Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015 Thèse N°95

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 08 juillet 2015 à Bordeaux

Par **Anne-Sophie TAVAN**

Née le 22 octobre 1988 à Nouméa, Nouvelle-Calédonie

LA CIGUATERA ET SON IMPACT EN NOUVELLE-CALÉDONIE

Directeur de thèse :
Madame Isabelle PASSAGNE

Membres du jury :

Madame Pascale DUFOURCQ, Professeur	Président
Madame Isabelle PASSAGNE, Maître de Conférences	Assesseur
Madame Françoise TESSIER, Maître de Conférences	Assesseur
Monsieur Jean-Baptiste GOUX, Docteur en pharmacie	Assesseur

REMERCIEMENTS

À mes juges,

Madame Pascale DUFOURCQ,

Maître de conférences,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence de cette thèse.

Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Madame Isabelle PASSAGNE,

Maître de conférences,

Pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse, je vous remercie de m'avoir aiguillé dans mon travail et de m'avoir encouragé. Je vous suis particulièrement reconnaissante pour votre gentillesse et vos conseils.

Madame Françoise TESSIER,

Maître de conférences,

Pour votre soutien et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Clore ces études face à vous me tenait à cœur.

Monsieur Jean-Baptiste GOUX,

Docteur en pharmacie,

C'est un grand plaisir de te compter parmi les membres du jury afin de te présenter ma thèse. C'est la moindre des choses pour te remercier de m'avoir fait découvrir Saint-Palais derrière tes comptoirs. Merci pour ta confiance, j'espère qu'on aura l'occasion de travailler à nouveau ensemble. En attendant, c'est à mon tour de te mettre à l'œuvre quelques jours !

À la DASS-NC,

Pour m'avoir remis les documents nécessaires à la rédaction de cette thèse.

À mes proches,

À mes parents,

Qui ont toujours donné le meilleur d'eux-mêmes pour que j'en arrive là aujourd'hui. Votre attention, votre soutien et surtout votre amour ne m'ont jamais manqué. Merci de m'accompagner dans tout ce que j'entreprends, je ne vous en remercierai jamais assez.
Je vous aime tellement !

À mes frères,

Les deux hommes de ma vie sans qu'ils aient eu le choix et qui ont toujours veillé sur moi. Merci pour toute cette affection depuis ma naissance et pour ce soutien depuis mon départ. C'est une chance de vous avoir.
Mon brother, toujours très protecteur mais ouvert à la fois, tu m'as appris à m'affirmer et ta tendresse est sans limite. Mon frérot qui a toujours les mots pour rire, qui rit avant même de raconter sa blague (on sait maintenant de qui je tiens), tu as aussi les mots justes pour toutes les situations. Je vous aime et je suis fière d'être votre petite sœur.

À mes pitchounes d'amour,

De loin les plus beaux cadeaux que vos parents aient pu m'offrir ! Vous voir grandir à travers la caméra n'a pas été facile et j'espère bien vous surveiller de plus près à l'avenir.

À mes belles-sœurs,

Qui heureusement sont là pour parler de trucs de filles depuis mon adolescence. Merci, vous êtes les sœurs que je n'ai pas eues.

À toute ma famille,

Beaucoup trop grande pour remercier chacun d'entre vous, mais justement assez grande pour tous ces instants de convivialité. Et bien sûr toi Mamie avec qui les gestes valent bien plus que les mots.

À mes amis calédoniens expatriés, rentrés ou restés,

À JS, Sarah, Justine, Alex, Amaury, Lolo, Elo, Doudou et Nico,
Près de 15 ans d'amitié pour la plupart. Vous êtes toujours là depuis que le bac est passé et qu'on est tous dispatché. On a changé, on a grandi mais quand on se retrouve c'est comme si on ne s'était jamais quitté ! Je compte bien vous garder encore longtemps…

À Doudou, Mike, James et Fabien,
Toujours présents pour rigoler, casser la croûte et faire la fête… bande de moqueurs ! Et à chaque fois le même plaisir de passer du temps avec vous les copains, merci.

À Rod,
Qui a rendu ces derniers mois plus croustillants que je ne l'avais prévu. Merci pour toute cette attention, je sais à quel point il ne t'est pas facile de supporter une pharmacienne…

À mes amis pharmaciens, ma famille d'ici,

Rencontrés sur les bancs de l'amphi 9, puis rapprochés sur ceux des amphis 4, 5, et 8. Des fous-rires, des fiches, des révisions, du stress (beaucoup de stress), des exams, des RU, des soirées (jamais assez de soirées), des galas, des WEI et juste ce qu'il faut de larmes. Sept années pour le vivre, il n'en aura pas fallu moins ! C'est passé tellement vite… (Et c'est un p'tit peu triste).

À Margaux, Laura, Fio, Consti, Alex, Marie-Laure, Oihana, Emma, Julie et Mathilde,
On s'est soutenu tout au long de ce parcours, des premières journées BU aux dernières soirées reco, des apéros tranquilles aux nuits endiablées, des petits scoops aux grands secrets, avec le coude toujours levé que ce soit cocktail ou tisane. Je vous adore les filles… ne changez absolument rien.

À Mathieu, Quentinou, Daminou, Zouzou, Aurélien, Dodo, Toto et Flo,

Plein d'anecdotes qu'on peut résumer par des rires et toujours plus de rires ! Naïfs, bêtises, blagues, on ne pouvait pas demander meilleure ambiance. Vous êtes tous différents mais avec le cœur sur la main… au top les loulous.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

PARTIE I – GÉNÉRALITÉS SUR LA CIGUATERA EN NOUVELLE-CALÉDONIE

I. PRÉSENTATION DE LA NOUVELLE-CALÉDONIE 17
I.1. Localisation dans le Pacifique (1) 17
I.2. Données géographiques 19
I.3. Le lagon Calédonien 20

II. ÉTIOLOGIE DE LA CIGUATERA 22
II.1. Définition 22
II.2. Historique 22
II.3. Biogénèse 23
II.4. Dégradation des écosystèmes coralliens 23
II.4.1. La bioérosion 24
II.4.2. Le blanchiment du corail 25
II.5. Séquence des évènements ciguatériques 26
II.6. Gambierdiscus toxicus 28
II.6.1. Description morphologique 28
II.6.2. Exigences écologiques 29
II.6.3. Affinité avec les algues 30

III. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES 32
III.1. Cas de ciguatera recensés 32
III.1.1. Dans le monde 32
III.1.2. En Nouvelle-Calédonie 33
III.2. Répartition géographique 36
III.2.1. Dans le monde (28)(29) 36
III.2.2. En Nouvelle-Calédonie (30) 37

III.3. Les poissons potentiellement ciguatériques 39
III.3.1. Cas de la Nouvelle-Calédonie 39
III.3.2. Éléments de diagnose par famille de poissons 41

PARTIE II - TOXICITÉ DES TOXINES CIGUATÉRIQUES

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES TOXINES CIGUATÉRIQUES 47
I.1. Toxines hydrosolubles 48
I.1.1. La ciguatérine (7) 48
I.1.2. La maïtotoxine (MTX) 48
I.2. Toxines liposolubles 50
I.2.1. La scaritoxine (17). 50
I.2.2. Les ciguatoxines 51
I.2.3. L'acide okadaïque 53

II. STRUCTURE DES CIGUATOXINES 54

III. MODE D'ACTION DES TOXINES CIGUATÉRIQUES 59
III.1. Action sur la membrane excitable 59
III.2. Action anticholinestérasique 67
III.3. Libération de neurotransmetteurs endogènes 68
I.3.1. Les catécholamines 69
I.3.2. Le monoxyde d'azote NO 72

PARTIE III - ASPECTS CLINIQUES DE LA CIGUATERA

I. LES DIFFÉRENTES PHASES CLINIQUES 76
I.1. Phase de latence 76
I.2. Phase de début 77
I.3. Phase d'état 78
I.3.1. Signes digestifs 78
I.3.2. Signes cardiovasculaires 79
I.3.3. Signes neurologiques 79

- Troubles sensitifs (19)(20)(21) 79
- Troubles moteurs 80
- Troubles sensoriels 81
- Troubles neuropsychiatriques 81

I.3.4. Atteinte de l'état général 82
I.3.5. Syndrome cutanéo-muqueux 82
I.3.6. Transmissions interindividuelles 82

II. ÉVOLUTION 84
II.1. Chronicité 84
II.2. Récidive et sensibilisation 84
II.3. Mortalité 86

III. DIAGNOSTIC 87
III.1. Méthodes traditionnelles 87
III.2. Diagnostic clinique 87
III.3. Diagnostics différentiels 89
III.4. Méthodes de détection des CTX dans les poissons 91

IV. TRAITEMENT CLASSIQUE ET TRADITIONNEL DE LA CIGUATERA EN NOUVELLE-CALÉDONIE 93
IV.1. Traitement classique 93
IV.1.1. Traitement des signes gastro-intestinaux 93
IV.1.2. Traitement des signes cutanéo-muqueux 93
IV.1.3. Traitement des signes cardiovasculaires 94
IV.1.4. Traitement de la douleur 94
IV.1.5. Traitement des signes neurologiques 94
IV.1.6. Le D-mannitol 95
IV.1.7. Règles hygiéno-diététiques 97
IV.1.8. Traitement en cours de recherche 97
IV.2. Traitement traditionnel 98
IV.2.1. Généralités 98
IV.2.2. Faux-tabac 99

IV.2.3. *Vitex trifolia* (167)(168) 102
IV.2.4. Autres plantes 105

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES FIGURES

Figure n°1 : Localisation de la Nouvelle-Calédonie dans le Pacifique…… 17
Figure n°2 : Répartition de la population par communauté…… 18
Figure n°3 : Organisation de la Nouvelle-Calédonie en trois provinces…… 20
Figure n°4 : Dégénérescence du corail par le phénomène de blanchiment…… 26
Figure n°5 : Notion de séquence ciguatérique…… 27
Figure n°6 : Schéma de *Gambierdiscus toxicus* (GX2000)…… 29
Figure n°7 : La ciguatera, un phénomène biomarin à l'origine d'une intoxication humaine…… 31
Figure n°8 : Cas de ciguatera déclarés par année…… 34
Figure n°9 : Répartition mensuelle de l'ensemble des cas…… 35
Figure n°10 : Localisation des zones ciguatérigènes dans le monde…… 36
Figure n°11 : Localisation des zones ciguatérigènes en Nouvelle-Calédonie…… 38
Figure n°12 : Loche crasseuse…… 42
Figure n°13 : Loche rouge…… 42
Figure n°14 : Loche truite…… 42
Figure n°15 : Mère loche…… 43
Figure n°16 : Vieille…… 43
Figure n°17 : Tazar…… 43
Figure n°18 : Carangue…… 44
Figure n°19 : Bec de cane…… 44
Figure n°20 : Perroquet…… 45
Figure n°21 : Structure de la maïtotoxine…… 49
Figure n°22 : Structure de l'acide okadaïque…… 53
Figure n°23 : Comparaison des structures de la P-CTX-1 (produit oxydé A) et de la GTX-4B (précurseur B)…… 56
Figure n°24 : Structure de la brévétoxine PbTX…… 56
Figure n°25 : Classement des trois types de ciguatoxines…… 57
Figure n°26 : Structure de la P-CTX-1…… 58

Figure n°27 : Structure de la C-CTX-1…… 58
Figure n°28 : Schéma simplifié du métabolisme des ciguatoxines…….. 59
Figure n°29 : Les différentes étapes de la genèse du PA au niveau du canal Na+ ; en rouge : la porte d'activation ; en bleu : la porte d'inactivation ; à droite : le potentiel de membrane au cours de ces 4 étapes…….. 61
Figure n°30 : Structure en 3D de la sous-unité alpha du canal Nav…… 62
Figure n°31 : Représentation en 2D de l'arrangement transmembranaire de la sous-unité alpha des Nav ; A : schématisation fonctionnelle ; B : localisation des sites récepteurs aux neurotoxines…… 63
Figure n°32 : Structure du Nav et fixation spécifique des CTX et des PbTX sur le site 5 de sa sous-unité alpha…….. 64
Figure n°33 : Position possible de la ciguatoxine sur le Nav (d'après Gillepsie *et al*., 1986)…… 64
Figure n°34 : Différences structurales entre les ciguatoxines…… 65
Figure n°35 : Action de la ciguatoxine sur l'excitabilité membranaire ; a : PA de contrôle ; b : PA spontanés et successifs entraînés par la présence de CTX-1B…… 66
Figure n°36 : Courants engendrés par l'échange Na^{+}/Ca^{2+}…….. 69
Figure n°37 : Structure chimiques de l'adrénaline et de la noradrénaline…….. 70
Figure n°38 : Effet adrénergique sur la cellule musculaire lisse vasculaire…….. 71
Figure n°39 : Effet inotrope positif sur la cellule musculaire cardiaque…….. 72
Figure n°40 : Effet chronotrope positif sur la cellule sinusale cardiaque…… 72
Figure n°41 : Biosynthèse de NO par les NO-synthases…….. 73
Figure n°42 : Apparition et évolution des symptômes en fonction du temps et du degré d'inconfort……76
Figure n°43 : Test sur neuroblastomes murins……94
Figure n°44 : *Heliotropium fortherianum* (*Boraginaceae*)……..102
Figure n°45 : Structure chimique de l'acide rosmarinique, principe actif majeur des extraits de feuilles d'*H. foertherianum*……..103
Figure n°46 : Faces externe et interne d'une feuille de faux tabac cueillie sur l'île de Maré……104
Figure n°47 : *Vitex trifolia* (*Labiateae*)……105
Figure n°48 : Faces externe et interne de feuilles de *Vitex trifolia* cueillies en bordure de la plage de Magenta (Nouméa)……..106

TABLE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Répartition par sexe et tranches d'âge…….. 35
Tableau n°2 : Liste détaillée des poissons consommés chez 1804 cas intoxiqués…… 40
Tableau n°3 : Les *Serranidae*…….. 41
Tableau n°4 : Les *Scombridae*…….. 43
Tableau n°5 : Les *Carangidae*…….. 43
Tableau n°6 : Les *Lutjanidae*…….. 44
Tableau n°7 : Les *Lethrinidae*…….. 44
Tableau n°8 : Les *Scaridae*…….. 44

TABLE DES ABRÉVIATIONS

Cav : Canal calcique voltage-dépendant

CPK : Créatine phosphokinase

C-CTX : Ciguatoxine de la mer des Caraïbes

CTX : Ciguatoxine

DASS-NC : Direction des affaires sanitaires et sociales de Nouvelle-Calédonie

DL50 : Dose létale 50

GTX : Gambiertoxine

HPLC : Chromatographie liquide à haute pression

I-CTX : Ciguatoxine de l'océan Indien

ILM : Institut Louis Malardé

IP : Intrapéritonéale

IRD : Institut pour la recherche et le développement

ISEE : Institut de la statistique et des études économiques

Kv : Canal potassique voltage-dépendant

MTX : Maïtotoxine

Nav : Canal sodique voltage-dépendant

NO : Monoxyde d'azote

NOS : NO-synthase

PA : Potentiel d'action

PbTX : Brévétoxine

PCR : Polymerase chain reaction

P-CTX : Ciguatoxine de l'océan Pacifique

SM : Spectromètre de masse

STX : Scaritoxine

TTX : Tétrodotoxine

VO : Voie orale

LEXIQUE

BENTHIQUE : relatif au fond des mers ou des eaux douces, quelle que soit la profondeur.

CELLULES DE SCHWANN : cellules gliales du système nerveux périphérique surtout connues pour leur capacité à produire la gaine isolante de myéline autour des neurones, gaine indispensable à la propagation rapide du potentiel d'action. Elles interviennent dans le développement, le fonctionnement et la régénération des neurones.

CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE À HAUTE PRESSION : technique d'analyse chimique qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange. Sa grande précision permet la recherche de traces et il est possible de la coupler à un spectromètre de masse. Elle met en jeu des forces d'adsorption qui vont varier en fonction de la polarité des produits chimiques.

DINOFLAGELLÉS : organismes phytoplanctoniques des eaux marines ou saumâtres tempérées et chaudes.

DOSE LÉTALE 50 : nombre d'agents pathogènes qui tuent 50% des hôtes d'un groupe expérimental en un temps déterminé.

EFFLORESCENCE ALGALE ou « ALGAL BLOOM » : brusque prolifération suite à la modification de différents facteurs environnementaux d'une population de microalgues.

ÉPIPHYTE : plante qui croît sur une autre.

NOCICEPTEURS : terminaisons nerveuses à l'origine des sensations de douleur. Ce sont des terminaisons libres des neurones sensoriels primaires, amyéliniques (fibres C) ou faiblement myélinisées (fibre A).

SPECTROMÈTRE DE MASSE : technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et quantifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse. Elle permet également de caractériser leurs structures chimiques par fragmentation.

THÈQUE : enveloppe de composition variable, présente chez de nombreux organismes. Chez *Gambierdiscus*, elle est constituée de plaques dont l'agencement et la forme sont caractéristiques d'une espèce.

INTRODUCTION

La ciguatera ou « la gratte » en Nouvelle-Calédonie est une intoxication alimentaire neuro-digestive liée à la consommation de poissons de récifs habituellement comestible. Un dérèglement environnemental favorise la production d'une toxine ingérée par les poissons herbivores contaminant la chaîne alimentaire. Elle est largement répandue dans les régions tropicales et subtropicales avec une prédominance insulaire. Chaque année, plusieurs milliers de cas sont recensés et le Pacifique sud est la région du monde la plus touchée.

La ciguatera engendre un grand impact socio-économique dans les populations où les produits marins représentent la principale source de revenus ou de denrée alimentaire. C'est le cas de la Nouvelle-Calédonie, où le récif corallien est d'une grande diversité biologique et abrite de multiples espèces de poissons. Ainsi, leur consommation étant généralement à la base de l'alimentation des néo-calédoniens, bon nombre d'entre eux ont déjà été intoxiqués au moins une fois par la ciguatera.

Cette thèse établit un bilan des connaissances passées et actuelles de la ciguatera, avec une mise à jour des cas déclarés en Nouvelle-Calédonie.

Dans une première partie, nous présenterons les généralités sur la ciguatera en considérant les données et les caractéristiques rapportées par la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales.
En second lieu, après avoir étudié les différentes toxines mises en jeu nous nous attarderons sur les mécanismes de toxicité de la principale toxine.
Enfin, la dernière partie sera consacrée à l'aspect clinique de la ciguatera avec une description des symptômes qu'elle entraîne, les traitements actuellement disponibles et ceux particulièrement utilisés depuis plusieurs décennies en Nouvelle-Calédonie.

PARTIE I

GÉNÉRALITÉS SUR LA CIGUATERA EN NOUVELLE-CALEDONIE

I. PRÉSENTATION DE LA NOUVELLE-CALÉDONIE

I.1. Localisation dans le Pacifique (1)

La Nouvelle-Calédonie est un territoire français d'outre-mer situé dans le Pacifique Sud, à proximité du tropique du Capricorne, soit à 1.500 km à l'est de l'Australie et à 1.700 km au nord de la Nouvelle-Zélande (**figure n°1**). Elle est constituée d'une île principale, la Grande Terre et de plusieurs dépendances qui représentent une superficie totale de 18.585 km². Ainsi, après la Papouasie Nouvelle-Guinée et la Nouvelle-Zélande, la Nouvelle-Calédonie représente la troisième île la plus importante du Pacifique Sud.

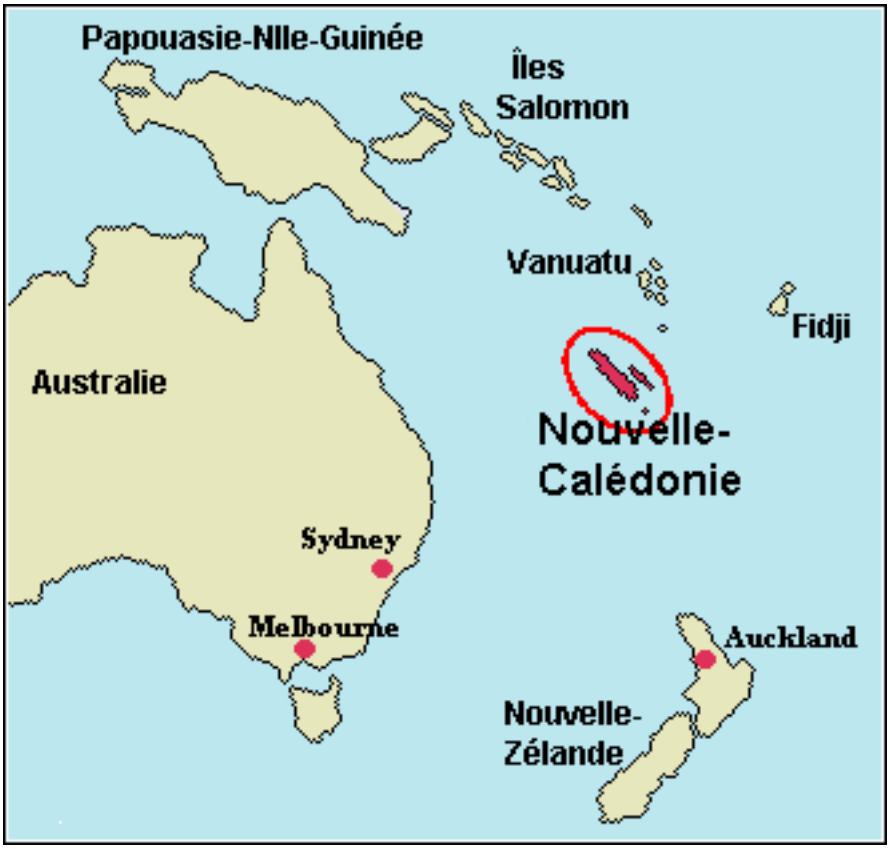


Figure n°1 : Localisation de la Nouvelle-Calédonie dans le Pacifique

Située à quelques 18.000 km de la Métropole, elle fait partie de l'un des trois territoires français du Pacifique Sud avec la Polynésie française et Wallis-et-Futuna.

Lors du dernier recensement de la population établi en 2014 par l'Institut de la Statistique et des Études Économique (ISEE), la Nouvelle-Calédonie comptait 268.767 habitants.

Nouméa, son chef-lieu ou capitale, est la commune la plus étendue et la plus peuplée.

La population calédonienne est majoritairement d'origine mélanésienne (kanak) avec plus de 40% et le reste compte près de 30% d'européens et 30% d'autres communautés représentées par la **figure n°2**.

Rattachée à la France depuis le 24 septembre 1853, la Nouvelle-Calédonie devient un territoire français d'outre-mer en 1946 mais elle est dotée d'un statut particulier depuis la loi du 9 novembre 1988. À compter de 2003, elle prend le titre de Pays d'Outre-Mer au sein de la République (POM).

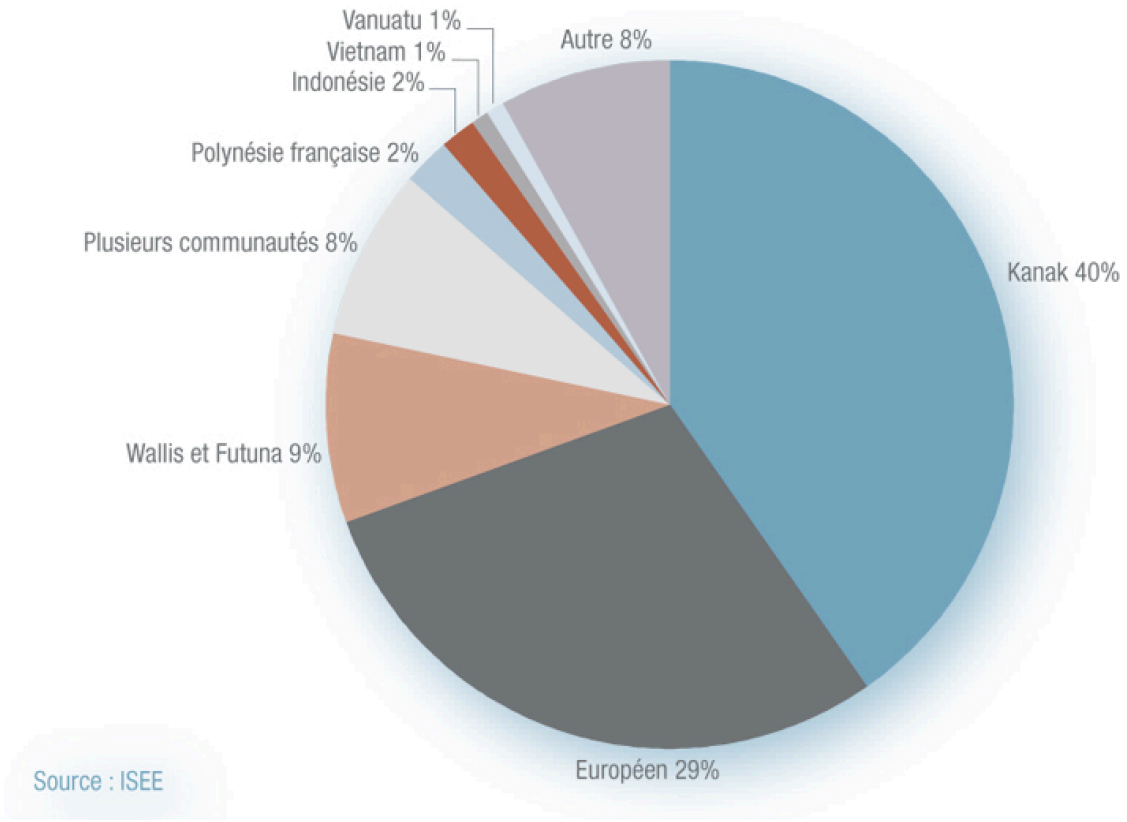


Figure n°2 : Répartition de la population par communauté

(Source image : ISEE)

I.2. Données géographiques

L'île principale, la Grande Terre s'étend sur un axe sud-est/nord-ouest d'une longueur de 400 km et d'une largeur de 50 km. Sa superficie est de 17.000 km^2.

Surnommée aussi « le Caillou » par les néo-calédoniens, la Grande Terre est une île montagneuse dont le sous-sol recèle de nombreux minerais, notamment le nickel qui assure une bonne partie des revenus de la Nouvelle-Calédonie.

L'espace est divisé dans sa longueur par un massif montagneux appelé « chaîne centrale » dont le plus haut sommet au nord est le Mont Panié (1628 m) et au sud-est le Mont Humbolt (1618 m). La côte Est dévoile des vallées profondes et une végétation luxuriante alors que la côte Ouest, exposée aux alizés est une zone plus sèche avec des savanes et des plaines propices à l'élevage et à la culture, surplombée par des massifs riches en minerais.

Le pays comporte également plusieurs groupes de petites îles isolées surnommées les Iles Loyauté situées 100 km à l'est (2.200 km^2 pour les quatre îles : Ouvéa, Lifou, Tiga et Maré), ainsi que l'archipel de Bélep au nord (220 km^2) et l'Ile des Pins au sud.

La Nouvelle-Calédonie compte aussi un certain nombre d'îlots inhabités : Chesterfield, Walpole, Surprise, Huon, Beautemps-Beaupré, etc.

L'organisation actuelle du territoire de la Nouvelle-Calédonie relève de la loi n°88.1028 du 9 novembre 1988, date à laquelle ont été signés les Accords de Matignon. Au point de vue politique, la Nouvelle-Calédonie est divisée en trois provinces que sont la Province Nord, la Province Sud et la Province des Iles Loyauté (**figure n°3**).

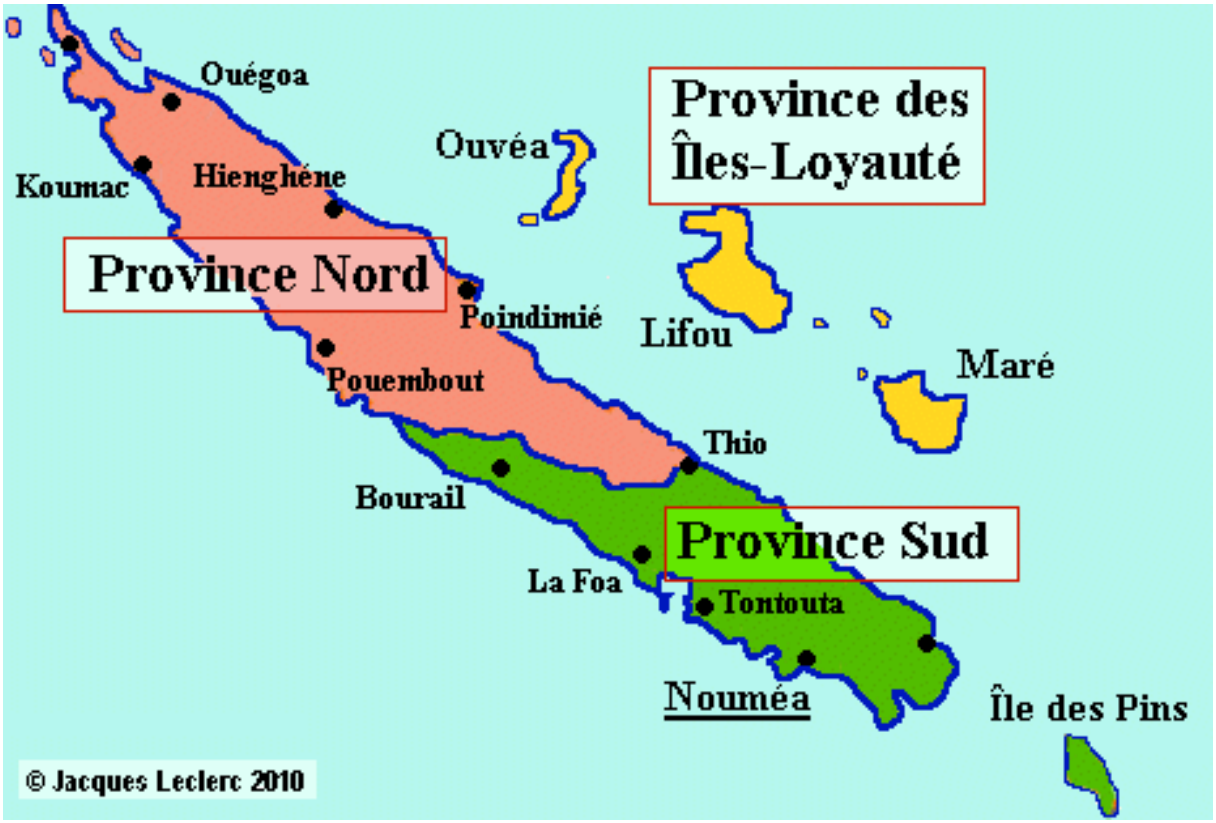


Figure n°3 : Organisation de la Nouvelle-Calédonie en trois provinces
(Source image : J. Leclerc)

Il existe également une subdivision en aires coutumières parallèle aux subdivisions administratives qui regroupent des kanaks de statut civil particulier ne relevant pas du droit commun.

