospitalier instauré lors de leur rencontre avec le professionnel de santé. Il semble inquiétant de penser que sur 29 patients sévères ayant consulté un professionnel seuls 16 ont bénéficié d'une thérapeutique préhospitalière. On peut alors s'interroger sur la disponibilité au cabinet médical de médicaments adéquats à la prise en charge de troubles hémodynamiques voire à la peur de les utiliser ? On peut également se poser la question d'un excès de confiance du corps médical sur cette intoxication considérée le plus souvent comme bénigne et exempte de complications sévères fréquentes.

Sur les 17 patients non-sévères vus en consultation, neuf n'ont pas eu de traitement prescrit.

Ces neuf patients ont du recourir par la suite aux urgences. L'une des explications peut être la lassitude des professionnels face à l'absence de traitement étiologique car il apparaît peu probable qu'un professionnel de santé ne sache pas instaurer de traitement symptomatique ou alors la méconnaissance de la maladie et de son traitement comme dans cette étude réalisée sur des praticiens en Floride qui montrait que seuls 17 % savaient quel traitement instaurer (97). La figure 18 illustre bien les préférences de chaque type de professionnel de santé pour tel ou tel traitement bien cependant la prescription reste de près ou de loin sous la responsabilité d'un médecin de la subdivision de santé concernée. On peut y voir un reflet d'une pratique plus diversifiée avec la prescription d'antiépileptique stabilisateur de membrane pour les douleurs neurogènes, de vitamines qui ont leur place dans le traitement compte tenu de la physiopathologie (214).

Ces résultats sont à mettre en perspective avec la durée de l'étude. Selon Chateau-Degat *et al.*, les médecins de soins primaires prennent en charge chaque année environ 286 patients intoxiqués dans l'archipel de la Société., non sévères pour la plupart (87 %) (142). Ainsi moins d'un patient sévère par an est mal orienté par la prise en charge primaire et environ deux patients par an n'ont pas reçu de traitement adéquat.

L'organisation de l'offre de soins en Polynésie française étant soumise à des contraintes géographiques, il est probable que celles-ci soient responsable de la différence significative de délai d'hospitalisation constatée entre auxiliaire de soin et consultation spontanée au CHPf. En effet, les auxiliaires de soins ne sont postés que dans des îles avec une population inférieure à 300 habitants et donc souvent isolées. En l'occurrence ce serait un biais de confusion (auxiliaire de santé et isolement géographique). On note également que le délai avant hospitalisation avec le recours à un IDE est augmenté ce qui reflète probablement aussi l'isolement géographique. Heureusement 100 % des cas sévères pris en charges par un infirmier ou un auxiliaire de santé sont adressés.

De manière générale on peut estimer que le recours aux structures de soins primaires ne constitue pas une perte de chance pour un patient éventuellement sévère. Cependant des progrès doivent être réalisés dans la connaissance de la physiopathologie afin de proposer des règles hygiéno-diététiques adaptées (fruits, légumes riches en antioxydants) et surtout de proposer des traitements adaptés aux morbidités des patients ne relevant pas d'une surveillance médicale rapprochée.

VI - Conclusion

Les douleurs abdominales intenses nécessitant un traitement par antispasmodiques sont un facteur de risque indépendant de forme sévère de ciguatéra. D'autres facteurs de gravité sont isolés en analyse univariée mais l'analyse multivariée ne les retient pas comme facteurs indépendants de gravité. Par ailleurs, bien que n'étant pas des facteurs de risque indépendants de gravité, il semble que l'âge, un antécédent de ciguatéra, le nombre de symptômes et l'existence de signes généraux y soient associés. L'implication majoritaire des poissons mollusquivores dans les formes graves, bien que plausible, reste à prouver. Le recours au système de soins primaires n'est pas nocif, même pour les patients sévères et permet d'orienter de manière adaptée la majorité des patients annuellement. Une campagne d'information auprès des professionnels permettrait d'optimiser les traitements ambulatoires proposés.

La réalisation d'une étude comparative entre cette cohorte hospitalière et les cas non hospitalisés signalés à l'ILM permettrait d'augmenter la puissance et les effectifs de cas non-sévères et peut-être d'identifier plus de facteurs de gravité significatifs et indépendants.

CONCLUSION

La ciguatéra est une pathologie issue de la contamination de la chaîne alimentaire par des ciguatoxines produites par *Gambierdiscus* une microalgue dinoflagellée dont la population est régulée par les interactions de tous les acteurs de l'écosystème corallien entre eux et avec leur milieu mais aussi par des facteurs extérieurs anthropiques mais aussi climatiques. La ciguatéra est donc un phénomène complexe global d'écologie marine et une pathologie qui illustre parfaitement le concept de santé environnementale.

Pathologie émergente par excellence, son incidence augmente et son aire de distribution s'étend sous l'influence de ces facteurs. De répartition classiquement circumtropicale on commence à trouver les microalgues responsables sous des latitudes tempérées et des cas sporadiques autochtones ont été signalés aux Açores mais aussi en Méditerranée.

Présentée comme un syndrome pléiomorphe neuro-cardio-intestinal, rarement mortelle, elle n'en est pas moins à l'origine d'un lourd fardeau économique pour les petites îles-nation du Pacifique. Ses coûts directs et indirects en terme de santé publique sont importants sans compter son impact sur les relations économiques avec leurs partenaires régionaux. Son traitement est avant tout symptomatique bien que dans les formes graves l'utilisation de mannitol se soit révélée utile pour diminuer la durée des symptômes. Le développement de traitements étiologiques est en cours.

La Polynésie française est soumise à de lourdes contraintes géographiques et à la morosité économique globale. Dans ce contexte, il est important de rationaliser et de justifier le recours aux évacuation sanitaires d'où l'objectif de cette étude de trouver des facteurs de risque de sévérité pouvant prévoir l'évolution péjorative et anticiper la nécessiter d'une surveillance médicale.

Les épisodes de ciguatéra sévère sont associés de manière indépendante avec des douleurs abdominales intenses nécessitant l'administration d'antispasmodiques. D'autres facteurs tels que l'âge (de 40 à 55 ans), les antécédents de ciguatéra, le nombre de catégories de symptômes, et la présence de symptômes généraux ou de vertiges y semblent également associé. La comparaison de cette cohorte hospitalière avec la population des intoxications non hospitalisées serait utile pour confirmer ou trouver de nouveaux facteurs de risques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bruslé J. Ciguatera fish poisoning, a review: sanitary and economic aspects. Paris: INSERM; 1997.
2. Conand C, Charpy L. Les récifs. *Connaiss. des Milieux Trop. Sociétés Atolls Polynésie Fr* [Internet]. 2007 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.com.univ-mrs.fr/IRD/atollpol/ecorecat/recifs.htm>
3. Conand C, Charpy L. Les acanthasters. *Connaiss. des Milieux Trop. Sociétés Atolls Polynésie Fr* [Internet]. 2008 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.com.univ-mrs.fr/IRD/atollpol/ecorecat/acantha.htm>
4. Peyrot-Clausade M. La bioérosion. *Connaiss. des Milieux Trop. Sociétés Atolls Polynésie Fr* [Internet]. 2008 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.com.univ-mrs.fr/IRD/atollpol/ecorecat/bioeros.htm>
5. Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int J Food Microbiol.* 2000;61(2-3):91-125.
6. Hoegh-Guldberg O, Fine M, Skirving W, Johnstone R, Dove S, Strong A. Coral bleaching following wintry weather. *Limnol Oceanogr.* 2005;50(1):265-71.
7. Burke LM, Reytar K, Spalding M, Perry AL. Reefs at risk revisited [Internet]. Washington, D.C.: World Resources Institute; 2011 p. 130. Disponible sur: http://pdf.wri.org/reefs_at_risk_revisited_hi-res.pdf
8. Payri C. Les algues en Polynésie Française. *Connaiss. des Milieux Trop. Sociétés Atolls Polynésie Fr* [Internet]. 2008 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.com.univ-mrs.fr/IRD/atollpol/ecorecat/algues.htm>
9. Ruppert JLW, Travers MJ, Smith LL, Fortin M-J, Meekan MG. Caught in the middle: combined impacts of shark removal and coral loss on the fish communities of coral reefs. *PLoS ONE.* 2013;8(9):e74648.
10. Rensel JE, Whyte JNC. Finfish mariculture and harmful algal blooms, in: Hallegraeff, G.M. *et al.* (Ed.) (2003). *Manual on harmful marine microalgae.* Monogr Oceanogr Methodol. 2003;11:693-722.
11. Edwards M, Richardson AJ. Impact of climate change on marine pelagic phenology and trophic mismatch. *Nature.* 2004;430(7002):881-884.
12. Kohane DS, Smith SE, Louis DN, Colombo G, Ghoroghchian P, Hunfeld NGM, *et al.* Prolonged duration local anesthesia from tetrodotoxin-enhanced local anesthetic microspheres. *Pain.* 2003;104(1-2):415-421.
13. WEX Pharmaceuticals Inc. Products. Wex pharma [Internet]. 2012 [consulté le 20 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.wexpharma.com/products>
14. Camacho FG, Rodríguez JG, Mirón AS, García MCC, Belarbi EH, Chisti Y, *et al.* Biotechnological significance of toxic marine dinoflagellates. *Biotechnol Adv.*

2007;25(2):176-194.

15. Nagai H, Mikami Y, Yasawa K, Gonoï T, Yasumoto T. Biological activities of novel polyether antifungals, gambieric acids A and B from a marine dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. J Antibiot (Tokyo). 1993;46(3):520-522.
16. Berdalet E, Bravo I, Evans J, Fraga S, Kibler S, Kudela M, *et al.* GEOHAB report No. 9, GEOHAB core research project: HABs in benthic systems [Internet]. Paris and Newark: Scientific Committee on Oceanic Research (SCOR) and Intergovernmental Oceanographic Commission; 2012. 65p. Disponible sur: <http://digital.csic.es/handle/10261/61546>
17. Bagnis R. L'ichtyosarcotisme de type ciguatera : phénomène complexe de biologie marine et humaine. Oceanol Acta. 1981;4(3):375 - 387.
18. Durand M, Berkaloff C. Pigment composition and chloroplast organization of *Gambierdiscus toxicus* Adachi and Fukuyo (*Dinophyceae*). Phycologia. 1985;24(2):217-223.
19. Adachi R, Fukuyo Y. The thecal structure of a marine toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* gen. et sp. nov. collected in a ciguatera-endemic area. Bull Jpn Soc Sci Fish. 1979;45(1):67-71.
20. Faust MA. Observation of sand-dwelling toxic dinoflagellates (*Dinophyceae*) from widely differing sites, including two new species. J Phycol. 1995;31(6):996-1003.
21. Holmes MJ. *Gambierdiscus Yasumotoi* Sp. Nov. (*Dinophyceae*), a toxic benthic dinoflagellate from southeastern Asia. J Phycol. 1998;34(4):661-668.
22. PEPteam. Ribotypes. Gambierdiscus Wiki [Internet]. 2012 [consulté le 21 sept 2013]. Disponible sur: <http://gambierdiscuswiki.wikispaces.com/Ribotypes>
23. Chinain M, Faust MA, Pauillac S. Morphology and molecular analyses of three toxic species of *Gambierdiscus* (*Dinophyceae*): *G. Pacificus*, Sp. Nov., *G. Australes*, Sp. Nov., and *G. Polynesiensis*, Sp. Nov. J Phycol. 1999;35(6):1282-1296.
24. Litaker RW, Vandersea MW, Faust MA, Kibler SR, Chinain M, Holmes MJ, *et al.* Taxonomy of *Gambierdiscus* including four new species, *Gambierdiscus caribaeus*, *Gambierdiscus carolinianus*, *Gambierdiscus carpenteri* and *Gambierdiscus ruetzleri* (*Gonyaulacales*, *Dinophyceae*). Phycologia. 2009;48(5):344-390.
25. Fraga S, Rodríguez F, Caillaud A, Diogène J, Raho N, Zapata M. *Gambierdiscus excentricus* sp. nov. (*Dinophyceae*), a benthic toxic dinoflagellate from the Canary islands (NE Atlantic ocean). Harmful Algae. 2011;11:10-22.
26. Parsons ML, Aligizaki K, Bottein-Dechraoui M-Y, Fraga S, Morton SL, Penna A, *et al.* *Gambierdiscus* and *Ostreopsis*: reassessment of the state of knowledge of their taxonomy, geography, ecophysiology, and toxicology. Harmful Algae (Requir Species-Specif Inf). 2012;14(0):107-129.
27. Totti C, Accoroni S, Cerino F, Cucchiari E, Romagnoli T. *Ostreopsis ovata* bloom along the Conero riviera (northern Adriatic sea): relationships with environmental conditions and substrata. Harmful Algae. 2010;9(2):233-239.

28. Briggs A, Leff M. A comparison of toxic dinoflagellate densities along a gradient of human disturbance in the North Line islands [Internet]. 2007 [consulté le 5 juin 2013]. Disponible sur: http://stanford.sea.edu/research/Leff_Briggs_Final_Paper.pdf
29. Bomber JW, Guillard RRL, Nelson WG. Rôles of temperature, salinity, and light in seasonality, growth, and toxicity of ciguatera-causing *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo (*Dinophyceae*). J Exp Mar Biol Ecol. 1988;115(1):53-65.
30. Parsons ML, Settlemier CJ, Bienfang PK. A simple model capable of simulating the population dynamics of *Gambierdiscus*, the benthic dinoflagellate responsible for ciguatera fish poisoning. Harmful Algae. 2010;10(1):71-80.
31. Kibler SR, Litaker RW, Holland WC, Vandersea MW, Tester PA. Growth of eight *Gambierdiscus* (*Dinophyceae*) species: effects of temperature, salinity and irradiance. Harmful Algae. 2012;19:1-14.
32. Villareal TA, Morton SL. Use of cell-specific PAM-fluorometry to characterize host shading in the epiphytic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. Mar Ecol. 2002;23(2):127-140.
33. Richlen M, Lobel P. Effects of depth, habitat, and water motion on the abundance and distribution of ciguatera dinoflagellates at Johnston atoll, Pacific ocean. Mar Ecol Prog Ser. 2011;421:51-66.
34. Parsons ML, Preskitt LB. A survey of epiphytic dinoflagellates from the coastal waters of the island of Hawai'i. Harmful Algae. 2007;6(5):658-669.
35. Lartigue J, Jester ELE, Dickey RW, Villareal TA. Nitrogen source effects on the growth and toxicity of two strains of the ciguatera-causing dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. Harmful Algae. 2009;8(5):781-791.
36. Nakahara H, Sakami T, Chinain M, Ishida Y. The role of macroalgae in epiphytism of the toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* (*Dinophyceae*). Phycol Res. 1996;44(2):113-117.
37. Quod JP, Turquet J. Ciguatera in Reunion island: epidemiology and clinical patterns. Toxicon. 1996;37(7):779-795.
38. Sakami T, Nakahara H, Chinain M, Ishida Y. Effects of epiphytic bacteria on the growth of the toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* (*Dinophyceae*). J Exp Mar Biol Ecol. 1999;233:231-246.
39. Chinain M, Darius HT, Ung A, Cruchet P, Wang Z, Ponton D, *et al.* Growth and toxin production in the ciguatera-causing dinoflagellate *Gambierdiscus polynesiensis* (*Dinophyceae*) in culture. Toxicon. 2010;56(5):739-750.
40. Chinain M, Darius HT, Ung A, Fouc MT, Revel T, Cruchet P, *et al.* Ciguatera risk management in french Polynesia: the case study of Raivavae island (Australes archipelago). Toxicon. 2010;56(5):674-690.
41. Laurent D, Kerbrat AS, Darius HT, Girard E, Golubic S, Benoit E, *et al.* Are cyanobacteria involved in ciguatera fish poisoning-like outbreaks in New Caledonia? Harmful Algae. 2008;7(6):827-838.

42. Méjean A, Peyraud-Thomas C, Kerbrat AS, Golubic S, Pauillac S, Chinain M, *et al.* First identification of the neurotoxin homoanatoxin-a from mats of *Hydrocoleum lyngbyaceum* (marine cyanobacterium) possibly linked to giant clam poisoning in New Caledonia. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. 2010;56(5):829-835.
43. Pawlowicz R, Darius HT, Cruchet P, Rossi F, Caillaud A, Laurent D, *et al.* Evaluation of seafood toxicity in the Australes archipelago (french Polynesia) using the neuroblastoma cell-based assay. *Food Addit Contam Part A*. 2013;30(3):567-586.
44. Halstead B. Poisonous and venomous marine animals of the world. 2 Rev Sub edition. Princeton, NJ,USA,: Darwin Press; 1988. 1456p.
45. Darius HT, Revel T, Cruchet P, Tchou Fouc M, Ung A, Chinain M. The situation of ciguatera fish poisoning in french Polynesia from 2000 to 2004. *Abstr Book 12th Int Conference Harmful Algae*. 2007;Copenhage(Denmark).
46. Hossen V, Velge P, Turquet J, Chinain M, Laurent D, Krys S. La ciguatera état des lieux en France et dans l'Union européenne. *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment*. 2013; (56):2-8.
47. Oshiro N, Yogi K, Asato S, Sasaki T, Tamanaha K, Hiramama M, *et al.* Ciguatera incidence and fish toxicity in Okinawa, Japan. *Toxicon*. 2010;56(5):656-661.
48. Darius HT, Ponton D, Revel T, Cruchet P, Ung A, Tchou Fouc M, *et al.* Ciguatera risk assessment in two toxic sites of french Polynesia using the receptor-binding assay. *Toxicon*. 2007;50(5):612-626.
49. O'Toole AC, Bottein-Dechraoui MY, Danylchuk AJ, Ramsdell JS, Cooke SJ. Linking ciguatera poisoning to spatial ecology of fish: a novel approach to examining the distribution of biotoxin levels in the great barracuda by combining non-lethal blood sampling and biotelemetry. *Sci Total Environ*. 2012;427-428:98-105.
50. Cruz-Rivera E, Villareal TA. Macroalgal palatability and the flux of ciguatera toxins through marine food webs. *Harmful Algae*. 2006;5(5):497-525.
51. Kopp D. Les poissons herbivores dans l'écosystème récifal des Antilles[Internet]. 165p. Thèse de doctorat : océanologie : Univeristé des Antilles et de la Guyane: 2007 [consulté le 28 juill 2013]; 2007AGUY0168. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2007AGUY0168>
52. Tolentino-Publico G, Bailly N, Froese R, Elloran C. Seaweeds preferred by herbivorous fishes. *J Appl Phycol*. 2008;20(5):933-938.
53. Whalen MA, Duffy JE, Grace JB. Temporal shifts in top-down vs. bottom-up control of epiphytic algae in a seagrass ecosystem. *Ecology*. 2012;94(2):510-520.
54. Lewis RJ. Ciguatera: australian perspectives on a global problem. *Toxicon*. 2006;48(7):799-809.
55. Matsumoto T, Nagashima Y, Kusuhara H, Sugiyama Y, Ishizaki S, Shimakura K, *et al.* Involvement of carrier-mediated transport system in uptake of tetrodotoxin into liver tissue slices of puffer fish *Takifugu rubripes*. *Toxicon*. 2007;50(2):173-179.