I.3. Le lagon Calédonien

Protégée de l'océan par une immense barrière de corail, la Nouvelle-Calédonie possède le plus grand lagon fermé du monde dont une grande partie est inscrite au patrimoine mondial de l'UNESCO.

Le lagon de Nouvelle-Calédonie a été qualifié à plusieurs reprises de « plus beau lagon du monde », de par sa richesse mais également en raison sa superficie (25.000 km^2). 350 variétés de coraux, 1.700 espèces de poissons et près de 5.500 espèces de mollusques ont été inventoriées. De ce fait le lagon est considéré comme un « *hot spot* » de la biodiversité mondiale.

La température moyenne de l'eau fluctue entre 20 et 27°C suivant les saisons (saison chaude d'octobre à avril et saison fraiche de mai à septembre). Sur plus de 1.500 km, le grand récif-barrière protège le lagon des houles océaniques. Il est criblé de passes qui correspondent aux anciennes embouchures des rivières lorsque le niveau marin était bien plus bas qu'à présent. Chaque année de janvier à avril, des dépressions tropicales voire des cyclones s'abattent sur la Nouvelle-Calédonie. Outre de gros apports d'eau douce et d'éléments terrigènes dans le lagon, ils occasionnent des dégâts aux structures récifales sous l'effet de phénomènes pouvant contribuer à la ciguatera.

II. ÉTIOLOGIE DE LA CIGUATERA

II.1. Définition

La ciguatera représente la principale forme d'ichtyosarcotoxisme (du grec *ikthus*= poisson, *sarkos*= chair, *toxikon*= poison), spécifique des écosystèmes coralliens. Elle désigne le syndrome polymorphe dû à une intoxication alimentaire par la chair de poissons de récifs tropicaux et subtropicaux, appartenant à des espèces habituellement comestibles. Les poissons en cause ont accumulé des toxines ciguatériques produites par des microalgues benthiques du genre *Gambierdiscus*.

Par extension, le terme ciguatera décrit également le phénomène biomarin qui est à l'origine de la pathologie.

II.2. Historique

Connue depuis des siècles, le nom de ciguatera a été attribué par l'ichtyologue Poey en 1866 à une intoxication neuro-digestive fréquente à Cuba, liée à l'ingestion d'un petit mollusque gastéropode *Livona picta* dont le nom vernaculaire est « *cigua* » ; ciguë en français.

Les conséquences ont été décrites pour la première fois en 1606 aux Nouvelles-Hébrides (devenu Vanuatu) par Fernandez da Queiros puis par d'autres grands explorateurs comme Vasco de Gama, Fernand de Magellan, Christophe Colomb ou encore James Cook.

En 1675 l'anglais J. Locke qui avait remarqué aux Bahamas que « *Certains poissons là-bas sont empoisonnés, entraînant de sévères douleurs dans les articulations de ceux qui les mangent et aussi des démangeaisons. Ces troubles disparaissent en deux ou trois jours. Dans un lot de poissons de même espèce, taille, forme et goût, seuls certains spécimens renferment le poison, les autres n'entraînant aucun préjudice chez l'homme {…} Chez des gens qui ont eu une fois cette maladie, une nouvelle ingestion de poisson, même sain, peut raviver le ferment toxique dans l'organisme et faire réapparaître les douleurs* ».

En 1977, R. Bagnis de L'institut Louis Malardé de Papeete découvrit l'agent responsable de la ciguatera dans les îles Gambier lors d'une flambée de toxicité. Il s'agit d'une algue

unicellulaire benthique, identifiée par la suite par Adachi et Fukuyo (1979) et initialement dénommée *Diplopsalis sp*. puis devenu *Gambierdiscus toxicus*.
Depuis, Bagnis en 1981 considère la ciguatera comme l'intoxication alimentaire marine la plus répandue des régions tropicales et subtropicales dans la mer des Caraïbes et dans les océans Pacifique et Indien.

II.3. Biogénèse

L'idée qu'une algue marine était la cause de la ciguatera a été avancée par Randall en 1958, en proposant les hypothèses suivantes :

- *les poissons deviennent toxiques en raison de certains facteurs dans leur environnement*
- *la toxicité est associée à l'approvisionnement alimentaire*
- *l'organisme producteur de ciguatoxines peut être l'un des premiers à croître sur des surfaces nouvelles ou dénudées dans les mers tropicales*
- *la toxine est passée dans la chaîne alimentaire aux poissons prédateurs qui sont les plus toxiques.*

En 1968, la Commission du Pacifique Sud (CPS) évoque l'hypothèse que les organismes vivant sur les algues, responsables de la production de toxines ciguatérigènes, présenteraient une croissance exceptionnellement rapide dans certaines conditions, notamment la présence de surfaces nouvelles exposées sur les fonds marins à la suite de dynamitage, de naufrages ou de bouleversements naturels.
Aujourd'hui, nous pouvons confirmer que les flambées de ciguatera sont liées à des évènements perturbant l'écosystème récifal et induisant la mort des coraux.

II.4. Dégradation des écosystèmes coralliens

Les récifs coralliens forment une infinité de niches écologiques fournissant un habitat à des dizaines de milliers d'espèces de plantes et d'animaux. Le fonctionnement des récifs est basé sur des chaînes trophiques complexes dont l'étude des interactions entre les espèces et leur milieu est encore incomplète.

Les coraux sont des polypes vivant dans une coupe rigide composée de carbonate de calcium qu'ils sécrètent eux-mêmes. Comme les méduses et les anémones de mer, ce sont des organismes marins primitifs appartenant à l'embranchement des Cnidaires. 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.
Lorsque les coraux forment des colonies, les coupes contenant les polypes se soudent les unes aux autres et peuvent s'étendre sur quelques mètres. Ainsi, des hôtes peuvent bénéficier 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.

La rupture passagère ou permanente de cet équilibre entre les différentes niches écologiques induit la destruction du corail. Plus ou moins brutale, la destruction du corail permet l'extension de macroalgues qui abritent *Gambierdiscus* et favorise donc l'émergence d'épidémie de ciguatera.
La destruction du corail peut être causée par des activités anthropiques (commercialisation de coraux, aménagements de port) ainsi que par des agressions naturelles. Deux types de dégradation sont souvent retrouvés : la bioérosion et le phénomène de blanchiment des coraux.

II.4.1. La bioérosion

La bioérosion est l'ensemble des actions biologiques et physico-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 éponges ou des polychètes. Chaque acteur de la bioérosion interne agit par différents mécanismes sur différentes profondeurs.
- La bioérosion externe est due au broutage, principalement par des échinodermes (oursins) et des poissons. Les échinodermes broutent le feutrage algal à l'aide de leur lanterne d'Aristote.

Les étoiles de mer du genre *Acanthaster* ont aussi une action dévastatrice sur les colonies coralliennes, chacune pouvant dévorer 5 à 6 m^2/an de polypes coralliens. Leurs invasions sont périodiques et provoquent des destructions importantes mais probablement nécessaires des récifs et s'éteignent le plus souvent d'elles-mêmes. Cependant, les zones les plus touchées comme le Japon et la Grande Barrière de Corail en Australie sont surveillées.

Les gastéropodes brouteurs contribuent également à l'érosion des surfaces récifales mais dans une moindre mesure.

Parmi les poissons, les *Scaridae* (poissons perroquets) et les *Acanthuridae* (poissons chirurgiens) sont les plus actifs dans la bioérosion externe des substrats, leurs appareils digestifs étant bien adaptés à l'ingestion des carbonates.

II.4.2. Le blanchiment du corail

Le blanchiment est déclenché par un stress d'origine naturelle (changement de la température de l'eau, forts coefficients de marée, cyclones, prolifération d'*Acanthaster* …) ou anthropique (pollution, sédimentation terrigène, aménagement du littoral, surpêche, épaves, tourisme…).

Les coraux réagissent de manière variable selon l'intensité de la perturbation et l'espace considéré : 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 (**figure n°4**). En effet, cela augmente l'activité photosynthétique de la zooxanthelle, obligeant le polype à l'expulser et provoquant ainsi le blanchiment car ce sont les zooxanthelles qui donnent la couleur aux coraux grâce au pigment qu'elles portent, nécessaire à la photosynthèse. Le phénomène de blanchiment des coraux concerne entre un tiers et un quart des 600.000 km^2 occupés par les récifs coralliens de la planète. (2)

Figure n°4 : Dégénérescence du corail par le phénomène de blanchiment
(Source image : Dr H. Sweatman)

Les substrats coralliens morts ou les surfaces dénudées du milieu récifal sont alors rapidement colonisés par des algues, formant des gazons algaux puis peuvent être des supports très favorables au développement de microalgues unicellulaires tel que le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*. Des perturbations répétées peuvent amener à une colonisation massive de l'écosystème corallien par *Gambierdiscus* et la durée du phénomène peut s'étendre sur 15 à 20 ans. (3)

II.5. Séquence des évènements ciguatériques

Dans un premier temps, les microalgues toxiques comme *Gambierdiscus toxicus* sont ingérées par les poissons herbivores microphages. Ceux-ci sont à leur tour consommés par des poissons carnivores ichtyophages qui accumulent les toxines dans leurs chairs et leurs viscères. Ainsi, les toxines remontent par bioaccumulation et bioamplification le long de la chaîne trophique jusqu'au « prédateur final » : l'homme (**figure n°5**). Tous les maillons de la chaîne peuvent être touchés.

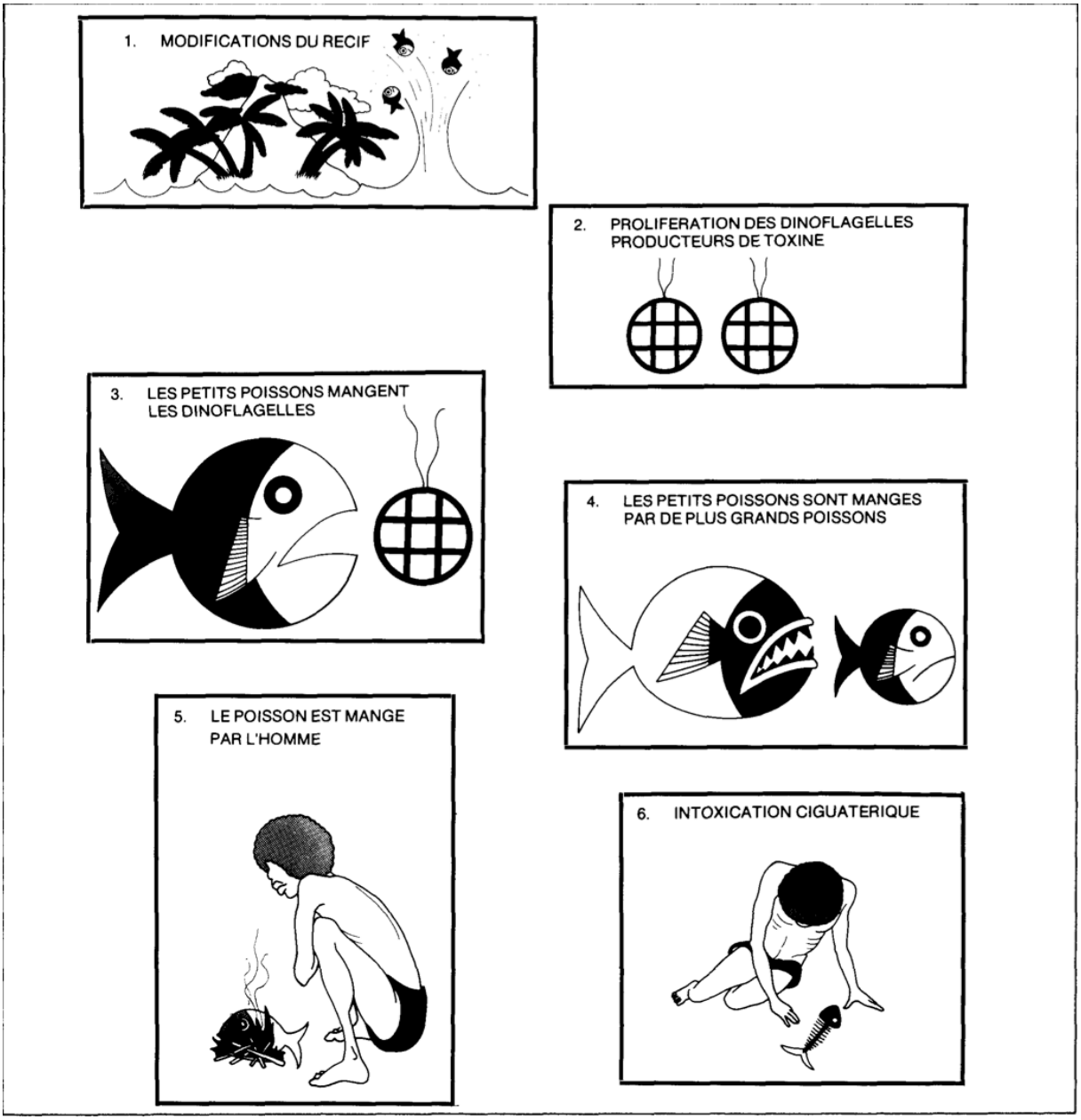


Figure n°5 : Notion de séquence ciguatérique

(Source image : CPS – Nouméa)

D'autres dinoflagellés peuvent être impliqués mais *Gambierdiscus toxicus* est le principal agent de la ciguatera. La toxicité des poissons en cause varie selon la saison, les lieux et même au sein d'une même espèce. (2)

II.6. Gambierdiscus toxicus

Les dinoflagellés sont des phytoplanctons ubiquitaires. Environ 70 espèces produisent des toxines marines à l'origine d'intoxications pisciaires ou humaines. Ces intoxications surviennent dans des circonstances exceptionnelles au déclin d'efflorescences algales qualifiées de « *harmful algal blooms* », correspondant à une prolifération importante des dinoflagellés en question et ayant des conséquences négatives sur l'écologie marine.

Découvert en 1977 par Bagnis et Yasumoto lors d'une flambée de ciguatera dans les îles Gambier, *Gambierdiscus toxicus* a été le premier, pendant longtemps, l'unique agent causal identifié de la ciguatera. « *Gambier* » car c'est à cet endroit où son extrême abondance a été le point de départ de son étude, « *discus* » car sa forme est celle d'un disque et « *toxicus* » car il élabore des toxines responsables de la ciguatera.
C'est une microalgue, plus précisément un dinoflagellé dont la taxonomie a été établie par Adachi et Fukuyo en 1979. Il appartient à l'embranchement des *Myzozoa*, à la classe des *Dinophyceae*, à l'ordre des *Gonyaulacales* et à la famille des *Goniodomataceae*.

II.6.1. Description morphologique

Un dinoflagellé est constitué d'une grosse cellule de forme circulaire en vue apicale, lenticulaire en vue latérale et aplatie dans le sens antéro-postérieur.
Gambierdiscus toxicus représenté par la **figure n°6**, possède un diamètre transversal moyen de 90 μm et une épaisseur de 45 μm. Sa structure membranaire complexe comprend une thèque cellulosique formée de deux valves séparées transversalement par un sillon (*cingulum*) dans lequel est inséré deux flagelles, un longitudinal servant de gouvernail et un transversal ondulant dans le *cingulum*. Malgré ces flagelles, *Gambierdiscus toxicus* est peu mobile. Sa thèque est formée de deux parties : l'épithèque et l'hypothèque. Elle est constituée de 33 plaques thécales séparées par des sutures sinueuses. La caractéristique de cette espèce est la présence d'un pore apical en forme de hameçon situé sur l'épithèque.
Le cytoplasme comprend plusieurs vacuoles et trichocystes. Certaines vacuoles contiennent vraisemblablement le matériel nucléaire. Quant à son appareil photosynthétique, il est divisé en deux parties contenant les thylakoïdes qui sont des

organites responsables de la photosynthèse ; ils produisent de la chlorophylle et un pigment caroténoïde, d'où une couleur variable passant du vert au brun. (4)

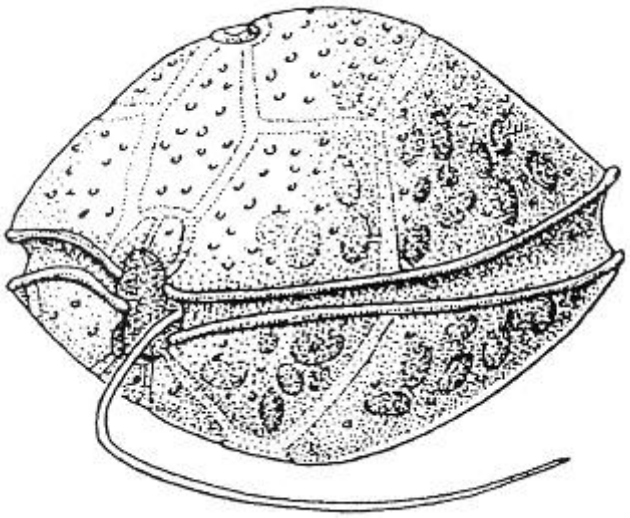


Figure n° 6: Schéma de *Gambierdiscus toxicus* (GX2000)
(Source image : (3))

Gambierdiscus toxicus se distingue des autres espèces de par sa taille, sa forme et l'arrangement de ses plaques thécales dont la malléabilité répond aux variations de certains facteurs environnementaux. Des études ont alors été réalisées afin de discerner les différentes espèces par des méthodes moléculaires (PCR) en ciblant particulièrement les régions du génome codant pour les sous-unités ribosomales 5.8S, 18S et 28S (5). Les résultats se sont avérés utiles pour les études sur la diversité taxonomique de *Gambierdiscus* à l'échelle du globe. En effet, ils ont permis la caractérisation de 11 espèces réparties en 3 grands groupes biogéographiques :

- dans la zone Pacifique on retrouve *G. yasumotoi*, *G. toxicus*, *G. australes*, *G. pacificus* et *G. polyniensis*
- dans la zone Caraïbes-Atlantique on retrouve *G. belizeanus*, *G. carolinianus*, *G. ruetzleri* et *G. excentricus*
- deux espèces cosmopolites *G. carpenteri* et *G. caribaeus* (6) (7) (8)

II.6.2. Exigences écologiques

Il est nécessaire de mieux connaître les facteurs d'ambiance veillant à sa croissance et à sa prolifération dans les biotopes ciguatérigènes. On cultive de nos jours aisément

Gambierdiscus toxicus au laboratoire, ce qui a permis à de nombreux biologistes de réaliser des recherches concernant les conditions écologiques et nutritives de cette algue unicellulaire.
A ce propos, R. Bagnis en 1981 suite à des travaux menés en Polynésie, constate que « *la densité maximale est obtenue avec la combinaison d'une salinité de 34,769%, d'une température de 27°C et d'une irradiation lumineuse de 1000 lux* ». Depuis, d'autres biologistes ont, avant 1988 publié leurs observations à propos des exigences écologiques de *Gambierdiscus toxicus*.

In vitro, son développement optimal dépend principalement (9) (10) (11) (6):

- de la température de l'eau : entre 15 et 34°C
- de la salinité : entre 15‰ et 41‰
- de la luminosité : entre 2 et 664 μmol photon $m^{-2}.s^{-1}$
- de pH : entre 8,2 et 8,4
- de la présence de sels nutritifs et de vitamines

De plus, son taux de croissance est relativement lent d'environ une division tous les 3 jours et tout éloignement de ces conditions optimales entraîne un ralentissement du temps de division (12).

C'est donc une microalgue qui requiert des eaux peu profondes, éclairées de façon relativement constante par de la lumière bleue, entre 1 mètre et 4 mètres de profondeur. Devant ces exigences, il en découle ainsi une distribution limitée à des zones péritropicales.

II.6.3. Affinité avec les algues

Yasumoto *et al*. (1979, 1980) ont démontré que *Gambierdiscus* était essentiellement épiphyte mais également présent sur les coraux morts et dans le sable avec une préférence pour certaines algues. Les chercheurs ont supposé que cette préférence dépendait de la surface, de la classe d'algues (chlorophytes, rhodophytes), de la structure de l'algue et de la présence de chélateurs spécifiques. Dans leurs études écologiques, Yasumoto en 1980 et Ballantine en 1988 ont rapporté que *Gambierdiscus* s'attachait aux algues par enveloppement dans une membrane de mucus. Cependant,

Bomber *et al*. (1988) ont observé que certaines cellules de *Gambierdiscus* pouvaient se détacher et nager sur l'hôte sous l'influence de divers paramètres tels que des petites turbulences et du degré de luminosité. De plus, ce comportement variait selon les espèces-hôtes. *Gambierdiscus* n'est donc pas un épiphyte obligatoire mais un épiphyte conditionnel qui peut être trouvé dans le plancton. (12)

Voici un schéma résumant l'étiologie de la ciguatera (**figure n°7**) :

Figure n°7 : La ciguatera, un phénomène biomarin à l'origine d'une intoxication humaine
(Source image : ILM, Tahiti)

III. ASPECTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

III.1. Cas de ciguatera recensés

III.1.1. Dans le monde

Au total, 108 pays sont concernés par ce phénomène, ce qui représente environ 850 millions de personnes vivant à moins de 100 km d'un récif et bénéficiant directement ou indirectement de ses ressources. (13)

On recense plusieurs milliers de cas chaque année et un accroissement des échanges commerciaux des poissons tropicaux en ont fait un problème de santé publique. Ceci a amené les institutions à classer la ciguatera dans les maladies alimentaires les plus communes liées à la consommation de poissons. Il est bien évident que plus le poisson est important dans l'alimentation, plus le risque de contracter la ciguatera est grand. (14)

On estime entre 25.000 et 50.000 personnes affectées par an, ce nombre d'intoxication étant préoccupant car il ne représenterait que 20% du chiffre réel. En effet, bien que la ciguatera soit à déclaration obligatoire auprès des organismes de santé en France, les chiffres de l'impact sur la population globale souffrent d'un réel manque d'exhaustivité, attribuable en partie au manque d'information et aux difficultés liées au diagnostic qui sont souvent erronés ou tardifs. (15) (16)

De plus, l'accroissement du tourisme et l'appétence pour les produits exotiques font des consommateurs des denrées marines des régions tempérées, de nouvelles cibles potentielles pour la ciguatera. Ainsi, de nombreux cas d'importation sont recensés chaque année aux Etats-Unis, au Canada, en France, en Allemagne, etc. Dans ces pays, la probabilité d'être empoisonné lors d'un repas de poissons d'une zone endémique est de 1/3000. (17) (18) (19)

III.1.2. En Nouvelle-Calédonie

Le récif corallien qui entoure les îles de Nouvelle-Calédonie est d'une grande diversité biologique et abrite de très nombreuses espèces de poissons. La pêche occupe alors une position majeure parmi les activités préférées des calédoniens.

En 1992, une enquête statistique est menée par l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD), l'Aquarium de Nouméa et l'ISEE pour évaluer la connaissance du phénomène de la ciguatera auprès de la population calédonienne. Les résultats de cette enquête ont permis d'estimer que 25% de la population de Nouméa et sa banlieue, soit près de 20.000 personnes ont ou soi-disant été intoxiquées au moins une fois par la ciguatera.

Mais cette estimation a sans doute donné des résultats par excès, du fait que certaines personnes empoisonnées ne faisaient pas la différence entre une intoxication ciguatérique et une simple intoxication due à la mauvaise conservation des poissons.

A l'inverse, la méthode s'appuyant sur les formulaires de déclaration a donné des résultats par défaut, car un grand nombre de faibles intoxications ou de récidives ne sont pas signalées aux médecins et encore moins aux services spécialisés dans les études épidémiologiques. La maladie est considérée comme banale dans la population. Elle fait parler d'elle le plus souvent qu'en cas de Toxi-Infection Alimentaires Collectives (TIAC).

Cette étude a également permis d'établir que les Polynésiens sont les plus touchés, suivi des Asiatiques et des Européens et enfin des Mélanésiens. Il semblerait que ces derniers soient les moins affectés en raison de leurs connaissances particulières des poissons et de leurs provenances.

Les cas déclarés et enregistrés par la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales en Nouvelle-Calédonie (DASS-NC) m'ont permis d'effectuer une étude rétrospective en Nouvelle-Calédonie, de 1984 à 2013. Sur cette période, 1804 cas de ciguatera ont été déclarés dont 1590 soit 88% durant les 15 premières années.

On peut constater que jusqu'en 1992, il y avait en moyenne un peu plus de 100 cas par an ; entre 1993 et 1998, ce nombre a diminué pour se situer entre 50 et 100 cas ; depuis 1999, le nombre est nettement inférieur à 50 cas voire aux alentours de 20 cas par an (**figure n°8**).

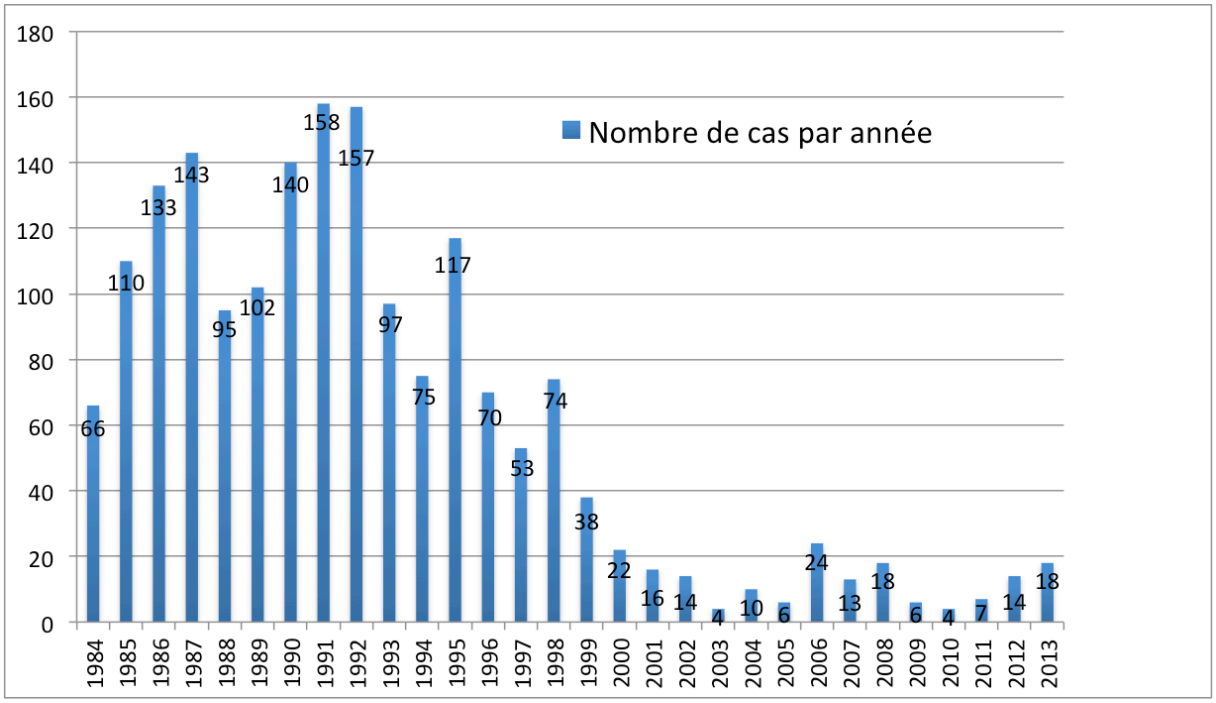


Figure n°8 : Cas de ciguatera déclarés par année

La figure ci-dessus met en évidence la baisse dans la déclaration des cas d'intoxication, très nette depuis les années 90, alors que cette intoxication est toujours présente, signifiant aussi que le recueil des déclarations n'est pas exhaustif et qu'il convient d'observer avec réserve ces données.

Ensuite, l'analyse des cas cumulés mensuels montre que la période la plus concernée correspond à la saison chaude : d'octobre à février (**figure n°9**).