56. Perry AL, Low PJ, Ellis JR, Reynolds JD. Climate change and distribution shifts in marine fishes. *Science*. 2005;308(5730):1912-1915.
57. Wang T, Overgaard J. The heartbreak of adapting to global warming. *Science*. 2007;315(5808):49-50.
58. Pörtner HO, Knust R. Climate change affects marine fishes through the oxygen limitation of thermal tolerance. *Science*. 2007;315(5808):95-97.
59. Neuheimer AB, Thresher RE, Lyle JM, Semmens JM. Tolerance limit for fish growth exceeded by warming waters. *Nat Clim Change*. 2011;1(2):110-113.
60. Hein AM, Keirsted KJ. The rising cost of warming waters: effects of temperature on the cost of swimming in fishes. *Biol Lett* [Internet]. 2012 [consulté le 23 sept 2013];8. Disponible sur: <http://rsbl.royalsocietypublishing.org/content/early/2011/10/11/rsbl.2011.0885>
61. Morrison K, Prieto PA, Domínguez AC, Waltner-Toews D, FitzGibbon J. Ciguatera fish poisoning in La Habana, Cuba: a study of local social–ecological resilience. *EcoHealth*. 2008;5(3):346-359.
62. Hoey AS, Bellwood DR. Limited functional redundancy in a high diversity system: single species dominates key ecological process on coral reefs. *Ecosystems*. 2009;12(8):1316-1328.
63. McIntyre PB, Jones LE, Flecker AS, Vanni MJ. Fish extinctions alter nutrient recycling in tropical freshwaters. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(11):4461-4466.
64. Institut Louis Malardé. Surveillance épidémiologique des cas d'intoxications par biotoxines marines. bilan 2009 [Internet]. 2009 [consulté le 15 sept 2013]. Disponible sur: http://www.ilm.pf/files/u1/Stat_2009_intoxications_par_archipel.pdf
65. Ruff T. Ciguatera in the Pacific: a link with military activities. *Lancet*. 1989;8631:201-205.
66. Ramoud S. Essais nucléaires : ce que l'Etat a caché pendant 50 ans. *le Parisien* [Internet]. 03 juillet2013 [consulté le 23 sept 2013]; Disponible sur: <http://www.leparisien.fr/espace-premium/actu/essais-nucleaires-ce-que-l-etat-a-cache-pendant-50-ans-03-07-2013-2949221.php>
67. Harmelin-Vivien M, Laboute P. Catastrophic impact of hurricanes on atoll outer reef slopes in the Tuamotu (french Polynesia). *Coral Reefs*. 1986;5:55-62.
68. Tester PA, Feldman RL, Nau AW, Kibler SR, Litaker RW. Ciguatera fish poisoning and sea surface temperatures in the Caribbean sea and the West Indies. *Toxicon*. 2010;56(5):698-710.
69. Chateau-Degat ML, Chinain M, Darius T, Dewailly E, Mallet HP. Surveillance épidémiologique de la ciguatera en Polynésie française. *Bull Epidemiol Hebd Thématique*. 2009;48-49-50.
70. Chinain M, Germain M, Deparis X, Pauillac S, Legrand AM. Seasonal abundance and toxicity of the dinoflagellate *Gambierdiscus spp.* (*Dinophyceae*), the causative agent of ciguatera in Tahiti, french Polynesia. *Mar Biol*. 1999;135(2):259-267.
71. Tester P, Feldman RL, Nau AW, Faust MA, Litaker RW. Ciguatera fish poisoning in the

- Caribbean. Smithsonian Marine Science Symposium. Washington, D.C.: Institution Press; 2009.
72. Tosteson TR. Caribbean ciguatera: a changing paradigm. *Rev Biol Trop*. 2004;52(suppl. 1):109-113.
 73. Llewellyn LE. Revisiting the association between sea surface temperature and the epidemiology of fish poisoning in the South Pacific: reassessing the link between ciguatera and climate change. *Toxicon*. 2010;56(5):691-697.
 74. Chateau-Degat ML, Chinain M, Cerf N, Gingras S, Hubert B, Dewailly É. Seawater temperature, *Gambierdiscus spp.* variability and incidence of ciguatera poisoning in french Polynesia. *Harmful Algae*. 2005;4(6):1053-1062.
 75. Chateau-Degat ML, Huin-Blondey MO, Chinain M, Darius T, Legrand AM, Nguyen NL, *et al.* Prevalence of chronic symptoms of ciguatera disease in french Polynesian adults. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(5):842-846.
 76. Patz J, Parker CL. Climate variability and change and their health effects in Pacific island countries - Background paper [Internet]. Apia, Samoa: WHO/SDE/OEH/01.1; 2000 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: https://apps.who.int/environmental_information/Climate/Samoa/Samoabackgr.htm
 77. Hales S, Weinstein P, Woodward A. Ciguatera (fish poisoning), El Niño, and pacific sea surface. *Temp Ecosys Health*. 1999;5:20-25.
 78. Kleypas JA, Danabasoglu G, Lough JM. Potential role of the ocean thermostat in determining regional differences in coral reef bleaching events. *Geophys Res Lett*. 2008;35(3):L03613
 79. Rongo T, Bush M, Van Woesik R. Did ciguatera prompt the late Holocene Polynesian voyages of discovery? *J Biogeogr*. 2009;36(8):1423-1432.
 80. Griffis R, Howard J. Oceans and marine resources in a changing climate: a technical input to the 2013 National Climate Assessment [Internet]. Island Press; 2013 [consulté le 30 juill 2013]. Disponible sur: http://downloads.usgcrp.gov/NCA/technicalinputreports/Griffis_Howard_Ocean_Marine_Resources.pdf
 81. Collectivité d'outre-mer. Wikipédia [Internet]. 2013 [consulté le 3 oct 2013]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Collectivit%C3%A9_d%27outre-mer&oldid=97038208
 82. Vaillant V, Caumes E, De Valk H, Mesnage V, Griffon A. Intoxication alimentaire à la ciguatera : savoir l'évoquer même en l'absence de voyage. *Bull Epidemiol Hebd*. 2001; (38):187.
 83. DASS-NC. La ciguatera (la gratte). DASS Nouvelle-Calédonie [Internet]. 2010 [consulté le 16 août 2013]. Disponible sur: http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire_sante/veille_sanitaire/gratte
 84. Queensland Health Service. Fact sheet about ciguatera fish poisoning. Qld. Health Serv [Internet]. 2009 [consulté le 16 août 2013]. Disponible sur:

<http://pan.search.qld.gov.au/search/>

85. Molgó J, Laurent D, Pauillac S, Chinain M, Yeeting B. Special issue on « ciguatera and related biotoxins ». *Toxicon*. 2010;56(5):653-655.
86. Friedman M, Fleming L, Fernandez M, Bienfang P, Schrank K. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management. *Mar Drugs*. 2008;6(Special Issue on Marine Toxins):456-479.
87. Skinner MP, Brewer TD, Johnstone R, Fleming LE, Lewis RJ. Ciguatera fish poisoning in the Pacific islands (1998 to 2008). King CH, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(12):e1416.
88. Rosine J, Chappert J, Cardoso T, Quénel P. Ciguatera in french Antilles. Première journées interrégionales de Veille Sanitaire des Antilles Guyane [Internet](Sesion S3B; 2008; Schoelcher). Schoelcher: InVS, 2008.-1p. Disponible sur: <http://opac.invs.sante.fr/>
89. Bourdeau P, Bagnis R. Facteur de risque ciguatérique aux Antilles dans la région de St Barthélémy, St Martin et Anguilla. *Rev Elev Méd Vét Pays Trop*. 1989;42(3):393-410.
90. Quod J-P. Etude du risque ciguatérique à Mayotte. Rapport 1993.
91. Laurent D, Joannot P, Amade P, Maesse P, Colmet-Daage B. Knowledge on ciguatera in Noumea (New-Caledonia). *Bull Soc Pathol Exot*. 1992;85:520.
92. Lewis ND. Disease and development: Ciguatera fish poisoning. *Soc Sci Med*. 1986;23(10):983-993.
93. Chateau-Degat ML, Beuter A, Vauterin G, Nguyen NL, Chinain M, Darius T, *et al*. Neurologic signs of ciguatera disease: evidence of their persistence. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(6):1170-1175.
94. Stinn JF, de Sylva DP, Fleming LE, Hack E. Geographic information systems and ciguatera fish poisonings in the tropical western Atlantic region. Proceedings of the 1998 Geographic Information Systems in Public Health, Third National Conference, San Diego, CA [Internet]. 2000 [consulté le 14 juill 2013]. p. 223-233. Disponible sur: <http://www.morgllns.org/dox1/ciguateraStinn.pdf>
95. Chateau-Degat ML, Dewailly E, Cerf N, Nguyen NL, Huin-Blondey. aspects of ciguatera in french Polynesia : a 10-year analysis. *Trop Med Int Health*. 2007;4:485-492.
96. Lawrence DN, Enriquez, M, Lumish R, Maceo A. Ciguatera fish poisoning in Miami. *JAMA*. 1980;244:254-258.
97. McKee DB, Fleming L., Tamer R, Weisman R, Blythe D. Physician diagnosis and reporting of ciguatera fish poisoning in an endemic area. *Harmful Algal Blooms*. 2001;451-453.
98. Begier E, Weisman R, Hammond R, Fleming LE, Blythe D. Outbreak bias in illness reporting and case confirmation in ciguatera fish poisoning surveillance in South Florida. *Pub Health Rep*. 2006;121:658-665.
99. Azziz-Baumgartner E, Lubner G, Conklin L, Tosteson TR, Granade HR, Dickey RW, *et al*. Assessing the incidence of ciguatera fish poisoning with two surveys conducted in Culebra,

Puerto Rico, during 2005 and 2006. *Environ Health Perspect.* 2012;120(4):526-529.

100. CAREC. Ciguatera poisoning: morbidity review [Internet]. Caribbean Epidemiology Centre (CAREC / PAHO / WHO), 2009 [consulté le 13 sept 2013]. p.1-4. Disponible sur: <http://www.carpha.org/carec/>
101. Baumann F, Bourrat MB, Pauillac S. Prevalence, symptoms and chronicity of ciguatera in New Caledonia: results from an adult population survey conducted in Noumea during 2005. *Toxicon.* 2010;56(5):662-667.
102. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective. *Toxicon.* 2010;56(2):123-136.
103. Pontier JM, Blatteau JE. Expérience et enseignements du soutien médical en situation d'isolement ; à propos de l'expédition scientifique sur l'atoll de Clipperton avec le docteur Jean-Louis Etienne [Internet]. 2005 [consulté le 18 août 2013]. Disponible sur: <https://www.google.com/search>
104. Barton ED, Tanner P, Turchen SG, Tunget CL, Manoguerra A, Clark RF. Ciguatera fish poisoning. A southern California epidemic. *West J Med.* 1995;163(1):31-35.
105. Nishimura T, Sato S, Tawong W, Sakanari H, Uehara K, Shah MMR, *et al.* Genetic diversity and distribution of the ciguatera-causing dinoflagellate *Gambierdiscus spp. (Dinophyceae)* in coastal areas of Japan. Neilan B, éditeur. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60882.
106. Kim HS, Yih W, Kim JH, Myung G, Jeong HJ. Abundance of epiphytic dinoflagellates from coastal waters off Jeju island, Korea during autumn 2009. *Ocean Sci J.* 2011;46(3):205-209.
107. Leaw CP, Lim PT, Tan TH, Tuan-Halim TN, Cheng KW, Ng BK, *et al.* First report of the benthic dinoflagellate, *Gambierdiscus belizeanus (Gonyaulacales: Dinophyceae)* for the east coast of Sabah, malaysian Borneo. *Phycol Res.* 2011;59(3):143-146.
108. Pocsidio GN, Dimaano LM. Population densities of potentially toxic epiphytic dinoflagellates in Lingsat reef, La Union Province, Philippines. *Philipp Agric Sci.* 2004;87(2):148-159.
109. Mohammad-Noor N, Daugbjerg N, Moestrup O, Anton A. Marine epibenthic dinoflagellates from Malaysia, a study of live cultures and preserved samples based on light and scanning electron microscopy. *Nord J Bot.* 2005;24(6):629-690.
110. Hamilton B, Hurbungs M, Vernoux JP, Jones A, Lewis RJ. Isolation and characterisation of Indian ocean ciguatoxin. *Toxicon.* 2002;40(6):685-693.
111. Boisier P, Ranaivoson G, Rasolofonirina N, Roux J, Chanteau S, Takeshi Y. Fatal mass poisoning in Madagascar following ingestion of a shark (*Carcharhinus leucas*): clinical and epidemiological aspects and isolation of toxins. *Toxicon.* 1995;33(10):1359-1364.
112. Habermehl GG, Krebs HC, Rasoanaivo P, Ramialiharisoa A. Severe ciguatera poisoning in Madagascar: a case report. *Toxicon.* 1994;32(12):1539-1542.
113. Lê Quang C, Laurichesse H, Gourdon F, Beytout J, Lesens O. Intoxication par une langouste de Madagascar, la ciguatéra. SPILF. Versailles (France), SPILF, 2007.

114. Naik RK, Hegde S, Anil AC. Dinoflagellate community structure from the stratified environment of the Bay of Bengal, with special emphasis on harmful algal bloom species. *Environ Monit Assess.* 2011;182(1-4):15-30.
115. Bienfang P, Oben B, DeFelice S, Moeller PDR, Huncik K, Oben P, *et al.* Ciguatera: the detection of neurotoxins in carnivorous reef fish from the coast of Cameroon, west Africa. *Afr J Mar Sci.* 2008;30(3):533-540.
116. Richesses du fenua. Epave du Kersaint. Tahiti héritage [Internet]. 2009 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.tahitiheritage.pf/fiche-epave-du-kersaint-23957.htm>
117. Asaeda G. The transport of ciguatoxin: a case report. *J Emerg Med.* 2001;20(3):263-265.
118. de Haro L, Pommier P, Valli M. Emergence of imported ciguatera in Europe: report of 18 cases at the poison control centre of Marseille. 2003;41(7):927-930.
119. Kipping R, Eastcott H, Sarangi J. Tropical fish poisoning in temperate climates: food poisoning from ciguatera toxin presenting in Avonmouth. *J Public Health.* 2006;28(4):343-346.
120. Pilon P, Dion R, Jochem K, Rodrigue H, Vézina C, Desroches F, *et al.* Ciguatera food poisoning linked to the consumption of imported barracuda, Montreal, Quebec, 1998. *Can Commun Dis Rep Relevé Mal Transm Au Can.* 2000;26(9):73-76.
121. Otero P, Pérez S, Alfonso A, Vale C, Rodríguez P, Gouveia NN, *et al.* First toxin profile of ciguateric fish in Madeira archipelago (Europe). *Anal Chem.* 2010;82(14):6032-6039.
122. Nuñez D, Matute P, Garcia A, Garcia P, Abadía N. Outbreak of ciguatera food poisoning by consumption of amberjack (*Seriola spp.*) in the Canary islands. 2012;17(23):2.
123. Aligizaki K, Nikolaidis G. Morphological identification of two tropical dinoflagellates of the genera *Gambierdiscus* and *Sinophysis* in the Mediterranean sea. *J Biol Res.* 2008;9:75-82.
124. Durand K. Méditerranée : des températures de l'eau dignes de 2003. *Le Figaro* [Internet]. 21 août 2012 [consulté le 15 août 2013]. Disponible sur: <http://nautisme.lefigaro.fr/actualites-nautisme/les-news-meteo-11/2012-08-21-14-23-50/mediterranee---des-temperatures-de-l-eau-dignes-de-2003-2654.php>
125. Burkholder JM, Hallegraeff GM, Melia G, Cohen A, Bowers HA, Oldach DW, *et al.* Phytoplankton and bacterial assemblages in ballast water of U.S. military ships as a function of port of origin, voyage time, and ocean exchange practices. *Harmful Algae.* 2007;6(4):486-518.
126. Bentur Y, Spanier E. Ciguatoxin-like substances in edible fish on the eastern Mediterranean. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2007;45(6):695-700.
127. Villareal TA, Hanson S, Qualia S, Jester ELE, Granade HR, Dickey RW. Petroleum production platforms as sites for the expansion of ciguatera in the northwestern Gulf of Mexico. *Harmful Algae.* 2007;6(2):253-259.
128. Hoagland P, Anderson DM, Kaoru Y, White AW. The economic effects of harmful algal blooms in the United States: estimates, assessment issues, and information needs. *Estuaries.*

2002;25(4):819-837.

129. Rongo T, van Woesik R. Socioeconomic consequences of ciguatera poisoning in Rarotonga, southern Cook islands. *Harmful Algae*. 2012;20:92-100.
130. Hajkovicz S. Cost scenarios for coastal water pollution in a small island nation: a case study from the Cook islands. *Coast Manag*. 2006;34(4):369-386.
131. Todd EC. How ciguatera affects Canadians. Puerto Rico: Polysciences Publication,; 1994. p. 181-196.
132. Bagnis R, Nguyen NL, Spiegel A, Pritchard R. Public health, epidemiological and socioeconomic patterns of ciguatera in Tahiti. In: Tosteson TR (Eds), *Proceedings of the 3rd International Conference on Ciguatera*, Lajas, Porto Rico (1990), pp 157-168. 1992.
133. Wong CK, Hung P, Lee KLH, Kam KM. Study of an outbreak of ciguatera fish poisoning in Hong Kong. *Toxicol Off J Int Soc Toxinology*. 2005;46(5):563-571.
134. Government of Hong Kong. Agriculture and fisheries in Hong Kong. GovHK [Internet]. 2013 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: <http://www.gov.hk/en/about/abouthk/factsheets/docs/agriculture.pdf>
135. Yeeting B. Ciguatera-like fish poisoning from giant clams on Emao island, Vanuatu. *SPC Fish Newsl*. 2009;129:13-16.
136. Anonyme. Kiribati Produit Intérieur Brut (PIB) par habitant. Index Mundi [Internet]. 2012 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: [http://www.indexmundi.com/fr/kiribati/produit_interieur_brut_\(pib\)_par_habitant.html](http://www.indexmundi.com/fr/kiribati/produit_interieur_brut_(pib)_par_habitant.html)
137. Vakily J, Pablico G, Dalzell P. The ciguatera table. Fish base [Internet]. 2013 [consulté le 31 juill 2013]. Disponible sur: http://www.fishbase.org/manual/fishbasethe_ciguatera_table.htm
138. Lewis RJ. Socio economic consequences and management of ciguatera in the Pacific. *Bull Société Pathol Exot*. 1992;85:427-434.
139. Bell JD, Kronen M, Vunisea A, Nash WJ, Keeble G, Demmke A, *et al*. Planning the use of fish for food security in the Pacific. *Mar Policy*. 2009;33(1):64-76.
140. Dewailly E, Chateau-Degat ML, Suhas E. Fish consumption and health in french Polynesia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):86-93.
141. Pinca S, Awira, R, Kronen M, Chapman L, Lasi, F, Pakoa K, *et al*. Cook islands country report: profiles and results from survey work at Aitutaki, Palmerston, Mangaia, and Rarotonga. Secretariat of the Pacific Community; 2007. p. 373.
142. Chateau-Degat ML, Dewailly E, Cerf N, Nguyen NL, Huin-Blondey MO, Hubert B, *et al*. Temporal trends and epidemiological aspects of ciguatera in french Polynesia: a 10-year analysis. *Trop Med Int Health*. 6 févr 2007;12(4):485-492.
143. Lewis N. Ciguatera : implications for nutrition and marine ressource development in the Pacific islands. *J Soc Ocean*. 1983;77:89-104.

144. Rongo T, van Woesik R. Ciguatera poisoning in Rarotonga, southern Cook islands. *Harmful Algae*. 2011;10(4):345-355.
145. Lewis RJ, Ruff T. Ciguatera: ecological, clinical and socioeconomic perspectives. *Crit Rev Environ Sci Technol*. 1993;23:137-156.
146. Fagot-Campagna A, Fontbonne A. Expertise en surveillance des maladies liées au surpoids telles que le diabète, en Polynésie française. Rapport de mission 2007; p. 1-56.
147. Bertrand S, Berry A. Enquête santé 2010 en Polynésie française: surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles. *Bull Épidémiol Hebd*. 2013;(28-29):326-332.
148. Solomona DM, Tuatai T, Vuki V, Koroa M. Decadal changes in subsistence fishing and seafood consumption patterns on Rarotonga, Cook islands. *SPC Women Fish Inf Bull*. 2009;19:19-27.
149. Frouté O. Recensement de la population de Polynésie française [Internet]. 1997 [consulté le 25 août 2013]; INSEE; Report No.: Insee N° 543. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/ip543.pdf
150. Abraham A, Jester ELE, Granade HR, Plakas SM, Dickey RW. Caribbean ciguatoxin profile in raw and cooked fish implicated in ciguatera. *Food Chem*. 2012;131(1):192-198.
151. Mattei C, Bottein-Dechraoui MY, Molgó J, Meunier FA, Legrand AM, Benoit E. Neurotoxins targetting receptor site 5 of voltage-dependent sodium channels increase the nodal volume of myelinated axons. *J Neurosci Res*. 1999;55(6):666-673.
152. Hogg RC, Lewis RJ, Adams DJ. Ciguatoxin-induced oscillations in membrane potential and action potential firing in rat parasympathetic neurons. *Eur J Neurosci*. 2002;16(2):242-248.
153. Hidalgo J, Liberona JL, Molgó J, Jaimovich E. Pacific ciguatoxin-1b effect over Na⁺ and K⁺ currents, inositol 1,4,5-triphosphate content and intracellular Ca²⁺ signals in cultured rat myotubes. *Br J Pharmacol*. 2002;137(7):1055-1062.
154. Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function. *Mar Drugs*. 1995;4(3):82-118.
155. Gaudry-Talarmain YM, Molgo J, Meunier FA, Moulian N, Legrand AM. Reversed mode Na⁽⁺⁾-Ca²⁺ exchange activated by ciguatoxin (CTX-1b) enhances acetylcholine release from *Torpedo* cholinergic synaptosomes. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;779:404-406.
156. Bottein-Dechraoui MY, Rezvani AH, Gordon CJ, Levin ED, Ramsdell JS. Repeat exposure to ciguatoxin leads to enhanced and sustained thermoregulatory, pain threshold and motor activity responses in mice: relationship to blood ciguatoxin concentrations. *Toxicology*. 2008;246(1):55-62.
157. Benoit E, Laurent D, Mattei C, Legrand AM, Molgo J. Reversal of Pacific ciguatoxin-1B effects on myelinated axons by agent used in ciguatera treatment. *Cybiurn*. 2000;24:33-40.
158. Matsui M, Kumar-Roine S, Darius HT, Chinain M, Laurent D, Pauillac S. Pacific ciguatoxin 1B-induced modulation of inflammatory mediators in a murine macrophage cell line. *Toxicon*. 2010;56(5):776-784.