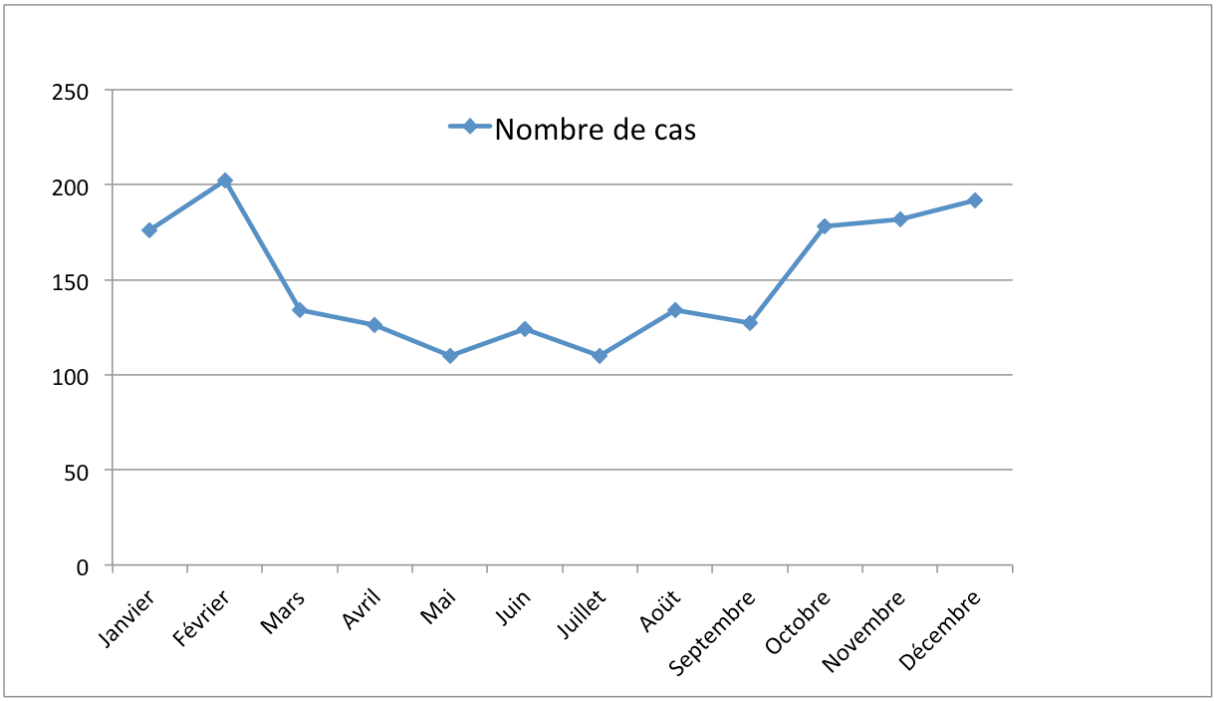


Figure n°9 : Répartition mensuelle de l'ensemble des cas

Enfin, l'analyse des cas cumulés selon le sexe et l'âge montre qu'en Nouvelle-Calédonie, les hommes sont plus souvent touchés que les femmes avec un sex-ratio de 1,3. La tranche d'âge la plus touchée est celle des 25 à 44 ans (**tableau n°1**).

Tableau n°1 : Répartition par sexe et tranches d'âge

Âge	Femmes	Hommes	Total	%
0/14 ans	55	74	129	7,1 %
15/24 ans	132	137	269	14,9 %
25/34 ans	205	242	447	24,8 %
35/44 ans	171	242	413	22,9 %
45/54 ans	108	171	279	15,5 %
55/64 ans	58	80	138	7,6 %
65/74 ans	15	16	31	1,7 %
75 ans et plus	6	4	10	0,6 %
Ind.	39	49	88	4,9 %
Total	**789**	**1015**	**1804**	**100 %**

III.2. Répartition géographique

III.2.1. Dans le monde (12) (13)

La ciguatera est largement répandue dans l'ensemble des régions intertropicales où l'on trouve du corail, avec une prédominance pour les régions insulaires (océan Pacifique, mer des Caraïbes et Océan Indien). Comme le montre la **figure n°10**, elle se distribue alors sur une ceinture circumtropicale entre le 32e parallèle nord et le 35e parallèle sud. Son incidence augmente avec la décroissance de latitude.

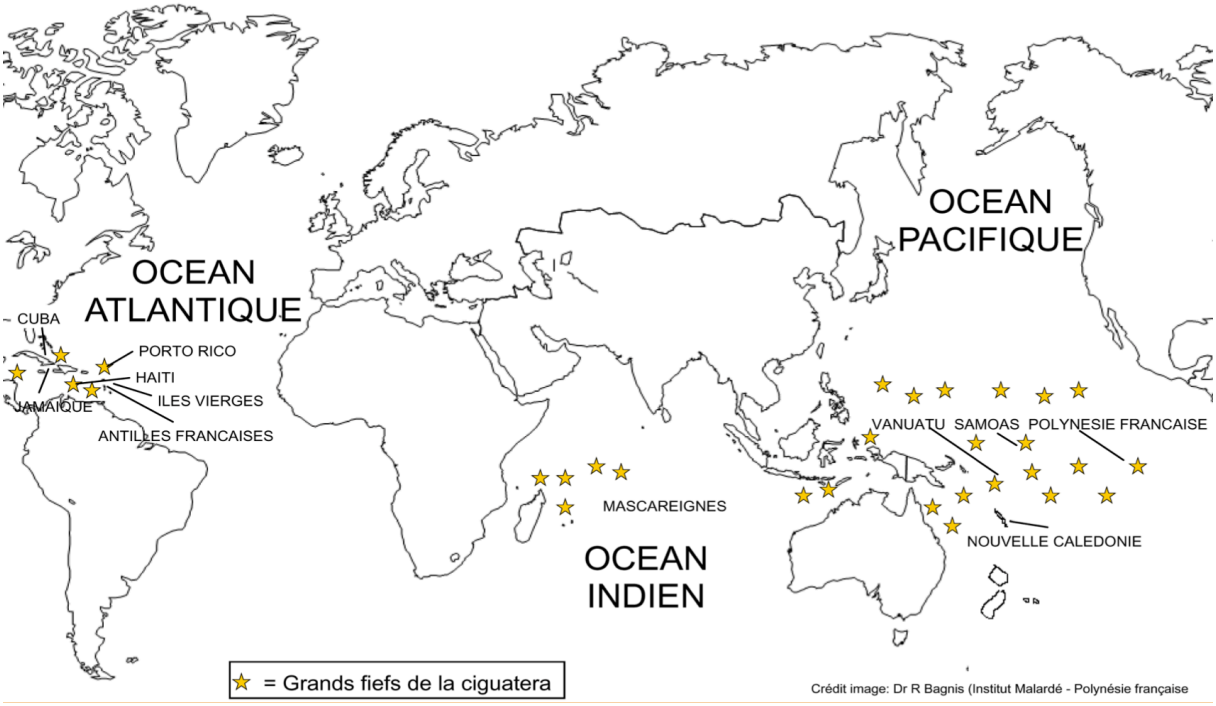


Figure n°10 : Localisation des zones ciguatérigènes dans le monde
(Source : Bagnis, 1981)

Environ 400 millions de personnes vivent dans des zones où les poissons ciguatériques sont pêchés. Le Pacifique sud est la région du monde la plus touchée.

Il est à noter que le risque pour la santé des voyageurs en régions endémiques est similaire à celui des populations autochtones. Des intoxications peuvent être également

recensées hors zone endémique par importation. En effet, *Gambierdiscus sp.* a été récemment trouvé aux îles Canaries en méditerranée, dans le Golf du Mexique et dans l'océan Atlantique. S'agit-il d'une extension de son aire de distribution ou d'une amélioration de sa détection ? Plusieurs théories évoquées dans la biogénèse de *Gambierdiscus* pourraient expliquer sa présence dans des zones inhabituelles : le réchauffement climatique, le transport par les algues pélagiques, la création de récifs artificiels...

III.2.2. En Nouvelle-Calédonie

En Nouvelle-Calédonie, la ciguatera est plus connue sous le terme de « gratte », dénomination qui lui a été attribuée suite à l'un de ses symptômes.

Comme on peut le constater sur la **figure n°11**, les communes les plus touchées sont :

- Thio
- Touho
- L'Ile des Pins
- Païta

Les communes les moins touchées sont :

- Ouvéa
- Sarraméa
- Bélep
- Moindou

Figure n°11 : Localisation des zones ciguatérigènes en Nouvelle-Calédonie

Pour consommer du poisson en toute sécurité dans un lieu donné, il est fortement conseillé de s'appuyer sur la connaissance locale des espèces et des zones à risque et de faire confiance aux pêcheurs ou aux restaurateurs.

La Nouvelle-Calédonie ne possède aucune disposition légale ou règlementaire en matière d'intoxication ciguatérique. Son existence étant connue depuis plusieurs siècles, les gens ont fini par « vivre avec », considérée comme un risque inhérent à la consommation de poissons. Le nombre de cas graves n'est pas suffisamment élevé pour provoquer une réaction politique et l'incidence précise de ces intoxications sur la vie sociale reste encore indéterminée.

III.3.Les poissons potentiellement ciguatériques

Les espèces responsables d'intoxications du type ciguatera comprennent toutes sortes de poissons de récif entrant normalement dans l'alimentation humaine. Plus de 400 espèces sont ainsi incriminées dans le monde.

Les poissons carnivores sont considérés plus à risque que ceux situés au bas de l'échelle (comme les poissons herbivores). Cette différence s'explique par l'accumulation des toxines à chaque maillon de la chaîne.
Pour une espèce donnée, le risque de toxicité est proportionnel à la taille et au poids et donc à l'âge de l'individu. En effet, plus le poisson est jeune, moins il a été exposé et a accumulé des toxines. (20) (21)
Pour un poisson donné, les viscères et la tête sont plus nocifs que la chair. Pour cette dernière, la concentration toxinique-seuil dangereuse pour l'homme varie selon les auteurs entre 0,2 et 9 ng/g de chair de poisson, soit une dose létale 50 (DL50) pour le consommateur adulte de l'ordre de 140 ng.

III.3.1. Cas de la Nouvelle-Calédonie

Bien que la Nouvelle-Calédonie possède une grande diversité pisciaire, on ne retrouve que quelques espèces récifales commercialisées au marché de Nouméa ; cela est dû aux risques d'intoxication ciguatérique. En effet, ceux-ci concernent plus de 45 espèces de poissons. Il est à noter que les poissons de grands fonds tels que le thon, le tazar, le marlin, l'espadon, la mahi-mahi et le vivaneau possèdent une si faible probabilité ciguatérique qu'elle peut être négligée. Néanmoins cela n'est effectivement pas impossible, car certains poissons « gratteux » peuvent descendre jusqu'à des centaines de mètres de profondeur, jouant ainsi le rôle d'intermédiaires toxiques pour les poissons des grands fonds. (9) (22)

Avec les mêmes données récupérées à la DASS-NC, j'ai pu mettre en évidence les poissons souvent mis en cause dans l'intoxication ciguatérique (**tableau n°2**).
Les loches avec 572 cas concernés, représentent 31.7% du total. S'en suivent : le tazar (137 cas ou 7,6%), la carangue (108 cas ou 6%), le rouget (101 cas ou 5,6%), le bossu (96 cas ou 5,3%), le bec de cane (92 cas ou 5,1%), la saumonée gros points (50 cas ou 2,8%), le perroquet (47 cas ou 2,6%).

Les cas concernant les crustacés et mollusques (26 cas ou 1,4%) ne sont pas à négliger car ces derniers peuvent accumuler assez de toxines en mangeant des déchets de poissons toxiques.

Tableau n°2 : Liste détaillée des poissons consommés chez 1804 cas intoxiqués

Poissons consommés	Nombre de cas	%
Anglais	25	1,4 %
Barbillon	14	0,8 %
Barracuda	13	0,7 %
Bec de cane	92	5,1 %
Becune	6	0,3 %
Bossu	96	5,3 %
Carangue	108	6 %
Commissaire	1	0,1 %
Crabe	1	0,1 %
Crustacés, mollusques	26	1,4 %
Dawa	7	0,4 %
Dorade	15	0,8 %
Grosses lèvres	38	2,1 %
Gueule rouge	18	1 %
Loche	278	15,4 %
Loche bleue	12	0,6 %
Loche castex	4	0,2 %
Loche crasseuse	7	0,4 %
Loche grise	16	0,9 %
Loche noire	3	0,2 %
Loche rouge	10	0,6 %
Loche saumonée	220	12,2 %
Loche truite	4	0,2 %
Mékoua	3	0,2 %
Mère loche	11	0,6 %
Mulet	8	0,4 %
Murène	4	0,2 %
Napoléon	39	2,2 %
Papillon	3	0,2 %
Perroquet	47	2,6 %

Picot	12	0,6 %
Poisson ballon	19	1,1 %
Poite	13	0,7 %
Relégué	3	0,2 %
Rouget communard	101	5,6 %
Sardine	2	0,1 %
Saumonée gros points	50	2,8 %
Saumonée rouge	7	0,4 %
Tazar	137	7,6 %
Thon	3	0,2 %
Truite saumonée	2	0,1 %
Vieille	11	0,6 %
Vivaneau	3	0,2 %
Wiwa	4	0,2 %
Autres	22	1,2 %
Nd.	286	15,8 %
Total	**1804**	**100**

herbivores

III.3.2. Éléments de diagnose par famille de poissons

Voici les différentes familles de poissons potentiellement ciguatériques les plus souvent retrouvés en Nouvelle-Calédonie depuis 1984 :

Tableau n°3 : Les *Serranidae*

Nom commun	**Nom scientifique**	**Taille**	**Caractéristiques morphologiques : grosse tête, robe tachetée**
Loche bleue	*Epinephelus cyanopodus*	100 cm	Robe bleue ciel Piqueté brun généralisé
Loche crasseuse (**figure n°12**)	*Epinephelus polyphekadion*	100 cm	Robe jaune qui devient brune Tâches claires
Loche grise	*Epinephelus maculatus*	40-50 cm	Robe beige Deux tâches blanches dorsales Tâches brunes

Loche rouge (**figure n°13**)	*Epinephelus fasciatus*	40 cm	Robe orangée Grosses rayures jaunes Nageoire dorsale épineuse noire au bout
Loche saumonée	*Plectropomus leopardus*	70 cm	Robe brune à rouge parfois verte Piqueté bleu
Loche truite (**figure n°14**)	*Cromoleptes altivelis*	60-70 cm	Robe verte-marron à grise très clair Tâches brunes Bosse dorsale
Mère loche (**figure n°15**)	*Epinephelus lanceolatus*	270 cm	Robe brune-noire Marbrures peu distinctes Piqueté noir Corps cylindrique massif
Vieille (**figure n°16**)	*Cephalopholis miniata*	40-50 cm	Robe rouge Tâches blanches bleutées Nageoires pectorales orangées
Saumonée gros points	*Plectropomus laevis*	100-120 cm	Robe claire 5 bandes brunes dorsales

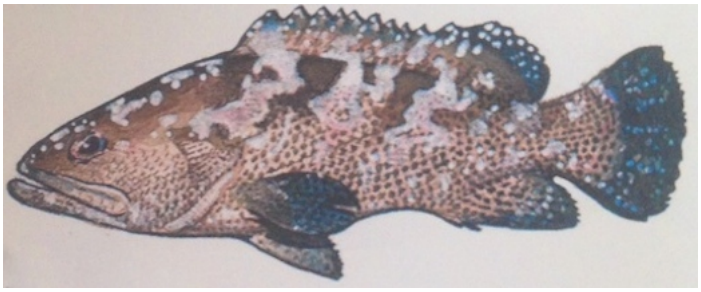


Figure n°12 : Loche crasseuse
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Figure n°13 : Loche rouge
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

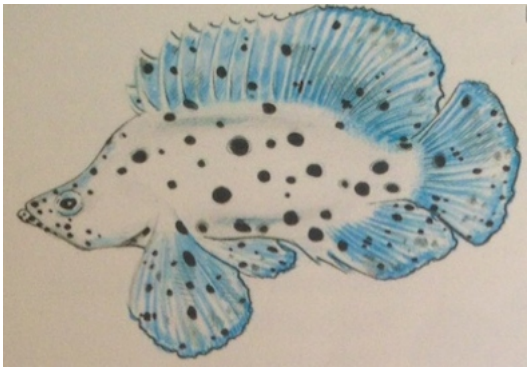


Figure n°14 : Loche truite
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romain

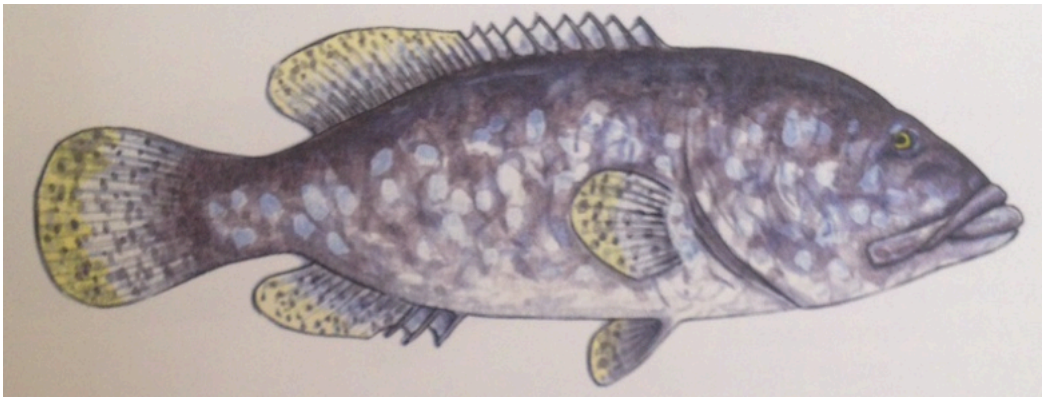


Figure n°15 :
Mère loche
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Figure n°16 : Vieille
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Tableau n°4 : Les *Scombridae*

Nom commun	Nom scientifique	Taille	Caractéristiques morphologiques
Tazar (**figure n°17**)	*Scomberomorus commerson*	200 cm	Robe argentée Zébrures foncées

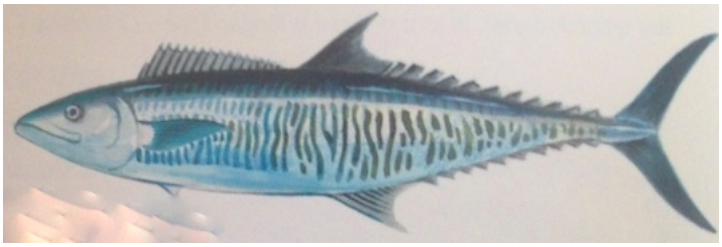


Figure n°17 : Tazar
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Tableau n°5 : Les *Carangidae*

Nom commun	Nom scientifique	Taille	Caractéristiques morphologiques
Carangue (**figure n°18**)	*Caranx ignobilis*	60-80 cm	Robe grise-argentée à noire, plus pâle sur la partie inférieure Nageoires uniformes grises-noires

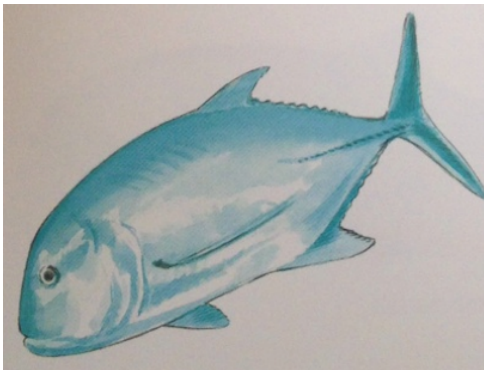


Figure n°18 : Carangue
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Tableau n°6 : Les *Lutjanidae*

Nom commun	Nom scientifique	Taille	Caractéristiques morphologiques
Rouget de nuit	*Lutjanus adetii*	40-50 cm	Robe rose irisée Bande jaune longitudinale

Tableau n° 7 : Les *Lethrinidae*

Nom commun	Nom scientifique	Taille	Caractéristiques morphologiques
Bossu	*Lethrinus atkinsoni*	30-35 cm	Robe bronze Bande jaune orangée longitudinale
Bec de cane (**figure n°19**)	*Lethrinus nebulosus*	50-80 cm	Robe claire Nombreuses écailles bleutées Liseré bleu sur le haut de la nageoire pectorale Corps élevé et comprimé Tête grande avec bandes obliques bleues

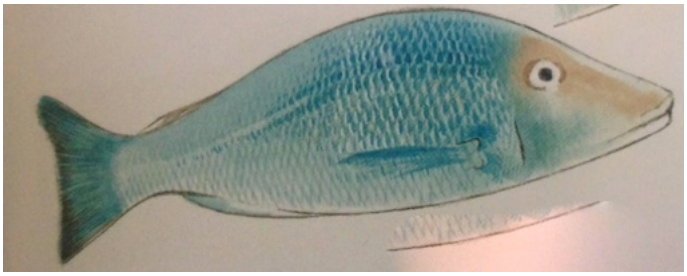


Figure n°19 : Bec de cane
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

Tableau n°8 : Les *Scaridae*

Nom commun	Nom scientifique	Taille	Caractéristiques morphologiques
Perroquet (**figure n°20**)	*Scarus sp.*	30-70 cm	Robe très colorée Dents en forme de bec Corps oblong

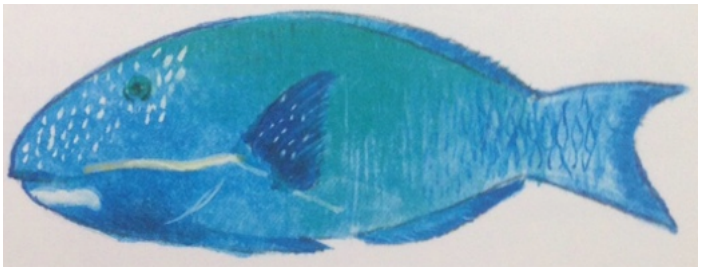


Figure n°20 : Perroquet
D'après P. Joannot, Ed. Solaris & Romarin

PARTIE II

TOXICITÉ DES TOXINES CIGUATÉRIQUES

I. GÉNÉRALITÉS SUR LES TOXINES CIGUATÉRIQUES

Gambierdiscus toxicus produit plusieurs toxines impliquées dans l'étiologie de la ciguatera. Les raisons physiologiques expliquant la production de ces toxines sont encore mal comprises mais quelques auteurs émettent l'hypothèse d'un système de défense chimique. Ces substances ont pour caractéristiques communes d'être toxiques dès la nanomole et le laps de temps entre l'exposition et l'apparition des symptômes est court allant de la minute à quelques heures.
Ces toxines sont malheureusement thermostables et ne seront pas détruites lors du processus de cuisson. De plus, elles sont peu détectables car ces toxines marines n'affectent ni l'odeur, ni le goût des poissons. (23) (24) (25) (26)

Diverses toxines ont été isolées, purifiées et caractérisées. L'isolement s'effectue en de multiples étapes par solubilisation sélective dans plusieurs solvants organiques (acétone, éther, alcools divers), par purification chromatographique en couche mince (CCM) et en phase liquide sous haute pression (HPLC).

Le complexe toxinique mis en jeu dans la ciguatera se compose alors de toxines hydrosolubles ou liposolubles, selon leur solubilité préférentielle dans l'eau ou les solvants organiques.
Deux toxines majeures hydrosolubles ont été mises en évidence : la ciguatérine et la maïtotoxine. Leur pathogénie reste cependant limitée du fait de leur absence dans les tissus musculaires, parties essentiellement consommées par l'homme.
Deux toxines liposolubles majeures de structures voisines ont été isolées : ce sont la ciguatoxine et la scaritoxine. Par contre, ces toxines sont localisées essentiellement au niveau musculaire expliquant leur implication dans la toxicité.

De plus, seules les toxines liposolubles sont véhiculées au sein de la chaîne alimentaire marine, alors que les toxines hydrosolubles demeurent généralement au niveau du premier maillon, c'est à dire les herbivores. (3)

I.1. Toxines hydrosolubles

I.1.1. La ciguatérine

En 1969, Hashimoto *et al.* isolèrent la ciguatérine de muscles mais surtout de foies de plusieurs poissons, notamment de *Lutjanus bohar*. En 1973, Kamiya et Hashimoto ont pu affirmer par purification, qu'elle possède une structure peptidique de 14 acides aminés.

Administrée à des chats, sous forme orale et sous-cutanée, cette toxine s'avéra fortement émétique en quelques dizaines de minutes sans être létale. Cependant, elle ne provoqua pas d'autres signes typiques de la ciguatera et fut sans effet chez les autres animaux testés telles que la souris et la grenouille.

Bien que présente dans de nombreux foies de poissons ciguatoxiques, la ciguatérine n'est pas toxique pour l'homme et elle est rapidement détruite lors de la conservation du poisson, même congelé (Hashimoto 1979).

I.1.2. La maïtotoxine (MTX)

Il s'agit d'une toxine hydrosoluble qui tire son nom du poisson chirurgien *Ctenochaetus striatus* (de la famille des *Acanthuridae*) ou « maïto » en dialecte tahitien, dont elle est extraite (Yasumoto *et al.*, 1971). Elle est retrouvée dans ses viscères digestifs mais également dans les bols alimentaires d'autres poissons herbivores microphages comme les *Scaridae*. En effet, la maïtotoxine n'est pas retrouvée dans les autres tissus de ces poissons, ni dans les poissons carnivores (Bagnis, 1977). Elle s'avère être un produit de sécrétion endogène de *G. toxicus* acquis par voie alimentaire par les herbivores.

La MTX est soluble dans l'eau, l'éthanol, le méthanol et le butanol, et elle est précipitable par l'acétone. Elle a été purifiée selon les procédés classiques employés pour les lipides polaires (Yasumoto *et al.*, 1976). C'est un composé polyhydroxylé de grande taille moléculaire avoisinant les 3000 Daltons et constitué de 32 cycles fusionnés en forme d'échelle (**figure n°21**). Sa formule moléculaire est $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$. Près de trois fois plus grande que la ciguatoxine (CTX), elles n'ont aucun morceau en commun (Murata *et al.*, 1993). Il est alors impossible de convertir la MTX en CTX en faisant absorber de la MTX à des poissons ou à des bactéries, selon les hypothèses avancées auparavant. (27)

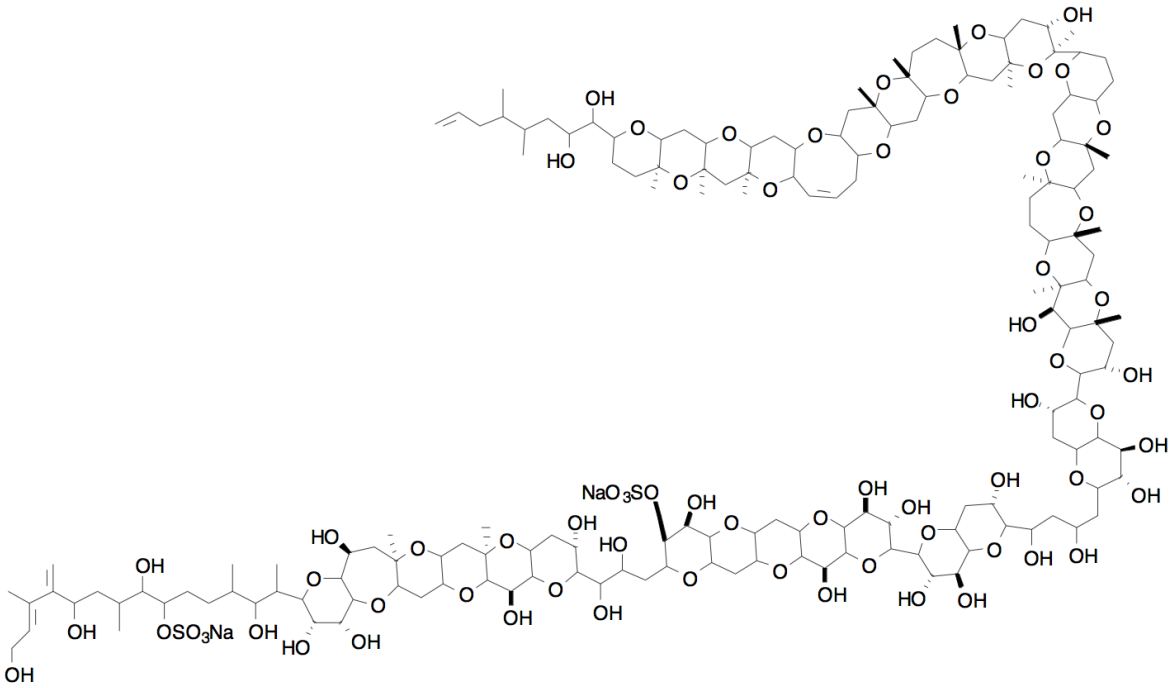


Figure n°21 : Structure de la maïtotoxine

La MTX est plus toxique que la ciguatoxine par voie intra-péritonéale (IP) chez la souris, avec une DL50 de 0,13 µg/kg. Elle est alors considérée comme la plus puissante toxine marine non protéique connue à ce jour. Cependant elle est 100 fois moins toxique par voie orale que par voie IP (Yokohama *et al*., 1988). (27)

Thermostable dans les solutions neutres ou dans l'ammoniaque, elle perd sa toxicité dans l'acide acétique (milieu acide) et dans la soude (milieu basique), ainsi qu'après acétylation et hydrogénation catalytique. En outre, son comportement électrophorétique révèle la présence d'une fonction acide dans la molécule (Yasumoto, Oshima, 1979).

Au plan physiologique, la MTX n'entraîne que de légers troubles digestifs chez le chat. Elle ne possède pas d'action hémolytique mais un faible pouvoir agglutinogène.
Son action sur oreillette isolée de cobaye ou de rat se traduit par une réponse biphasique : aux faibles doses la contractilité est augmentée, tandis qu'aux fortes doses

elle est abaissée (Miyahara *et al*., 1979 ; Legrand *et al*., 1979). De plus, la MTX déprime l'automatisme cardiaque et les contractions intestinales (Legrand *et al*., 1979).

Cependant, en raison de la faible accumulation de la maïtotoxine dans la chair des poissons et de sa faible puissance orale, son rôle pathogène chez l'homme apparaît comme mineur sauf chez les consommateurs de viscères.
Elle est donc dotée d'un léger pouvoir ichtyologique par rapport à la ciguatoxine. (12) (28)

I.2. Toxines liposolubles

I.2.1. La scaritoxine (17).

La scaritoxine (STX) a été isolée à Tahiti (Chungue *et al*., 1976) dans les muscles d'un perroquet bossu *Scarus gibbus*. Elle est propre à la famille des *Scaridae* et sa présence n'est pas décelée dans les viscères mais localisée essentiellement au niveau musculaire.