159. Ryan JC, Morey J, Bottein-Dechraoui MY, Ramsdell JS, Van Dolah FM. Gene expression profiling in brain of mice exposed to the marine neurotoxin ciguatoxin reveals an acute anti-inflammatory, neuroprotective response. *BMC Neurosci.* 2010;11:107-.
160. Nguyen-Huu TD, Mattei C, Wen PJ, Bourdelais AJ, Lewis RJ, Benoit E, *et al.* Ciguatoxin-induced catecholamine secretion in bovine chromaffin cells: mechanism of action and reversible inhibition by brevenal. *Ciguatera Relat Biotoxins Workshop.* 2010;56(5):792-796.
161. Ghiaroni V, Fuwa H, Inoue M, Sasaki M, Miyazaki K, Hiramama M, *et al.* Effect of ciguatoxin 3C on voltage-gated Na⁺ and K⁺ currents in mouse taste cells. *Chem Senses.* 2006;31(7):673-680.
162. Marquais M, Sauviat MP. Effect of ciguatoxins on the cardiocirculatory system. *J Société Biol.* 1999;193(6):495-504.
163. Morey JS, Ryan JC, Bottein-Dechraoui MY, Rezvani AH, Levin ED, Gordon CJ, *et al.* Liver genomic responses to ciguatoxin: evidence for activation of phase I and phase II detoxification pathways following an acute hypothermic response in mice. *Toxicol Sci.* 2008;103(2):298-310.
164. Sauviat M, Boydrion-Le Garrec R, Masson J, Lewis RJ, Vernoux JP, Molgo J, *et al.* Mechanisms involved in the swelling of erythrocytes caused by Pacific and Caribbean ciguatoxins. *Blood Cells Mol Dis.* 2006;36(1):1-9.
165. Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Yasumoto T. Structures of ciguatoxin and its congener. *J Am Chem Soc.* 1989;111(24):8929-8931.
166. Inoue M. Natural product synthesis special feature: first- and second-generation total synthesis of ciguatoxin CTX3C. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(33):12013-12018.
167. Caillaud A, de la Iglesia P, Darius HT, Pauillac S, Aligizaki K, Fraga S, *et al.* Update on methodologies available for ciguatoxin determination: perspectives to confront the onset of ciguatera fish poisoning in Europe. *Mar Drugs.* 2010;8(6):1838-1907.
168. Ledreux A, Ramsdell JS. Bioavailability and intravenous toxicokinetic parameters for Pacific ciguatoxin P-CTX-1 in rats. *Toxicon.* 2013;64:81-86.
169. Bottein-Dechraoui MY, Wang Z, Ramsdell JS. Toxicokinetics of the ciguatoxin P-CTX-1 in rats after intraperitoneal or oral administration. *Toxicology.* 2011;284(1-3):1-6.
170. Bottein-Dechraoui MY, Kashinsky L, Wang Z, Littnan C, Ramsdell JS. Identification of ciguatoxins in hawaiian monk seals *Monachus schauinslandi* from the northwestern and main Hawaiian islands. *Environ Sci Technol.* 2011;45(12):5403-5409.
171. Hamilton B, Whittle N, Shaw G, Eaglesham G, Moore MR, Lewis RJ. Human fatality associated with Pacific ciguatoxin contaminated fish. *Toxicon.* 2010;56(5):668-673.
172. Fenner PJ, Lewis RJ, Williamson JA, Williams ML. A Queensland family with ciguatera after eating coral trout. *Med J Aust.* 1997;166(9):473-475.
173. Gatti C, Oelher E, Legrand AM. Severe seafood poisoning in french Polynesia: a retrospective analysis of 129 medical files. *Toxicon.* 2008;51(5):746-753.

174. Stevens M, Peigneur S, Tytgat J. Neurotoxins and their binding areas on voltage-gated sodium channels. *Front Pharmacol*. 2011;2(71):1-13.
175. Mattei C, Wen PJ, Nguyen-Huu TD, Alvarez M, Benoit E, Bourdelais AJ, *et al*. Brevenal inhibits pacific ciguatoxin-1B-induced neurosecretion from bovine chromaffin cells. *Cookson MR, éditeur. PLoS ONE*. 2008;3(10):e3448.
176. Pearn J. Neurology of ciguatera. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(1):4-8.
177. Cameron J, Capra MF. The basis of the paradoxical disturbance of temperature perception in ciguatera poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1993;31(4):571-579.
178. Mattei C, Marquais M, Schlumberger S, Molgó J, Vernoux JP, Lewis RJ, *et al*. Analysis of caribbean ciguatoxin-1 effects on frog myelinated axons and the neuromuscular junction. *Toxicon*. oct 2010;56(5):759-767.
179. Geller RJ, Benowitz NL. Orthostatic hypotension in ciguatera fish poisoning. *Arch Intern Med*. 1992;152(10):2131-2133.
180. Seino A, Kobayashi M, Momose K, Yasumoto T, Ohizumi Y. The mode of inotropic action of ciguatoxin on guinea-pig cardiac muscle. *Br J Pharmacol*. 1988;95(3):876-882.
181. Lewis RJ. Negative inotropic and arrhythmic effects of high doses of ciguatoxin on guinea-pig atria and papillary muscles. *Toxicon Off J Int Soc Toxinology*. 1988;26(7):639-649.
182. Truettner JS, Suzuki T, Dietrich WD. The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat. *Mol Brain Res*. 2005;138(2):124-134.
183. Bagnis R, Legrand AM. Clinical features on 12,890 cases of ciguatera (fish poisoning) in french Polynesia. *Progress in Venom and Toxin Research*. Gopalakrishnakone P Tan CK : Eds Natl Univ Singap and Int Soc Toxinology, Asia-Pacific Sect Singap, 1987. pp 372-384.
184. Shoemaker RC, House D, Ryan JC. Defining the neurotoxin derived illness chronic ciguatera using markers of chronic systemic inflammatory disturbances: a case/control study. *Neurotoxicol Teratol*. 2010;32(6):633-639.
185. Ryan J, Bottein-Dechraoui MY, Morey J, Rezvani A, Levin E, Gordon C, *et al*. Transcriptional profiling of whole blood and serum protein analysis of mice exposed to the neurotoxin pacific ciguatoxin-1. *NeuroToxicology*. 2007;28(6):1099-1109.
186. Kumar-Roine S, Matsui M, Chinain M, Laurent D, Pauillac S. Modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression in RAW 264.7 murine macrophages by pacific ciguatoxin. *Nitric Oxide*. 19(1):21-28.
187. Oelher E, Gatti C, Legrand AM, Ghawche F. Ciguatera et polyradiculonévrite aiguë à propos de deux cas en Polynésie française : hypothèse immuno-allergique? *Med Trop*. 2009;69:75-77.
188. Nyati KK, Prasad KN, Rizwan A, Verma A, Paliwal VK. TH1 and TH2 response to *Campylobacter jejuni* antigen in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol*. 2011;68(4):445-452.

189. Ito E, Suzuki-Toyota F, Toshimori K, Fuwa H, Tachibana K, Satake M, *et al.* Pathological effects on mice by gambierol, possibly one of the ciguatera toxins. *Toxicol.* 2003;42(7):733-740.
190. LePage KT, Rainier JD, Johnson HWB, Baden DG, Murray TF. Gambierol acts as a functional antagonist of neurotoxin site 5 on voltage-gated sodium channels in cerebellar granule neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):174-179.
191. Ghiaroni V, Sasaki M, Fuwa H, Rossini GP, Scalera G, Yasumoto T, *et al.* Inhibition of voltage-gated potassium currents by gambierol in mouse taste cells. *Toxicol Sci.* 2005;85(1):657-665.
192. Cuypers E, Yanagihara A, Rainier JD, Tytgat J. TRPV1 as a key determinant in ciguatera and neurotoxic shellfish poisoning. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361(1):214-217.
193. Sozzi DG, Marotta P, Aldeghi D, Tredici G, Calvi L. Polyneuropathy secondary to ciguatera poisoning. *Ital J Neurol Sci.* 1988;9(5):491-495.
194. Derouiche F, Cohen E, Rodier G, Boulay C, Courtois S. Ciguatera and peripheral neuropathy: a case report. *Rev Neurol (Paris).* 2000;156(5):514-516.
195. 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(6):1067-1073.
196. Katz A, Terrell-Perica S, Sasaki D. Ciguatera on Kauai: investigation of factors associated with severity of illness. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;49(4):448-454.
197. Lange WR, Lipkin KM, Yang GC. Can ciguatera be a sexually transmitted disease? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1989;27(3):193-197.
198. Defusco DJ, O'Dowd P, Hokama Y, Ott BR. Coma due to ciguatera poisoning in Rhode island. *Am J Med.* 1993;95(2):240-243.
199. Angibaud G, Rambaud S. Serious neurological manifestations of ciguatera: is the delay unusually long? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(5):688-689.
200. Chan TY, Kwok TC. Chronicity of neurological features in ciguatera fish poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2001;20(8):426-428.
201. Butera R, Prockop LD, Buonocore M, Locatelli C, Gandini C, Manzo L. Mild ciguatera poisoning: case reports with neurophysiological evaluations. *Muscle Nerve.* 2000;23(10):1598-1603.
202. Sun-Young O, Do-Hyung K, Man-Wook S, Byoung-Soo S. Reversible cerebellar dysfunction associated with ciguatera fish poisoning. *J Emerg Med.* 2012;43(4):674-676.
203. Arena P, Levin B, Fleming L, Friedman M, Blythe D. A pilot study of the cognitive and psychological correlates of chronic ciguatera poisoning. *Harmful Algae.* 2004;3(1):51-60.
204. Friedman MA, Arena P, Levin B, Fleming L, Fernandez M, Weisman R, *et al.* Neuropsychological study of ciguatera fish poisoning: a longitudinal case-control study. *Arch Clin Neuropsychol.* 2007;22(4):545-553.

205. Senecal PE, Osterloh JD. Normal fetal outcome after maternal ciguateric toxin exposure in the second trimester. *Clin Toxicol.* 1991;29(4):473-478.
206. Pearn J, Harvey P, De Ambrosis W, Lewis R, McKay R. Ciguatera and pregnancy. *Med J Aust.* 1982;1(2):57-58.
207. Ting JYS, Brown AFT, Pearn JH. Ciguatera poisoning: an example of a public health challenge. *Aust NZ J Public Health.* 1998;22(1):140-142.
208. Vucic S, Kiernan MC. Normal axonal ion channel function in large peripheral nerve fibers following chronic ciguatera sensitization. *Muscle Nerve.* 2008;37(3):403-405.
209. Wong. C, Hung P, Lee K, Kam K. Solid-phase extraction clean-up of ciguatoxincontaminated coral fish extracts for use in the mouse bioassay. *Food Addit Contam.* 2009;26:236-247.
210. Tsumuraya T, Fujii I, Hirama M. Production of monoclonal antibodies for sandwich immunoassay detection of pacific ciguatoxins. *Toxicon.* 2010;56(5):797-803.
211. Inoue M, Lee N, Tsumuraya T, Fujii I, Hirama M. Use of monoclonal antibodies as an effective strategy for treatment of ciguatera poisoning. *Toxicon.* 2009;53(7):802-805.
212. Matta J, Navas J, Milad M, Manger R, Hupka A, Frazer T. A pilot study for the detection of acute ciguatera intoxication in human blood. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(1):49-57.
213. Berlin RM, King SL, Blythe DG. Symptomatic improvement of chronic fatigue with fluoxetine in ciguatera fish poisoning. *Med J Aust.* 1992;157(8):567.
214. Davis RT, Villar LA. Symptomatic improvement with amitriptyline in ciguatera fish poisoning. *N Engl J Med.* 1986;315(1):65.
215. Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, Gulick TM, Williams RK, Schatz IJ. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. *JAMA.* 1988;259(18):2740-2742.
216. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology.* 2002;58(6):873-880.
217. Mitchell G. Treatment of a mild chronic case of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol, a case study. *Pac Health Dialog.* 2005;12(1):155-157.
218. Schwarz ES, Mullins ME, Brooks CB. Ciguatera poisoning successfully treated with delayed mannitol. *Ann Emerg Med.* 2008;52(4):476-477.
219. Bagnis R, Spiegel A, Boutin JP, Burucoa C, Nguyen L, Cartel JL, *et al.* Evaluation of the efficacy of mannitol in the treatment of ciguatera in French Polynesia. *Médecine Trop Rev Corps Santé Colon.* 1992;52(1):67-73.
220. Birinyi-Strachan LC, Davies MJ, Lewis RJ, Nicholson GM. Neuroprotectant effects of iso-osmolar d-mannitol to prevent pacific ciguatoxin-1 induced alterations in neuronal excitability: a comparison with other osmotic agents and free radical scavengers. *Neuropharmacology.* 2005;49(5):669-686.
221. Blythe DG, De Sylva DP, Fleming LE, Ayyar RA, Baden DG, Shrank K. Clinical experience

- with i.v. mannitol in the treatment of ciguatera. Bull Société Pathol Exot 1990. 1992;85(5 Pt 2):425-426.
222. Laurent D. La gratte ou ciguatéra: ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud. Paris: Ed. de l'ORSTOM; 1993.
 223. Boydron-Le Garrec R, Benoit E, Sauviat MP, Lewis RJ, Molgó J, Laurent D. Ability of some plant extracts, traditionally used to treat ciguatera fish poisoning, to prevent the in vitro neurotoxicity produced by sodium channel activators. Toxicon. 2005;46(6):625-634.
 224. Kumar-Roiné S, Taiana Darius H, Matsui M, Fabre N, Haddad M, Chinain M, *et al.* A review of traditional remedies of ciguatera fish poisoning in the Pacific. Phytother Res. 2011;25(7):947-958.
 225. Rossi F, Jullian V, Pawlowiez R, Kumar-Roiné S, Haddad M, Darius HT, *et al.* Protective effect of *Heliotropium foertherianum* (*Boraginaceae*) folk remedy and its active compound, rosmarinic acid, against a pacific ciguatoxin. J Ethnopharmacol. 2012;143(1):33-40.
 226. Laurent D, Pauillac S, Chinain M, Darius T, Kumar-Roiné S. Utilisation de l'acide rosmarinique et de ses dérivés pour traiter la ciguatéra. WO2011012780 A1, 2011.
 227. Xu QH, Zhao XN, Wei CH, Rong KT. Immunologic protection of anti-tetrodotoxin vaccines against lethal activities of oral tetrodotoxin challenge in mice. Int Immunopharmacol. 2005;5(7-8):1213-1224.
 228. Chabanet P. Étude des relations entre les peuplements benthiques et les peuplements ichtyologiques sur le complexe récifal de Saint-Gilles - La Saline (Île de la Réunion) [Internet] sous la direction de Nardo Vicente. Thèse de doctorat: science de l'environnement marin: Marseille: Université d'Aix-Marseille 3: 1994 [consulté le 4 août 2013]:1994AIX30061. Disponible sur: <http://www.theses.fr/1994AIX30061>
 229. Dickey RW, Granade HR, Jester ELE, Abraham A, El Said KR, Plakas SM. A tiered method for determination of caribbean and pacific ciguatoxins in fish and formulation of regulatory advisory levels. Abstr book Ciguatera and Relat Biotoxins Workshop. 2008.
 230. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. Règlement (CE) N° 854/2004 du parlement européen et du conseil [Internet]. 2004 [consulté le 16 août 2013]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:139:0206:0319:FR:PDF>
 231. Darius HT, Drescher O, Ponton D, Pawlowiez R, Laurent D, Dewailly E, *et al.* Use of folk tests to detect ciguateric fish: a scientific evaluation of their effectiveness in Raivavae island (Australes, french Polynesia). Food Addit Contam Part A. 2013;30(3):550-566.
 232. Nagasaki K, Tomaru Y, Shirai Y, Takao Y, Mizumoto H. Dinoflagellate-infecting viruses. J Mar Biol Assoc UK. 2006;86(03):469-474.
 233. D. Laurent, *et al.* Ciguatera un guide pratique [Internet]. Montpellier : IRD/ORSTOM/SPC, 2006 [consulté le 2 août 2013]. 88p. Disponible sur: <http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/librairie/fichiers/18020012.PDF>
 234. Goater S, Derne B, Weinstein P. Critical issues in the development of health information systems in supporting environmental health: a case study of ciguatera. Environ Health

Perspect. 2010;119(5):585-590.

235. Estes A. A \$4.5 billion fine for Deepwater Horizon is a win for BP. Motherboard [Internet]. 2013 [consulté le 1 août 2013]. Disponible sur: <http://motherboard.vice.com/blog/put-on-your-schadenfreude-shoes-for-bp-s-record-settlement>
236. Insee. Populations légales dans les collectivités d'outre-mer et Mayotte. Population des subdivisions administratives de Polynésie française [Internet]. 2012 [consulté le 2 sept 2013]. Disponible sur: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=populegalescom&page=recensement/populegalescom/popsubpolynesie.htm
237. Assemblée de la Polynésie française. Rappel sur le schéma d'organisation sanitaire 2003-2007. Assemblée de la Polynésie française [Internet]. APF; 2008 [consulté le 22 déc 2013]. Report No.: 97-2008. Disponible sur: <http://textes.assemblee.pf/textes/documentbox.aspx?id=43843>
238. Raby FX. Modernisation des soins primaires en Polynésie française : mise en place de la télésanté dans les îles isolées [Internet] sous la direction de Fabrice Chiausa. Toulouse: Univeristé Toulouse 3- Paul Sabatier; 2013 [cité 6 déc 2013]. Thèse de doctorat: médecine générale: Toulouse: 2013:2013TOU31050. Disponible sur: <http://thesesante.upstlse.fr/145/1/2013TOU31050.pdf>
239. Fleming LE, Broad K, Clement A, Dewailly E, Elmir S, Knap A, *et al.* Oceans and human health: emerging public health risks in the marine environment. *Mar Pollut Bull.* 2006;53(10-12):545-560.
240. Litaker RW, Vandersea MW, Faust MA, Kibler SR, Nau AW, Holland WC, *et al.* Global distribution of ciguatera causing dinoflagellates in the genus *Gambierdiscus*. *Toxicon.* 2010;56(5):711-730.
241. Center for Disease Control and Prevention. Ciguatera fish poisoning in New York city, 2010-2011. *MMWR.* 2013;62(4):60-65.
242. Chinain M. Rappels cliniques de l'intoxication à la ciguatera. Institut Louis Malardé [Internet]. 2013 [cité 24 janv 2014]. Disponible sur: <https://dub111.afx.ms/att/GetAttachment.aspx?file>
243. Wang DZ. Neurotoxins from marine dinoflagellates: a brief review. *Mar Drugs.* 2008;6(2):349-371.
244. Senthilkumaran S, Meenakshisundaram R, Michaels AD, Suresh P, Thirumalaikolundusubramanian P. Cardiovascular complications in ciguatera fish poisoning: a wake-up call. *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc.* 2011;12(4):166-168.
245. Institut Louis Malardé, Veille sanitaire. Surveillance épidémiologique des cas de ciguatera en Polynésie française. ILM [Internet]. 2012 [consulté le 05 jan 2014]. Disponible sur: http://www.ilm.pf/files/u1/Stat_ciguatera_2012_par_archipel.pdf
246. *Cephalopholis argus* summary page. FishBase [Internet]. 2013 [consulté le 12 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.fishbase.us/summary/Cephalopholis-argus.html>
247. Institut Louis Malardé. Bilan année 2012 : espèces de poissons incriminées en fonction des

archipels. ILM [Internet]. 2012 [cité 12 janv 2014]. Disponible sur: http://www.ilm.pf/files/u1/stat_ciguatera_2012_par_espece_poissons.pdf

248. Schep L, Slaughter R, Temple W, Beasley D. Ciguatera poisoning: an increasing occurrence in New Zealand. *J N Z Med Assoc.* 2010;123(1308). Disponible sur: <http://journal.nzma.org.nz/journal/123-1308/3958/>
249. Gillespie N, Lewis RJ, Pearn J, Bourke J, Holmes MJ, Shields W, *et al.* Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *Med J Aust.* 1985;145(11-12):584-590.