La STX est un polyéther de nature lipidique comme la ciguatoxine. Elle s'en distingue par une polarité plus faible révélée par chromatographie sur colonne et en couche mince, mais également par sa labilité en milieu fortement alcalin.
Elle est fréquemment associée à la ciguatoxine mais peut aussi exister seule. Des propriétés d'interconvertibilité entre ces deux toxines ont été mises en évidence, laissant penser que la STX est une forme de transformation de la ciguatoxine, sous l'influence de phénomènes métaboliques peu déterminés mais spécifiques aux poissons perroquets (Chungue, 1977).

Au plan toxicologique, son pouvoir létal sur souris est en tous points comparable à celui de la ciguatoxine. Leurs propriétés physiologiques ainsi que leurs pouvoirs anti-cholinestérasique, ichtyologique et hémolytique sont pratiquement identiques tant sur animal entier que sur organes isolés.
En revanche, sur le plan pharmacologique la STX se différencie de la CTX par l'absence de sensibilité élective à la tétrodotoxine et aux fortes concentrations de calcium (Rayner, 1977).

Par la suite, le tableau clinique évoque une atteinte ciguatérique typique auquel se succèdent des troubles importants de l'équilibre statique et dynamique (Bagnis *et al*., 1974). Ceux-ci disparaissent au bout de quelques semaines sans laisser de séquelles.

I.2.2. Les ciguatoxines

Les ciguatoxines (CTX) sont les principales toxines présentes dans les poissons ciguatériques et sont la principale cause de la ciguatera.

En 1967, la CTX a été initialement isolée à Hawaï par Scheuer *et al*., à partir des muscles de murène *Gymnothorax javanicus*. Cette toxine a également été trouvée dans divers tissus de poissons et une vingtaine de ciguatoxines ont alors été extraites. (14)

La CTX est retrouvée dans la chair de différents poissons où elle peut s'accumuler et être transportée le long de la chaîne alimentaire. Néanmoins, elle y est présente à de très faibles concentrations, ce qui a rendu son obtention difficile pour les chercheurs. En effet, la détermination de sa structure chimique a nécessité la capture de 5 tonnes de murènes *Gymnothorax javanicus* pour l'obtention de 0,3 mg de CTX pure.
Elle subsiste aussi dans les viscères tels que le foie, les intestins et les gonades à une concentration estimée 10 fois plus forte que la chair correspondante. Malgré cela, la ciguatoxine reste la cause la plus commune de la ciguatera de par la consommation de sa chair plus fréquente et en plus grande quantité que les autres tissus. (27) (3) (12)

Les ciguatoxines sont des composés non protéiques, polyéthérés inodores, incolores et liposolubles (solubles dans les solvants organiques tels que l'acétone, l'éther, le chloroforme et le méthanol) sous forme d'huile jaunâtre, visqueuse et non cristallisable.
Thermostables, elles ne sont ni détruites à la cuisson, ni dénaturées par six mois de congélation. Elles sont également stables en milieu alcalin mais fragile en milieu acide et au contact de l'air.
Il est à noter que si ces propriétés chimiques sont valables pour les CTX extraites de poissons originaires de l'océan Pacifique, Vernoux *et al.* (1986) ont mis en évidence une hétérogénéité des CTX extraites des poissons pêchés dans les Caraïbes, instables en milieu basique, contrairement aux poissons du Pacifique. (14) (27) (3) (25) (29)

Il existe trois grandes familles de ciguatoxines réparties dans les trois grandes zones d'endémie de la maladie ; les noms donnés pour l'abréviation dépendent de leur localisation. On distingue les ciguatoxines du Pacifique ou P-CTX, celles des Caraïbes ou C-CTX et celles de l'océan Indien ou I-CTX.
En 2002, toutes origines confondues, 39 ciguatoxines avaient été isolées : 23 P-CTX, 12 C-CTX et 4 I-CTX. Elles présentent entre elles de discrètes différences structurelles qui expliquent possiblement les différences de toxicité mesurées (par exemple, les P-CTX sont dix fois plus toxiques que les C-CTX) ou encore les divers tableaux cliniques de l'intoxication. (27) (30) (31) (32) (33)

Les ciguatoxines font partie des plus puissantes toxines marines connues. Il est généralement admis qu'elles seules sont responsables de l'intoxication de type ciguatera.
Lors de leur transmission le long de la chaîne alimentaire, les ciguatoxines sont biotransformées (notamment par oxydations progressives) et acquièrent une polarité de plus en plus élevée qui s'accompagne parallèlement d'une augmentation de toxicité. Le phénomène de biotransformation est à l'origine de la grande variabilité du profil toxinique observée selon les poissons et l'étage trophique considérés. Cela illustre en partie la complexité des flambées de ciguatera.

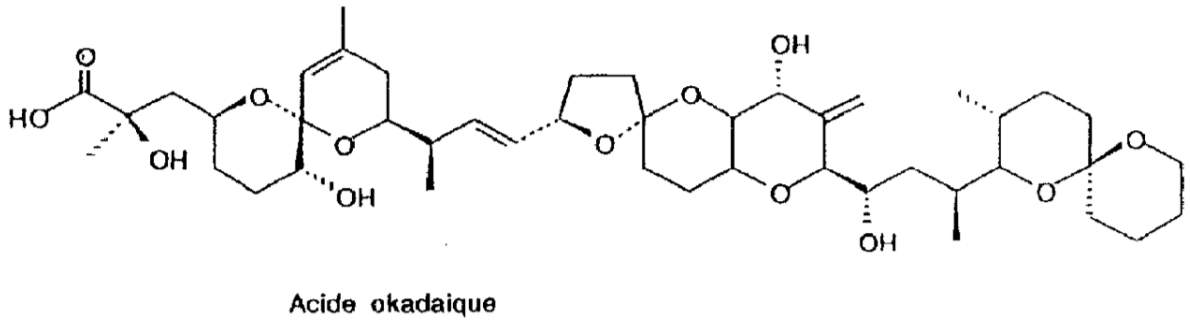
Les toxines majeures isolées de cultures de *Gambierdiscus toxicus* sont moins polaires que celles isolées de poissons herbivores, elles-mêmes moins polaires que celles des carnivores (Legrand *et al*., 1992).
Dans la région du Pacifique, la toxine la plus polaire et donc la plus toxique est la P-CTX-1, isolée de poissons carnivores (Lewis, 2001). En effet, elle est trente fois plus toxique que la gambiertoxine GTX présente chez *Gambierdiscus*. (34)
La DL50 est de 0,45 μg/kg en injection IP chez la souris. (Tachibana *et al.*, 1980)
Chez l'homme, l'absorption de 0,1 μg/kg de toxines suffit pour entraîner des troubles. La dose moyenne par voie orale pour avoir 50% des consommateurs malades est estimée à 2 μg/kg de poids corporel (soit 1 millième de milligramme pour une personne de 50 kg) et la dose létale à 20 μg/kg de poids corporel.
Cette estimation peu largement varier du fait de la sensibilité des individus et de leur propre accumulation de toxine. (27) (3) (25) (12)

La détection des ciguatoxines constitue encore aujourd'hui, un véritable défi technique en raison de la multiplicité des congénères à déceler et de leur présence parfois à l'état de traces dans les matrices contaminées (de l'ordre du nanogramme) (12) (30). Cependant, même si plusieurs tests de détection sont aujourd'hui disponibles, il n'existe à l'heure actuelle aucun test de référence dûment validé par la communauté scientifique, sur lequel pourraient s'appuyer les pouvoirs publics pour la mise en place d'une réglementation visant à une sécurisation alimentaire des produits marins à l'échelle européenne ou internationale. Actuellement, le seul moyen réellement fiable pour dépister un poisson contaminé par des CTX consiste à recourir à des tests de laboratoire basés soit sur le mode d'action de ces toxines (ou tests fonctionnels), soit sur les propriétés physico-chimiques des CTX. (25)

I.2.3. L'acide okadaïque

L'acide okadaïque (**figure n°22**) pourrait aussi jouer un rôle dans la ciguatera car sa présence a été détectée dans les poissons ciguatoxiques. Cette toxine polyéthérée qui a été préalablement isolée d'éponges *Halichondria okadaï* (Tachibana *et al.*, 1981), est biosynthétisée par un dinoflagellé *Prorocentrum lima*, que l'on trouve dans les mêmes biotopes coralliens que *Gambierdiscus toxicus*.

Elle fait partie d'une classe de toxines responsables du syndrome diarrhéique appelé « *Diarrheic Shellfish Poison* » (DSP) retrouvé chez des coquillages bivalves (Yasumoto *et al.,* 1978) causant des diarrhées sécrétoires chez l'homme. (27) (23) (35)



Acide okadaique

Figure n°22 : Structure de l'acide okadaïque

(Source image : D. Laurent)

II. STRUCTURE DES CIGUATOXINES

La détermination de la structure des ciguatoxines a été difficile au vu de leur concentration extrêmement basse dans le poisson.
En effet, l'obtention de 30 mg de toxine pure indispensable à une étude structurale valide, nécessite la capture d'au moins 5 tonnes de poissons d'une espèce donnée.
De même, la biosynthèse de toxine à partir de culture cellulaire de *Gambierdiscus toxicus* présente un rendement de l'ordre de 1 mg pour 4 à 5000 litres de culture.
À cette difficulté, s'ajoute la complexité moléculaire des ciguatoxines.

Les structures des ciguatoxines ont été déterminées grâce aux analyses de spectromètre de masse (SM) et de résonance magnétique nucléaire (RMN) (Murata *et al.,* 1990).
La première structure de toxine élucidée de *Gambierdiscus toxicus* a été nommée gambiertoxine ou GTX. Ainsi, deux GTX ont été isolées : GTX-4A et GTX-4B. Elles possèdent 13 cycles éther et sont épimères en C52. La conformation la plus stable thermodynamiquement correspond au squelette de type B.
Leur ressemblance avec la structure moléculaire des ciguatoxines piscivores indique que les GTX sont les précurseurs des CTX (**figure n°23**). Ces deux dénominations permettent alors de distinguer l'origine des toxines (dinoflagellés ou poissons).

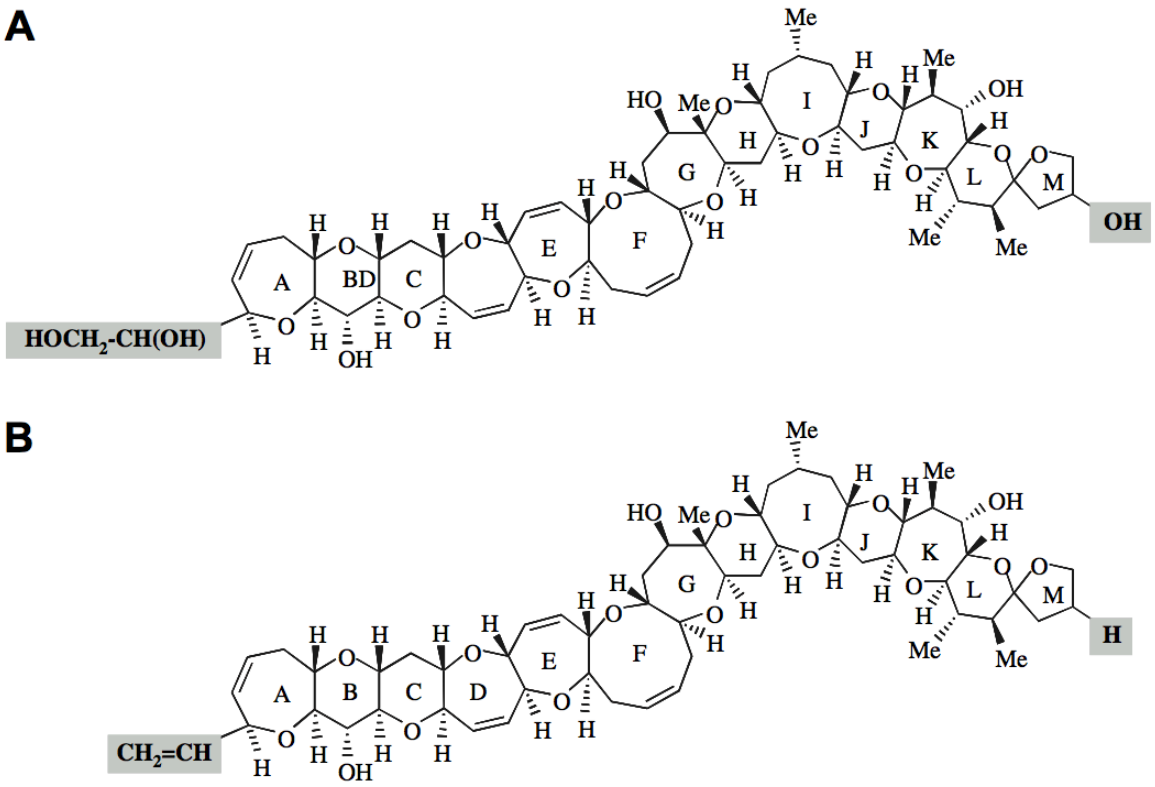


Figure n°23 : Comparaison des structures de la P-CTX-1 (produit oxydé A) et de la GTX-4B (précurseur B)

Les CTX sont composées de polyéthers liposolubles avec une structure rigide de type échelle, constituée de 13 à 14 cycles constitués chacun de 5 à 9 atomes de carbone, condensés par des liaisons éthers et dépourvus d'hétéroatomes autre que l'oxygène. Leurs poids moléculaires varient entre 1023 et 1159 daltons. (30)

Il est important de constater que leur cadre structurel rappelle les brévétoxines ou PbTX, toxines produites par le dinoflagellé *Karenia brevis* (**figure n°24**).

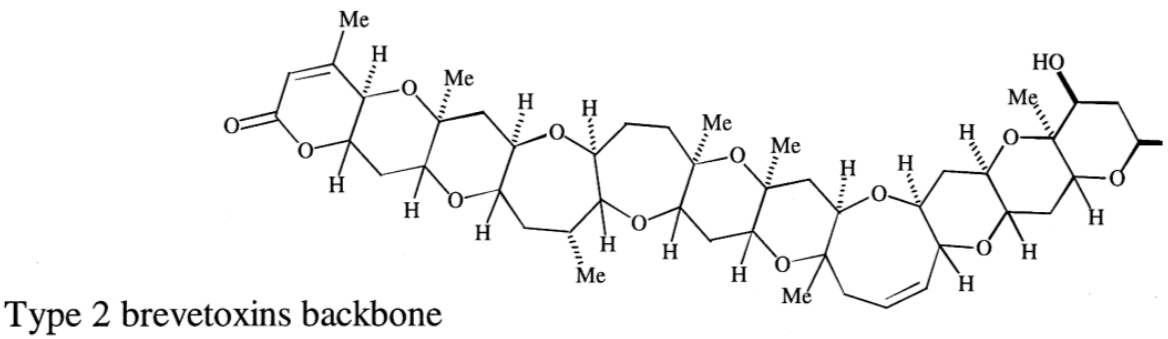


Figure n°24 : Structure de la brévétoxine PbTX

On rappelle qu'un système d'annotation des CTX a été proposé par Vernoux et Lewis (1997) pour distinguer la source de CTX et ses variantes structurelles dans laquelle le sigle CTX est utilisé avec un préfixe de lettre pour indiquer la région d'origine (P pour Pacifique, C pour les Caraïbes et I pour Indien) et un suffixe de numérotation pour indiquer l'ordre chronologique de leur découverte. (14) (12) (36).

Les P-CTX sont composées de 13 cycles éthers. Lewis *et al.* (1991) ont isolé et caractérisé, selon leur épimérisation à la P-CTX-1, trois types de CTX des viscères de murènes par HPLC (**figure n°25**) et proposé les noms P-CTX-1, -2, -3 et -4. (12)

Type	Ciguatoxines	Epimères en
I	**P-CTX-1** (ou CTX ou CTX-1 ou CTX-1B) **P-CTX-2** et **P-CTX-3** **P-CTX4A** (ou CTX4A) et **P-CTX4B** (CTX4B ou GTX4B)	 C52 C52
II	**P-CTX3C** (ou CTX3C) et P-CTX3B (CTX3B) **P-CTX2A1** (ou 2,3-dihydroxy-CTX3C) **51-hydroxy-CTX3C**	C49
III	**C-CTX1** et **C-CTX2**	C56

Figure n°25 : Classement des trois types de ciguatoxines
(Source image : Amzil *et al.*, 2001)

La P-CTX-1 s'avère être aujourd'hui la principale toxine présente dans la majorité des poissons carnivores ciguatoxiques mais également la plus toxique avec une activité vingt fois plus importante que les GTX. Elle a un poids moléculaire de 1111,6 Daltons et une formule moléculaire $C_{60}H_{86}O_{19}$ (Yasumoto et Murata, 1990) (**figure n°26**).(12)

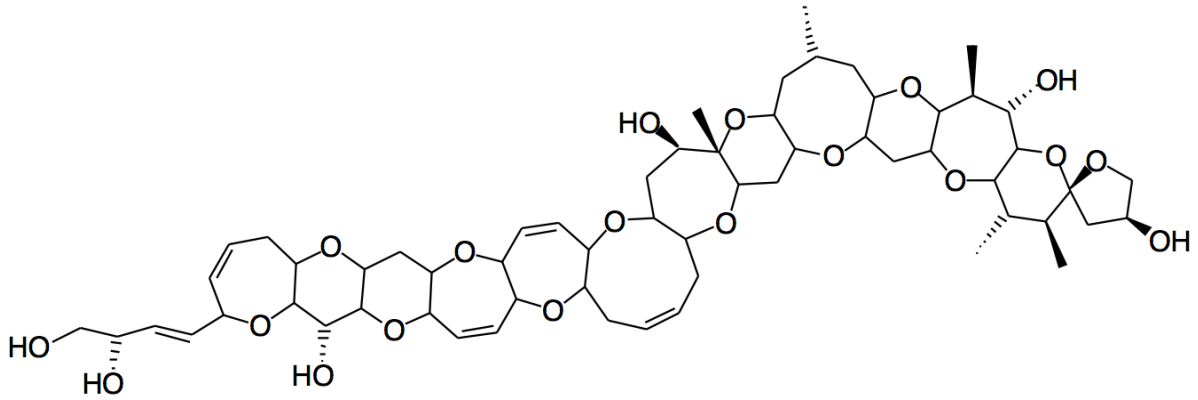


Figure n°26 : Structure de la P-CTX-1

Les C-CTX possèdent 14 cycles éthers (**figure n°27**). La C-CTX-1 isolée de *Sphyranea barracuda* et de *Caranx latus*, a un poids moléculaire de 1140,6 Daltons pour une formule moléculaire $C_{62}H_{92}O_{19}$ (Lewis *et al.*, 1998). (14)

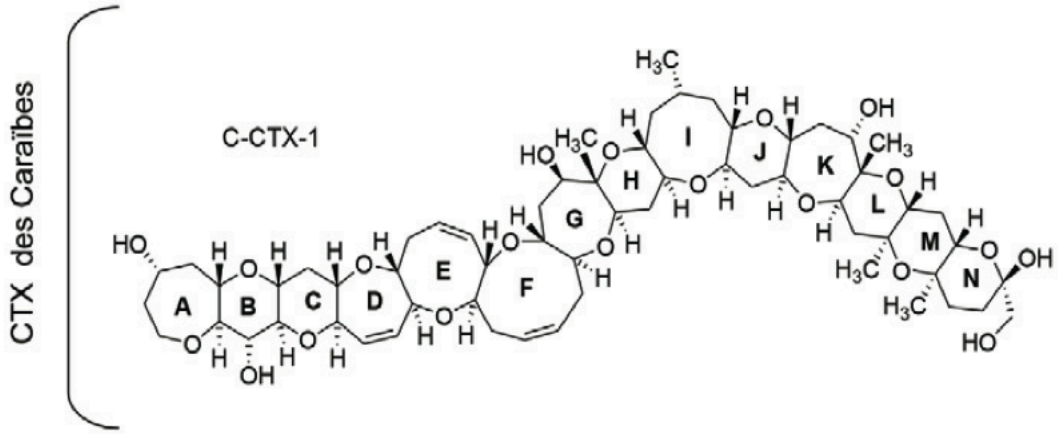


Figure n°27 : Structure de la C-CTX-1

À ce jour, la structure des I-CTX n'a toujours pas été élucidée. (25)

Nous allons nous intéresser plus particulièrement aux ciguatoxines du Pacifique ou P-CTX car ce sont évidemment celles qui concernent l'intoxication ciguatérique en Nouvelle-Calédonie.

Comme évoquées précédemment (lors de la présentation des ciguatoxines, chapitre I.2.2), les modifications des toxines lors de leur transmission le long de la chaîne alimentaire marine sont des oxydations qui augmentent leur polarité et leur toxicité (60). Ces processus d'oxydation ont lieu dans le foie des poissons, par le biais des cytochromes P450 : on obtient des composés polaires qui pourront ensuite donner des métabolites hydrophiles éliminables dans les urines. On peut alors considérer ce phénomène comme une sorte de détoxification du fait de la formation de composés éliminables.
Les ciguatoxines (produits oxydés) sont donc plus facilement éliminées que les gambiertoxines (précurseurs) mais parallèlement plus toxiques du fait de la formation de composés oxydés (P-CTX-1 est vingt fois plus toxique que la GTX-4B).

En comparant les différentes structures des toxines obtenues par RMN et HPLC, les chercheurs ont pu expliquer l'éventuel métabolisme des toxines dans le foie des poissons qui est le suivant (**figure n°28**) (12):

- le précurseur GTX-4A donne lieu à P-CTX-2 et P-CTX-4. De plus, les comparaisons chromatographiques et spectrales de P-CTX-4 ont montré qu'elle était identique à la scaritoxine STX identifiée dans la chair de *Scarus gibbus* (poissons perroquet)
- le précurseur GTX-4B donne lieu à P-CTX-1 et P-CTX-3
- P-CTX-3 est un intermédiaire dans le métabolisme de GTX-4B en P-CTX-1
- rappelons que P-CTX-4 (=STX) et P-CTX-1 possèdent des propriétés d'interconvertibilité (P-CTX-4 épimère en C52 de P-CTX-1)
- enfin, le passage du squelette A au squelette B des précurseurs GTX peut avoir lieu spontanément dans des conditions acides.

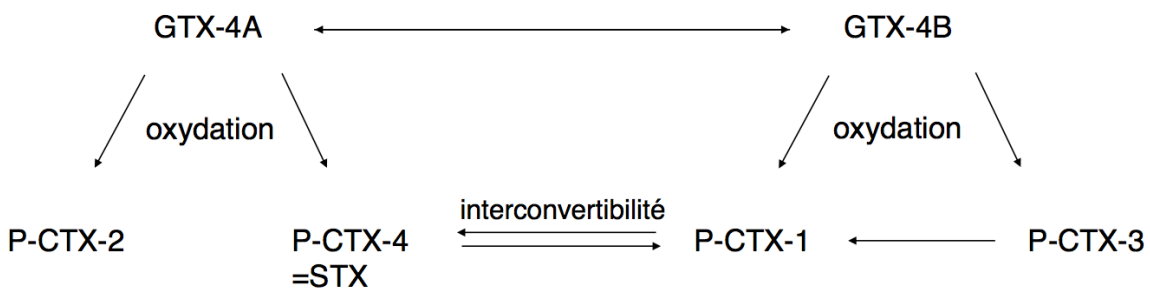


Figure n°28 : Schéma simplifié du métabolisme des ciguatoxines

III. MODE D'ACTION DES TOXINES CIGUATÉRIQUES

III.1. Action sur la membrane excitable

Au plan pharmacologique, la ciguatoxine agit sur l'excitabilité membranaire des cellules nerveuses et musculaires (Rayner 1970). Elle modifie l'équilibre ionique en augmentant la perméabilité aux ions sodium Na^+. En effet, la CTX est une toxine activatrice des canaux sodiques voltage-dépendants ou Nav.
Son mode d'action s'apparente à celui des brévétoxines qui est vingt fois plus puissant que celui des tétradotoxines. (27)

La cible privilégiée des CTX est le canal sodique voltage-dépendant. C'est une protéine transmembranaire présente en quantité importante au niveau des membranes des cellules excitables, qui est essentielle pour la fonction des nerfs et des muscles, principalement dans leur capacité à générer et à propager des potentiels d'action (PA) (**figure n°29**).

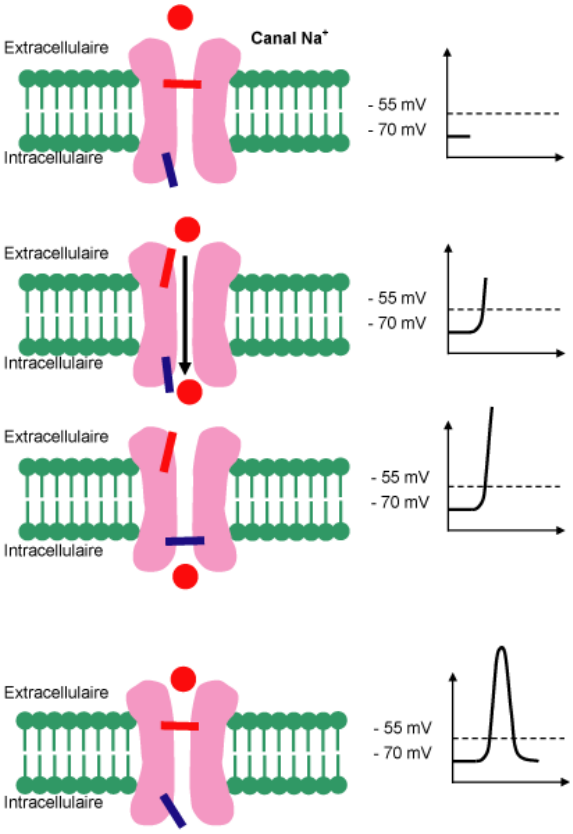


Figure n° 29 : Les différentes étapes de la genèse du PA au niveau du canal Na+.
En rouge : la porte d'activation. En bleu : la porte d'inactivation. À droite : le potentiel de membrane au cours de ces 4 étapes

La très large distribution des Nav dans les tissus nerveux et musculaires peut expliquer la variété des effets provoqués par les CTX chez l'homme (les fibres nerveuses myélinisées, les neurones du système parasympathique, les neurones ganglionnaires de la racine dorsale de la moelle épinière mais également dans les fibres musculaires et cardiaques). L'action des ciguatoxines s'apparente à celles des neurotoxines avec des sites de fixation différents : le site 5 pour les CTX contre le site 2 pour les neurotoxines.

Ces canaux sodiques sont des glycoprotéines qui forment des pores dans la membrane plasmique, ce qui permet des mouvements passifs mais sélectifs des ions sodium Na^+ selon le gradient électrochimique.
L'ouverture des Nav dépend à la fois de leurs phases activation/inactivation et du potentiel de membrane. Au potentiel de repos, les canaux sont normalement fermés.
Le canal sodique voltage-dépendant est constitué de 3 sous-unités : la sous-unité α (pour la conduction de PA) qui est associée à la sous-unité β1 par des liaisons non

covalentes et à la sous-unité β2 par des ponts disulfures (S-S) (pour la stabilisation du canal)(**figure n°30**).

Plusieurs études ont montré que les toxines lipophiles comme les tétrodotoxines, les brévétoxines et les ciguatoxines ciblaient les Nav sur lesquels il existe 6 sites de fixations de neurotoxines (toxines d'anémone de mer, de scorpion, aconitine, vératridine, …) (**figure n°31B**).(37)

Les travaux de Lombert *et al*. (1987) ont permis de mieux préciser le mode d'action des CTX. Ces toxines se lient préférentiellement et de manière quasi irréversible sur le site 5 au niveau de la boucle extracellulaire S5-S6 du domaine IV (segment « voltage sensor ») de la sous-unité alpha, c'est-à-dire entre la membrane lipidique et la partie protéique du canal sodique (**figure n°31**).