Annexes

Annexe 1 : difficultés taxonomiques

Lors des études phylogénétiques à partir du séquençage des clusters des longues sous-unité ribosomal des différentes souches de *Gambierdiscus toxicus* utilisées expérimentalement, il s'est avéré que le type⁵³ *Gambierdiscus toxicus* de 1979 n'était pas aussi immuable qu'il devait l'être.

La classification phylogénétique reste un exercice très difficile. Même au sein d'une espèce comme *Gambierdiscus toxicus* il existait des variations morphologiques entre les différentes souches isolées. Richlen *et al.* suggère alors en 2008 que *G. toxicus* n'est pas une seule espèce cosmopolite de distribution circumtropicale mais un ensemble complexe de différentes espèces non connues dont les répartitions géographiques pourraient expliquer les différents visages que prend la ciguatéra autour du globe.

Dans la mesure où le dinoflagellé type décrit en 1979 n'est plus disponible pour l'étudier de nouveau, Litaker *et al.* ont donc proposé en 2009, après la découverte de quatre nouvelles espèces que la description originale d'Adachi et Fukuyo soit considérée comme le lectotype⁵⁴ et que la

53 Type : en taxonomie, un type est un individu (spécimen ou tout matériel de référence), attaché à un nom scientifique, à partir duquel une espèce vivante (ou ayant vécu), a été décrite (matériel original ayant servi à la *typification*). Le type peut être un spécimen conservé par un moyen quelconque (herbier, champignons séchés ou lyophilisés, animal naturalisé) ; une culture (bactériologie, mycologie, virologie) ; une illustration (*iconotype*), si elle respecte les conditions fixées par le code de nomenclature compétent. Cette terminologie s'applique essentiellement aux noms spécifiques et infraspécifiques, mais peut être implicitement étendue aux noms de taxons supérieurs à l'espèce. Le type n'est pas nécessairement l'élément le plus « typique » du taxon correspondant, même si cela serait souhaitable. La désignation d'un type est obligatoire pour tout nom de nouveau taxon publié à partir d'une certaine date (variable selon les disciplines ; 1958 pour la mycologie, par exemple). Il y a trois principales catégories de types. L'holotype, le plus important, et deux autres catégories concernant la typification postérieure des noms anciens (publiés avant la date fixée par les Codes, par exemple avant 1958 pour la mycologie) dépourvus de type à l'origine. Cette typification permet de résoudre des problèmes de priorité et de fixer l'interprétation de taxons jusque là contestés.

Holotype : l'holotype est le type original, explicitement désigné par l'auteur du nom dans la *publication originale* (publication validante).

54 Lectotype : le lectotype est le spécimen qui devient le type nomenclatural en absence d'holotype lors de la

description de *Gambierdiscus toxicus* documentée au microscope électronique à balayage et génétiquement confirmée par Chinain *et al.* de 1999 deviennent l'épitype⁵⁵ du nom de taxon *Gambierdiscus toxicus*.

Par conséquent, l'identification de *Gambierdiscus toxicus* à partir des critères d'identifications iconographiques de la description d'Adachi et Fukuyo dans de nombreuses publications antérieures à cette mise au point est sujette à caution (26).

publication d'origine. Il est possible de *lectotyper* un nom de taxon postérieurement et officiellement (une validation latine n'est pas nécessaire) en choisissant un lectotype parmi les éléments du matériel original s'il en subsiste. Il peut s'agir de tout spécimen (ou illustration) sur lesquels on peut démontrer que la description originale a été basée.

55 Épitype : L'épitype est un spécimen (ou illustration) choisi comme modèle d'interprétation quand l'holotype, le lectotype, le néotype ou l'ensemble du matériel original, associé à un nom validement publié, est manifestement ambigu (c'est-à-dire de façon démontrable) et ne peut être identifié de manière probante en vue de l'application précise d'un nom de taxon. Lorsqu'un épitype est désigné, le type auquel il fait référence (lectotype) doit être explicitement cité.

Annexe 2 : poissons toxiques de Polynésie française.

Source : ILM

Nom français	Nom vernaculaire	Nom scientifique	Famille	Nom anglais
Loche et Mérou				
Loche saumonée	tonu	<i>Plectropomus laevis</i>	<i>Serranidae</i>	Blacksaddle coral grouper
Loche marbrée	hapu'u, kito	<i>Epinephelus polyphekadion</i>	<i>Serranidae</i>	Camouflage grouper
Loche mouchetée	faketa, faroa	<i>Epinephelus tauvina</i>	<i>Serranidae</i>	Greasy grouper
Loche écarlate	tarao matapu'u, fafatea	<i>Epinephelus fasciatus</i>	<i>Serranidae</i>	Blacktip grouper
Loche caméléon	ho'a	<i>Variola louti</i>	<i>Serranidae</i>	Yellow-edged lyretail
Loche rayon de miel	tarao, veve	<i>Epinephelus merra</i>	<i>Serranidae</i>	Honeycomb grouper
Mérou céleste	roi, haputu	<i>Cephalopholis argus</i>	<i>Serranidae</i>	Peacock hind
Mérou léopard	rero	<i>Plectropomus leopardus</i>	<i>Serranidae</i>	Leopard coral grouper
Perche et Lutjan				
Lutjan rouge	ha'amea, fana meromero, haka	<i>Lutjanus bohar</i>	<i>Lutjanidae</i>	Two-spot red snapper
Perche à tache noire	taivaiva, tero, taea	<i>Lutjanus monostigma</i>	<i>Lutjanidae</i>	Onespot snapper
Perche pagaie	popi, taea	<i>Lutjanus gibbus</i>	<i>Lutjanidae</i>	Humpback red snapper
Perche maorie	haputu	<i>Lutjanus rivulatus</i>	<i>Lutjanidae</i>	Maori snapper
Perroquet				
Perroquet à bandes bleues	uhu homohomo, uhu kukina	<i>Scarus ghobban</i>	<i>Scaridae</i>	Bluebarred parrotfish
Perroquet à bosse	tegatega, tatue	<i>Chlorurus microrhinos</i>	<i>Scaridae</i>	Steephead parrots
Perroquet à filament	uhu 'opara ninamu, gavere, 'aumeretue	<i>Scarus altipinnis</i>	<i>Scaridae</i>	Filament finned-parrotfish
Perroquet brûlé	pa'ati pa'apa'a auahi, makere	<i>Chlorurus sordidus</i>	<i>Scaridae</i>	Daisy parrotfish
Perroquet à long museau	uhu rotea	<i>Hipposcarus longiceps</i>	<i>Scaridae</i>	Longnose parrotfish
Napoléon				
Napoléon	mara	<i>Cheilinus undulatus</i>	<i>Labridae</i>	Humphead wrasse

Baliste et poisson-lime				
Baliste à tête jaune	humu 'oiri mahe'o,	<i>Balistoides viridescens</i>	<i>Balistidae</i>	Titan triggerfish
Baliste géant	kokiri	<i>Pseudobalistes flavimarginatus</i>	<i>Balistidae</i>	Yellowmargin triggerfish
Baliste carène	humu	<i>Sufflamen bursa</i>	<i>Balistidae</i>	Boomerang triggerfish
Poisson-lime gribouillé	pareva	<i>Aluterus scriptus</i>	<i>Monacanthida</i> <i>e</i>	Scrawled filefish
Carangue				
Carangue bleue	pa'aihere, popo	<i>Caranx melampygus</i>	<i>Carangidae</i>	Bluefin trevally
Carangue à grosse tête	uru'ati, pa'ai'ere	<i>Caranx ignobilis</i>	<i>Carangidae</i>	Giant trevally
Carangue noire	ruhi	<i>Caranx lugubris</i>	<i>Carangidae</i>	Black jack
Mulet				
Mulet à lèvres frangée	kanae, 'anae	<i>Crenimugil crenilabis</i>	<i>Mugilidae</i>	Fringelip mullet Acute-jawed mullet
Mulet argenté	'anae	<i>Neomyxus leuciscus</i>	<i>Mugilidae</i>	
Bec de cane				
Bec de cane à lèvre jaune	himeke, 'o'eo tiamu	<i>Lethrinus xanthochilus</i>	<i>Lethrinidae</i>	Yellowlip emperor
Bec de cane à long museau	'o'eo utu roa	<i>Lethrinus olivaceus</i>	<i>Lethrinidae</i>	Longface emperor
Chirurgien et Nason				
Chirurgien brun-noir	ma'aua, maito	<i>Acanthurus nigrofuscus</i>	<i>Acanthuridae</i>	Brown surgeonfish
Chirurgien à deux points	maito, api	<i>Ctenochaetus binotatus</i>	<i>Acanthuridae</i>	Twospot surgeonfish
Chirurgien strié	maito, kekeretu	<i>Ctenochaetus striatus</i>	<i>Acanthuridae</i>	Striated surgeonfish
Nason brun	ume	<i>Naso unicornis</i>	<i>Acanthuridae</i>	Bluespine unicornfish
Barracuda				
Grand barracuda	ono, tatia	<i>Sphyraena barracuda</i>	<i>Sphyraenidae</i>	Great barracuda

Annexe 3 : surveillance épidémiologique

En Polynésie française

Jusqu'en 2006, la surveillance de la ciguatera en Polynésie française reposait sur la transmission mensuelle volontaire d'une fiche de déclaration à la Direction de la santé (DS) par les 61 structures de santé publiques réparties sur l'ensemble du territoire.

Après 2006, en raison de l'absence de données pour plusieurs îles et de la décroissance du nombre de formulaires enregistrés, une réactivation et une restructuration du système de surveillance ont été réalisés.

Transférée depuis 2007 à l'Institut Louis Malardé (ILM), cette surveillance y est menée en parallèle d'un programme de recherche associant à chaque patient une fiche clinique standardisée, renseignée par le personnel de santé publique de la structure concernée (médecin, infirmier ou auxiliaire de soins). Les données recueillies concernent l'âge, le sexe, l'île de résidence, les symptômes, le nombre d'intoxications antérieures et le produit de la mer en cause (espèce, parties consommées, site de pêche) (69). L'ensemble des données recueillies a fait l'objet de trois études sur les périodes 1960-1984, 1992-2001 et 2002-2008 (46) .

Devant le constat persistant d'un piètre retour des formulaires de signalement malgré la reprise en main par l'ILM, une surveillance plus systématique, impliquant d'avantage les professionnels de santé à tous les niveaux, permettrait un meilleur suivi et une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la maladie. Ainsi, une surveillance spécifique avec la mise en œuvre d'une déclaration obligatoire ou la programmation d'études de terrain permettraient une surveillance plus fidèle à la réalité.

En France métropolitaine et dans les autres DOM-COM⁵⁶

En France métropolitaine et dans les DOM, la surveillance est actuellement réalisée par le biais des DDASS et des services vétérinaires qui recensent les toxi-infections alimentaires

56 COM : collectivités d'outre-mer. Depuis la révision constitutionnelle de mars 2003, les COM sont des territoires de la République régie par l'article 74 de la Constitution. Ils regroupent les anciens TOM (81)

communautaires (TIAC) (82).

À La Réunion, le recueil des données est particulier. Il s'est fait au travers de quatre enquêtes coordonnées par l'Agence pour la Recherche et la Valorisation Marines et couvrant la période de 1986 à 2010. En 2009, suite à une vague d'intoxications, la surveillance épidémiologique a été réactivée et placée sous la responsabilité de la cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire de l'Agence Régionale de Santé océan Indien qui réceptionne les signalements de TIAC et participe avec la cellule de l'Institut de Veille Sanitaire en région océan Indien à leurs investigations (46).

En Nouvelle-Calédonie, la surveillance est effectuée par le Service d'Action Sanitaire (SAS) sous l'égide de la direction des affaires sanitaires et sociales inspirée de l'ancienne organisation métropolitaine. Le signalement est volontaire et effectué par le biais d'une fiche standardisée comportant les mêmes renseignements qu'en Polynésie française et envoyée par fax, courrier ou mail au SAS (83).

Ailleurs dans le monde

Aux États-Unis, dans les états exposés, la ciguatéra est une maladie à déclaration obligatoire. En Floride par exemple, les praticiens sont tenus de déclarer les cas de cigua-intoxication au département de la Santé de l'état (*The Florida Department of Health*) via un formulaire électronique intégré dans la base de données de l'état (nommée *Merlin*). Les cas probables diagnostiqués via les appels aux centres anti-poisons (*Florida Poison Information Center Miami*) sont également transmis au département de la Santé.

Les centres anti-poisons de chaque état communiquent entre eux et inscrivent tous les cas enregistrés dans la base de données du système de surveillance aux expositions toxiques (*Toxic Exposure Surveillance System*) gérée par l'Association américaine des centres anti-poisons, permettant ainsi une surveillance nationale.

En Australie, chaque état est responsable de la collecte des informations sanitaires. Dans le Queensland, qui est l'état le plus touché, l'Unité d'épidémiologie, de surveillance et de recherche travaille suivant les orientations stratégiques de protection de la santé édictées chaque année. Elle est en charge de la surveillance de toutes les pathologies transmissibles y compris les intoxications alimentaires (la déclaration est volontaire). Elle édite également des brochures à l'attention des

praticiens et des patients (84). Cette surveillance se fait au niveau national via le réseau de surveillance fédéral « *Ozfoodnet* » qui compile les données transmises par les départements de Santé de chaque état.

Chaque pays ou état disposant de moyens et touché par le phénomène possède donc un système de déclaration et de surveillance plus ou moins effectif. La mutualisation des données environnementales et épidémiologiques entre les différents acteurs locaux pourrait permettre une analyse plus fine de leurs interactions.

À l'échelle du Pacifique

La capacité actuelle des structures de Santé des pays du Pacifique pour détecter et prévenir les épidémies est largement dépendante du développement de stratégies gouvernementales en vue de favoriser la surveillance active et les actions de santé.

Le Secrétariat de la Communauté des pays du Pacifique (*SPC, Secretariat of the Pacific Community*) est une organisation internationale composée des 22 pays et territoires du Pacifique (*PICTs, Pacific Island Countries and Territories*). Chacun des membres bénéficie des services du SPC. Son siège est à Nouméa, ses orientations sont choisies par le consensus de ses membres et les initiatives régionales sont toujours en accord avec les gouvernements locaux. Il a pour vision de la région, celle d'une communauté océanienne prospère et vivant dans la sécurité, composée d'hommes et de femmes en bonne santé, d'un bon niveau d'instruction, qui gèrent leurs ressources en vue d'un développement économique et social durable. Parmi ses nombreuses missions, on trouve la santé, mais aussi le changement climatique et les ressources halieutiques⁵⁷.

Le SPC recueille via les agences de ses membres de nombreuses données environnementales et épidémiologiques qui peuvent être croisées pour réaliser des études de grande ampleur. Ces données sont centralisées au Service d'information de la santé et d'épidémiologie du Pacifique Sud (*SPEHIS, South Pacific Epidemiology and Health Information Service*) et représentent la plus importante source de données de la région.

En 2008, a eu lieu un atelier sur «la ciguatera et les biotoxines similaires», organisé sous l'égide du SPC, de l'ILM, de l'Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie et de l'Institut de Recherche et Développement. Cet événement est un exemple de la nouvelle coopération régionale qui se développe. Il a permis de présenter 21 nouvelles contributions de plusieurs auteurs travaillant en

⁵⁷ Halieutique : science de l'exploitation des ressources vivantes aquatiques

Nouvelle Zélande, en Australie, en France et en Polynésie française, aux USA, mais aussi à Oman, à Singapour, en Espagne, en Allemagne ou au Vietnam. Cet atelier a permis de faire le point sur l'incidence et l'impact socio-économique, les facteurs environnementaux, les dernières découvertes sur la structure des toxines et leur biochimie, la physiopathologie des intoxications, les remèdes traditionnels et les méthodes de détection (85).

À l'échelle de la mer des Caraïbes

Le NOAA (*National Oceanic and Atmospheric Administration*) américain a pour objectif de développer un protocole standardisé de signalement des cas et un site internet où les intoxications aux ciguatoxines pourront être signalées. L'objectif est de mettre en place un système d'alerte pour les populations, les professionnels de santé et les agences de santé publique de la zone Caraïbe basé sur la localisation géographique des cas en temps quasi réel et associé aux variables environnementales comme la température de l'eau par exemple (68).

Il existe également une structure contrôlée par l'OMS, le centre d'épidémiologie des Caraïbes (*CAREC, Caribbean Epidemiologic Center*) qui centralise les déclarations de cas de ciguatera des pays de la région. Malheureusement, seulement neuf pays rapportent régulièrement leurs cas à cette institution. On notera que les DOM français ne signalent pas les leurs.

Annexe 4 : incidences des intoxications ciguatériques dans les Caraïbes et les Antilles (grisé) et dans le Pacifique.