Elles partagent ce site d'action avec les brévétoxines mais présente une affinité deux fois plus grande que celles-ci. Elles inhibent alors de façon compétitive la liaison des brévétoxines aux canaux sodiques (**figures n°32 et 33**). (38) (39)

De plus, la présence de la tétrodotoxine qui se fixe sur le site 1 à proximité du site 5, ne déplace pas la CTX. Cette forte affinité des CTX pour les Nav est illustrée par l'absence d'efficacité d'un lavage de 30 minutes sur ces récepteurs, ce qui expliquerait la persistance des symptômes. (40)

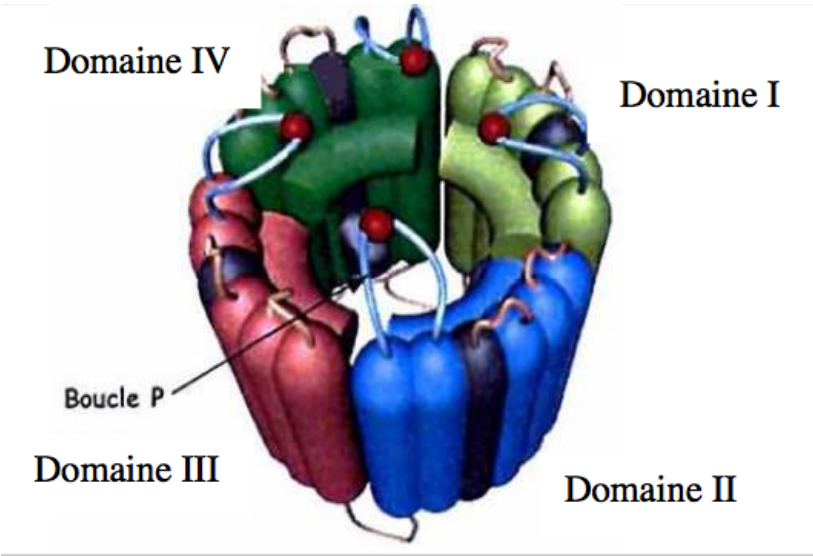


Figure n°30 : Structure en 3D de la sous-unité alpha du canal Nav

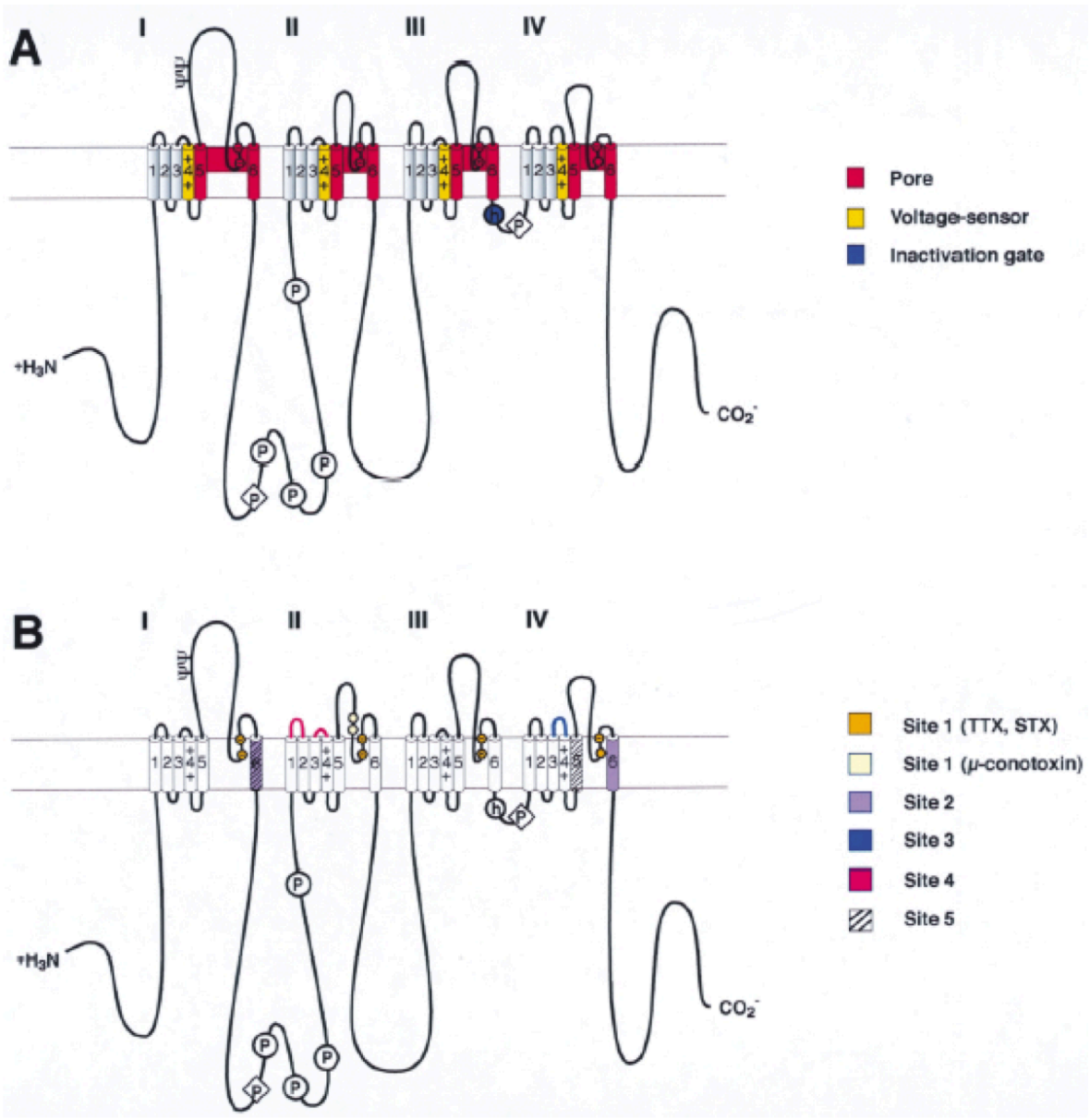


Figure n°31 : Représentation en 2D de l'arrangement transmembranaire de la sous-unité alpha des Nav. A : schématisation fonctionnelle ; B : localisation des sites récepteurs aux neurotoxines

(Source image : Cestèle & Catterall, 2000)

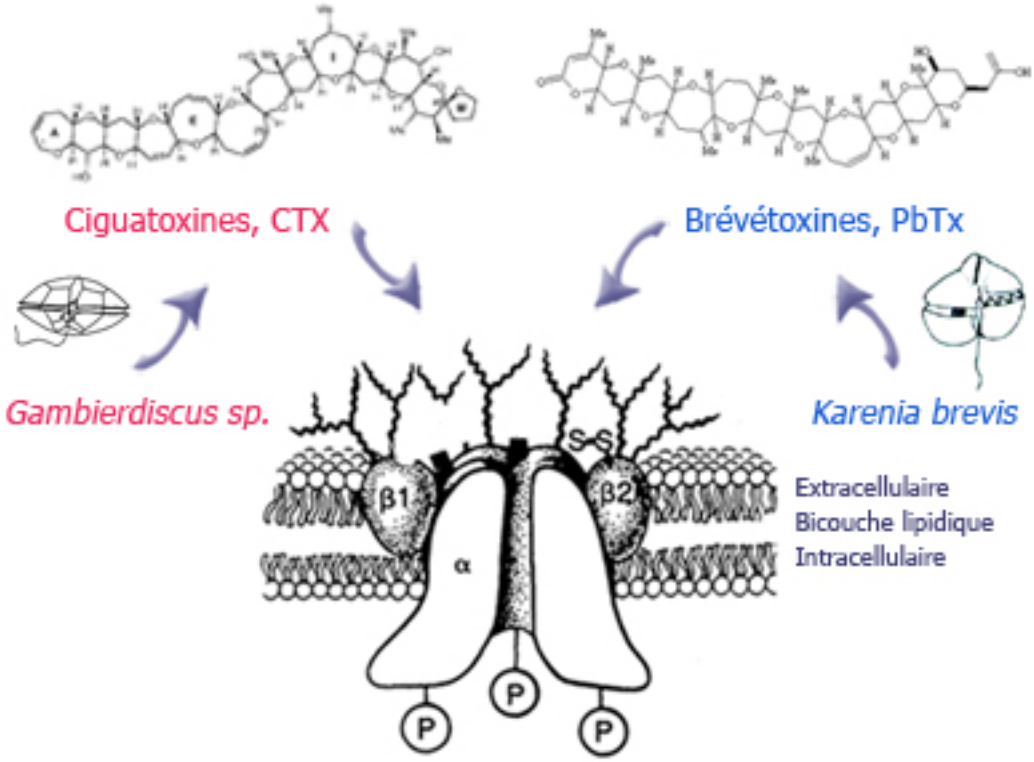


Figure n°32 : Structure du Nav et fixation spécifique des CTX et des PbTX sur le site 5 de sa sous-unité alpha

(Source image :(25))

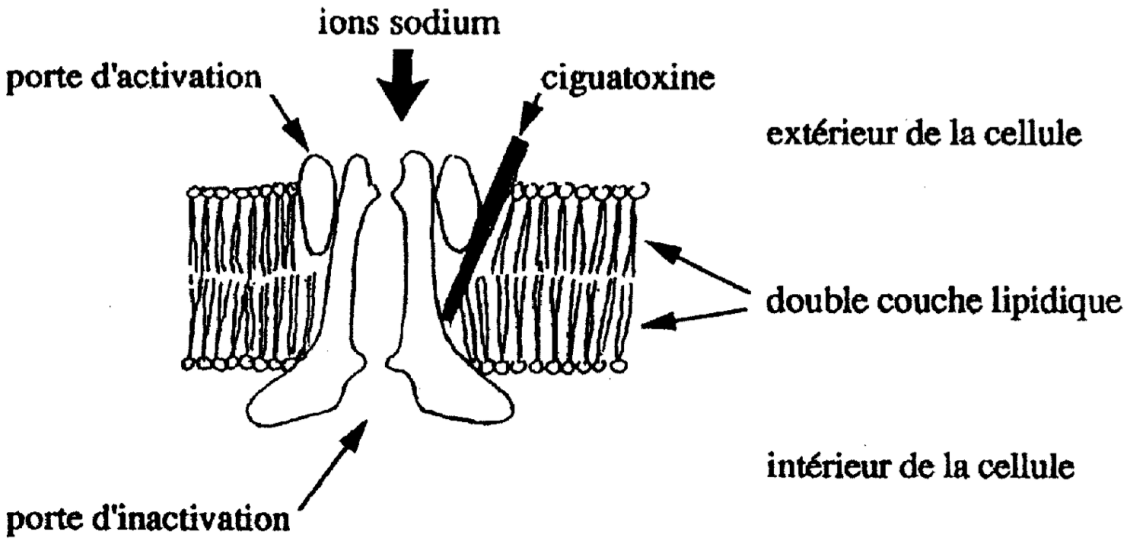


Figure n°33 : Position possible de la ciguatoxine sur le Nav

(Source image : Gillepsie *et al.*, 1986)

Une étude a été réalisée sur les membranes des cellules de cerveau de rat et sur les cellules de neuroblastes chez la souris, dans le but de comparer les effets des différentes CTX et de PbTX afin d'améliorer la compréhension de l'interaction ligand-récepteur sur le site 5 des Nav.

Les plus hautes affinités sont observées pour P-CTX-1 et P-CTX-2 tandis que P-CTX3 et GTX-4B montrent des affinités inférieures. Ces données suggèrent que les groupes hydroxyles sur le noyau A améliorent les interactions de liaison quel que soit le type de structure (**figure n°34**).

Les informations retenues sur les propriétés de liaison sont (34) :

- un grand squelette polyéthéré de type échelle est nécessaire pour induire une affinité spécifique élevée ;
- GTX-4B possède une affinité similaire à la brévétoxine ;
- les groupes hydroxyles sur le cycle A des CTX augmentent l'affinité.
- bien que PbTX ait une forte affinité avec les canaux sodiques donnant lieu à des effets cytotoxiques significatifs, il est connu pour être peu toxique par voie IP chez les souris.

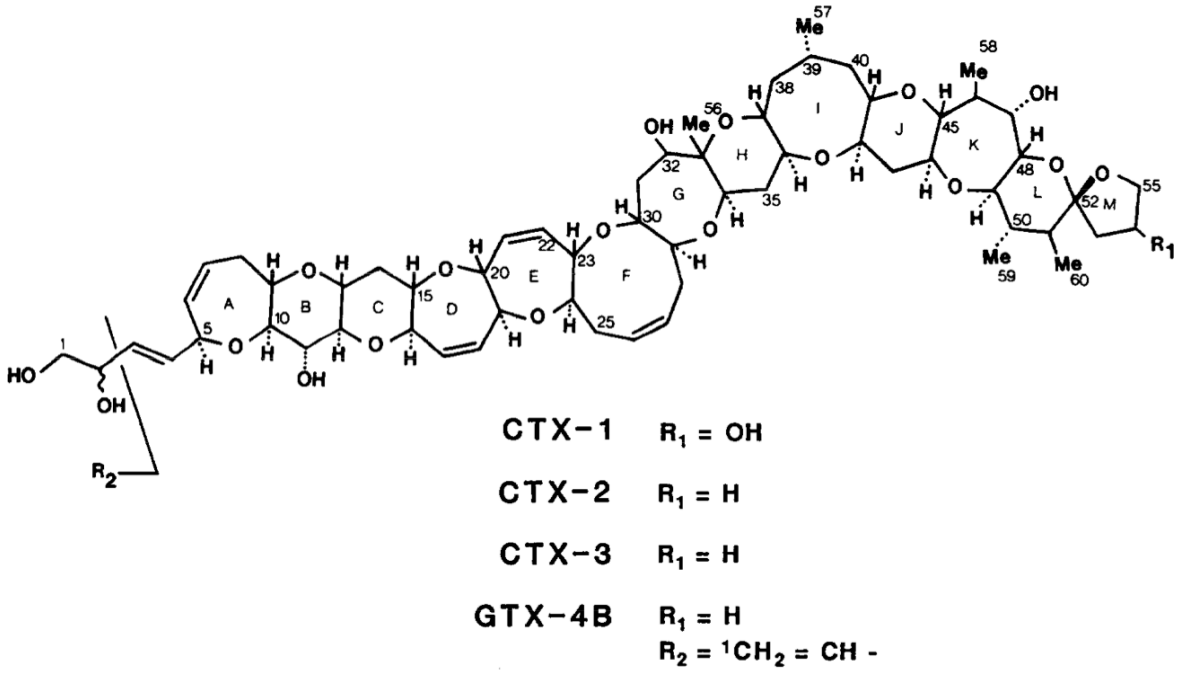


Figure n°34 : Différences structurales entre les ciguatoxines

Au niveau cellulaire, les CTX provoquent une hyperactivation des Nav en inhibant leur phase d'inactivation et en abaissant le seuil d'activation, ce qui entraîne leur ouverture permanente. Il en résulte un influx intracellulaire permanent d'ions Na^+ dans la plupart des cellules excitables au potentiel de membrane de repos. Cela provoque une dépolarisation membranaire et a pour conséquence une hyperexcitabilité de la membrane avec des décharges spontanées et /ou répétitives de potentiels d'action sans stimulation (rappelons qu'en l'absence de CTX, un bref stimulus électrique entraîne la formation d'un PA unique). D'après une étude, on peut observer sur la **figure n°35** la succession de PA provoquée par la CTX-1B sur les axones myélinisés de grenouille pendant 90 minutes. Ces décharges peuvent être entrecoupées parfois de « pauses ».

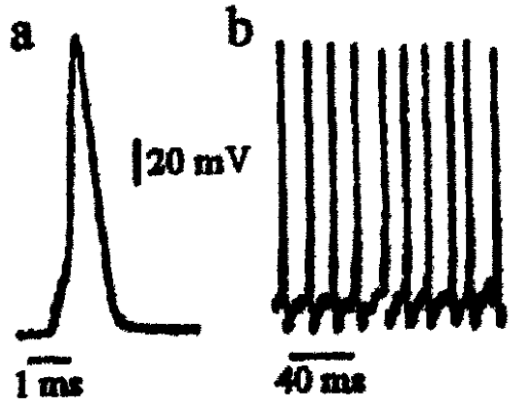


Figure n°35 : Action de la ciguatoxine sur l'excitabilité membranaire
a : PA de contrôle
b : PA spontanés et successifs entraînés par la présence de CTX-1B
(Source image : Benoît *et al.*, 2000)

La dépolarisation membranaire conduit à l'ouverture des canaux calciques et à l'influx de calcium Ca^{2+}. Des neuromédiateurs sympathiques (comme la noradrénaline) et parasympathiques sont libérés.

Les cellules y voient leurs propriétés électriques altérées, ce qui perturbe le fonctionnement de divers neurones et synapses sécrétrices. À faible dose, un effet cholinergique est observé suggérant une plus grande sensibilité du système parasympathique. Ces effets cholinergiques peuvent être à l'origine de troubles cardiaques (bradycardie, hypotension). À dose plus élevée, on a des effets adrénergiques de type tachycardie et hypertension. À plus forte dose, des fibrillations ventriculaires sont observées. (3) (12) (13) (41) (26) (42) (34) (37) (14)

Les conséquences sont un œdème intramyélinique et des cellules de Schwann entraînant une compression de l'axone. (37) (43) (44)

De plus, on observe l'apparition d'une boursouflure lente et durable des nœuds de Ranvier, éléments axonaux riches en canaux sodiques voltage-dépendants. En effet, la concentration importante de Na^+ intracellulaire entraîne un déséquilibre osmotique transmembranaire. Cet équilibre tentera d'être restauré par l'influx d'eau augmentant ainsi le volume des nœuds de Ranvier.

L'œdème périaxonale gênant ainsi la vascularisation nerveuse par réduction significative de l'amplitude et de la vitesse de conduction nerveuse ainsi que la prolongation des périodes réfractaires pourraient expliquer la symptomatologie observée (Cameron *et al*., 1991). (45)

En effet, les études neurophysiologiques des cas de polyneuropathies montrent à l'électromyogramme 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 oedémateuses des fibres (200, 201).

L'action des CTX s'étend également à d'autres canaux tels que les canaux potassiques voltage-dépendants Kv.

Elles induisent leur blocage, ce qui empêche l'hyperpolarisation (nécessaire pour contrer la dépolarisation) et prolonge la durée du potentiel d'action. L'excitabilité neuronale est maintenue. (14)

GTX-4B apparaît environ 4 fois plus efficace que P-CTX-1 pour affecter les Kv, alors qu'elle est d'environ 50 fois moins efficace pour affecter les canaux Na+ des membranes axonales. Donc GTX-4B bloque préférentiellement et directement les canaux potassium. Ces actions sont sans doute liées à des différences subtiles entre les deux structures chimiques de molécules comme nous l'avons mentionné précédemment (**figure n°23**).(46)

Il a également été mis en évidence une action des CTX sur les fibres nerveuses périphériques et la thermorégulation. En effet, elles provoquent une sensation de froid car la dépolarisation exagérée et intense agit sur les neurones nocicepteurs.
Les stimuli électriques sur les fibres Aδ faiblement myélinisées provoquent des sensations de picotements et l'activation des neurones nocicepteurs polymodaux des fibres C amyéliniques décrit une sensation de brûlure et de démangeaison. Des signaux douloureux sont alors transmis aux centres supérieurs par les voies ascendantes médullaires qui traduisent ces messages comme des sensations désagréables et d'inconfort. À partir de là, les centres supérieurs du système nerveux central modulent l'aspect désagréable de la douleur dont une réponse thermorégulatrice, ce qui explique la baisse de la température corporelle. (44)

La grande liposolubilité de la toxine et sa longue persistance dans les membranes neuronales peut expliquer en partie la chronicité des symptômes neurologiques. (40)

Il peut être intéressant de souligner que chez les poissons, des études neurophysiologiques et d'afflux de Na^+ indiquent que les canaux sodiques des poissons marins sont aussi sensibles à la CTX et qu'elle exerce des effets similaires à ceux des mammifères. (12)

III.2. Action anticholinestérasique

L'acétylcholinestérase est l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine (Ach), molécule du système nerveux central et autonome (sympathique et parasympathique), qui permet de transmettre un signal nerveux d'un neurone à un autre par dépolarisation de la membrane cellulaire. L'acétylcholinestérase intervient après que ce signal soit transmis, pour dégrader l'Ach et permettre la repolarisation, sans quoi il y aurait un blocage de l'influx nerveux provoquant des modifications dans l'organisme.

La CTX est dotée de propriétés anti-cholinestérasiques : chez la souris intoxiquée, la diarrhée est empêchée par traitement atropinique, ce qui suggère une action directe de la toxine sur les nerfs autonomes cholinergiques (Terao *et al*., 1991), comme observé dans des études *in vitro*. (12)

III.3. Libération de neurotransmetteurs endogènes

La dépolarisation causée par l'activation des canaux sodiques voltage-dépendants entraîne une stimulation de la libération spontanée des neurotransmetteurs à partir de synaptosomes. (34) (14)

Lors d'expériences réalisées sur des fibres myélinisées de nerfs sciatiques de grenouille, on a observé que les effets des P-CTX ont été supprimés par une augmentation de la concentration en calcium extracellulaire. De manière identique, l'ajout de lidocaïne, qui induit à la fois un blocage des Nav et une réduction de la libération du calcium des réservoirs intracellulaires par inhibition de la phospholipase C dans la cellule, a supprimé les effets des toxines.
Ceci laisse alors penser que les canaux calciques sont également impliqués dans le mode d'action des ciguatoxines. (12)
De plus, on sait que l'échangeur Na^+/Ca^{2+} de la membrane plasmique assure un échange bidirectionnel d'ions Na^+ et Ca^{2+}.
Dans le mode habituel, il assure la sortie d'un ion Ca^{2+} contre l'entrée de trois ions Na^+. Or les CTX augmentent la concentration intracellulaire en Na^+ donc le mode de l'échangeur s'inverse et assure le transfert dans le sens opposé, c'est-à-dire la sortie des ions Na^+ et l'entrée des ions Ca^{2+}. Ceci a pour conséquence une augmentation intracellulaire d'ions calcium (**figure n°36**).

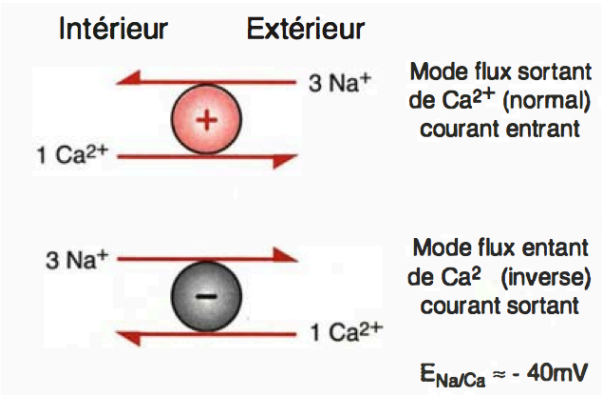


Figure n°36 : Courants engendrés par l'échange Na^+/Ca^{2+}

L'augmentation du calcium intracellulaire induit indirectement via les calciprotéines (canaux calciques), une libération de neuromédiateurs endogènes dont les catécholamines et le monoxyde d'azote (NO).

I.3.1. Les catécholamines

L'adrénaline (Ad) et la noradrénaline (NAd) appartiennent à la famille des catécholamines (ou monoamines ou amines biogènes) en raison de leurs structures chimiques proches : elles possèdent un noyau catéchol et une fonction amine. La seule différence entre ces deux neuromédiateurs et que l'adrénaline possède une fonction méthyle supplémentaire sur la fonction amine (**figure n°37**).

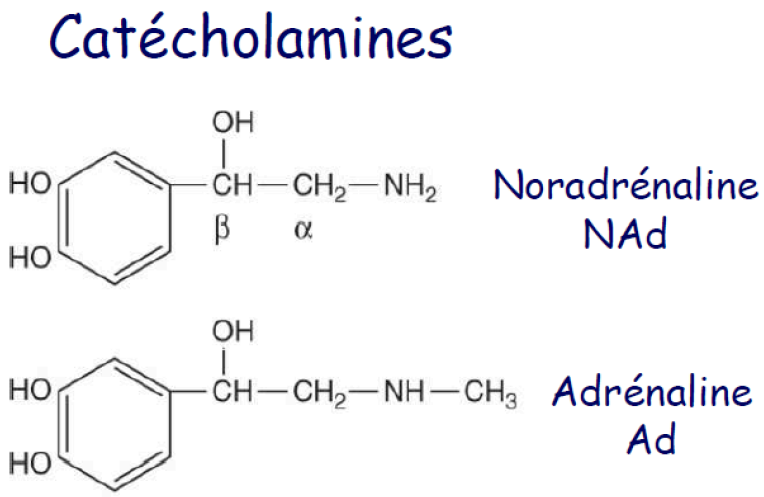


Figure n°37 : Structure chimiques de l'adrénaline et de la noradrénaline
(Source image : B. Muller)

Ces deux molécules se localisent dans les terminaisons nerveuses centrales et sont libérées dans la fente synaptique par l'augmentation de calcium intracellulaire qui provoque leur exocytose.

Une fois libérées, l'adrénaline et la noradrénaline vont pouvoir se lier à différents récepteurs et exercer des effets adrénergiques.

Beaucoup de ces récepteurs sont localisés au niveau cardiovasculaire et stimulés par les catécholamines, il en résulte :

- une vasoconstriction des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins donc une hypertension artérielle (**figure n°38**)
- un effet inotrope positif des cellules musculaires cardiaques donc une augmentation de la force de contraction (**figure n°39**)
- un effet chronotrope positif des cellules sinusales cardiaques donc une accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie) (**figure n°40**)

(Legrand *et al*. et Miyahara *et al*., 1979).

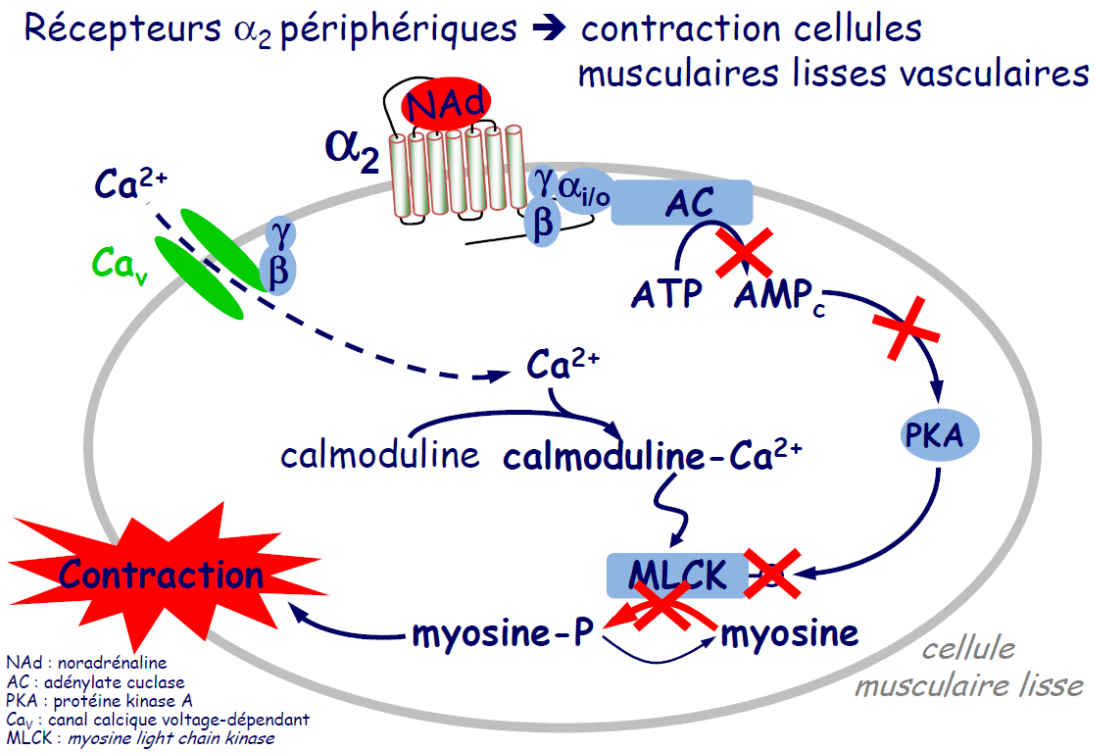


Figure n°38 : Effet adrénergique sur la cellule musculaire lisse vasculaire

(Source image : B. Muller)

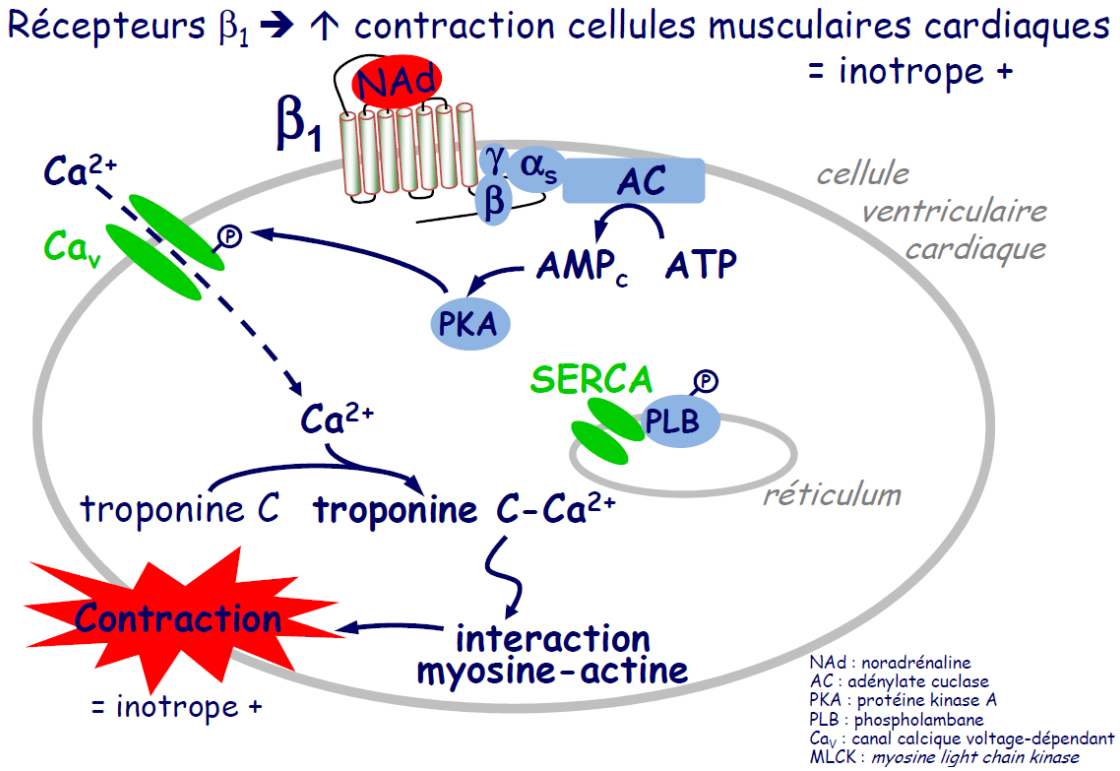


Figure n°39 : Effet inotrope positif sur la cellule musculaire cardiaque

(Source image : B. Muller)

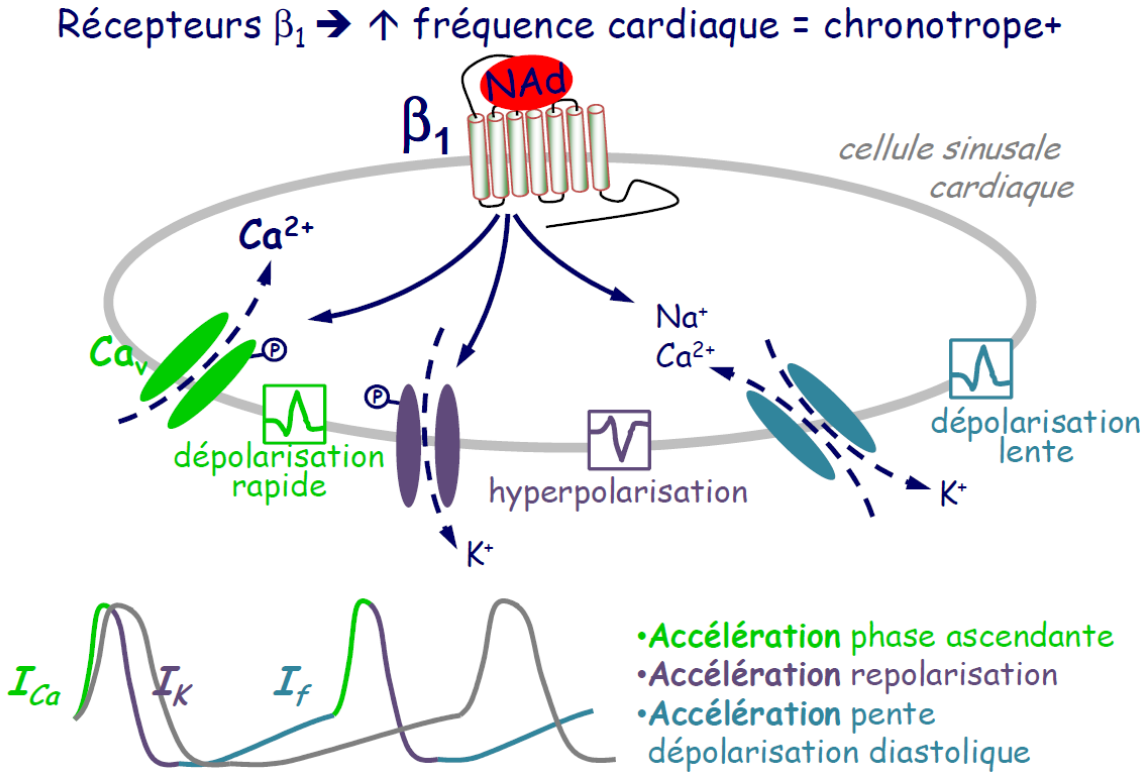


Figure n°40 : Effet chronotrope positif sur la cellule sinusale cardiaque

(Source image : B. Muller)

Il existe alors également des effets cellulaires des CTX via une élévation du taux de calcium cytosolique. (14)

I.3.2. Le monoxyde d'azote NO

Le NO est un radical libre de nature gazeuse qui constitue une importante molécule de signalisation chez les mammifères et intervient dans différents mécanismes essentiels aux fonctions physiologiques.

C'est métabolite secondaire qui est synthétisé à partir d'un acide aminé, la L-arginine, d'abord hydroxylée en N-hydroxy-L-Arginine puis oxydée en L-citrulline conduisant à la libération du NO (**figure n°41**). Cette biosynthèse est catalysée par des enzymes appelées NO synthases (NOS).

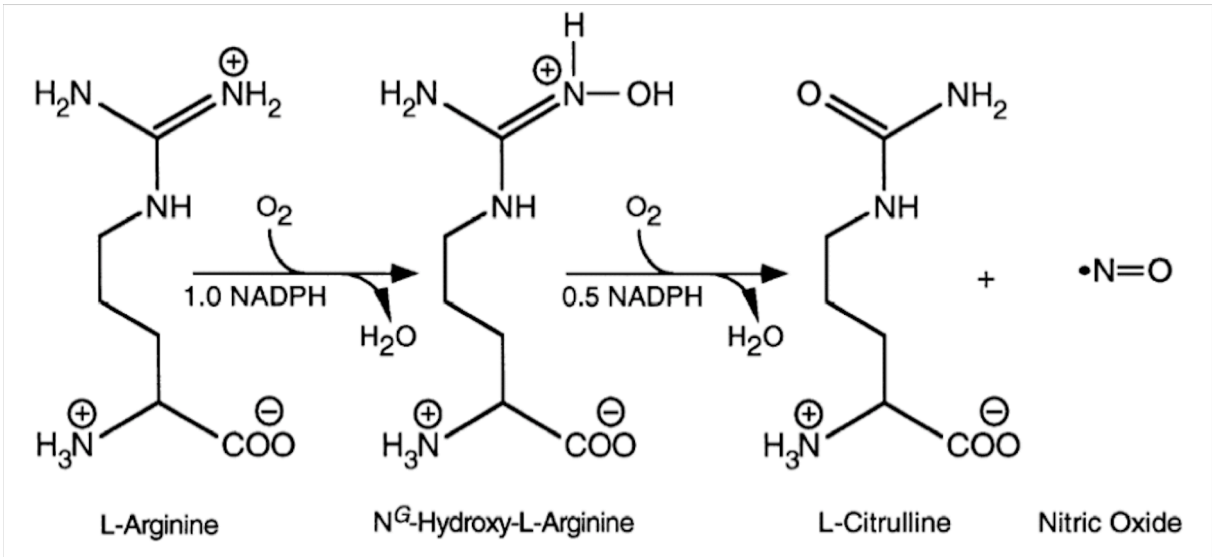


Figure n°41 : Biosynthèse de NO par les NO-synthases
(Source image : B. Muller)

Il existe trois types d'isoformes de NOS :

- les deux premières étant des enzymes constitutives (cNOS) regroupant la forme neuronale (NOS1) et endothéliale (NOS3) : elles produisent une faible quantité de NO et sont activées par l'augmentation de Ca^{2+} intracellulaire qui va se lier de façon réversible à la calmoduline (protéine cytosolique)

- la troisième est une enzyme inductible (iNOS ou NOS2) par des cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-1β) ou par des composants bactériens (lipopolysaccharide LPS). Elle produit le NO en quantité importante et n'est pas dépendante du calcium.

Les NOS peuvent être inhibées par des analogues de la L-Arg tels que le NG-nitro-L-arginine methyl ester (L- NAME) ou le NG-methyl-L-arginine (L-NMA).

Le NO produit en grandes quantités est impliqué dans un large éventail de processus physiopathologiques y compris les phénomènes inflammatoires et immunitaires.
Prenant en compte les symptômes inflammatoires de la ciguatera, des chercheurs ont constaté in vitro, sur une lignée de macrophages murins RAW 264.7 exposés à la P-CTX-1, une augmentation de l'expression de l'ARN messager de iNOS et une surproduction de radicaux libres NO.
Cette surproduction de NO est inhibée par l'ajout de L- NAME dans le milieu de culture montrant la spécificité de l'action de la P- CTX-1 sur les enzymes NOS.
D'autres études ont fourni les premières preuves expérimentales que P-CTX-1 module également l'expression des cytokines, médiatrices de l'inflammation. (47) (48)

L'implication du NO dans la ciguatera ouvre de nouvelles perspectives quant à l'étude des traitements occidentaux et traditionnels.

PARTIE III

ASPECTS CLINIQUES DE LA CIGUATERA

Chez l'homme, l'ingestion de poisson ciguatoxique provoque un syndrome polymorphe dont l'origine des manifestations est associée aux perturbations neurologiques vues précédemment. Dans le cas de la ciguatera, il existe un seuil toxinique. En effet, les ciguatoxines sont difficilement éliminables et vont s'accumuler dans l'organisme. C'est seulement passé un certain seuil que les symptômes de l'intoxication apparaissent.

Le tableau clinique de la ciguatera se caractérise par une combinaison évocatrice de symptômes neurologiques, digestifs, cardiovasculaires et généraux.
Ces symptômes sont tous d'intensité et de durée variables et évoluent de manière isolée ou combinée. C'est pourquoi on peut observer un simple embarras digestif durant quelques heures jusqu'à des formes chroniques traînant sur plusieurs années.
Les formes sévères ou mortelles d'intoxication sont quant à elles essentiellement liées à la consommation des viscères et de la tête du poisson, organes concentrant préférentiellement les ciguatoxines. Les décès sont cependant rares. (49) (12)

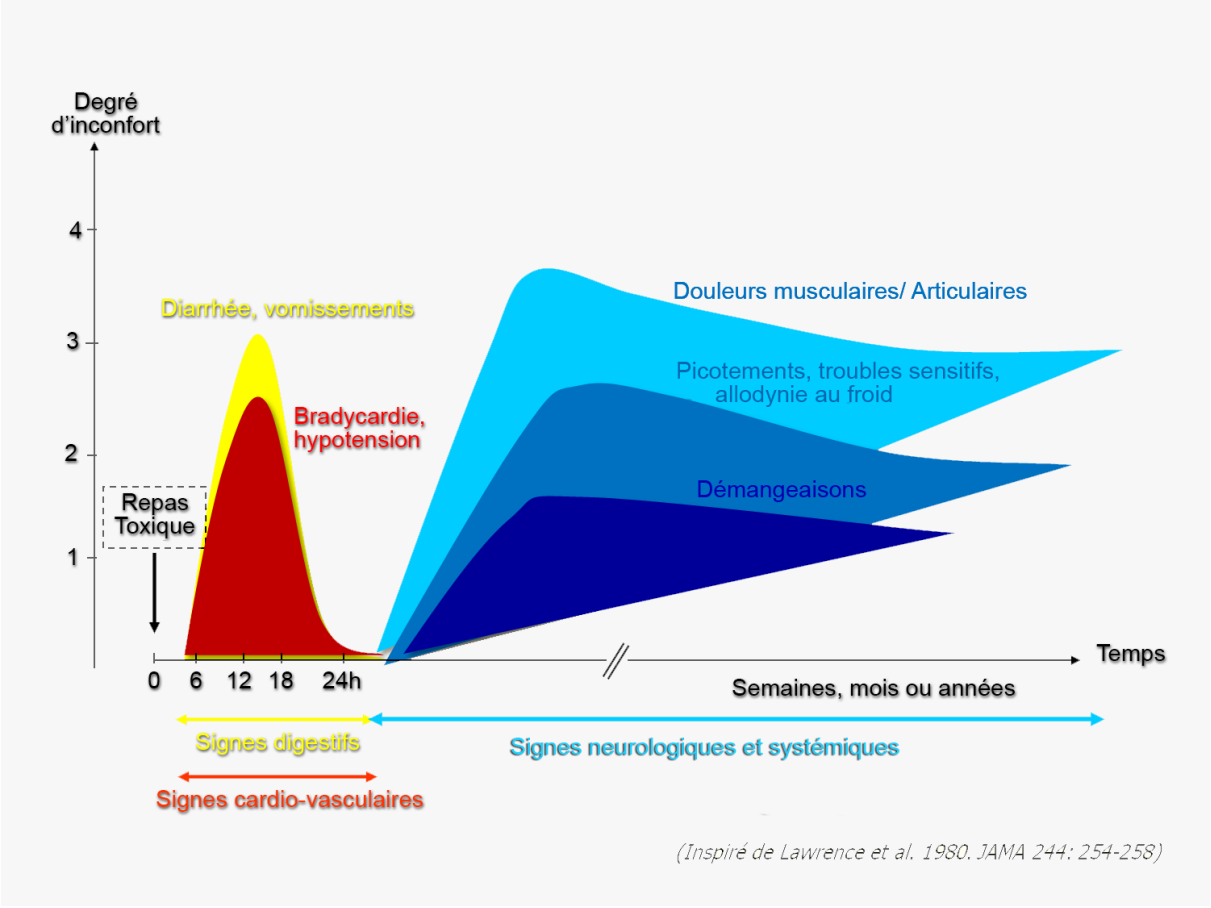


Figure n°42: Apparition et évolution des symptômes en fonction du temps et du degré d'inconfort

I. LES DIFFÉRENTES PHASES CLINIQUES

I.1. Phase de latence

Cette phase de latence correspond au temps séparant l'ingestion du poisson ciguatoxique et l'apparition des premiers symptômes. Ce délai est variable mais souvent court, le plus souvent entre 1 et 4 heures. En effet, une étude réalisée par R. Bagnis a montré que 77% des patients sont symptomatiques moins de 12 heures après l'ingestion et 96% le sont dans les premières 24 heures ; les extrêmes allant de quelques minutes à 48 heures mais un délai de 2 à 6 heures étant le plus fréquent. (50)

Le risque de prononcer un diagnostic erroné est inversement proportionnel à la durée de cette phase ; autrement dit, plus la durée de l'incubation est courte, plus le diagnostic de la ciguatera est difficile.

La variabilité du temps de latence dépend de plusieurs facteurs qui sont :

- la dose de toxine ingérée qui dépend elle-même de l'espèce et de la taille du poisson ainsi que de la partie et de la quantité consommée
- la susceptibilité individuelle, c'est-à-dire que pour une même dose de toxine absorbée, chaque personne sera touchée de façon précoce et/ou plus intense
- l'exposition antérieure aux toxines : lors d'une récidive, cette phase sera réduite. Cela s'explique par une élimination difficile des toxines par l'organisme humain, celles-ci s'accumulent et passé un certain seuil, les symptômes de la ciguatera apparaissent.

Enfin, il est important de noter que plus l'incubation est courte, plus le tableau clinique est grave du fait de l'absorption de fortes quantités de toxines. (9) (13) (51) (52)

I.2. Phase de début

Dans la chronologie classique de la ciguatera, cette phase « prodromique » ou « annonciatrice » de l'intoxication se caractérise d'abord par l'apparition de troubles gastro-intestinaux tels que :

- des douleurs abdominales
- des nausées avec ou sans vomissements
- des diarrhées.

Ces signes surviennent entre la demi-heure et les 48 heures après l'ingestion de poisson toxique. Ils peuvent être isolés ou associés à des manifestations neuro-sensitives plus ou moins discrètes telles que :

- des paresthésies superficielles : picotements au niveau des lèvres, de la langue et de la gorge et fourmillements/engourdissements aux extrémités des membres
- une sensation de malaise généralisée pouvant impliquer céphalées, vertiges et hypersalivation.

La durée de cette phase dure de quelques heures à quelques jours, laissant place à une « phase d'état » plus caractéristique, marquée par plusieurs catégories de symptômes. (53) (54) (3) (13) (27) (36)

I.3. Phase d'état

Au cours de la phase d'état, les signes déjà présents s'accentuent tandis que d'autres apparaissent. Il est habituel de les classer au sein de 4 grands axes : digestif, cardiovasculaire, nerveux et général. D'ordinaire, cette phase dure quelques semaines mais elle peut se prolonger à plusieurs mois.

Elle est marquée par des symptômes neurologiques et généraux, mêlés ou non à des signes cutanéo-muqueux et gastro-intestinaux persistants. Les signes cardiovasculaires et respiratoires, bien que moins fréquents, réalisent la sévérité du tableau.

I.3.1. Signes digestifs

Les symptômes gastro-intestinaux apparaissent rapidement après la consommation du poisson toxique, dans les 6 à 24 heures. Néanmoins, ils sont souvent brefs, même si des cas particuliers ont été observés avec une persistance de plusieurs semaines.
Ils associent douleurs abdominales, nausées, vomissements et une diarrhée aqueuse. Cette dernière étant le symptôme rapporté dans plus de 59% des cas en Nouvelle-Calédonie. Il est également possible de retrouver, de temps en temps un hoquet ou des ténesmes.

Au vu de l'importance de ces signes digestifs dans la ciguatera, des chercheurs ont étudié l'entérotoxicité des ciguatoxines. Ainsi, ils ont pu démontrer qu'elles possèdent un potentiel diarrhéique de 1300 à 8500 fois supérieur à celui de la toxine cholérique. Ceci s'explique par la capacité des ciguatoxines à accélérer la sécrétion de mucus ainsi que le péristaltisme du côlon et du rectum à l'origine des diarrhées profuses observées, sans altération de la muqueuse intestinale. (55) (56)

Ces troubles peuvent être responsables de déshydratation particulièrement grave chez les jeunes enfants et les personnes âgées, mais aussi d'insuffisance rénale aiguë. (57) (12) (58)

I.3.2. Signes cardiovasculaires

Relativement moins fréquents, les symptômes cardiovasculaires peuvent être inquiétants et faire la gravité du tableau clinique.

On observe une hypotension artérielle et une bradycardie sinusale inférieure à 60 battements par minute. Ces deux symptômes seraient corrélés à la taille des poissons consommés. (52)

Quelquefois, une hypotension orthostatique peut durer jusqu'à 4 semaines. Plus rarement, surviennent une hypertension artérielle, une tachycardie et des troubles du rythme cardiaque à type de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) et d'extrasystole ventriculaire ou supraventriculaires. L'ECG peut également montrer un sus ou sous-décalage du segment ST.

Ces signes apparaissent rapidement, pouvant persister au-delà des signes gastro-intestinaux mais contrairement aux symptômes neurologiques, ils ne durent en général pas plus de 2 jours. (59) (60) (44) (61) (12)

I.3.3. Signes neurologiques

Les troubles neurologiques apparaissent assez rapidement, en quelques jours voire quelques heures mais ils peuvent perdurer longtemps, de quelques semaines voire des années après l'intoxication. (12) (40) (62)

Ils sont souvent ressentis comme les symptômes les plus pénibles car ils peuvent toucher l'ensemble du système nerveux. L'atteinte du système nerveux périphérique est le plus souvent bilatérale mais parfois asymétrique. (13)

- **Troubles sensitifs**

Les troubles sensitifs décrits comme particulièrement gênants, sont les plus évocateurs. Certains d'entre eux sont pathognomoniques d'une ciguatera aiguë, c'est-à-dire qu'ils sont les symptômes les plus fréquemment rapportés et considérés comme étant spécifiques de la ciguatera. (3)

Ainsi on retrouve :

- des dysesthésies de contact reliées à une perturbation de la sensibilité thermique. On les appelle également « inversion de la sensation thermique » ou

« inversion de la sensation chaud/froid ». Il s'agit d'une inversion caractéristique de la perception de la température procurant une sensation de brûlure ou de décharge électrique au contact de l'eau froide ou d'objets froids.

On remarque qu'à l'inverse, les liquides ou objets chauds ne déclenchent pas de symptôme particulier. (62) (63)

Ce symptôme, lorsqu'il apparaît, aide à différencier une intoxication ciguatérique d'une intoxication par du poisson mal conservé.

- des paresthésies qui se réfèrent à des picotements, des engourdissements ou des fourmillements au niveau des extrémités et du visage, débutent le plus souvent au niveau péri-buccale (labial, lingual et pharyngé) puis s'étend de façon centrifuge. Elles peuvent être parfois péri-anales. (27) (40) (64)

D'autres symptômes rapportés sont moins spécifiques (12) (65) :

- un prurit intense qui entraîne des lésions de grattage
- des arthralgies localisées surtout au niveau des grosses articulations : genou, cheville, épaule et coude
- des myalgies (en particulier dans les jambes)
- un engourdissement du palais et des gencives avec une perception de dents qui se déchaussent.

• Troubles moteurs

Les atteintes du système nerveux central sont moins fréquentes et peuvent se manifester avec un certain délai. Cependant, elles indiquent généralement les cas les plus graves.

Ces symptômes peuvent être des céphalées, des vertiges ou des étourdissements, une mydriase, une ataxie cérébelleuse avec des troubles de la coordination et de l'équilibre, des polynévrites d'apparition progressive.

Ont été observées également une parésie des membres inférieurs avec hyporéflexie (diminution des réflexes ostéo-tendineux) rotulienne et achilléenne et une parésie de la paroi thoracique qui entraîne une dyspnée.

Les fortes intoxications, exceptionnelles, peuvent mettre en jeu le pronostic vital en provoquant des troubles de la déglutition (dysphagie), des convulsions, des troubles de

la conscience pouvant aller jusqu'au coma et une paralysie de la fonction respiratoire. (62) (45) (66) (67)

- **Troubles sensoriels**

Une perturbation des sens est définie par divers symptômes qui peuvent être des troubles de l'accommodation, une diplopie, une photophobie, une sensation de goût métallique.

En outre, des hallucinations visuelles et/ou auditives sont fréquentes dans l'océan Indien, possiblement en rapport avec la toxicité des I-CTX. (68)

- **Troubles neuropsychiatriques**

Ces symptômes peuvent être observés mais ils ne sont pas forcément signalés par les patients, d'où la difficulté d'évaluer leur fréquence.

Dans les régions du Pacifique et de l'océan Indien, un large éventail de symptômes neurocomportementaux inclut fatigue, anxiété, hystérie, névrose, dépression, troubles de la mémoire et faiblesse mentale.

Les mécanismes impliqués dans ces manifestations ne sont pas encore très clairs et des hypothèses ont été avancées :

- les plaintes d'un malaise général pourraient être secondaires au passage à la chronicité de certains symptômes.
- quant aux plaintes neurocognitives, c'est-à-dire les problèmes de mémoire et de concentration, elles peuvent être le résultat soit d'une exposition directe aux ciguatoxines, soit secondaires à la fatigue ou à une dépression.

L'analyse des CTX dans des échantillons de sang suggère qu'elles peuvent être stockées dans l'organisme pendant plusieurs années. Selon Bagnis (1993), certains individus intoxiqués il y a 25 ans connaîtront une récurrence des principaux troubles neurologiques pendant les périodes de surmenage, de fatigue ou de stress comme l'exercice, la perte de poids ou la consommation excessive d'alcool. (40) (69) (14) (70) (12)

I.3.4. Atteinte de l'état général

Ce 4ème groupe réunit des signes énoncés précédemment avec d'autres symptômes qui contribuent à une altération de l'état général des personnes intoxiquées (12) (44) (13) (27) :

- une faiblesse généralisée persistante avec asthénie pouvant amener à un amaigrissement important
- maux de tête
- tendance lipothymique
- frissons sans fièvre
- hypersudation, hypersalivation, hyperlacrymation, rhinorrhée
- raideur de la nuque
- dysurie, pollakiurie, polyurie, miction douloureuse ; ce qui suggère que les ciguatoxines sont soit éliminées via les urines ou qu'elles sensibilisent les nerfs qui tapissent les voies urinaires
- hyperhémie

I.3.5. Syndrome cutanéo-muqueux

Certains troubles cutanés peuvent survenir comme un rash érythémateux, une éruption maculo-papuleuse avec parfois une desquamation lors de la phase de guérison.

En Nouvelle-Calédonie, on retrouve une prédominance d'un symptôme : un prurit intense qui provoque des lésions de grattage pouvant se surinfecter, d'où l'origine du terme « gratte » utilisé pour désigner la ciguatera.

Les parties les plus atteintes sont les paumes des mains et les plantes des pieds. Cependant, une généralisation à l'ensemble du corps peut être signalée lorsqu'il y a une augmentation du flux sanguin (par exemple après une consommation d'alcool ou après une activité physique importante). (71) (50) (68)

I.3.6. Transmissions interindividuelles

Bien que la majorité des cas de ciguatera soit causée par la consommation de poissons, des transmissions interindividuelles ont été décrites. Ceci démontre la véritable nature lipophile des ciguatoxines.

Une transmission par le lait maternel au nourrisson est alors possible, même si une hyperesthésie des mamelons peut interférer avec l'allaitement rendu difficile et douloureux. Quelques heures après la tétée, le nourrisson peut présenter des diarrhées, des coliques, un rash cutané et une irritabilité. (72)

Un passage des CTX à travers la barrière foeto-placentaire est également possible.
Senecal et Osterloh (1991) ont décrit un cas d'intoxication sévère chez une femme enceinte, durant le 2ème trimestre de sa grossesse. Celle-ci avait ressenti une nette augmentation des mouvements fœtaux dans l'heure suivant l'ingestion du repas toxique. Cependant, à la naissance, le nouveau-né n'a présenté aucun problème respiratoire ou neurologique.
En revanche, une autre femme ayant contracté la ciguatera au terme de sa grossesse, a éprouvé des signes gastro-intestinaux et neurologiques caractéristiques et a senti des mouvements fœtaux alarmants qui ont diminué progressivement au bout de 24 heures. Deux jours plus tard, une naissance par césarienne a révélé un nouveau-né présentant une paralysie faciale gauche et une myotonie des mains. Ces symptômes ont spontanément régressé après 6 semaines (Pearn *et al*., 1982). (13) (12)
La dose et le stade de gestation au moment de l'intoxication pourraient alors expliquer ces différences et les effets des ciguatoxines seraient réversibles. Bien qu'aucun effet tératogène des CTX n'a été décrit, quelques cas d'avortements ou de naissances prématurées ont été rapportés sans autre cause évidente. (27) (64) (73)

La ciguatera peut également se transmettre sexuellement (51) (74) (75) (76).
Un prurit vulvaire et une dyspareunie ont été signalés par des femmes lors des rapports sexuels avec un partenaire atteint de ciguatera.
À l'inverse, des hommes ont pu ressentir des douleurs pénienne et testiculaire lors de l'érection, avec une intensification au moment de l'éjaculation.
En exemple, on peut mentionner le cas d'une femme présentant 24 heures après un rapport sexuel, des nausées, des dysesthésies péri-buccales, un prurit et une asthénie, sans avoir préalablement consommé de poisson.

II. ÉVOLUTION

II.1. Chronicité

Certains patients éprouvent des symptômes chroniques qui durent des mois, parfois des années ; on parle alors de ciguatera chronique qui touche environ 5% d'entre eux. Ce sont surtout le prurit, l'asthénie, les douleurs musculaires et articulaires qui peuvent être lentement résolutifs. Tout ceci amène à un syndrome de fatigue chronique.
L'étude de cette chronicité est compliquée par l'attitude fataliste des populations « habituées à vivre avec » et qui ne le signalent pas forcément aux médecins. (77)

Par ailleurs, on pense qu'il y a une dysrégulation de quelques marqueurs de l'inflammation comme on le retrouve dans d'autres maladies inflammatoires chroniques. Ainsi, des facteurs anti-inflammatoires seraient freinés alors que des facteurs pro-inflammatoires seraient augmentés. (78)
De plus, avec les seuils neuronaux abaissés (cf. explication dans la partie II.2 ci-après), le corps humain répond plus facilement à des stimuli alimentaires ou comportementaux sans rapport avec les ciguatoxines. S'installe alors une pseudo-allergie qui pose un véritable problème de santé publique. (14)

II.2. Récidive et sensibilisation

La ciguatera ne confère aucune immunité mais au contraire une sensibilité supérieure aux ciguatoxines ; on parle de sensibilisation après exposition initiale faisant penser au phénomène allergique. Cette sensibilisation peut durer plusieurs mois voire plusieurs années.
Il existe alors un « seuil de sensibilité » ou « seuil symptomatique » qui sera plus faible chez une personne déjà intoxiquée ou chez les consommateurs fréquents de poissons contaminés par des doses infra-toxiques de CTX, que chez les personnes ne l'étant pas. (25) Il n'est pas rare ainsi de voir que seuls certains éléments d'une famille ou d'une

tablée de convives ayant mangé le même poisson ressentent les effets de la ciguatera. Lorsque le seuil est dépassé, il y a apparition des signes cliniques de la ciguatera.
Les récidives nombreuses suscitent un état d'hypersensibilisation et le passage à la chronicité peut être possible.

Il est important de rappeler que la cible des ciguatoxines étant une protéine (le canal sodique voltage-dépendant), son expression peut varier d'un individu à un autre et par conséquent la sensibilité aux ciguatoxines également.

Dans les récidives, les symptômes tels que les troubles digestifs et les troubles cardiovasculaires sont généralement inexistants, dans le cas contraire ils disparaissent en quelques jours. On retrouve surtout des paresthésies, un prurit et une asthénie qui peuvent durer plusieurs semaines. (3)

En outre, un effet de sommation a été observé : une consommation successive de plusieurs poissons faiblement toxiques peut provoquer une intoxication, alors qu'un seul de ces poissons consommé ne déclenchera pas de ciguatera.

Une résurgence des symptômes est possible après une nouvelle ingestion de poissons non ciguatoxiques et aux divers produits de la mer. Aussi, les produits non pisciaires tels que la volaille, le porc, les arachides, les œufs, l'alcool ou encore les activités physiques peuvent parfois augmenter la sévérité et/ou la durée de l'intoxication initiale même des années après. (13) (79) (80)
Le mécanisme physiopathologique des résurgences s'explique par le stockage des ciguatoxines liposolubles dans les tissus adipeux. Ainsi, toute activité impliquant le métabolisme des lipides ou le mécanisme de sensibilisation immunitaire, peuvent entraîner un relargage des ciguatoxines dans le flux sanguin. (81) (82) (83).

L'évolution de ces récidives est généralement favorable. Elles s'amendent spontanément ou sous l'action de traitements symptomatiques et le taux de mortalité reste exceptionnel.

Pour prévenir une éventuelle rechute, il est recommandé aux personnes d'éviter de consommer du poisson et des fruits de mer durant 3 à 6 mois à la suite une intoxication ciguatérique. (12)

II.3. Mortalité

Le tableau clinique de la ciguatera évolue le plus souvent favorablement.
L'affection est rarement mortelle (moins de 1%) et concerne surtout les formes graves de la maladie avec une accumulation importantes des toxines dans l'organisme.
Les décès résultent soit d'une insuffisance respiratoire ou soit par paralysie des muscles respiratoires qui se produisent lorsque les parties les plus toxiques du poisson sont consommées. Dans les cas graves, la mort peut être due à une déshydratation sévère ou un choc cardiovasculaire. (44) (12)

Rappelons que les ciguatoxines agissent de la même manière chez les poissons et que ces derniers accumulent les toxines jusqu'à un certain seuil au-delà duquel ils meurent ; ceci pourrait alors expliquer la faible incidence de la mortalité humaine associée à la ciguatera. (22)

III. DIAGNOSTIC

III.1. Méthodes traditionnelles

A l'œil nu, il est impossible de discerner un poisson toxique d'un poisson qui ne l'est pas. Seules certaines atteintes au niveau du foie en particulier peuvent être visualisées au microscope.