Source : (87)

Country or Territory	CFP incidence	Source(s) and other notes
US Virgin Islands	4400; 1200; 730; 230; 23.1	McMillan et al.; 1980 (data from a direct household canvass on St. Thomas; late 1970s); Hanno; 1981 (data from emergency room reports for 1981); Morris et al.; 1982 (reporting for 1977-1981); Bagnis; 1981c (data for 1981); This studyb (data for St. Croix only; 2000-2006)
Tokelau	1888.1; 653	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1995); Lewis (1986)a
Culebra; Puerto Rico	1210,6	G. Luber; personal communications; 2008 (reporting cases for 2005-2006)
Tuvalu	1086; 439	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996); Lewis (1986)a
St. Martin	1000	Bagnis; 1981c (data for 1981)
Kiribati	939.2; 324	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996); Lewis (1986)a
Cook Islands	858.9; 1	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996); Lewis (1986)a
Montserrat	586.3; 420; 333.3	This studyb (data for 1999-2006); Bagnis; 1981c (data for 1981); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006);
French Polynesia	545; 401.1; 263-419	Lewis (1986)a; SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996) Chateau-Degat et al.; 2007 (reporting cases for 1992-2001)
Guadeloupe	50-550; 15; 2.7	Czemichow et al.; 1984 (reporting cases for 1960-1980 as 30 ± 25); This studyb (data for 2004-2006)
FL; Miami Dade Co.	50-500(est)	Lawrence et al.; 1980 (reporting cases for 1972-1976); Bagnis; 1981c (data for 1981);
Vanuatu	477.8; 29-65; 25	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996); Lewis (1986)a; Goodman et al.; 2003 (reporting cases for 1986-1995 on Santo and Ambae islands); Lewis; 1986
British Virgin Islands	400; 259.8; 193.8	Bagnis; 1981c (data for 1981); CAREC; 2008a (data for 1980-2005); This studyb (data for 2000-2004)
Antigua and Barbuda	344.3; 253.8; 60	This studyb (data for 1996-2006); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006); Bagnis; 1981c (data for 1981)
Marshall Islands	318.7	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996)
New Caledonia	200; 103.7	Lewis (1986)a; SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996) Chateau-Degat et al.; 2007 (reporting cases for 1992-2001)
Niue	164.5; 130	SPEHIS; 2005 (data for 1989-1996); Lewis (1986)a
Fiji	128.6; 16	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1994; 1996); Lewis (1986)a
Anguilla	117.1	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-1996; 1999-2006)
Puerto Rico	110; 1.4; 2; 0.3; 0.23	Escalona de Motta et al.; 1986 (data from emergency room reports 1980-1982); Holt et al.; 1984 (reporting cases for 1982 only); Bagnis; 1981c (data for 1981); This studyb (data for 1996-2006); Tosteson; 1995 (calculated from data for 1980-1989)
American Samoa	87; 25.6	Lewis (1986)a; SPEHIS; 2005 (data for 1988-1994)
Northern Mariana Islands	83	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1994)
Bahamas	58.2; 23.1	This studyb (data for 1996-2006); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006); Bagnis; 1981c (data for 1981)
Samoa	57.5; 54	SPEHIS; 2005 and Lewis; 1986a
Cayman Islands	57.1; 29.4	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006); This studyb (data for 1996-2007)
Wallis and Futuna	55.7; 9	SPEHIS; 2005 (data for 1990; 1992-1994; 1996); Lewis (1986)a
St. Kitts and Nevis	55; 0.4; Yes	Bagnis; 1981c (data for 1981); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-1996; 1998-2006 with no cases reported until 1996); This studyb
Turks and Caicos	42.5	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006 with no cases reported until 1991)
Nauru	25.5; 7	SPEHIS; 2005 (data for 1990; 1994); Lewis (1986)a
Tonga	21; 3.7	Lewis (1986)a; SPEHIS; 2005 (data for 1989-1994; 1996)
Jamaica	18; 0.7; 0.4	Bagnis; 1981c (data for 1981); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006); This studyb (data for 1997; 1999; 2002-2006)
Aruba	16.1	This studyb (reported as an estimated 15 cases per year for 1996-2006)
Dominica	12; Yes; 0	Bagnis; 1981c (data for 1981); Taylor; 1984 (reporting cases for 1980); CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-1996; 1998-2006)

Country or Territory	CFP incidence	Source(s) and other notes
Martinique	11.5; 9; 2.3	PAHO; 1998 (data for 1995-1996) ; Bagnis; 1981c (data for 1981) ; This studyb (data for 1997-2007)
Guam	10.4; 8	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996) ; Lewis (1986)a
Fed. States of Micronesia	9.1	SPEHIS; 2005 (data for 1990; 1992-1996)
Bermuda	7.5	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006 with no cases reported until 1992)
Grenada	5.8; 0	This studyb (data for one incident where multiple people exhibited symptoms of CFP in 2004) ; CAREC; 2008a (data for 1994-2005)
Papua New Guinea	5.6	SPEHIS; 2005 (data for 1989 only)
Hawaii	4.4	Hawai'i Department of Health Communicable Disease Division; 2003 (reporting cases for 1998-2002)
Barbados	4.3	CAREC; 2008a and CAREC; 2008b (data from 1980-1993; 2006 with no cases reported until 2006)
Haiti	4; 0.08	Bagnis; 1981c (data for 1981) ; Poli et al.; 1997 (data for six cases reported in 1995)
Palau	4	SPEHIS; 2005 (data for 1994-1996)
Cuba	3; 0.4	Bagnis; 1981c (data for 1981) ; IPK; 2006 (data for 1997-2006)
Solomon Islands	2; 0	Lewis (1986)a ; SPEHIS; 2005 (data for 1995 only)
Dominican Republic	0.5	This studyb (data for 1996-2006)
Belize	0.4; 0	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006 with no cases reported until 1992) ; This studyb (data for 1996-2006)
Colombia	0.03; 0.01	This studyb (data from 2007 only) ; Alvarez; 1999 (reporting cases for 1999)
Trinidad and Tobago	0.02; 0	CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006 with no cases reported until 1999) ; Bagnis; 1981c (data for 1981)
Mexico	Yes	This studyb (data provided on cases only in the state of Quintana Roo; 1997-2002)
Netherlands Antilles	Yes	This studyb
Venezuela	Yes	This studyb
Honduras	Unknown	This studyb (suspected cases reported in 2008)
Costa Rica	0	This studyb
Guatemala	0	This studyb
Nicaragua	0	This studyb
Panama	0	This studyb
Pitcairn Island	0	SPEHIS; 2005 (data for 1988-1996)
St. Lucia	0; 0	This studyb ; CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-1993; 1998-1999; 2006)
St. Vincent and the Grenadines	0; 0	This studyb ; CAREC; 2006 and CAREC; 2008a (data for 1980-2006)

Les incidences ont été calculées à partir du nombre de cas de ciguatera par an divisés par le nombre d'habitants du pays cette année là. Les incidences annuelles ont été rapportées par 100 000 habitants /an. Les pays, territoires et îles sont classés par ordre décroissant. Dans la colonne de droite sont indiqués les différentes sources.

Annexe 5 : problématiques des statistiques épidémiologiques de la ciguatera

Sous estimation de l'incidence de la ciguatera

Il est difficile d'avoir une idée claire de l'épidémiologie de la ciguatera en raison de l'importance du nombre des cas non rapportés aux autorités sanitaires. On estime que seuls 2 à 10 % des cas seraient réellement rapportés ; certains auteurs les estiment même à 1 % (5,96).

Le taux de non-recouvrement des cas de ciguatera a été estimé en utilisant le taux de cas non rapportés de gastro-entérite aiguë en Floride comme base. Pour chaque cas de ciguatera déclaré, 10 à 100 cas ne le seraient pas (96). On peut se demander si cette estimation est extrapolable à l'ensemble des régions touchées car elle a été réalisée dans un pays bénéficiant d'une surveillance sanitaire efficace avec des praticiens entraînés.

Certains pays ne déclarent aucun cas d'intoxication alors même que la littérature prouve le contraire. La ciguatera ne fait pas toujours l'objet d'une surveillance épidémiologique organisée. Parfois, alors même qu'un système de surveillance est en place, les informations ne sont pas toujours uniformément collectées comme on peut le voir dans les DOM-COM et les Antilles en particulier. Ainsi, comme le montraient Tester *et al.* en 2010, l'incidence annuelle dans les Antilles française était de l'ordre de 2/100 000 habitants quand celle de Antigua et Barbuda était de 340/100 000 habitants (68). Comment expliquer une telle différence entre ces deux régions voisines (200 kilomètres les séparent) et aux PIB identiques ? Il est ainsi possible que le nombre de cas déclarés à la Guadeloupe et à la Martinique soit sous-évalué.

Causes de la sous-évaluation du nombre de cas de ciguatera

Le facteur humain

Les populations locales des zones endémiques connaissent bien les symptômes de la ciguatera et consultent peu en cas d'intoxication. Il s'agit probablement du facteur le plus important de non-déclaration.

Le manque d'information et parfois de connaissance des médecins sur la maladie et surtout

l'absence de spécificité clinique influencent également les chiffres officiels. Ainsi, un cas clinique typique de ciguatéra envoyé à des médecins généralistes de Floride avait montré que seuls 68 % d'entre eux faisaient le diagnostic et seuls 47 % savaient que la ciguatéra est à déclaration obligatoire aux USA (97).

Enfin, les intoxications sont plus fréquemment déclarées lorsqu'elles surviennent au cours d'une épidémie que lorsqu'elles surviennent de façon isolée comme l'a montré une autre étude réalisée en Floride (98).

La méthodologie

La sous-estimation de l'incidence de la ciguatéra dépend également de la méthodologie de recueil des cas d'intoxication comme l'ont montré ces deux études de terrain réalisées en 1980 dans l'île de Saint Thomas (Îles Vierges américaines) (72):

- la première de ces études était un entretien téléphonique réalisé auprès des ménages par le centre de contrôle et de prévention des maladies américain (CDC). Les résultats donnaient une incidence de 720/100 000 habitants/an ;
- la seconde étude était le résultat d'une estimation par démarchage aléatoire et trouvait quant à elle une incidence de 4 400/100 000 habitants/an.

Cette différence d'incidence était expliquée par le fait que les ménages aux revenus les plus modestes possédaient rarement le téléphone et étaient également ceux qui consommaient le plus de poissons pêchés localement.

Une autre étude de terrain (« porte à porte ») réalisée en 2005 à Puerto-Rico avait montré que l'incidence annuelle de la ciguatéra se situait entre 730 et 1 690/100 000 habitants. L'incidence annuelle officielle y est pourtant de 110/100 000 (incidence déclarée au CAREC en 2008), permettant donc d'estimer que moins de 10 % des cas sont rapportés aux autorités alors même que leur déclaration est obligatoire sur cette île administrée par les USA (99,100).

Aussi hasardeuse qu'elle puisse être, l'estimation de l'incidence reste le marqueur principal permettant de repérer les populations à risque.

Annexe 6 : détail des pays touchés par la ciguatera

Sur le pourtour de la mer des Caraïbes

Aux États-Unis, la ciguatera est essentiellement présente en Floride du sud et plus particulièrement dans les Florida Keys qui sont un millier d'îles prolongeant la péninsule de la Floride (80 000 habitants). Ces dernières années, des cas ont été décrits au Texas. Les territoires américains des îles Vierges et de Puerto Rico (3,7 millions d'habitants) sont en pleine zone d'endémie.

Les départements (Martinique et Guadeloupe) et collectivités (Saint-Martin et Saint-Barthélemy) français sont également concernés comme nous l'avons déjà vu.

Les autres îles antillaises sont également concernées de façon plus ou moins importante (par ordre alphabétique) :

Anguilla, Antigua et Barbuda, Antilles néerlandaises (Curaçao et Bonaire, Saint Eustache, Saba, et Saint Martin), Aruba, Bahamas, Barbades, îles Cayman, Cuba, République Dominicaine, Jamaïque, Montserrat, Saint Kitts et Nevis, Sainte-Lucie, Saint-Vincent et les Grenadines, Trinidad et Tobago, Turks et Caicos, îles Vierges britanniques. Haïti n'est pas en mesure de donner des statistiques.

Les pays d'Amérique centrale (Mexique, Guatemala, Belize, Honduras, Nicaragua, Costa Rica et Panama) et d'Amérique du sud (Vénézuéla et Colombie) sont exposés par l'intermédiaire de leurs îles caribéennes. Les terres continentales n'ont fait l'objet que de quelques cas isolés (un cas rapporté au Honduras et quelques autres au Mexique) bien que les dinoflagellés responsables de l'intoxication aient été trouvés jusqu'au Brésil (102).

Dans le Pacifique

En Australie, la ciguatera se limite aux eaux tropicales du Queensland et de la partie ouest du golfe de Carpentaria dans les Territoires du Nord (Nhulunbuy). La plupart des cas est liée à la consommation de poissons de récif pêchés sur la Grande Barrière de Corail et de maquereaux pêchés sur le récif situé au nord de l'île de Fraser avec des cas dans les états du sud dus à leur

importation (54).

Les COM français:(Polynésie française et Nouvelle-Calédonie) sont en pleine zone endémique en dehors de Wallis et Futuna qui ne rapportent aucun cas. L'atoll de Clipperton au large du Mexique n'est plus habité depuis 1917 mais accueille sporadiquement des expéditions scientifiques. Plusieurs dinoflagellés responsables du syndrome ciguatérique ont été observés par les biologistes lors d'expéditions, cependant, aucune intoxication n'a été observée malgré une consommation presque quotidienne de poissons. L'excellent état des coraux serait en cause, empêchant la prolifération de ces dinoflagellés (103).

Les États-Unis sont concernés par l'intermédiaire de ses états comme Hawai'i (1,4 millions d'habitants) située en zone d'endémie et la Californie qui subit sporadiquement des intoxications collectives via l'importation de poissons pêchés sur les côtes de l'État mexicain de Basse Californie tout proche (104). Les territoires américains du Pacifique sont peuplés par 318 330 habitants répartis entre Guam, les Samoa, les Mariannes du Nord et les neuf îles mineures éloignées des États-Unis peuplées de quelques 360 habitants militaires ou scientifiques (îles Baker, Howland, Jarvis, Midway et Wake, atolls Johnson et Palmyra, récif Kingman - la neuvième, l'île de la Navasse est située dans les Caraïbes).

Toutes les îles nations du Pacifique sont touchées (par ordre alphabétique) : Cook, États Fédérés de Micronésie, Fidji, Kiribati, Marshall, Nauru, Niue, Palau, Salomon, Tokelau, Tonga, Tuvalu et Vanuatu.

La partie méridionale du Japon (archipel d'Okinawa) et la Corée du Sud ont eu une incidence relativement faible jusque dans les années 1980 avant de voir le nombre d'intoxications augmenter (105,106).

Il n'existe aucune donnée épidémiologique concernant la Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'Indonésie, les Philippines et l'Asie du Sud-Est mais le risque ciguatérique est présent. En effet, ces pays se situent en zone d'endémie et des espèces de *Gambierdiscus* ont été trouvées dans la province de Union aux Philippines, en Malaisie et à Bornéo (107–109).

Dans l'océan Indien

Les DOM français sont les plus touchés (ou les plus surveillés) : Mayotte (300 000 habitants environ) et la Réunion (800 000 habitants) fournissent des données épidémiologiques régulières. On peut citer également la quinzaine de légionnaires et météorologues qui se relaient sur les îles Éparses (Juan de Nova, les Glorieuses, Bassas Da India et Europa situées dans le canal du Mozambique ainsi que Tromelin située au nord-est de Madagascar).

L'île Maurice, les Seychelles et les Maldives ne publient aucune donnée mais il semble peu probable que les récifs abîmés par le tourisme les épargnent de la ciguatéra. Les cas restent certainement confidentiels pour éviter de grever le tourisme. Les derniers cas de ciguatéra publiés sur ces îles remontent aux années 1970 mais la présence de *Gambierdiscus* est avérée dans toutes les îles de l'océan Indien comme l'attestaient les travaux de Hamilton *et al.* en 2002 (110,111).

À Madagascar, seules les épidémies les plus importantes sont rapportées comme cette intoxication collective liée à la consommation de chair de requin (*Carcharhinus amboinensis*) en 1994. Plus de 500 personnes avaient été empoisonnées et 98 avaient péri. *A posteriori*, la forte mortalité enregistrée (30 %) lors de cette intoxication collective, l'absence de symptômes gastro-intestinaux et les travaux de Boisier en 1995 laissent penser que d'autres toxines sont responsables de cet épisode (carchatoxines notamment) (112). Des cas exportés comme une intoxication ciguatérique suite à la consommation d'une langouste⁵⁸ à Madagascar en 2007 et diagnostiquée plus d'un mois après le retour en France métropolitaine laissent penser que l'incidence à Madagascar doit être élevée.(113)

Il n'existe aucun rapport concernant la côte est africaine (Kenya, Tanzanie, Mozambique) que certains pensent épargnée en raison des courants froids remontant le canal du Mozambique.

Le risque ciguatérique existe en Inde comme l'atteste la présence de *Gambierdiscus* dans le golfe du Bengale et le long des côtes du Pakistan.(114)

58 Les langoustes participent à la chaîne alimentaire et sont indirectement exposées aux ciguatoxines comme tous les prédateurs. Leur régime comprend un très large spectre de proies, elles sont également nécrophages. Elles peuvent attaquer des gastéropodes, des bivalves, des oursins, d'autres crustacés, mais aussi des éponges, des annélides, voire des algues. On peut imaginer que les toxines retrouvées dans les langoustes puissent être à la fois des apparentées homoanatoxines ou ciguatoxines. De la même manière, on ne connaît pas l'origine des carchanitoxines qui pourraient n'être que des dérivés CTX.

Sur les côtes africaines

En 2008, il a été prouvé pour la première fois qu'il existait un risque de ciguatera sur la côte ouest de l'Afrique et en particulier au Cameroun où la toxine responsable de la ciguatera a été trouvée dans des barracudas (115).

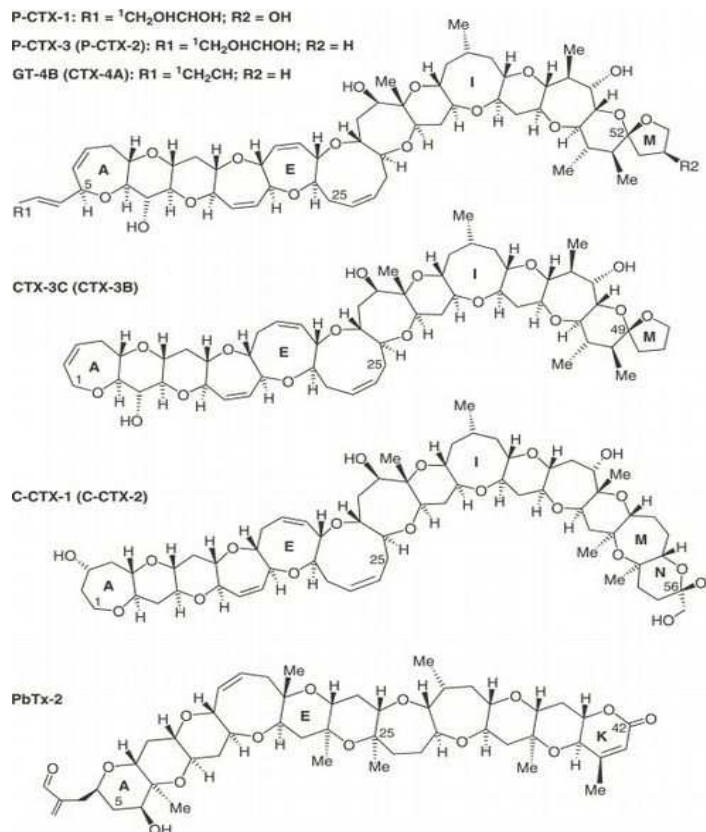
Annexe 7 : les ciguatoxines et toxines apparentées

1) Ciguatoxines

1.1 - Généralités et structure

Depuis la découverte de l'association entre les épidémies de ciguatera et les efflorescences de *Gambierdiscus toxicus* par Yasumoto et Bagnis en 1977, on a pu prouver que *G. toxicus* mais aussi la plupart des différentes espèces du genre *Gambierdiscus* étaient capables de produire des ciguatoxines *in vivo* comme dans leur milieu naturel.

Les ciguatoxines sont des toxines non protéiques, thermostables, incolores, et inodores. Elles ne sont dénaturées par aucun moyen de conservation ou de préparation du poisson (ni par six mois de congélation, ni par cuisson, ni par salaison, fumage, séchage, ...) (150).



Structure chimique de différentes ciguatoxines et de la brevetoxine (PbTx - 2)

Les ciguatoxines sont liposolubles et forment des cycles polyéthers dont le seul hétéro-

atome présent est l'oxygène Leur structure est très proches des brevétoxines produites par un autre dinoflagellé *Karenia brevis*⁵⁹.

Les ciguatoxines portent dans leur appellation l'océan dans lequel on les trouve . Il existe ainsi des ciguatoxines du Pacifique, des Caraïbes et de l'océan Indien dénommées respectivement P-CTX, C-CTX et I-CTX qui présentent de légères différences structurelles. Celles-ci expliquent probablement les différents tableaux cliniques ou encore que les C-CTX soient 10 fois moins toxiques que les P-CTX.

La première ciguatoxine dont la structure a été élucidée et l'un des isomères les plus fréquemment retrouvés dans les poissons du Pacifique est P-CTX-1. Sa masse est de 1110,6 Da et sa formule moléculaire est C₆₀H₈₆O₁₉ (165).

Il existe 39 isomères connus dérivant des ciguatoxines produites initialement par *Gambierdiscus* et qui diffèrent dans leur structure en raison de réactions d'épimerisation, d'hydroxylation ou d'oxydation qui modifient leur lipophilité

La spectrométrie à résonance magnétique nucléaire a permis de faire de grands progrès dans l'élucidation de la structure de ces ciguatoxines.

En effet, jusqu'à présent, la très faible teneur toxinique des poissons avait entravé leur isolement, les études biologiques détaillées et la préparation d'anticorps anticiguatoxine nécessaire pour les détecter. Depuis 2001, les laboratoires disposent de P-CTX-3C dont la synthèse a été codifiée par l'équipe de HIRAMA et améliorée par Inoue *et al.* en 2004 permettant ainsi d'approvisionner les chercheurs en quantité de toxines suffisante (166).

1.2 - Pharmacologie

Lors de leur transmission le long de la chaîne alimentaire, les ciguatoxines sont biomagnifiées et biotransformées : elles subissent des oxydations, hydroxylation et épimérisations entraînant une augmentation de leur toxicité.

Ainsi, P-CTX-1B, qui est la plus toxique, n'est trouvée que chez les carnivores et provoque des symptômes dès une concentration de 0,1 µg/kg dans la chair de poisson. *A contrario*, P-CTX-3B, trouvée tout au long de la chaîne alimentaire, de *Gambierdiscus spp* aux poissons carnivores, est beaucoup moins toxique. D'autres ciguatoxines comme P-CTX-4A et B ne sont retrouvées que chez *Gambierdiscus spp* et les poissons herbivores.

59 *Karenia brevis* : dinoflagellé appelé également *Gymnodinium breve* ou encore *Ptychodiscus brevis*.

Les P-CTX sont des toxines très puissantes, leur dose létale médiane (DL50) est de 0,25, 2,3, et 0,9 µg/kg pour respectivement P-CTX-1, P-CTX-2, et P-CTX-3). Les C-CTX ont en moyenne une dose létale médiane de 3,7 µg/kg (DL50 de 3,6 et 1 µg/kg pour C-CTX-1 et C-CTX-2). Les I-CTX ont une DL50 moyenne de 5 µg/kg. Dernièrement, une nouvelle CTX, la 54-déoxy-P-CTX a été décrite comme plus toxique que P-CTX-1B (167). On estime ainsi qu'une dose d'un nanogramme de P-CTX-1 par kilogramme de poids corporel est nécessaire pour provoquer des symptômes chez l'Homme (5).

a - Concentrations sanguines

Chez les mammifères, la concentration sanguine de CTX est maximale une heure après l'ingestion puis décroît rapidement jusqu'à la 4^e heure avant de stabiliser aux alentours de 2,5 pg/mL jusqu'au 3^e jour (156,168).

La biodisponibilité orale est de 39 % alors que par voie intrapéritonéale (voie utilisée pour le test sur souris, le test de toxicité de référence) elle est de 75 % .(168)

La demie vie d'élimination des ciguatoxines est comprise entre 1,5 et 4 jours selon les études chez la souris (168,169).

L'application d'un modèle bi-compartimental chez des souris suite à une injection intraveineuse de P-CTX-1 a montré une phase de décroissance rapide initiale (demie-vie alpha) de six minutes correspondant à la répartition de la toxine dans les tissus puis de décroissance plus lente (demie-vie bêta) de 35,5 heures correspondant au métabolisme de la toxine et à son excrétion (168).

L'élimination des ciguatoxines se fait essentiellement via les urines et les fèces bien qu'une part puisse passer dans le compartiment extra-vasculaire (tissus adipeux,...) L'hypothèse d'une élimination fécale conforte l'existence d'un passage hépatique bien qu'une élimination extra-hépatique soit possible vu la nature lipophile de la toxine. L'élimination urinaire n'est pas très efficace mais pourrait rendre compte de la dysurie fréquemment mentionnée par les patients. Enfin, la P-CTX-1 est trouvée dans le cerveau, le foie et les muscles chez des rats sacrifiés à 96 h de l'injection. Cette persistance de la ciguatoxine rend probablement compte de la durée des symptômes (169).

En 2011, il a été fait état pour la première fois de la transmission naturelle de CTX chez

des mammifères marins sauvage. La présence de P-CTX-3C a été confirmée dans les chairs, le foie et le cerveau de deux phoques moines d'Hawai'i échoués et dans le sang de 11 individus en bonne santé apparente sur une cohorte de 55 individus sauvages testés (170).

Une équipe australienne a prouvé pour la première fois la présence de ciguatoxines en particulier P-CTX-1B dans le foie d'un patient âgé de 87 ans décédé des complications d'une ciguatera après six jours d'hospitalisation. Six jours après le repas, il resterait environ 10% du total de ciguatoxines ingérées initialement. L'accumulation même temporaire des ciguatoxines dans le foie pourrait expliquer la durée de la convalescence après la fin des symptômes, les réactions immuno-allergique ou le fait qu'une consommation d'alcool puisse faire réapparaître les symptômes (171).

Des cas de ciguatera chez des femmes enceintes ont montré que les toxines passent la barrière transplacentaire. Elles passent également dans le lait (172,173).

b - Action sur les canaux sodiques voltage-dépendants (VGSC)

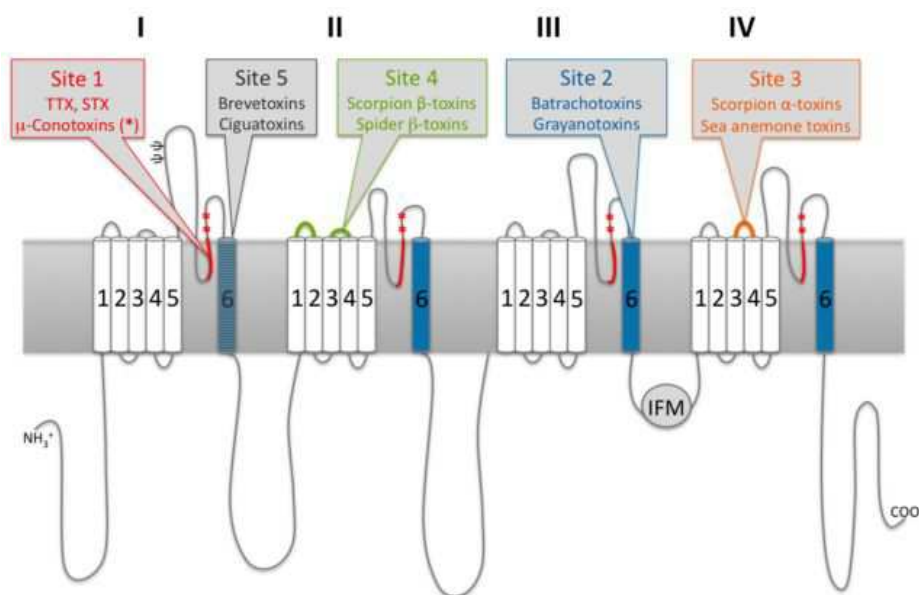


Illustration 7: représentation en 2D de la sous unité alpha des VGSC et de ses sites de fixation. Tiré de : (174)

Plusieurs études ont montré que les toxines lipophiles comme la tétrodotoxine (TTX), les brevétoxines et les ciguatoxines ciblent les VGSC sur lesquels il existe six sites de fixations de

neurotoxines (151).

Les ciguatoxines et les brévatoxines se lient de manière quasi irréversible sur le site 5 de la sous-unité alpha⁶⁰ du VGSC dans son segment transmembranaire. Bien que se liant au même site, l'action des CTX est deux fois plus marquée que celle des brévatoxines. Les CTX provoquent une hyperactivation des VGSC et également l'inhibition de leur phase d'inactivation provoquant leur ouverture permanente, créant un flux entrant de sodium dans la cellule. L'ouverture permanente des VGSC et la création d'un flux entrant de sodium dans la cellule est responsable d'un œdème au niveau des axones et des cellules de schwann ainsi que d'une dépolarisation spontanée neuronale (151,152).

L'activation des VGSC est également à l'origine d'un relargage d'acétylcholine par les cellules neuroendocrines (155,175).

L'action de P-CTX-1B est également retrouvée sur les VGSC de myotubes de rats où l'activation est permanente et la cinétique des flux de sodium n'est pas la même que dans le neurone (153).

La proximité du site de fixation de la tétrodotoxine devrait empêcher la fixation des CTX sur son site néanmoins la forte affinité des CTX explique la prépondérance de son action sur le simple « bouchon mécanique » que forme la TTX fixée au site n°1.

La forte affinité des CTX pour les VGSC est illustrée par l'absence d'efficacité d'un lavage de 30 minutes sur ces récepteurs. Cette affinité expliquerait la persistance des symptômes qui dureraient jusqu'à ce que les cellules synthétisent de nouveaux récepteurs (176)

On a longtemps cru que l'action des CTX était limitée aux VGSC. On sait maintenant que leur action s'étend à d'autres canaux.

c - Action sur les canaux potassiques

Des concentrations faibles à modérées de P-CTX-1B bloquent partiellement les canaux potassiques. Cette action contribue, avec le blocage des VGSC, à créer une dépolarisation de membrane laquelle est alors responsable de la modification des concentrations intracellulaire de calcium en activant la synthèse d'inositol-triphosphate (153,154).

60 Les VGSC sont composés d'une sous-unité alpha qui compose l'intérieur du canal et de deux sous-unités bêta qui ont un rôle de régulation.

d - Action sur les canaux calciques voltage-dépendants

L'activation de canaux calciques voltage-dépendants par la P-CTX-1B est probablement responsable de la sécrétion de catécholamines. Il existe également une augmentation intracellulaire des concentrations en calcium des cellules musculaires de rats liée avec un relargage des réserves réticulaires après dépolarisation de la membrane par P-CTX-1B (160,164).

1.3 - Physiopathologie

a - Action sur les fibres périphériques sensibles multimodales

Des chercheurs australiens ont mis en évidence dès 1991 que les fréquentes anomalies dans la perception du froid observées au cours de la ciguatéra étaient dues à une dépolarisation importante des petites fibres périphériques de type A et des nocicepteurs multimodaux de type C⁶¹. Ces fibres sont impliquées dans le transport de l'information sensitive du tact, de la température et dans les sensations de prurit (177).

b - Action sur les cellules du goût

Ghiaroni *et al.* ont constaté que la P-CTX-3C, au contraire du gambierol, inhibait les VGSC sans affecter les canaux potassiques des cellules du goût. Ces résultats pourraient expliquer la dysgueusie décrite par certains patients, mais une éventuelle participation des terminaisons nerveuses de la muqueuse orale situées à proximité des cellules du goût n'a cependant pas été étudiée (161).

c - Action sur la jonction neuromusculaire

Après l'exposition de la jonction neuromusculaire aux ciguatoxines d'une heure, la C-CTX-1 provoque une dépolarisation de la membrane musculaire et des potentiels d'action post-synaptiques. Elle provoque également le relargage d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire et le gonflement des terminaisons nerveuses. Cet œdème semble réversible après l'application d'une solution hyperosmolaire de mannitol (178).

61 Les fibres nerveuses sont classées en fonction de leur diamètre et de leur caractère afférent ou efférent et myélinisé ou non. Les fibres C sont de petit diamètre (0,3 à 1,3 μm) et ont une conduction lente (0,6 à 2,3 m.s^{-1}), quant au fibres de type A sensibles dites δ , elles sont de diamètre intermédiaire (2 à 5 μm) et de conduction rapide (12 à 30 m.s^{-1}).

Ces effets neurophysiologiques étaient déjà connus pour les P-CTX-1B et P-CTX-4B depuis les années 1990.

d - Action sur l'axone myélinisé

La C-CTX-1 augmente l'excitabilité de la membrane des nœuds de Ranvier en activant les canaux sodiques (ce qui rend le potentiel de repos moins négatif et dépolarise la membrane facilitant la création de potentiels d'action spontanés et répétitifs) et inactive les canaux potassiques (empêchant donc la repolarisation, ce qui fait durer les potentiels d'action). Ces effets sont observés dès des concentrations nanomolaires et seraient responsables des symptômes neurologiques de la ciguatera.

L'étude de Mattei *et al.* suggère également que la C-CTX-1 affecte le relargage des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine via une action sur la concentration de calcium au niveau de la terminaison axonale. (178).

e - Action sur les cellules cardiaques

Une bradycardie, une hypotension et des anomalies du segment ST de l'ECG peuvent être observées au cours de la ciguatera. L'action de ciguatoxines isolées et purifiées sur des myocytes modifie la morphologie des tissus cardiaques avec formation d'un œdème et d'altérations des organites de la cellule. Les ciguatoxines nuisent à la conduction cardiaque en augmentant la quantité de VGSC ouverts dans les ganglions intracardiaques.

In vitro, l'action des CTX dépend de leur concentration et ont une action inotrope positive ou négative sur l'oreillette ou le ventricule de mammifères. Ces effets ont été attribués au relargage de noradrénaline et d'acétylcholine par les terminaisons intracardiaques du système nerveux autonome.

- les CTX provoquent la dépolarisation des afférences cardiaques non myélinisées du nerf vague dont l'action parasympathique, via l'acétylcholine mais aussi via un rétrocontrôle négatif sur les centres sympathiques vasomoteurs, est à l'origine d'une cardiofreination et d'une vasodilatation périphérique pouvant éventuellement être à l'origine d'hypotension orthostatique persistante (179)
- lors d'exposition à de faibles concentration de CTX l'action inotrope positive est due à un relargage de noradrénaline qui favorise également l'apparition d'extrasystoles ventriculaires. À plus forte concentration, l'action inotrope

est également due à une action directe sur les VGSC des cardiomyocytes. En effet, les CTX ont également une action retardée sur la contraction car en se fixant aux VGSC des cardiomyocytes elles dépolarisent la membrane, déplaçant le seuil d'activation du courant sodique vers les potentiels plus négatifs (facilitant la dépolarisation de la membrane des cardiomyocytes qui est à l'origine de la contraction musculaire) (162,180,181).

Les conditions nécessaires à la prépondérance de l'action inotrope positive ou négative ne sont pas connues.

f - Sécrétion de catécholamines

Nguyen-Huu *et al.* ont montré que l'activation des canaux sodiques voltage-dépendants des cellules chromaffines par P-CTX-1B était responsable d'une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium qui était à son tour responsable de la sécrétion de catécholamines par exocytose (160).

g - Action sur la thermorégulation

En 2008, il était mis en évidence sur des souris que P-CTX-1 provoquait une diminution immédiate de l'activité motrice et de la température centrale avec un *nadir* autour de 32°C atteint une heure après l'injection. Il était également observé une dysrégulation durable de la thermorégulation responsable d'une stabilisation de la température corporelle autour de 36°C à partir de la 30^e heure et ceci, sans variation nyctémérale. Cette évolution en deux phases semblait corrélée aux concentrations sanguines de P-CTX-1. Cette dysrégulation semble liée à l'inhibition dans l'hypothalamus de l'expression du gène *Fos* qui agirait comme neuroprotecteur⁶² (156,182).

Selon Bagnis *et al.*, seuls 1,6 % des 12 890 patients étudiés en 1987 ont présenté une hypothermie mais une étude rétrospective de cohorte au Centre Hospitalier de Polynésie française a montré que près de 60 % des patients hospitalisés pour ciguatéra avait une température auriculaire inférieure à 36,5°C (159,173,183).

62 L'hypothermie artificielle induite après une lésion neurologique diminue la production de radicaux libres, modifie les cascades de signalisation intracellulaires, le métabolisme cérébral, l'inflammation neuronale, l'altération de la barrière hémato-encéphalique, les risques d'épilepsie et stabilise les membranes et les composants du cytosquelette tout en influant sur l'expression des gènes de réponse rapide lors des traumatismes

h - Expression génique

L'analyse de l'ontologie⁶³ génique au cours d'intoxications ciguatériques a montré que les gènes de réponse immédiate⁶⁴ *Jun*, *Fos* et les isomères des EGR (*early growth response*) étaient tous inhibés. En revanche, des gènes liés au stress étaient stimulés par la production de glucocorticoïdes qui inhibent l'expression des gènes inflammatoires et stimule l'expression des gènes anti-inflammatoires (159).

L'expression de NFAT5, un facteur de transcription activé lors des stress hyperosmotiques, est inhibée à la première heure lors de l'intoxication ciguatérique. Cette observation concorde avec l'observation d'un stress hypo-osmotique et l'apparition d'un œdème au niveau des nœuds de Ranvier suite aux flux sodiques entrants. Elle confirme ainsi le rôle possible du mannitol dans le traitement précoce de la ciguatera.

L'interleukine-1 β impliquée dans la fièvre est inhibée précocement lors de l'intoxication, expliquant la tendance hypothermique des malades.

Plusieurs phénomènes limiteraient la réponse inflammatoire à l'exposition des CTX :

- L'expression de la cyclo-oxygénase 2 est inhibée dans le cerveau probablement suite à l'hypothermie ce qui permettrait de limiter les réactions inflammatoires locales (159).
- Ccl5 (chemokine ligand 5), impliqué dans le recrutement des macrophages, des polynucléaires éosinophiles et des lymphocytes T dans les tissus inflammatoires, est également inhibée.

L'étude des modifications d'expression génique induites par les ciguatoxines n'en est qu'à ses débuts et est extrêmement complexe. Il est intéressant de noter que les réponses d'expression génique lors d'une intoxication ciguatérique varient en fonction de la partie du corps étudié : l'arginase 1 est une enzyme qui est surexprimée dans le sang alors qu'au niveau du cerveau son expression est inhibée. Ryan *et al.* notent que l'arginase inhibe iNOS⁶⁵ et que l'arginase est activée par les cytokines anti-inflammatoires retrouvées dans les réponses immunes Th₂⁶⁶ alors que iNOS

63 Ontologie génique : description de l'expression des gènes

64 Gènes de réponse immédiate : gènes exprimés rapidement après toutes sortes de stimuli.

65 iNOS : nitric oxyde synthase inductible. Produit l'oxyde nitrique (NO) à partir de L-arginine ; utilisé comme arme cytotoxique par les macrophages mais qui aurait aussi un rôle délétère au niveau du cerveau et du cœur.

66 La réponse immunitaire est orientée par des lymphocytes T. Certains sont CD8+ et sont cytotoxiques (LTc) d'autres sont CD4+ et sont nommés auxiliaires (ou *helper*, LTh). Les lymphocytes CD4 Th₁ orientent la réponse immunitaire vers l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes Tc) et sont plutôt pro-inflammatoires par la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL1, IL2, IL6 et TNF- α . Les lymphocytes CD4 Th₂ orientent la réponse

est activée par les cytokines proinflammatoires de type Th₁. La réponse prédominante dans les 24 premières heures est Th₂, permettant de créer un environnement anti-inflammatoire bénéfique à la protection neuronale (159).

i - Activation de la cascade de coagulation

Une activité anormale de la cascade complément/coagulation a été retrouvée chez les patients souffrant de formes chroniques de ciguatera. L'expression de la fraction C4 du complément, du facteur VIII de la coagulation, du facteur von Willebrandt et du cofacteur ristocétine sont diminuées lors de la phase aiguë de la ciguatera alors qu'elles seraient augmentée chez les patients souffrant de formes chroniques (184,185).

j - Détoxification et activité hépatique

Morey *et al.* ont mis en évidence des réponses métaboliques de détoxification de phase 1 et 2⁶⁷ dans le foie des souris exposées (163) :

- les ciguatoxines modifient l'expression de 27 gènes codant pour la plupart pour des cytochromes de la famille 2 et 4⁶⁸ : il était observé à la première heure une inhibition de leur expression suivie d'une forte activation à partir de la 4^e heure et ce, jusqu'à la fin du suivi ;
- les ciguatoxines provoquent l'activation de glutathion transférases ;
- lors de l'inoculation d'une dose symptomatique de ciguatoxine on montre au niveau hépatique une décroissance initiale de l'expression de transporteurs de solutés en particulier ceux impliqués dans le transport du sodium.

L'expression de gènes impliqués dans le cycle du cholestérol ou la synthèse des

immunitaire vers l'immunité à médiation humorale (production d'anticorps) médiée par les lymphocytes B et sont plutôt anti-inflammatoires par la production d' IL4, d'IL10, et de TGF bêta.

67 La phase 1 de détoxification correspond à l'activation des enzymes du cytochrome P540 qui réalisent sur les toxines liposolubles des réactions d'hydroxylation, d'oxydation, d'hydrolyse, de déhalogénéation ayant pour but de les rendre plus polaires donc plus hydrosolubles. Au cours de ces réactions sont produits des radicaux libres captés par des cofacteurs comme les vitamines E, A, C,...la phase 2 est une phase de conjugaison avec des acides aminés, le glutathion, ou de méthylation, N-acétylation... permettant, après la phase 3 de transport, l'excrétion du métabolite intermédiaire conjugué via les urines ou les fèces..

68 Le cytochrome P450 est impliqué dans la détoxification des substances exogènes comme les médicaments.

eicosanoïdes est perturbée. Or parmi les eicosanoïdes on retrouve des molécules pro-inflammatoires comme les leucotriènes ou anti-inflammatoire comme les prostaglandines mais aussi le thromboxane A2 impliqué dans la cascade de coagulation (163).

k - Composante immuno-allergique

Une composante immuno-allergique liée à l'intoxication par CTX est probable dans la mesure où certains patients présentent un prurit, d'autres un urticaire ou une crise d'asthme sans terrain atopique particulier.