Des croyances et des habitudes populaires de détection de la ciguatera existent en Nouvelle-Calédonie. Malheureusement, elles se sont révélées fausses par les consommateurs qui en ont fait la pénible expérience. Par exemple, on dit que si un poisson est toxique, il n'attirera ni les mouches ni les fourmis. Ou encore que l'eau de cuisson ternira une pièce de monnaie en argent. Une autre technique possiblement efficace mais difficile à étalonner et à confirmer, consiste à goûter le foie du poisson : s'il est amer et/ou provoque quelques picotements péri-buccaux, il est rejeté. Enfin, une méthode qui s'avère plus scientifique et relativement plus fiable est de faire goûter le poisson douteux à un chat, plus sensible que l'homme à la ciguatera. Si le diagnostic est positif, on observera des vomissements, des troubles de l'équilibre voire le décès animal.

Même si ces tests traditionnels ne possèdent pas une fiabilité dûment validée, ils sont couramment pratiqués par les populations locales. (22) (13)

III.2. Diagnostic clinique

En l'absence de biomarqueur humain pour confirmer la ciguatera, le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'anamnèse.
Même si la multiplicité des signes complique ce diagnostic, le tableau doit être évocateur si le patient présente des symptômes neurologiques tels que des dysesthésies, des paresthésies associés ou non à un syndrome digestif et avec une apyrexie.
La ciguatera sera confirmée si ces signes cliniques sont précédés de quelques heures par la consommation d'un poisson de récif.

Les examens biologiques ne révèlent rien de particulier, mis à part des perturbations hydroélectriques, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) et des IgE (immunoglobulines E responsables des réactions allergiques). Des démyélinisations peuvent être perçues à l'électromyogramme. (84)
Il existe un test immuno-enzymatique sur bandelette appelé Cigua-Check® et créé en vue de détecter les ciguatoxines dans la chair des poissons suspectés toxiques. Cependant, leur sensibilité et leur spécificité se sont révélées médiocres, notamment face aux ciguatoxines des Caraïbes (C-CTX) et de l'océan Indien (I-CTX). (85) (44) (3) (14)

À l'heure actuelle, il n'y a pas de test de laboratoire disponible en Nouvelle-Calédonie. La réalisation de techniques de détection des ciguatoxines simples, rapides, fiables mais aussi peu coûteuses est encore un défi pour les chercheurs. (9)

Il existe des facteurs susceptibles d'influencer la symptomatologie qu'il faut tenir compte pour le diagnostic de l'intoxication. (50) (68) (52) (27) (86) (87) (81) (36)
Tout d'abord, l'origine géographique des toxines : le tableau clinique varie d'un océan à l'autre (Lewis *et al*., 1998) :

- dans les Caraïbes, les troubles gastro-intestinaux prédominent dans la phase aiguë, puis apparaissent les signes neurologiques en particulier périphériques (Lawrence *et al*., 1980)
- dans le Pacifique, ce sont les symptômes neurologiques qui sont au premier plan (Bagnis *et al.*, 1979)
- quant à l'océan Indien, le tableau est similaire à celui du Pacifique avec la particularité des déséquilibres, des hallucinations, des cauchemars et d'un syndrome dépressif (Quod et Turquet, 1996).

Par le biais des échanges commerciaux et des voyages, le diagnostic est rendu encore plus difficile.

Ensuite, l'espèce pisciaire en cause : l'ingestion des poissons carnivores est associée à une plus grande fréquence de symptômes cardiovasculaires alors qu'avec les poissons herbivores, on assiste à des troubles nerveux ou gastro-intestinaux prédominants.

En Nouvelle-Calédonie, une étude a démontré que les variations cliniques dépendent des origines ethniques. En effet, on observe chez les mélanésiens plus de prurit, d'ataxie, de douleurs abdominales et d'asthénie. Chez les européens, une hyperlacrymation, une raideur de la nuque, des arthralgies et une inversion chaud/froid semblent plus fréquentes. Quant aux asiatiques, ils présenteraient des troubles gastro-intestinaux telles que diarrhée et douleurs abdominales.
L'hypothèse d'une variabilité génétique ainsi que des attitudes alimentaires différentes sont alors avancées.

Le sexe est également un facteur à prendre en compte. On note couramment que les hommes sont plus touchés que les femmes, sans doute du fait qu'ils consomment plus de poissons.
De plus, la symptomatologie peut s'avérer différente : diarrhée, douleurs abdominales et dysurie sont fréquemment rencontrées chez les hommes alors que les femmes souffrent plus d'arthralgie, de myalgie, de vertiges, de dysesthésies et de prurit.

Enfin, une bradycardie, une dyspnée et une faiblesse généralisée sont des signes souvent rencontrés chez les personnes âgées, en plus des symptômes plus évocateurs.

III.3. Diagnostics différentiels

Une prise en charge efficace de la ciguatera nécessite un diagnostic précis du syndrome. Il est donc important d'exclure d'autres intoxications marines mais aussi d'autres maladies non apparentées qui possèdent des tableaux cliniques souvent proches de la ciguatera.

Les diagnostics différentiels d'intoxications par les produits de la mer sont (88) (58) :

- le scombrotoxisme : c'est une intoxication histaminique associée à l'ingestion de Scombridés tels que le thon, le maquereau, la bonite ou également d'autres poissons comme la sardine, les anchois, le saumon. La particularité de ces espèces est que leur chair est riche en histidine. Les bactéries du genre *Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella* et *Shigella*, connues pour être entéropathogènes transforment l'histidine en histamine par décarboxylation

enzymatique. C'est l'histamine, neuromédiateur impliqué dans les phénomènes inflammatoires et allergiques qui va être responsable des symptômes.

Le développement de ces bactéries traduit une mauvaise conservation des aliments, notamment lors d'une rupture de la chaîne du froid.

- le tétrodotoxisme : c'est une intoxication par la consommation de Tétrodons tels que le poisson-globe ou « fugu » (très apprécié des japonais) qui accumulent dans leurs viscères la tétrodotoxine (TTX). Comme nous l'avons vu dans la partie II, cette toxine se fixe également sur les canaux sodiques voltage-dépendants. Les symptômes semblables à la ciguatera mais d'apparition très rapide, aboutissent à une brutale paralysie des muscles. L'incidence de la mortalité est plus importante que la ciguatera et une prise en charge urgente est donc souvent nécessaire.
- le clupéotoxisme : intoxication liée à la consommation des Clupéidés (harengs, sardines), la clupéotoxine est accumulée dans leurs chairs et leurs viscères. Elle provoque une forme d'ichtyosarcotoxisme assez grave avec une importante altération de l'état général. L'évolution est mortelle dans 40% des cas.
- l'ichtyoalleinotoxisme : associée à l'ingestion de Mugilidés (mulets), de Mullidés (rougets), d'Acanthuridés (poissons-chirurgien). Ces poissons sont considérés hallucinogènes car la toxine responsable entraîne des hallucinations visuelles et auditives. L'évolution est spontanément résolutive en général au bout de 24 heures.
- le carchatoxisme : due à l'ingestion de chair de requins contenant les carchatoxines, mais qui ne les produisent pas (possible accumulation dans la chaîne alimentaire). La clinique est proche de la ciguatera avec des signes cardiaques et respiratoires plus sévères.
- le chélonitoxisme : après ingestion de chair de tortue marine, les toxines en cause ne sont pas encore connues. Cependant cette intoxication souvent collective car consommée par des populations autochtones lors d'évènements particuliers, est considérée grave avec un taux de mortalité assez élevée. (89)
- la Neurotoxic Shellfish Poisoning (NSP) : provoquée par l'ingestion de coquillages contaminés par la brévétoxine (PbTX), produite par le dinoflagellé *Gymnodinium*, cité dans la partie II et dont les troubles sont semblables à ceux de la ciguatera.

Concernant les diagnostics différentiels d'autres intoxications non marines, on retrouve (14) (58) :

- des intoxications bactériennes, virales ou parasitaires comme le botulisme, la gastro-entérite ou la méningite à éosinophiles
- des allergies alimentaires
- une intoxication par les pesticides organosphosphorés
- une réaction au glutamate communément appelé le « syndrome du restaurant chinois »

L'exclusion de tous ces facteurs confondants est réalisée par l'anamnèse des patients, lorsque ceux-ci sont capables d'apporter les détails nécessaires à la réalisation du diagnostic. Néanmoins, le diagnostic « gold-standard » reste la confirmation des ciguatoxines dans la chair des poissons par des méthodes de laboratoire appropriés.

III.4. Méthodes de détection des CTX dans les poissons

Bien que des méthodes de diagnostic pour détecter les ciguatoxines dans les échantillons humains soient en cours de développement, les méthodes de détection dans les échantillons pisciaires sont les seuls possibles en laboratoire. Pour cela, s'opèrent des extractions biochimiques des restes de repas incriminés suivies des tests sur souris (**figure n°43**).

Figure n° 43 : Test sur neuroblastomes murins
(Source image : ILM, Papeete)

Aux Etats-Unis, les laboratoires de Food and Drug Administration (FDA) effectuent des analyses dont la procédure repose sur deux niveaux impliquant 1) un essai *in vitro* et 2) une technique de chimie analytique.

En premier lieu, le dépistage *in vitro* utilise des cellules de neuroblastomes de souris afin de détecter d'éventuels effets activateurs des canaux sodiques voltage-dépendants. Cette méthode permet également de discerner les toxines spécifiques des canaux sodiques et les toxines ayant d'autres modes d'action. Ce test est dit « fonctionnel ». Toutefois, cela ne permet pas d'identifier les toxines présentes dans les tissus de poissons. Par conséquent, une étude qualitative ou test dit « physico-chimique » est prévue pour les échantillons révélés positifs pour la ciguatera.

Ainsi, la technique de chimie analytique consiste en l'utilisation d'une chromatographie liquide à haute performance (HPLC) couplé à une spectrométrie de masse (SM) pour confirmer la structure moléculaire des ciguatoxines avec un niveau de spécificité élevé. (90)

Actuellement, ces tests restent fiables mais ils demeurent longs, complexes, coûteux et non praticables sur le terrain. Ils ne possèdent alors qu'un intérêt épidémiologique et non diagnostic.

De nouvelles techniques plus simples, plus rentables, pouvant être utilisées par les pêcheurs, les poissonniers ou les consommateurs sont en cours de développement. Mais cela implique des défis importants en raison des faibles taux de ciguatoxines présentes dans les poissons et de ses multiples formes structurelles. (3) (13)

IV. TRAITEMENT CLASSIQUE ET TRADITIONNEL DE LA CIGUATERA EN NOUVELLE-CALÉDONIE

IV.1. Traitement classique

Le traitement clinique occidental de la ciguatera est actuellement symptomatique. Il n'existe encore ni traitement spécifique, ni protocole clairement défini. Nous allons donc voir quelles sont les médications employées en fonction des troubles rencontrés.

Tout d'abord, un lavage gastrique ou la prise de charbon actif sont préconisés au cours des premières heures de l'intoxication, sauf en cas de diarrhée et/ou de vomissements qui les contre-indiquent. (13)

IV.1.1. Traitement des signes gastro-intestinaux

Les signes gastro-intestinaux s'amendent généralement de façon spontanée mais ils peuvent être soulagés par une prise en charge médicamenteuse.

Si l'intoxication est très récente, il est préférable de ne pas lutter contre les vomissements qui permettent une élimination des toxines non absorbées. Cependant, celles-ci l'étant après quelques heures, on pourra avoir recours à des antiémétiques. De plus, antidiarrhéiques et antispasmodiques classiques seront utilisés pour la diarrhée et les douleurs abdominales.

Une réhydratation en milieu hospitalier n'est nécessaire que lors de désordres hydroélectrolytiques importants. (25) (44)

IV.1.2. Traitement des signes cutanéo-muqueux

Les antihistaminiques *per os* sont efficaces contre les manifestations prurigineuses. Une antibiothérapie locale peut être nécessaire en cas de surinfection des lésions de grattage. (66)

IV.1.3. Traitement des signes cardiovasculaires

Dans les formes avec des problèmes cardiovasculaires, la bradycardie est traitée par l'atropine en intraveineux ou en sous-cutanée afin de rétablir une fréquence cardiaque minimale à 60 battements par minute. Il est à noter que l'atropine est aussi efficace contre les troubles gastro-intestinaux. En effet, par son action anticholinergique elle agit également au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif et possèdent des propriétés anti-sécrétoires. (13)

L'hypotension sera corrigée par un remplissage par cristalloïdes et si cela est jugé insuffisant, un recours à l'hydroxyéthylamidon (HEA) sera alors employé.

La tocaïnide, un analogue de la lidocaïne, est utilisée en cas d'arythmie. Elle bloque aussi les conductions axonales et agit comme un antagoniste. La nifédipine (inhibiteur calcique) est utilisée en cas d'hypertension. (44) (28)

IV.1.4. Traitement de la douleur

Pour lutter contre la douleur lors de céphalées, myalgies et arthralgies, les antalgiques de niveau I (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens) voire de niveau II (codéine, tramadol) sont utilisés. (44) (13)

IV.1.5. Traitement des signes neurologiques

Concernant le traitement des signes neurologiques, les vitamines du groupe B (B1, B6 et B12) à fortes doses et le gluconate de calcium sont souvent administrés par voie intraveineuse. En effet, les vitamines sont prescrites pour leur rôle neuroprotecteur et les sels de calcium ont démontré une diminution *in vitro* de l'affinité des ciguatoxines pour les canaux sodiques voltage-dépendants. Les corticoïdes en intraveineux permettent de soulager le syndrome inflammatoire d'une polynévrite.

On peut également citer le pralidoxime injectable (Contrathion®) qui est un régénérateur des cholinestérases. Très utilisé en Polynésie française et aux Antilles, son efficacité variable est d'autant plus élevée qu'il est utilisé précocement. (66)

Dans les formes chroniques, divers traitements sont proposés. (91) (51)

La vitamine C est utilisée en tant que chélateur de radicaux libres et antiasthénique. De même, la fluoxétine (un antidépresseur) permettrait d'améliorer l'asthénie dans les

syndromes de fatigue chronique. L'amitriptyline diminue rétrospectivement les paresthésies lorsqu'elle est administrée à des patients considérés dépressifs et bloque théoriquement les canaux sodium au niveau des membranes excitables. Cependant son efficacité reste variable. Elle est administrée à raison de 25 mg toutes les 24 heures ou toutes les 12 heures au maximum. (73) (62) La gabapentine, antiépileptique utilisé pour traiter les douleurs neuropathiques, a montré une réelle efficacité mais les symptômes réapparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (92).

IV.1.6. Le D-mannitol

Le D-mannitol est un monosaccharide qui apparaît comme étant le traitement le plus efficace de la ciguatera. Il est alors proposé en tant que « traitement spécifique » de l'intoxication quand les autres médicaments sont symptomatiques. Il améliore les troubles neurologiques et musculaires. (93)

Les effets du mannitol ont été évoqués de manière fortuite en 1988, chez 2 hommes comateux et qui semblaient présenter un œdème cérébral. Suite à l'administration du produit, l'état des patients fut amélioré en quelques minutes. (94)

Son efficacité n'est notable qu'en phase aiguë dans les 48 à 72 heures suivant l'intoxication. Il est classiquement indiqué en traitement d'urgence et souvent réservé aux formes graves (en particulier neurologiques). Son administration se fait par voie intraveineuse en solution à 20%, à la dose de 1 g/kg sur une durée de 30 à 60 minutes. (44) (14)

Le mannitol possède un effet diurétique, son utilisation peut alors induire une perte excessive de fluides chez les patients souffrant de diarrhée aiguë et de vomissements. Dans ce cas, il faudra d'abord corriger l'éventuelle déshydratation que pourrait aggraver le mannitol. De plus, son administration est également déconseillée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, au risque de voir apparaître un œdème aigu du poumon (OAP). (81)

La perfusion intraveineuse de mannitol est la thérapie la plus étudiée de la ciguatera et la seule évaluée par des essais cliniques randomisés. Les résultats de diverses études se sont montrés quelque peu contradictoires :

- D'abord, Palafox *et al*. en 1988 décrivent la résolution complète des symptômes chez 17 des 24 patients intoxiqués par la ciguatera, dans les 48 heures de

perfusion. Ceux-ci comprenaient 1 personne en état de choc et 2 dans le coma. La durée d'hospitalisation s'est vue alors diminuée. (94)

- Une amélioration a été notée par Pearn *et al*. (1989) chez 8 des 12 patients avec des troubles de gravité variables après administration de mannitol. (95)
- Bagnis *et al*. en 1992, ont quant à eux, réalisé la première étude randomisée sur 63 patients dispatchés en 2 groupes, le premier traité par du mannitol et le second par du gluconate de calcium associé à un cocktail vitaminique (B6 et C). Les résultats ont montré que les symptômes ont significativement diminué pour le groupe ayant reçu du mannitol. (96)
- La même année, Blythe *et al*., lors d'une étude non randomisée, en plus d'observer une amélioration des symptômes dans les premières 48 heures d'administration de mannitol, ont noté des effets bénéfiques même les patients chroniques, jusqu'à 8 semaines après consommation de poisson toxique. (97)
- Enfin, dans une étude randomisée menée en double aveugle par Schnorf *et al*. (2002) sur 50 patients, du sérum salin isotonique s'est montré aussi efficace que le mannitol sur 24 heures. (98)

Tous ces résultats suggèrent que le traitement de la ciguatera par mannitol en intraveineux abrège la morbidité et la chronicité.

Le mode d'action du D-mannitol reste incertain et plusieurs hypothèses ont été émises. Néanmoins ont été écartées celles qui suggéraient une diminution de l'affinité des canaux sodium pour la ciguatoxine ou d'une action par piégeage de radicaux libres.

On pense que c'est son effet osmotique qui semble être le mécanisme le plus probable. En effet, Benoit *et al*. (1996), ont montré que le mannitol diminue l'œdème au niveau des nœuds de Ranvier des axones myélinisés en rétablissant l'osmolarité cellulaire ; autrement dit en limitant l'entrée d'ions Na^+ et en facilitant une sortie d'eau intracellulaire vers le milieu extracellulaire. De plus, cet effet osmotique élimine les décharges de potentiels d'action provoquées par les ciguatoxines.

Même si le bénéfice apporté par le D-mannitol est inconstant et est apparu efficace surtout durant la phase aiguë de l'intoxication, il reste le traitement de choix pour les formes graves. Ainsi, il est recommandé pour deux objectifs principaux : la réduction des symptômes neurologiques aigus et la prévention des symptômes neurologiques chroniques. (27)

IV.1.7. Règles hygiéno-diététiques

Les règles hygiéno-diététiques sont fortement recommandées pendant plusieurs semaines et mettent l'accent sur l'éviction des facteurs de résurgence des symptômes de la ciguatera qui comprennent : les produits de la mer, les cacahuètes et autres oléagineux, l'alcool et l'exercice physique. De plus, certains cas de patients intoxiqués ont montré une intolérance aux molécules comportant des cycles éthers comme le sulfate de morphine.

Malheureusement, ces recommandations sont souvent incorrectement suivies, particulièrement pour les populations insulaires où la source protéique est essentiellement marine. (71) (35) (73) (99)

IV.1.8. Traitement en cours de recherche

D'autres traitements au stade expérimental sont en cours de développement :

- Le brévénal est une brévétoxine isolée à partir du dinoflagellé *Karenia brevis*. Comme nous l'avons vu dans la partie 2, les brévétoxines possèdent le même site d'action sur les canaux sodiques voltage-dépendants que les ciguatoxines. Le brévénal inhibe alors l'action de celles-ci et ses effets notamment la sécrétion de catécholamines. (100)
- L'immunothérapie spécifique consiste en la création d'anticorps monoclonaux sous forme de vaccin ayant une affinité pour les ciguatoxines. Cette voie demande une immunité rapide pour neutraliser les ciguatoxines avant qu'elles ne se fixent sur leurs récepteurs soit dans les 2 heures après le repas toxique.

  Cette sérothérapie a montré une inhibition *in vivo* de l'action de P-CTX sur la souris lors de l'injection d'anticorps monoclonaux (Inoue *et al*., 2009). Depuis, elle constitue un réel espoir dans le traitement de la ciguatera. (101)

Le traitement classique de la ciguatera est donc aujourd'hui essentiellement symptomatique, mis à part le D-mannitol considéré comme un traitement plus spécifique de plus en plus utilisé.

IV.2. Traitement traditionnel

IV.2.1. Généralités

Dans le Pacifique sud, un bon nombre de la population locale possède ses remèdes traditionnels. De manière similaire, les populations d'autres régions endémiques ont également recours à leurs propres remèdes mais que nous n'évoquerons pas.

La Nouvelle-Calédonie possède une flore particulièrement riche compte tenu de la superficie de son territoire. Dans les années 90, des données ethnobotaniques obtenues au cours d'enquêtes ethnopharmacologiques menées par l'IRD (Institut pour la Recherche et le Développement) ont permis d'établir une liste de plus de 90 plantes utilisées contre l'empoisonnement ciguatérique, et ce par 56% des mélanésiens, 44% des polynésiens, 36% des asiatiques, 29% des européens et wallisiens, qui affirment pouvoir consommer à nouveau du poisson après la prise de certains remèdes. (102) (25)

Les remèdes vernaculaires sont de deux types : certains sont préventifs, d'autres curatifs.

- Les remèdes préventifs consistent à utiliser des plantes avant la cuisson (lavage avec solution aqueuse de rhizome), lors de la cuisson (en « bouquet garni », sous forme de farce, élaboration d'un bouillon) ou consommées avec le poisson. Néanmoins, compte tenu de la nature lipophile et thermostable des ciguatoxines, on doute de l'efficacité de ce type de prévention.
- Les remèdes curatifs sont pour la plupart du temps simples et constitués uniquement de plantes. Les modes de préparation sont variés : expression du jus de la plante à l'aide d'un pilon, infusion, décoction, macération. Parfois, il y a ingestion de la partie de la plante, sans aucune préparation préalable. (22)

  La quantité de plante utilisée est approximative et la posologie est rarement définie. La durée de traitement est proportionnelle à la persistance des symptômes.

La diversité d'espèces de plantes « antigratte » peut surprendre mais elle s'explique par le grand nombre des troubles provoqués par la ciguatera. En effet, pour chaque type de symptôme existe plusieurs remèdes dans la pharmacopée vernaculaire, les plantes peuvent alors être classées selon leurs usages : 26 espèces possèderaient des propriétés

émétiques, laxatives, diurétiques pouvant précipiter l'élimination des toxines par les voies naturelles ; 21 sont réputées antidiarrhéiques, antidysentériques et antispasmodiques ; 15 espèces calmeraient les rhumatismes et autres douleurs ; 11 seraient fortifiantes, stimulantes, tonifiantes ; 10 autres auraient des propriétés dépuratives ou détoxifiantes ; 8 avec une action antiallergique ou antalgique locale ; et enfin, 4 espèces soigneraient les troubles cardiovasculaires.

On peut ainsi distinguer trois groupes de plantes :

- celles qui agissent sur les symptômes de la ciguatera
- celles qui favorisent l 'élimination des toxines
- celles qui renforcent l'organisme.

Pour vérifier l'efficacité réelle de ces remèdes, une étude de leur potentiel thérapeutique a été réalisée par Amade et Laurent en 1991. Les ingrédients des remèdes les plus populaires ont été testés en priorité sur des souris préalablement intoxiquées par du foie de murène. Ainsi, nos deux chercheurs ont mis en évidence une action bénéfique de certaines plantes comme les feuilles de faux tabac *Heliotropium foertherianum* (de son ancien nom *Argusia argentea*) et les feuilles du faux poivrier *Schinus terebenthifolius*.

À l'inverse, d'autres plantes employées à la dose équivalente de la médecine traditionnelle ont manifesté un effet toxique sur les souris. Cependant, ces tests ont leurs limites : à la dose testée, les effets toxiques n'impliquent pas obligatoirement une action néfaste chez l'homme et des actions bénéfiques à l'encontre de l'intoxication ont aussi pu ne pas être mises en évidence.

IV.2.2. Faux-tabac

Le faux tabac a fait l'objet de nombreuses études depuis 1992. Très utilisé dans tout le Pacifique sud et même au Japon, c'est le seul remède qui a été étudié jusqu'à l'isolement de son principe actif, l'acide rosmarinique. Actuellement la plante la plus proche des essais thérapeutiques standardisés, elle a montré qu'elle inhibe les potentiels d'action créés par les ciguatoxines et qu'elle diminue l'œdème nerveux lié à l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants. (103) (104) (105) (58)

Le faux tabac (ou « *tahinu* » en Polynésie française) est le nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie pour désigner l'espèce de plante *Heliotropium foertherianum*, appartenant à la famille des *Boraginaceae*. C'est un arbuste qui s'observe communément en bord de mer, sur les littoraux sablonneux (**figure n°44**).
En Nouvelle-Calédonie, il fait partie de l'un des remèdes les plus utilisés contre la gratte, 40% de la population a recours à ses feuilles en cas d'intoxication. (22)

Figure n°44 : *Heliotropium fortherianum* (*Boraginaceae*)
(Source image : D. Laurent)

L'acide rosmarinique (**figure n°45**) est l'un des principes actifs majoritaires des feuilles d'*Heliotropium foertherianum* dont le taux est estimé à 1,2 mg/g de feuilles fraîches.
C'est un composé phénolique sans toxicité notable présentant des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antivirales et antibactériennes. Il est également connu pour ses effets sur les maladies neurodégénératives et sur le système cardiovasculaire. De plus, un caractère détoxifiant a été mis en évidence *in vitro* sur des

cellules de neuroblastomes de souris par déplacement de la toxine de son récepteur. (104) (105)

L'acide rosmarinique est donc une molécule qui traite les symptômes de la gratte et qui aide aussi à l'élimination des toxines dans l'organisme. C'est pourquoi il a fait l'objet d'un brevet pour son indication dans le traitement de la ciguatera. (9)

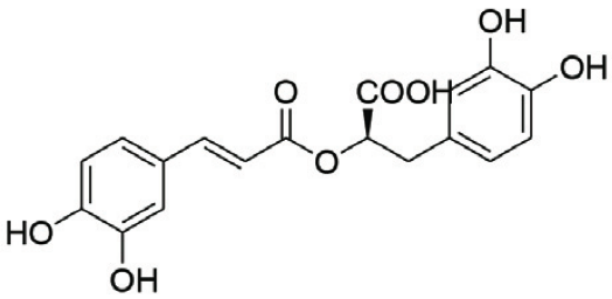


Figure n° 45: Structure chimique de l'acide rosmarinique, principe actif majeur des extraits de feuilles d'*H. foertherianum*

La préparation de ce remède consiste généralement en l'infusion ou la décoction de feuilles (**figure n°46**) et qui peut s'employer à la fois en boisson (voie interne) ou sous forme de bain (voie externe) pour calmer les sensations prurigineuses. Quelques personnes préconisent même une utilisation simultanée des deux voies.

Dans d'autres recettes, un morceau d'écorce du tronc ou des racines de faux tabac peuvent être également utilisés.

Figure n°46 : Faces externe et interne d'une feuille de faux tabac cueillie sur l'île de Maré

IV.2.3. *Vitex trifolia*

Vitex trifolia est un arbuste tropical possédant des feuilles composées trifoliolées (d'où sa dénomination spécifique) de la famille des *Labiateae*, répandu dans les pays d'Asie du Pacifique, en Australie, en Polynésie française et en Nouvelle-Calédonie.

C'est une plante couramment retrouvée en bord de mer et largement utilisée par les îliens du Pacifique pour guérir de nombreuses maladies (**figure n°47**).

En Nouvelle-Calédonie, les feuilles de cet arbuste sont réputées pour leurs propriétés toniques, fébrifuges, antirhumatismales et carminatives, profitables au traitement de la ciguatera. De plus, il leur a été découvert une activité insectifuge et vulnéraire. Les racines et les fruits seraient emménagogues.

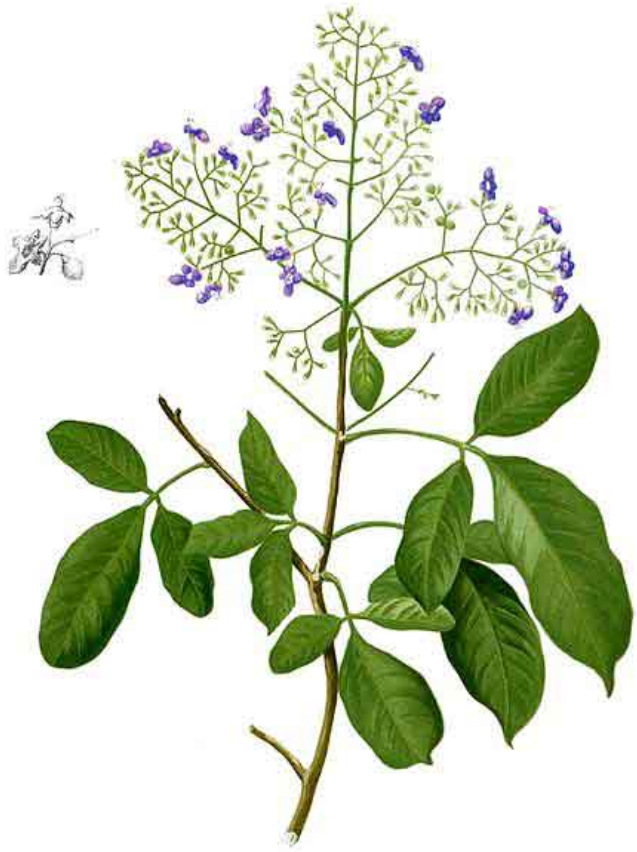


Figure n°47 : *Vitex trifolia* (*Labiateae*)
(Source image : D. Laurent)

Toutefois, la particularité thérapeutique qui nous intéresse chez cette plante est son activité anti-inflammatoire. Les extraits aqueux de ses feuilles ont fait l'objet d'études pharmacologiques *in vitro* sur des cellules de neuroblastomes de souris afin d'évaluer son efficacité et sa capacité à moduler les processus inflammatoires. Les résultats ont montré une activité protectrice significative contre les effets cytotoxiques induit par les brévétoxines. En outre, *Vitex trifolia* a présenté une activité inhibitrice de la synthèse de iNOS, ainsi que des médiateurs pro-inflammatoires IL-1β et IL-6 de manière temps-dépendant et dose-dépendante. Elle favorise également la surproduction de l'IL-0 anti-inflammatoire.