Ryan *et al.* ont effectivement montré une réponse immune de type Th₂ lors d'une intoxication sublétales par P-CTX-1 chez la souris, similaire à celle observée au cours des crises d'asthmes (185)

Une autre étude a montré la production de cytokines pro-inflammatoires de type Th₁ par les macrophages lors de l'injection de P-CTX-1B à des souris (158)

Kumar-Roine *et al.* ont montré une surproduction de NO dans les cellules murines via l'activation de NO-synthase (iNOS) dépendant de la dose et du temps d'exposition à P-CTX-1B. Le NO engendre un stress oxydant et nitrosant en produisant des ions superoxyde (O²⁻) qui produisent à leur tour du peroxy-nitrite (ONOO⁻) qui est un anion extrêmement cytotoxique qui modifie et casse les protéines, les lipides et l'ADN tout en vidant les réserves d'antioxydants des cellules. Il est responsable de la déformation, de l'altération du cytosquelette et d'un œdème des érythrocytes de grenouilles lors des intoxications *in vitro* à P-CTX et C-CTX (164,186).

Il existe donc des différences dans la réponse immunitaire induite par les ciguatoxines : P-CTX1B la plus puissante des CTX, contrairement à P-CTX3C, induit une réponse de type Th₁ ainsi que la production du radical NO via la stimulation de iNOS (158).

Ces mécanismes immuno-allergiques pourraient expliquer certaines présentations cliniques ou caractéristiques de la ciguatera comme :

- les formes chroniques de la ciguatera dont la présentation est associée au syndrome de fatigue chronique (lui même associé à une inflammation chronique avec production d'oxyde nitrique (NO), de cytokines, de β -microglobulines ou de CRP). Ces formes chroniques pourraient être le fait de certains isomères plutôt que d'autres comme P-CTX-1 qui induit une

- réponse TH₁ avec production de NO quand d'autres non ;
- les polyradiculonévrites aiguës (syndromes de Guillain-Barré) ou les polymyosites exceptionnellement rencontrées dans les suites d'une intoxication ciguatérique (187). Comme l'ont montré des modèles expérimentaux, ces syndromes sont associés avec une suractivation TH₁ lors de la phase d'aggravation et une suractivation TH₂ lors de la phase de convalescence (188);
- la réactivation du tableau clinique lors de la consommation d'alcool ou d'autres aliments indemnes de CTX (produits marins, protéines animales, œufs, café, chocolat, cacahuètes, , ...) (5).

2) Le gambierol

Le gambierol, un autre type de toxine produite par *Gambierdiscus spp*, a été découvert en 1993 par Satake *et al*. Il est formé d'une structure centrale octacyclique de type polyether, de 18 cycles stéréogéniques et d'un triène.

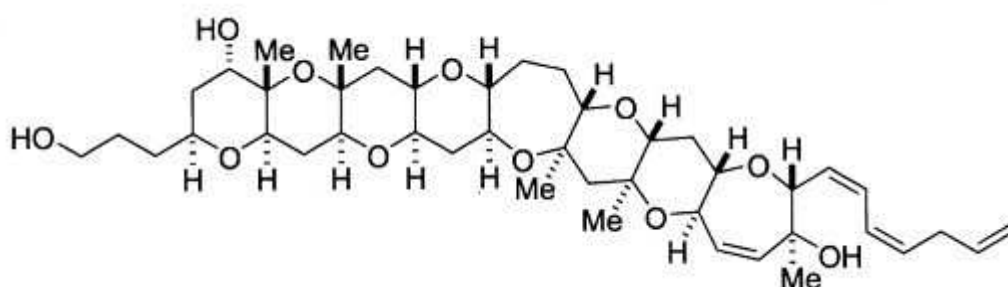


Illustration 8: structure chimique du gambiérol. Tiré de (189)

L'exploration des propriétés chimiques et pharmacologiques du gambierol a été facilitée à partir de 2002, date à laquelle sa synthèse chimique fut rendue possible. Le caractère pathogène du gambierol fut ainsi vérifié, rendant sa participation aux manifestations de la ciguatera très probable en raison des modifications physiopathologiques qu'il engendre.

2.1 - Pharmacologie

Le gambierol possède une dose létale minimale de 50 à 80 µg/kg lors d'injections intrapéritonéales chez des souris. Cette DL50 est bien inférieure à celles des ciguatoxines (de 0,2 à

3 µg/kg) (189).

2.2 - Physiopathologie

a - Action sur les canaux potassiques voltage-dépendant et les autres canaux des cellules du goût

Le gambierol bloque les canaux potassiques voltage-dépendants des cellules du goût chez la souris, et cela, de manière irréversible pendant au moins 50 minutes. Ces canaux sont impliqués dans la génèse du signal induit par des chémorécepteurs sensoriels du goût. De cette manière, le gambierol pourrait altérer la création de potentiels d'action et être responsable de la dysgueusie parfois observée dans la ciguatéra.

De par son action sur les canaux potassiques, Le gambierol a une action causant une congestion de la plupart des organes et en particulier du poumon et du cœur. Après une inoculation mortelle de gambiérol les fibres du muscle cardiaques étaient dilascérées par de l'œdème. Au niveau du poumon on retrouvait des alvéoles collabées et un surplus de liquide ainsi que de nombreux lymphocytes et polynucléaires. Au niveau de l'estomac, il induit également une hypersécrétion et des ulcérations de la muqueuse ainsi qu'un œdème de la sous muqueuse. Enfin les expériences ont montré que le gambiérol provoquait un comportement inadapté des rats compatible avec une atteinte neurale. Cependant on a jamais mis en évidence d'altération dans les cerveaux de rats exposés (189).

Par ailleurs, contrairement aux ciguatoxines, le gambierol ne semble pas avoir d'action sur les canaux sodiques voltage-dépendants bloqués par les ciguatoxines ni sur les canaux chlore voltage-dépendants des cellules du goût. Son action est complémentaire de celle des CTX (189,191).

b - Action sur le VGSC des neurones

LePage *et al.* ont décrit la fixation du gambiérol sur le même site n°5 de fixation des neurotoxines du VGSC que les CTX.

Le gambierol en s'y fixant permettrait d'antagoniser la brévéttoxine impliquée dans les NSP (*neurotoxic shell poisoning*) et dont l'action est similaire aux CTX. Cet antagonisme est le

même que celui observé avec le brévenal, une autre toxine marine qui aurait des propriétés neuroprotectrices chez les poissons (190).

Le gambierol n'a cependant pas autant d'affinité que les CTX sur le VGSC. L'étude des interactions entre ces toxines et les VGSC devrait permettre de mieux connaître leur structure et pourrait aboutir au développement de nouveaux analgésiques⁶⁹.

c - Action sur le canal TRVP1⁷⁰

Le gambierol semble avoir une action similaire à des activateurs endogènes de ces récepteurs comme l'anandamide ou certains acides gras insaturés (éthanolamide linoléique). Ces activateurs endogènes seraient responsables d'une activation permanente mais réduite du récepteur. Lors de la consommation d'un poisson contaminé, le gambierol viendrait amplifier l'activation de ce canal dont la traduction clinique serait les sensations de brûlures buccales ou d'inversion de sensation thermique.

Notons que le même mécanisme au niveau des canaux TRVP1 est observé lors des envenimations par cnidaires ou méduses (192).

3) Maïtotoxines

Différentes espèces de *Gambierdiscus* produisent également des toxines hydrosolubles apparentées nommées « maïtotoxines », du nom vernaculaire tahitien *maito* des poissons-chirurgiens noirs à partir desquels elles ont été isolées pour la première fois.

Bien que les maïtotoxines aient un potentiel toxique supérieur aux ciguatoxines lors des

69 L'étude des toxines issues des venins des animaux marins est en pleine expansion. Parmi les toxines utilisées à des fins thérapeutiques, on peut citer le ziconotide, un analgésique puissant développé à partir des toxines du venin de *Conus magnus* bloquant un canal calcique voltage-dépendant et réservé à une utilisation intrathécale dans les douleurs intenses et chroniques.

70 Le canal TRVP1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) est un canal ionique non sélectif retrouvé dans les membranes des fibres nerveuses sensibles thermoalgiques de type C (parfois à des fibres A δ). Ces canaux s'ouvrent lorsque la température se situe entre 37 et 45° mais aussi lors de dermabrasion physique et provoquent la sensation de brûlure. Le paracétamol de par l'un de ses composés actifs le para-aminophénol combiné à l'acide arachidonique forme le métabolite AM404 qui habituellement active en périphérie le canal TRPV1 mais qui, au niveau central, inhibe la sensation de brûlure. Pour rappel, l'autre composé actif du paracétamol, la para-benzoquinone-imine inhibe le réflexe nociceptif périphérique en se fixant au récepteur TRPA1 diminuant les flux calciques et sodiques.

injections intrapéritonéales à des souris, leur faible potentiel toxique lors de l'administration par voie orale et sa faible capacité à s'accumuler dans les chairs des poissons en ont fait un mauvais candidat pour expliquer la ciguatera chez l'Homme.

Annexe 8 : méthodes de détection des CTX

Les ciguatoxines produites par *Gambierdiscus* existent sous la forme de nombreux stéréoisomères dont la diversité et la présence à l'état de traces rendent difficiles leur détection et leur quantification dans la chair des poissons.

Les méthodes populaires de détection d'un poisson ciguatoxique sont variées et parfois originales. On notera, l'administration d'une portion du poisson à un chien ou un chat réputés plus sensibles à l'intoxication, l'observation des mouches ou des fourmis sensées éviter le poisson toxique, l'existence d'une ligne caudale sombre de sang sur le poisson, le noircissement d'une pièce d'argent au contact de la chair, la sensation de fourmillement des lèvres en frottant un morceau du poisson sur les gencives, ... (167).

Il existe de nombreuses méthodes scientifiques de très bonnes sensibilités et spécificités mais dont la mise en application dépend des méthodes d'extraction et de purification des échantillons. Seules les méthodes scientifiques les plus couramment utilisées seront décrites.

Analyse de la toxicité

Extraction et purification

Avant tout test, il faut extraire et purifier les CTX des échantillons à tester. Les méthodes utilisées gardent toutes le même schéma général issu des recherches de Yasumoto *et al.* dans les années 1960.

La récupération des composants lipophiles contenus dans l'échantillon est réalisée grâce au méthanol ou à l'acétone puis les acides gras extraits avec les toxines sont éliminés dans un deuxième temps.

D'autres procédures de purification utilisant une phase d'extraction solide (indispensable pour l'analyse structurale) ont été proposées pour améliorer l'élimination des acides gras (167).

Test sur souris ou mouse bioassay (MBA), un test *in vivo*

Ce test standardisé permet de détecter la présence ou l'absence de ciguatoxines dans un

extrait de poisson. C'est le test de *screening* le plus utilisé depuis 1960, date de sa première utilisation par Banner.

Le test sur souris est réalisé en injectant par voie intrapéritonéale la fraction obtenue après l'extraction liquide des composés. Une amélioration a secondairement été apportée en perfectionnant la phase d'extraction, permettant d'améliorer la pureté des fractions à injecter (167,209).

Les souris, standardisées, pèsent toutes 20 +/- 2 grammes et sont appariées. L'une d'entre elles, à qui on injecte du sérum physiologique, sert de cas témoin. Après l'injection, les signes d'intoxication et éventuellement la température rectale sont notés ainsi que l'heure de la mort si elle survient.

Les signes d'intoxication (piloérection, vasodilatation au niveau des oreilles, cyanose de la queue, des pattes et du museau, démarche instable, trémor, convulsions ou mort) apparaissent le plus souvent dans les deux premières heures. L'hypothermie inférieure à 33°C est un bon signe d'intoxication de même que le larmolement, l'hypersalivation, des diarrhées ou une dyspnée avec gasp. Les doses sublétales sont corrélées à une perte de poids observée à quatre jours de l'injection.

La relation entre la dose injectée et l'heure de la mort est utilisée pour quantifier l'extrait. Une « Unité-Souris » (MU, *Mouse Unit*) est définie comme la dose de toxine nécessaire pour tuer une souris de 20 grammes en 24 heures. Une MU est équivalente à 5 ng, 18 ng et 48 ng pour respectivement P-CTX-1, P-CTX-2 et P-CTX-3. Elle est de 72 ng pour C-CTX-1. La relation entre la dose injectée et la survenue de la mort pour un extrait de plusieurs CTX contenues dans un extrait de poisson carnivore classique est donnée par l'équation : $\log MU = 2.3 \log(1 + 1/T)$ où T est le délai de survenue de la mort. On peut donc avoir une bonne estimation de la quantité de ciguatoxines présentes dans l'échantillon sans toutefois savoir exactement lesquelles (153).

D'autres tests de détection de la CTX sur animaux (mangouste, chat, poussin) ont été utilisés mais sont aujourd'hui abandonnés pour diverses raisons. Les tests sur invertébrés (larves de diptères, crevettes, moustiques) sont peu chers, nécessitent peu de toxines mais ne peuvent être utilisés pour la quantification et manqueraient de spécificité.

Ainsi, malgré la très bonne sensibilité du MBA, les considérations relatives à l'entretien d'une animalerie, aux procédures et manipulations lourdes et aux questions éthiques ont poussé les chercheurs à explorer d'autres tests.



Illustration 9: injection intra-péritonéale chez la souris telle que réalisée lors d'un MBA.

Crédit : <http://www.procedureswithcare.org.uk>

Test sur cellules de neuroblastome N2A ou *cell based assay* (CBA), un test *in vitro*

Le test sur cellules de neuroblastome N2A⁷¹ a été mis au point en 1993 et modifié en 2007 pour améliorer sa sensibilité. Il permet de détecter et de quantifier l'activité ciguatoxique dans un extrait de poisson, dans le sang de souris ou dans le sang humain.

Un contingent de cellules est mis en présence de l'échantillon à tester et la survie cellulaire est mesurée après 18 à 24 heures et comparé à des courbes de survie standardisées⁷². La

71 de nombreuses autres cellules pourraient être utilisées mais les cellules N2A présentent la particularité de pouvoir proliférer indéfiniment *in vitro* sur un milieu RPMI-1640 (c'est un milieu standard comportant 20 acides aminés, 12 vitamines, 7 sels inorganiques, 3 types de protéines et 9 autres éléments) enrichi avec 5 % de sérum de fœtus bovin et du pyruvate de sodium.

72 Les courbes de survies sont établies grâce aux effets de la veratridine, de l'ouabaïne et de la ciguatoxine sur la survie des cellules. L'ouabaïne bloque les flux sodiques sortants en inhibant la pompe Na-K ATPase et la veratridine accroît la perméabilité au sodium de la cellule en bloquant (comme les CTX) les canaux sodiques voltages dépendants (VGSC) en position ouverte. La combinaison de l'action de l'ouabaïne et de la veratridine provoque un passage intracellulaire de sodium qui peut tuer la cellule en fonction des doses de toxines utilisées. Le rajout de toxines marines qui se fixent sur les VGSC et bloquent l'influx de sodium (comme les saxitoxines ou la tétrodotoxine) contre balance l'action de la veratridine ou de l'ouabaïne tout en respectant le contrôle. À l'inverse l'ajout de toxines du VGSC qui l'ouvrent comme les ciguatoxines ou les brevétoxines a un effet toxique plus important.

concentration toxique est exprimée en pg/mL d'équivalent P-CTX1 (156)

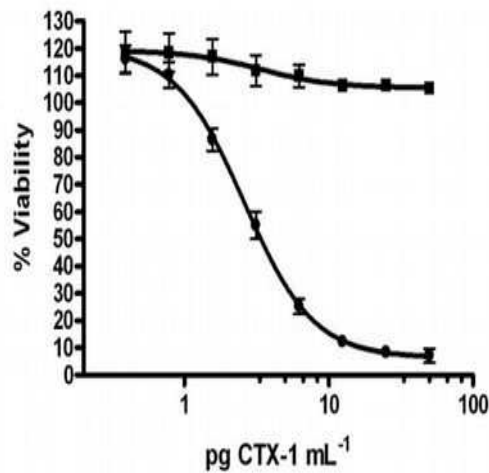


Figure 21: courbe de survie type de P-CTX-1 lors d'un test CBA N2A.

La spécificité de ce test est moyenne puisqu'il détecte toutes les toxines marines bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants. Un kit portable avait été développé mais n'a pas eu de succès, vraisemblablement à cause d'une instabilité des composants lors du transport.

D'autres cellules comme les cellules embryonnaire HEK ou les cellules hybrides d'une lignée neuronale⁷³ (neuroblastome x gliome NG 108-15) peuvent être utilisées mais la tendance actuelle est à la standardisation afin de pouvoir comparer les résultats et les cellules N2A sont celles qui sont les plus faciles à cultiver.

Les tests par injection intrapéritonéale sur souris ou sur cellules de neuroblastomes sont un peu plus longs que le test sur récepteur car ils nécessitent une étape d'extraction et deux étapes de purification. Ils sont très sensibles mais peu spécifiques puisqu'ils ne discriminent pas les toxines détectées.

73 Cette lignée a été formée en 1971 en fusionnant les cellules de neuroblastome murine N18TG2 avec les cellules gliales de rat C6-BU-1

Test sur récepteur ou *Receptor binding assay* (RBA), un test *in vitro*

Le RBA, développé depuis les années 1980, a une bonne corrélation avec le MBA et le CBA. Il est très sensible et assez spécifique.

Ce test est basé sur l'affinité des toxines sur leur site de fixation spécifique sur les VGSC. Différentes toxines produites par des organismes variés (anémones, coraux, scorpions, araignées, cônes, dinoflagellés, ...) peuvent se fixer sur ces récepteurs : les tétrodotoxines et les saxitoxines sont en compétition sur le site n°1, les ciguatoxines et les brevéttoxines le sont sur le site n°5. Le test mesure la quantité de brevéttoxines radioactives délogées du récepteur par les ciguatoxines, les brevéttoxines étant huit fois moins affines que les CTX (167).

Darius *et al.* ont proposé en 2007 un protocole de test sur récepteur utilisant une étape d'extraction rapide adaptée aux examens de routine de détection des ciguatoxines dans les poissons (seuls cinq grammes de poisson sont nécessaires). Le principal problème réside le plus souvent dans l'absence de restes du poisson responsable de l'intoxication qui est jeté par les patients ou leur famille (48).

Ce test a été utilisé avec succès à Raivavae, Tubuai et Nuku-Hiva en 2007, 2010 et 2013 (40,43,48).

Tests immuno-chimiques

Le développement de tests basés sur la réaction antigène-anticorps s'est heurté au faible poids moléculaire des CTX. En effet, les ciguatoxines, considérées sur le plan immunitaire comme des haptènes, n'entraînent pas par elles-mêmes de réponse immunitaire⁷⁴. Cependant, une réaction peut être déclenchée si elles se conjuguent à une grosse molécule qui leur permet d'être présentée au système immunitaire qui va ainsi pouvoir reconnaître certains de leurs épitopes antigéniques. Ces molécules présentatrices d'antigène peuvent être d'origine naturelle (bactérienne ou virale) mais aussi semi-synthétique ou synthétique, contenant un ou plusieurs groupes sur lesquels on peut attacher un réactif.

Ainsi, lorsque CTX est attachée à la molécule présentatrice, celle-ci est injectée à des souris qui vont produire des anticorps contre les différents épitopes du nouvel ensemble conjugué.

⁷⁴ Les dernières études sur la modulation du système immunitaire par les CTX remettent en cause ce principe. Voir chapitre CTX et toxines apparentées.

Les anticorps sont ensuite isolés et analysés, ceux ciblant un épitope de l'haptène libre en particulier. Les anticorps reconnaissant une partie commune à toutes les CTX sont utilisés pour réaliser un test de dépistage, ceux reconnaissant un site spécifique d'une CTX permettent de repérer cette CTX en particulier. Le complexe antigène-anticorps est ensuite révélé par fluorescence, par radioactivité ou par réaction enzymatique.

Le développement de ces molécules présentatrices s'est également longtemps heurté à des problèmes techniques ne permettant d'obtenir que des anticorps peu efficaces. La synthèse de fragments de CTX a permis d'aboutir à la fabrication d'anticorps monoclonaux murins.

Ce n'est que laborieusement que des tests ont été commercialisés pour la détection sur le terrain (Ciguatéc® en 1994 puis Cigua-check® en 1998). Ces tests n'ont cependant pas été évalués *versus* CBA et auraient eu des résultats mitigés lors des tests à Hong Kong et aux Caraïbes avec des faux positifs (entre 30 et 40%) par réaction croisée avec l'acide domoïque, l'acide okaïdique et les palytoxines ainsi que des faux négatifs (entre 50 et 80 %) (133).

Depuis l'avènement en 2003 de la production de C-CTX-3C synthétique, la recherche a progressé :

- des anticorps recombinants ont été synthétisés directement en 2004 (210)
- de nouveaux anticorps hybrides plus spécifiques permettant de détecter jusqu'à 0,078nM de CTX ont été synthétisés en 2008.

La sensibilité de ces nouveaux tests basés sur ces anticorps hybrides varie entre 0,078 et 5nM. Un seuil limite de détection de 1nM en permanence est nécessaire pour développer un test fiable. Mais avant une éventuelle utilisation en routine, il faudra valider le test sur des poissons herbivores, carnivores et sur les *Gambierdiscus spp.*

Les tests ELISA ne sont pas encore utilisables en routine mais seraient, du fait de leur facilité de mise en œuvre et de leur faible coût, une réelle avancée dans la détection de la ciguatera. Il faut cependant qu'ils aient le moins de faux positifs (pour ne pas désavantager les pêcheurs) mais également le moins de faux négatifs (pour ne pas faire prendre de risque aux consommateurs).

Notons que ces anticorps pourraient avoir également un intérêt thérapeutique. En effet, l'utilisation de deux anticorps se fixant chacun d'un côté de P-CTX-3B a permis la survie de souris auxquelles étaient administrées des doses létales de toxines (211).

Identification des isomères

Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance⁷⁵ permet de séparer dans un extrait lipophile les différents composés en fonction de leur taille. Elle permet de savoir combien de composés existent dans l'extrait et éventuellement de les doser (HPLC avec marquage des molécules par fluorescence) et permet d'élucider leur structure quand elle est conjuguée à la spectrométrie de masse.

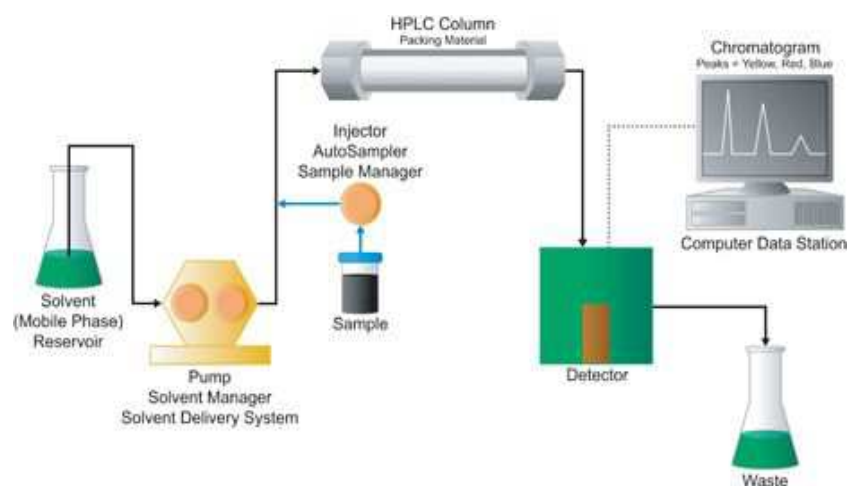


Illustration 10: HPLC principe de fonctionnement. Crédit :
http://www.waters.com/waters/fr_FR/HPLC-Separation-Modes

⁷⁵ Le principe de la chromatographie liquide est de faire passer un solvant (appelée phase mobile) dans la colonne en polymère composée de nombreux granulés (appelés phase stationnaire) puis de rajouter l'échantillon purifié par extraction grâce à un injecteur. Le solvant utilisé dans le cas des CTX est l'acétonitrile à des concentrations variant de 50 à 100 %. L'extrait va descendre dans la colonne et les différents composés sont séparés par la phase stationnaire. Plus la colonne est longue et les éléments de la phase stationnaire petits, plus la capacité de séparation des composés est importante. Les composés de poids moléculaire les plus importants vont être plus « ralentis » que les petits composés. Pour accélérer le processus on applique à l'aide de pompes un gradient de pression à la colonne de chromatographie, c'est la chromatographie à haute performance. La nature de la phase stationnaire joue un rôle important dans la séparation des composés. En général ils sont polaires et acides mais leurs qualités sont différentes en fonction du type de molécule que l'on cherche à extraire. Lors d'échantillons complexes on peut modifier au cours de l'expérience la phase mobile et utiliser plusieurs solvants successifs, c'est l'élution par gradient. On peut marquer les composés par une molécule fluorescente pour suivre leur migration. Il y a une bonne relation entre la concentration toxinique et la fluorescence mesurée. C'est l'HPLC-UV.

Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS)

Cette technique permet l'identification des isomères de ciguatoxines et ne nécessite que deux grammes de chair de poisson. Elle utilise les mêmes procédures d'extraction et de purification des échantillons que le test sur cellules de neuroblastomes mais de nouvelles méthodes comme le CREM (*CTX rapid extraction method*) sont maintenant plus rapides et permettent de récupérer de plus grandes quantités de toxines⁷⁶.

La LC-MS peut être combinée avec des détections quantitatives par RBA ou CBA puis, une fois la présence et la quantité de toxine avérée, l'échantillon subit des étapes de purifications supplémentaires avant d'être caractérisé par LC-MS.

La technique utilise un champ magnétique qui permet de séparer les différents isomères de ciguatoxines de l'extrait en fonction de leur rapport masse/charge. Elle permet également de déterminer leur structure à partir du spectre de leurs fragments.

C'est cette méthode (N2A CBA couplée à la LC-MS) qu'utilisent les laboratoires de la FDA américaine sur les échantillons de poisson incriminés (86).

76 Le CREM permettrait de récupérer jusqu'à 95 % de l'extrait dans des échantillons à forte teneur en CTX et 85 % dans des échantillons dont la teneur en CTX est à la limite de la détectabilité

Annexe 9 : géographie et répartition de la population

Les cinq archipels de la Polynésie sont :

- l'archipel de la Société qui regroupe les îles du Vent (Tahiti, Moorea, Maïao, Mehetia et Tetiaroa) et les îles Sous-le-Vent composées de cinq îles hautes (Huahine, Raiatea, Tahaa, Bora-Bora et Maupiti), et de quatre atolls (Manuae, Maupihaa, Motu One et Tupai). Les îles du Vent concentrent 75 % de la population (204 343 habitants) dont la majeure partie (environ 130 000) vit sur l'île de Tahiti qui est de fait l'île la plus peuplée. Sa capitale, Papeete, est le centre économique et administratif de la Polynésie française. Les îles Sous-le-Vent hébergent quant à elles, environ 35 000 habitants soit 13 % de la population ;
- l'archipel des Tuamotu comprend 78 atolls dont seuls 45 sont habités ;
- l'archipel des Gambier est l'archipel le plus oriental et le plus éloigné de Tahiti (1 700 km). Il est composé de 14 îles dont la plus grande est Mangareva. L'ensemble Tuamotu-Gambier est peuplé de 17 418 habitants soit environ 7 % de la population avec une répartition allant de quelques dizaines d'individus à 1500 habitants selon les îles ;
- l'archipel des Marquises est situé à 1 600 km au nord-ouest de Tahiti. Il est composé de neuf îles dont six sont habitées qui se répartissent en un groupe nord (Nuku Hiva, Ua Pou et Ua Huka) et un groupe sud (Hiva Oa, Fatu Hiva et Tahuata). Les îles Marquises étaient peuplées en 2012 par environ 3 % de la population polynésienne soit 9 835 habitants ;
- l'archipel des Australes est l'archipel le plus méridional et composé de cinq îles principales (Tubuai, Rurutu, Raivavae, Rimatara et Rapa). La population totale de ces îles était de 7 112 habitants lors du dernier recensement soit environ 2 % de la population.

Annexe 10 : organisation de la santé en Polynésie française

La Polynésie étant un territoire de la République française doté d'une large autonomie, le système de soins est défini par le schéma d'organisation sanitaire du territoire (SOS) voté par l'Assemblée du pays. Ce schéma a pour objectif l'équité dans l'accès aux soins, tant géographique que sociale, la prévention et la promotion de la santé, la qualité des soins, l'information et la participation des usagers et l'optimisation des ressources disponibles.

Les objectifs du SOS sont mis en œuvre par le secteur libéral et le secteur public qui représente l'offre de soin majoritaire en dehors de l'archipel de la Société .

Le secteur libéral ou privé comprend l'ensemble des médecins libéraux ainsi que deux cliniques installées à Papeete.

Le secteur public est placé sous l'autorité du Ministère de la Santé. Deux entités plus ou moins autonomes se distinguent : le Centre Hospitalier de la Polynésie française (CHPf) qui est le principal pourvoyeur de l'offre de soins publique tertiaire et la Direction de la Santé qui détermine, en fonction de la population, l'offre et les moyens alloués aux soins primaires et secondaires.

La Direction de la Santé est organisée en subdivisions géographiques : subdivision Santé des îles Sous-le-Vent, des Marquises Nord et des Marquises Sud, des Australes et des Tuamotu-Gambier. Dans les îles du Vent, la Direction de la Santé gère trois formations sanitaires et différentes structures telles que le centre de salubrité et d'hygiène publique ainsi que l'institut de formations en soins infirmiers (IFSI).

La dispersion de la population nécessite la mise à disposition de multiples structures sanitaires afin d'atteindre les objectifs du SOS. Au total, 126 structures publiques de proximité sont réparties dans 58 îles et 45 des 48 communes pour assurer des soins sur la plus grande partie du territoire.

Il existe cinq hôpitaux, quatre dans l'archipel de la Société et un aux Marquises. Tous les hôpitaux, sauf le CHPf, sont gérés par la Direction de la Santé :

- l'hôpital de référence est le Centre Hospitalier de Polynésie française

(CHPf), pluridisciplinaire, situé à Pirae à la sortie de Papeete et qui propose 548 lits ;

- l'hôpital de Afaahiti à Taravao, situé à 60 kilomètres de Papeete sur la presqu'île de Tahiti et qui propose une quarantaine de lits de médecine et de long séjour ;
- l'hôpital d'Afareaitu sur l'île de Moorea distante de dix-sept kilomètres de l'île de Tahiti propose douze lits d'hospitalisation avec un centre de naissance d'une capacité de deux lits, un centre de protection materno-infantile, un centre médico-scolaire, une cellule de promotion de la santé et un centre dentaire ;
- l'hôpital d'Uturoa sur l'île de Raiatea possède 93 lits et propose des services de chirurgie générale, de pédiatrie, de médecine et une maternité ;
- l'hôpital de Taiohae sur l'île de Nuku Hiva assure une prise en charge en service de médecine, de chirurgie, d'obstétrique ou de pédiatrie et possède 29 lits.

La taille des structures de santé dépend de la population couverte. Treize centres médicaux existent sur les îles dont la population est supérieure à 1 000 habitants, 22 infirmeries sont postées sur les îles ou les communes isolées dont la population est comprise entre 300 et 1 000 habitants et 43 postes de secours gérés par un auxiliaire de soins ayant une formation de secouriste sont accessibles à la population des îles de 50 à 300 habitants.

Ces structures ont pour missions d'assurer la permanence des soins, en particulier les urgences, et disposent donc de lits d'observation permettant de prendre un patient en charge pour une durée de 24 à 48 heures. Elles doivent également assurer le suivi des pathologies chroniques somatiques ou psychiatriques, réaliser la protection materno-infantile et le planning familial, prendre en charge la prévention des grandes endémies (dengue et filariose) mais aussi des pratiques addictives (alcool et cannabis) et l'hygiène dentaire (il existe une vingtaine de centres dentaires).

Les structures non médicalisées prennent en charge les patients lors de plages de consultation sous la responsabilité des médecins des subdivisions à l'aide de protocoles et d'avis téléphoniques. Si les infirmiers sont assez autonomes, les auxiliaires de soins sont des professionnels ayant reçu une formation initiale très aléatoire et, lors d'une sollicitation, il est nécessaire de mener une enquête téléphonique approfondie afin d'établir un diagnostic à distance.

Des missions de médecine générale sont organisées périodiquement par chaque subdivision

sur chaque île non médicalisée afin de compléter le travail des agents et de réaliser un suivi médical des patients. Un effort est actuellement réalisé afin de constituer pour chaque patient atteint de pathologie chronique, une fiche de synthèse actualisable, disponible et diffusible aux différents intervenants dans le cadre du développement de la télémédecine (238)

L'offre de soins est complétée par le réseaux inter-île composé de spécialistes du CHPf qui propose des missions de consultation décentralisées sur les îles disposant au minimum d'une infirmerie et desservies par la compagnie aérienne locale.

Serment médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

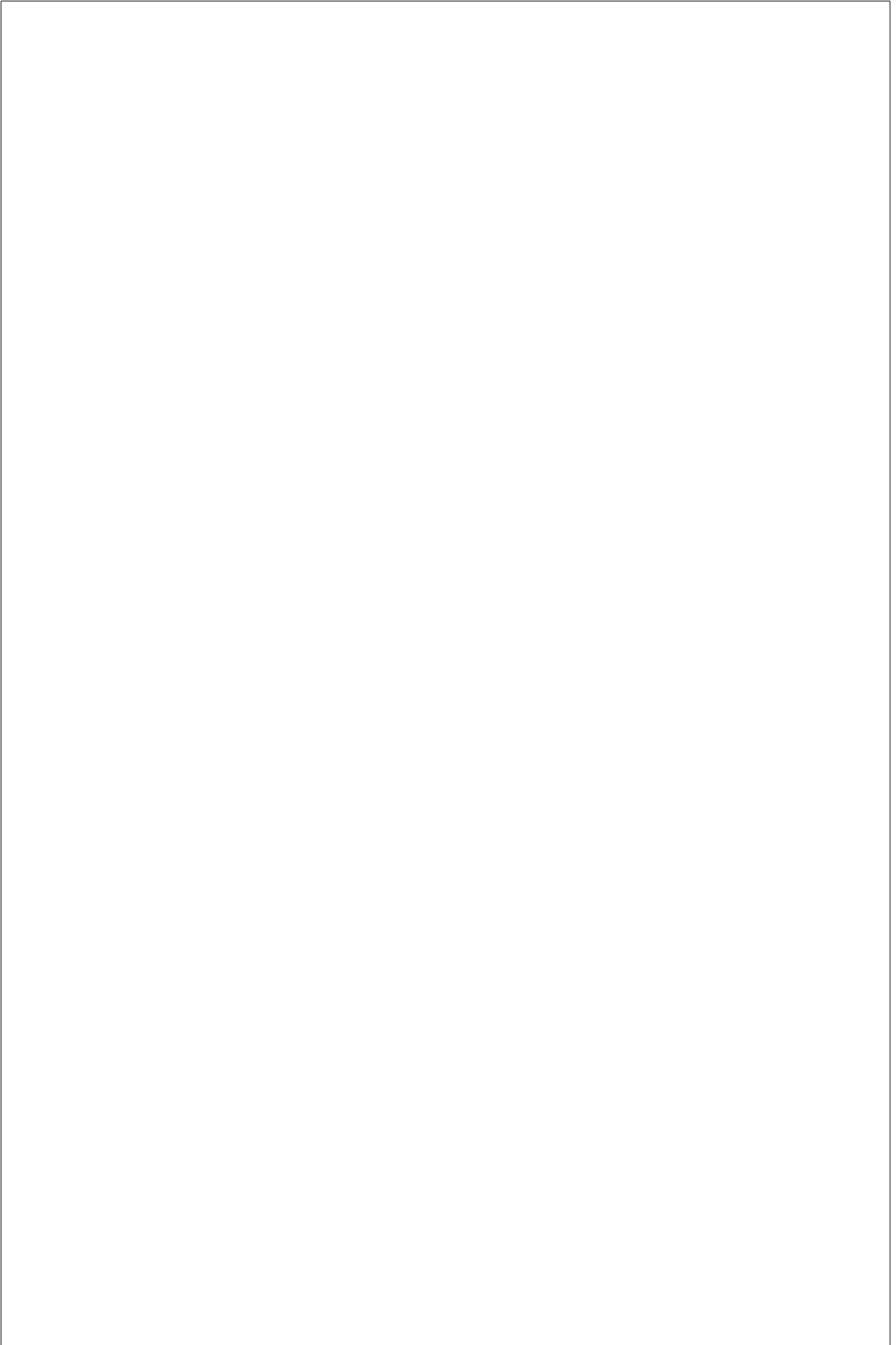
Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.



RÉSUMÉ

OBJECTIFS : Le but de cette étude est de trouver des facteurs de risque de gravité de ciguatera parmi une cohorte hospitalière polynésienne. L'objectif secondaire était d'évaluer le recours au système de soins primaire.

METHODE : Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective descriptive et analytique réalisée au centre hospitalier de Polynésie française sur les dossiers de janvier 2005 à décembre 2012. Étaient inclus les dossiers codés T61.0 selon la CIM-10 de l'OMS correspondant aux dates. Étaient exclus : les dossiers perdus, les erreurs de diagnostic ou de codage. La présence d'un des signes suivants était considérée comme grave : fréquence cardiaque <60 bpm nécessitant de l'atropine, tension artérielle systolique <90 mmHg, hypothermie <35°C ou déficit neurologique sévère. Une régression pas à pas a été utilisée pour l'analyse multivariée. Une valeur de $p < 0,05$ était jugée significative. Les critères d'évaluations de l'objectif secondaire étaient le mode d'arrivée aux urgences, l'existence d'une consultation et d'un traitement préalable.

RESULTATS : 181 patients ont été inclus : 133 sévères et 48 non sévères. L'existence de douleurs abdominales requérant des antispasmodiques était associée à l'état de gravité (OR=2,6 ; IC95 : 1.03-6.7 ; $p=0,04$) de même que le délai d'hospitalisation (OR=0.808 ; IC95 : 0.692-0.943 ; $p=0,007$). Concernant l'objectif secondaire : 25 % des patients ont consulté avant d'aller aux urgences, 78 % y ont recouru spontanément. Seuls 49 % avaient bénéficié d'un traitement.

CONCLUSION : Les épisodes sévères de ciguatera chez les patients hospitalisés sont associés avec des douleurs abdominales nécessitant l'administration d'antispasmodique. La présence de telles douleurs doivent alerter le praticien et motiver une surveillance rapprochée. Une étude comparative de cette cohorte avec les patients non hospitalisés déclarés devrait permettre de découvrir d'autres facteurs de risque.

NEW ISSUES ON CIGUATERA FISH POISONING : STUDY OF SEVERITY FACTORS AMONG A FRENCH POLYNESIAN HOSPITAL POPULATION AND CONSEQUENCES ON PRIMARY CARE.

ABSTRACT

OBJECTIVES : the purpose of this study is to find severity risk factors of ciguatera among a hospitalized population. The secondary objective is to evaluate primary care.

METHODS : we conducted a retrospective descriptive and analytical epidemiological study on patient folders from January 2005 to December 2012. We examined all medical files concerning hospitalizations registered between 2005 and 2012 under the ICD-10 codification T61.0. We excluded all lost, misdiagnosed or miscoded files. The presence of such symptoms as heart beat <60bpm requiring atropin, systolic blood pressure <90mmHg, hypothermia <35°C or a serious neurologic condition defined severe cases. Stepwise binary logistic regression was used to determine risk factors associated with severity. In the final multivariate analysis a value of $p < 0.05$ was taken as significant. The secondary goal criteria of evaluation was the referral mode to the ER, the existence of a previous consultation and care.

RESULTS : Of the 181 patients included, 133 cases were severe and 48 were mild. Abdominal pain requiring antispasmodic drugs was significantly associated with severity state (OR=2,6; IC5 : 1.03-6.7 ; $p=0,04$) as hospitalization delay (OR=0.808 ; IC95 : 0.692-0.943 ; $p=0,007$). We also found that 25 % of the patients had received previous advice but 78% came on their own. The fact remains that only 49 % patients that had received advice were given appropriate treatment.

CONCLUSION : severe hospitalized ciguatera are associated with abdominal pain requiring antispasmodic drugs. This condition must alert primary care practitioners to perform close surveillance. The development of a comparative study with non-hospitalized declared cases should help discover more severity risk factors.

DISCIPLINE : MÉDECINE GÉNÉRALE

MOTS CLÉS : ciguatera, facteurs de gravité, ciguatoxines, Polynésie française, structure de soins primaires, symptômes, traitement.

Service de médecine interne, Centre Hospitalier de la Polynésie française. BP 1640 98713 Papeete, Polynésie française.