Il convient de souligner que l'extrait alcoolique de feuilles de *Vitex* inhibe la libération d'IgE et d'histamine dans les mastocytes de rat (Ikawati *et al*., 2001).

Compte tenu de son activité anti-inflammatoire considérable, *Vitex trifolia* peut être validé comme un remède puissant contre les symptômes inflammatoires chroniques survenant notamment dans la ciguatera. Par conséquent, d'autres études chimiques sont

actuellement en cours pour développer de nouveaux médicaments thérapeutiques sur des cibles spécifiques à travers les extraits de ses feuilles.

Les remèdes à base de *Vitex trifolia* sont préparés par macération ou par décoction des feuilles (**figure n°48**) et utilisés en bain ou par voie interne pour calmer les fourmillements et le prurit dus à l'intoxication. Une recette locale indique qu'il faut « *faire bouillir deux poignets de feuilles de Vitex dans deux litres d'eau, de faire réduire de moitié puis de boire cette préparation tout au long de la journée, deux jours de suite* ». (106) (45) (107) (48) (22)

Figure n°48 : Faces externe et interne de feuilles de *Vitex trifolia* cueillies en bordure de la plage de Magenta (Nouméa)

IV.2.4. Autres plantes

En plus du faux tabac et du *Vitex*, les chercheurs ont validé l'utilisation de 6 autres plantes comme remèdes traditionnels de la ciguatera, car celles-ci ont également montré une activité inhibitrice de la synthèse du NO. Ces plantes sont sujettes à des études plus poussées de leurs composés actifs et offrent ainsi des perspectives thérapeutiques. (22) (104)

Voici leurs noms et leurs caractéristiques :

- *Euphorbia hirta* (*Euphorbiaceae*) : sous le nom vernaculaire de « rougette » en Nouvelle-Calédonie, c'est une herbe basse commune dans les pelouses des jardins. Utilisée en décoction, ses propriétés sont antispasmodiques, antidysentériques et antihistaminiques.
- *Syzygium malaccense* (*Myrtaceae*) : ou « pommier canaque », c'est un arbre donnant des fruits comestibles. L'écorce est utilisée en décoction ou en macération contre la gratte et possède des propriétés dépuratives, laxatives, détoxifiantes. Elle peut être aussi préconisée en lavage contre les aphtes, l'eczéma ou pour soigner les plaies exsudatives.
- *Schinus terebenthifolius* (*Anacardiaceae*) : connue sous le nom de « faux poivrier », c'est un arbuste commun à l'Ouest de la Grande Terre et de Lifou (une des îles Loyautés). On l'utilise en infusant un bouquet de feuilles dans un litre d'eau avant d'en boire toute la journée après une intoxication ciguatérique. L'écorce est tonique sous forme d'infusion.
- *Cerbera manghas* (*Apocynaceae*) : c'est le « faux manguier », petit arbre se trouvant à la fois sur le littoral mais aussi dans les terres. Le latex de cet arbuste dilué dans de l'eau de mer est bu après avoir mangé un poisson douteux, afin d'en retirer un effet purgatif. Il est également utilisé à titre préventif en faisant cuire le poisson dans son jus. Les feuilles sont mâchées et inhalées pour soigner les maux de tête. Toutes les parties de cette espèce, notamment les graines peuvent être toxiques pour l'homme. Son usage n'est donc pas sans danger.
- *Ximenia americana* (*Olacaceae*) : c'est la « prune de mer » qui est un arbuste des littoraux donnant des fruits comestibles. L'écorce de racine est broyée dans l'eau afin d'éliminer les paresthésies et la sensation de faiblesse provoquée par la ciguatera. Cette préparation doit être bue pendant trois jours tout en mangeant du poisson et le traitement doit être renouvelé trois semaines après. Ce procédé

hors du commun a éveillé la curiosité des chercheurs de Papeete qui ont mis en évidence un certain pouvoir antagoniste de la plante vis-à-vis de la ciguatoxine.

- *Punica granatum* (*Punicaceae*) : appelé « grenadier » en Nouvelle-Calédonie. C'est un arbre souvent retrouvé dans les jardins en raison de son caractère ornemental et pour son fruit comestible. Excellent astringeant, les fruits et les écorces sont utilisés en décoction pour soigner la diarrhée à tendance dysentérique.

Les produits naturels sont de plus en plus appréciés comme des voies pour l'étude et le développement de nouveaux traitements. La clé du succès serait de trouver des essais biologiques rapides et peu coûteux dans le but d'identifier des métabolites secondaires biologiquement actifs.

CONCLUSION

Souvent la source de contamination de cette intoxication alimentaire est dépendante du lieu de pêche. Cependant, il ne faut pas oublier que certaines zones réputées sûres peuvent également être une source de contamination du fait de la migration des espèces carnivores de haut niveau trophique. Un moyen de lutte contre la ciguatera est donc notamment de s'assurer de l'innocuité des poissons avant leur consommation. L'un des objectifs à atteindre pour réduire le nombre de cas est donc actuellement de développer des moyens fiables de diagnostic des poissons ciguatoxiques avant leur commercialisation/consommation. Néanmoins, la réglementation européenne interdit la mise sur le marché de poissons contenant des ciguatoxines mais ne précise pas de seuil réglementaire. De plus, face à un arsenal faible de thérapeutique, il paraît important d'axer des recherches sur la mise au point d'un traitement spécifique de cette intoxication humaine.

La maîtrise de ce phénomène écologique reste souvent difficile du fait de la diversité des impacts environnementaux (réchauffement climatique, pollution des océans, destruction des milieux coralliens...) qui sont à l'origine de la survenue de la ciguatera. De nouveaux impacts apparaissent chaque jour, complexifiant la maîtrise du risque. Notamment, il a été découvert récemment l'implication de nouveaux phénomènes anthropiques avec comme décrit dans une étude de l'Environmental Health Perspective (EHP), l'implication des crèmes solaires utilisées. Des expériences ont montré que lorsqu'ils sont dilués dans l'eau, certains composants métalliques filtrant les UV peuvent activer et propager des virus qui détruisent les zooxanthelles (microalgues vivant en symbiose avec le corail), provoquant ainsi le blanchiment et la mort du corail. Il se surajoute à ce phénomène celui de la toxicité propre des métaux, comme le zinc ou le titane. Tous les ans, on estime que plus de 4000 tonnes de crèmes solaire sont retrouvées dans les zones de baignade.

La France étant un des pays européens les plus touchés par cette problématique par la survenue d'intoxications régulièrement rapportées dans les régions d'outre-mer, des

programmes de surveillance ont été mis en place et permettent d'acquérir des données épidémiologiques tout en gérant au mieux le risque localement. Ces dernières années en Nouvelle-Calédonie, une gestion environnementale a été mise en place suite à la construction d'unités métallurgiques avec des installations portuaires pour l'exploitation du nickel, afin de limiter les impacts causés par leurs constructions. Régulièrement, un suivi biologique des écosystèmes coralliens autour des zones d'activité évalue le risque de ciguatera en recherchant la présence de dinoflagellé dans l'eau. À ce jour, aucune apparition de *Gambierdiscus* n'a été notée. La maîtrise des rejets toxiques issus de nos activités anthropiques pourrait donc à elle seule permettre de réduire fortement la survenue de bloom algale et par conséquent réduire le nombre de cas de ciguatera.

ANNEXES

Annexe n°1 : Formulaire de déclaration d'une intoxication due à la consommation de produits de la mer

Secrétariat général de la Communauté du Pacifique
FORMULAIRE DE DECLARATION D'UNE INTOXICATION
DUE A LA CONSOMMATION DE PRODUITS DE LA MER

Veuillez répondre en détail à toutes les questions. Cochez la case appropriée.

Identité du déclarant

Nom _____ Profession/ titre _____

Adresse _____

Date_____ Signature _____

Identité de la personne intoxiquée

Nom _____ Sexe (M/F) _____ Age_____ ans

Adresse _____

Renseignements sur le produit de la mer qui a provoqué cette intoxication *(Veuillez cocher les cases appropriées)*

Type de produit	**Lieu de capture**	**Mode de conservation**	**Morceau consommé**	**Méthode de préparation culinaire**
Poisson _____ ❑	Rivière_____ ❑	Frais, sans glace _ ❑	Tête _____ ❑	Sans préparation (cru) ❑
Crabe_____ ❑	Mangrove ____ ❑	Frais, sur glace__ ❑	Chair_____ ❑	Mariné _____ ❑
Langouste _____ ❑	Plage _____ ❑	Congelé _____ ❑	Peau _____ ❑	Cuit _____ ❑
Autres crustacés _ ❑	Pâté corallien__ ❑	Salé _____ ❑	Foie _____ ❑	
Gastéropode* ___ ❑	Lagon _____ ❑	Séché _____ ❑	Oeufs ____ ❑	**Combien d'autres personnes**
Bivalve* _____ ❑	Récif-barrière _ ❑	Fumé _____ ❑	Autres organes	
Autres mollusques ❑	Pleine mer ____ ❑	Saumuré_____ ❑	(précisez)	ont mangé cet aliment ?____
Autres (précisez)	Autres (précisez)	Autres (précisez)	_____ ❑	ont été malades ?_____
_____ ❑	_____ ❑	_____ ❑	_____ ❑	ont été admises
Inconnu _____ ❑	Inconnu _____ ❑	Inconnu _____ ❑	Inconnu___ ❑	à l'hôpital ?_____ __

Nom local de cet aliment ? _____
Nom français_____
Nom du vendeur ou du restaurant (en cas d'achat)_____
Nom du lieu de pêche (si possible) _____
Aliment consommé le _____ à _____ heures
Apparition des premiers symptômes (date) _____ à _____ heures

**Les gastéropodes sont des fruits de mer coquille simple comme les escargots, les trocas, les strombes, etc.*
Les bivalves sont des fruits de mer à deux coquilles comme les palourdes, les moules, les coques, les huîtres, etc.

Symptômes *(Veuillez cocher les cases appropriées)*

Brûlure ou douleur au contact de l'eau froide_____ ❑	Picotements au contact de l'eau _____ ❑	
Fourmillements ou engourdissement _____ ❑	Goût bizarre dans la bouche _____ ❑	
Miction difficile ou douloureuse _____ ❑	Démangeaisons ou rougeurs_____ ❑	
Respiration difficile _____ ❑	Salivation excessive _____ ❑	Fièvre ou frissons_____ ❑
Marche difficile _____ ❑	Transpiration excessive _____ ❑	Maux de tête _____ ❑
Difficulté d'élocution_____ ❑	Diarrhées _____ ❑	Douleurs articulaires _____ ❑
Irritation des yeux _____ ❑	Vomissements _____ ❑	Crampes_____ ❑

Renseignements médicaux

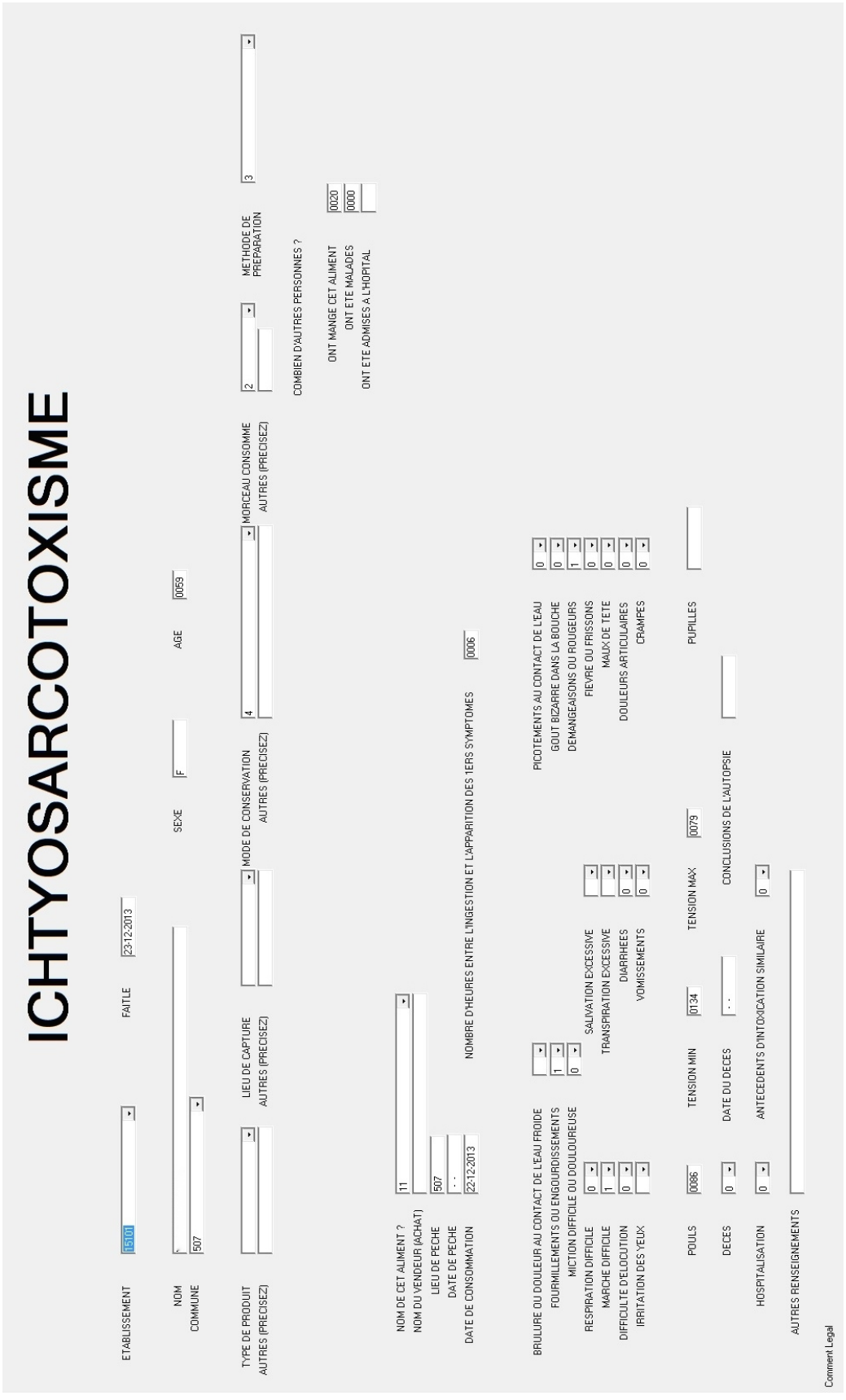
Pouls _____ Tension artérielle ___ / _____ Pupilles _____

En cas de décès

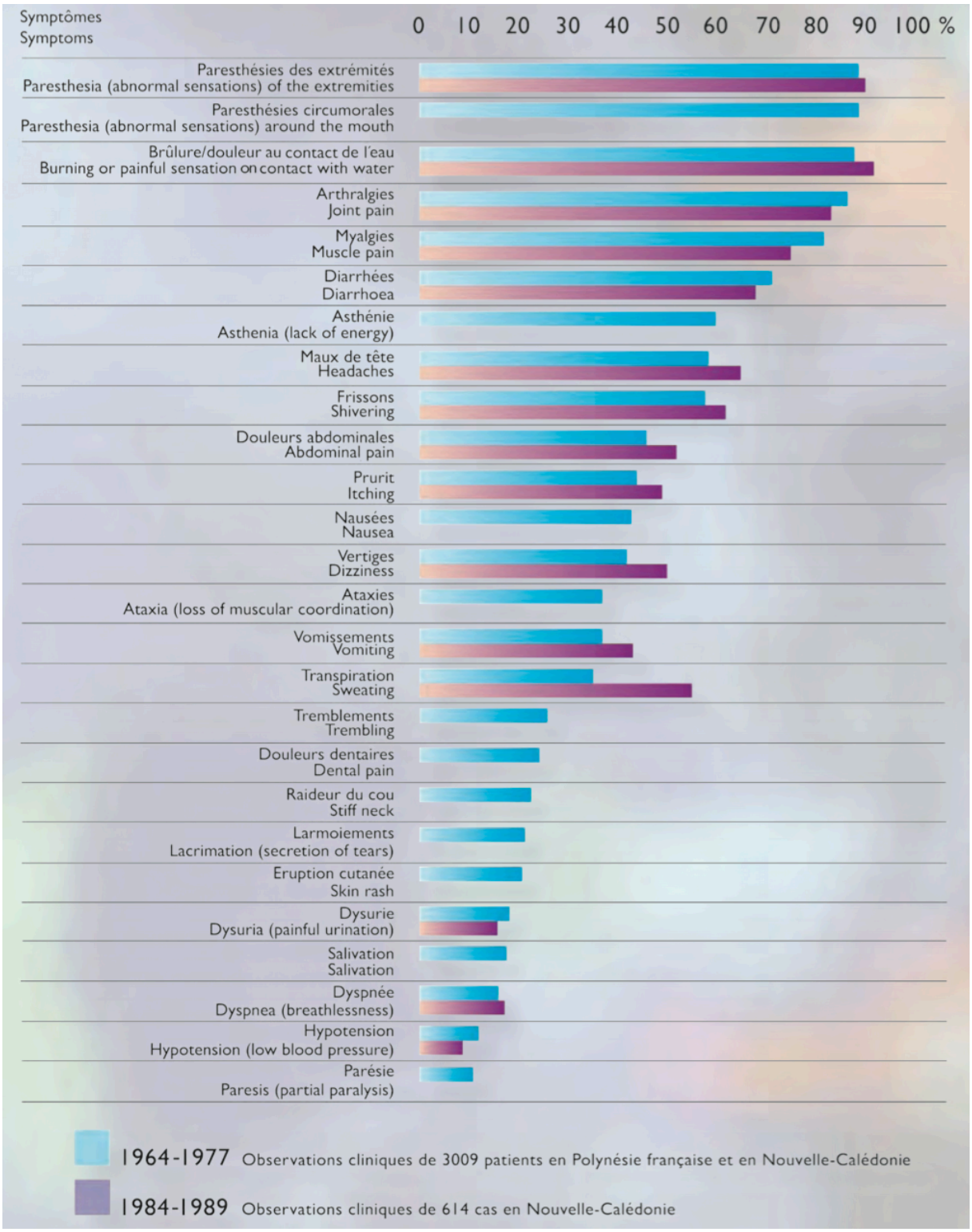
Date du décès _____ Conclusions de l'autopsie _____
_____
Autres renseignements _____

*Veuillez renvoyer ce formulaire sous pli "**Confidentiel médical**" à la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle-Calédonie, Service des Actions Sanitaires*
Immeuble Galliéni , 4ème étage, 5 rue du Gal Galliéni - Centre ville – BP N4 – 98851 Nouméa cedex
Mél : dass@gouv.nc ; Web : http://www.dass.gouv.nc **MERCI**

Annexe n°2 : Masque de saisie des déclarations utilisé à la DASS-NC



Annexe n°3 : Fréquence des symptômes (en %) par rapport au nombre de cas déclarés



Annexe n°4 : Tableau clinique de la ciguatera

Système affecté	Type de symptômes et signes cliniques	Temps d'apparition et durée
Gastro-intestinal	hyper salivation, nausées, crampes abdominales, vomissements, diarrhée	Symptomatologie commune Phase aiguë-Disparition en 48 h
Neurologique		
Psychologie et cognition	délire, confusion mentale, dépression	
Moteur	ataxie, arrêt respiratoire, diminution des réflexes, faiblesse des membres inférieurs et supérieurs	Symptomatologie commune Phase aiguë apparaissant plus tardivement que les troubles gastro-intestinaux. Ils peuvent perdurer jusqu'à un an après la phase aiguë de la maladie.
Sensoriel	paresthésie, dysesthésie, asthénie, maux de tête, douleur rétrobulbaire, nystagmus verticale et horizontale, ophtalmoplégie interne et externe, dissymétrie oculaire, douleurs dentaires, photophobie, vertiges, goût métallique dans la bouche, vision trouble, prurit, dyspareunie, douleur à l'éjaculation, dysurie	
Cardiovasculaire	hypotension, bradycardie, tachycardie, anomalies de l'onde T	Symptomatologie rare Phase aiguë- Disparition en 5 jours
Symptomatologie générale	fièvre, sudation, perte de cheveux, perte d'ongle, acné, rigidité cervicale, conjonctivite, lésion cutanée « skin rash », malaise vagal	Symptomatologie rare apparition variable Aucune information quant à leur durée

Annexe n°5 : Plantes utilisées pour la préparation des remèdes traditionnels contre la ciguatera

A : *Cerbera manghas*

B : *Euphorbia hirta*

C : *Punica granatum*

D : *Schinus terebinthifolius*

E : *Syzygium malaccense*

F : *Ximenia americana*

Annexe n°6 : Précautions essentielles pour minimiser le risque de ciguatera

Précautions essentielles

Afin de minimiser les risques d'intoxication, il convient d'observer les quelques précautions suivantes :

Évitez de manger les espèces de poissons localement réputées être « gratteuses » (anglais, murène, dorade, barbillon, carangue, loche etc.). Renseignez-vous auprès des pêcheurs coutumiers du lieu de la pêche.

Soyez prudent, évitez les poissons de récif de grande taille (supérieurs à 10 kg). Dans la mesure du possible, sélectionnez les petits dans l'espèce, la toxicité étant souvent proportionnelle à la taille.

Il est recommandé de bien vider les poissons. Ne mangez pas la tête, les œufs, les viscères, le foie en particulier, qui sont plus toxiques que les filets.

Ne croyez pas que la congélation, la cuisson, le fumage, ou qu'un mode de préparation ou d'assaisonnement puissent éliminer la toxicité.

Ne vous fiez pas aux mouches, fourmis ou pièces d'argent pour déceler un poisson « gratteux », ces techniques ont trompé beaucoup de monde. Le chat, malheureusement pour lui, est plus sensible que l'homme.

Après une première intoxication, évitez au moins pendant un mois de consommer du poisson ou autres fruits de mer quels qu'ils soient. Abstenez vous d'absorber des boissons alcoolisées.

Attention aux régions réputées indemnes de ciguatera ; elles peuvent être l'objet d'une flambée de microalgues et devenir potentiellement dangereuses (l'inverse est vrai aussi). Méfiez-vous là aussi des poissons âgés.

Il n'y a pas de saison pour la gratte (flamboyants ou coraux en fleurs). À tout moment, vous pouvez pêcher et consommer un poisson contenant un taux de toxine suffisant pour vous empoisonner.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nouvelle-Calédonie: Situation géographique [Internet]. [cited 2015 Mar 13]. Available from: http://www.axl.cefan.ulaval.ca/pacifique/ncal1geo.htm
2. Aubry P. Splendeurs et dangers de la faune marine : Evenimations, intoxications, blessures, traitements. Montrouge: Xavier Montauban; 2010.
3. Bourée P, Quod J-P, Turquet J. L'ichtyosarcotoxisme de type ciguatera. Rev Fr Lab. 2002 Apr;2002(342):65–70.
4. Durand M, Berkaloff C. Pigment composition and chloroplast organization of Gambierdiscus toxicus Adachi and Fukuyo (Dinophyceae). Phycologia. 1985 Jun 1;24(2):217–23.
5. O'Toole AC, Dechraoui Bottein M-Y, 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 Jun 15;427-428:98–105.
6. 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 Oct;56(5):711–30.
7. Vandersea MW, Kibler SR, Holland WC, Tester PA, Schultz TF, Faust MA, et al. Development of Semi-Quantitative Pcr Assays for the Detection and Enumeration of Gambierdiscus Species (gonyaulacales, Dinophyceae)1. J Phycol. 2012 Aug 1;48(4):902–15.
8. 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 Oct;56(5):739–50.
9. La ciguatera I.3.6 - Situation sanitaire en Nouvelle-Calédonie-2011-. DASS-NC. 2011;01–4.
10. 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 Sep;19:1–14.
11. 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 Feb 9;115(1):53–65.
12. Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains. Int J Food Microbiol. 2000 Nov 1;61(2–3):91–125.
13. Oehler E, Bouchut J. La ciguatéra. Presse Médicale. 2014 Sep;43(9):902–11.
14. Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: A public health perspective. Toxicon. 2010 Aug 15;56(2):123–36.
15. Bertorini TE. Neuromuscular Case Studies. Elsevier Health Sciences; 2008. 1922 p.
16. Wong C-K, Hung P, Lee KLH, Kam K-M. Study of an outbreak of ciguatera fish poisoning in Hong Kong. Toxicon. 2005 Oct;46(5):563–71.
17. Pearn JH. Chronic fatigue syndrome: chronic ciguatera poisoning as a differential diagnosis. Med J Aust. 1997 Mar 17;166(6):309–10.
18. De Haro L, Pommier P, Valli M. Emergence of imported ciguatera in Europe: report of 18 cases at the Poison Control Centre of Marseille. J Toxicol Clin Toxicol.

2003;41(7):927–30.
19. Ciguatera Fish Poisoning — New York City, 2010–2011 [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6204a1.htm
20. 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 Off J Int Soc Toxinology. 2010 Oct;56(5):674–90.
21. Oshiro N, Yogi K, Asato S, Sasaki T, Tamanaha K, Hirama M, et al. Ciguatera incidence and fish toxicity in Okinawa, Japan. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 2010 Oct;56(5):656–61.
22. la gratte ou ciguatera ; ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud. Paris: IRD; 1993.
23. Tosteson TR. The diversity and origins of toxins in ciguatera fish poisoning. P R Health Sci J. 1995 Jun;14(2):117–29.
24. Freitas JC, Ogata T, Veit CH, Kodama M. OCCURRENCE OF TETRODOTOXIN AND PARALYTIC SHELLFISH TOXINS IN Phallusia nigra (TUNICATA, ASCIDIACEA) FROM THE BRAZILIAN COAST. J Venom Anim Toxins. 1996 Jan;2(1):28–38.
25. Chinain M, Gatti C, Roué M, Laurent D, Darius HT. Ciguatéra : aspects écologiques, biologiques et toxicologiques. Rev Francoph Lab. 2014 Mar;2014(460):27–39.
26. Baden DG, Melinek R, Sechet V, Trainer VL, Schultz DR, Rein KS, et al. Modified immunoassays for polyether toxins: implications of biological matrixes, metabolic states, and epitope recognition. J AOAC Int. 1995 Apr;78(2):499–508.
27. ciguatera un guide pratique field reference guide - AbeBooks [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: http://www.abebooks.fr/rechercher-livre/titre/ciguatera-un-guide-pratique-field-reference-guide/
28. Farstad DJ, Chow T. A brief case report and review of ciguatera poisoning. Wilderness Environ Med. 2001 Dec;12(4):263–9.
29. Abraham A, Jester ELE, Granade HR, Plakas SM, Dickey RW. Caribbean ciguatoxin profile in raw and cooked fish implicated in ciguatera. Food Chem. 2012 Mar 1;131(1):192–8.
30. 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 Jun 14;8(6):1838–907.
31. Boydron-Le Garrec R, Benoit E, Sauviat M-P, Frostin M, Laurent D. [Ciguatera: from the etiology of the phenomenon to the treatment of its symptoms]. J Société Biol. 2005;199(2):127–39.
32. Dechraoui Bottein M-Y, Wang Z, Ramsdell JS. Toxicokinetics of the ciguatoxin P-CTX-1 in rats after intraperitoneal or oral administration. Toxicology. 2011 Jun 18;284(1–3):1–6.
33. Ledreux A, Ramsdell JS. Bioavailability and intravenous toxicokinetic parameters for Pacific ciguatoxin P-CTX-1 in rats. Toxicon. 2013 Mar 15;64:81–6.
34. Dechraoui M-Y, Naar J, Pauillac S, Legrand A-M. Ciguatoxins and brevetoxins, neurotoxic polyether compounds active on sodium channels. Toxicon. 1999 Jan;37(1):125–43.
35. Lewis RJ, Holmes MJ. Origin and transfer of toxins involved in ciguatera. Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1993 Nov;106(3):615–28.
36. Lewis RJ. The changing face of ciguatera. Toxicon. 2001 Jan 1;39(1):97–106.
37. César Mattei M-YD. Neurotoxins targetting receptor site 5 of voltage-dependent sodium channels increase the nodal volume of myelinated axons. J Neurosci Res.

1999;55(6):666–73.
38. Lombet A, Bidard J-N, Lazdunski M. Ciguatoxin and brevetoxins share a common receptor site on the neuronal voltage-dependent Na+ channel. FEBS Lett. 1987 Jul 27;219(2):355–9.
39. Poli MA, Mende TJ, Baden DG. Brevetoxins, unique activators of voltage-sensitive sodium channels, bind to specific sites in rat brain synaptosomes. Mol Pharmacol. 1986 Aug;30(2):129–35.
40. Pearn J. Neurology of ciguatera. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Jan;70(1):4–8.
41. Gonzalez I, Tosteson CG, Hensley V, Tosteson TR. Role of associated bacteria in growth and toxicity of cultured benthic dinoflagellates. Bull Société Pathol Exot 1990. 1992;85(5 Pt 2):457–9.
42. Lindsay JA. Chronic sequelae of foodborne disease. Emerg Infect Dis. 1997;3(4):443–52.
43. Hogg RC, Lewis RJ, Adams DJ. Ciguatoxin-induced oscillations in membrane potential and action potential firing in rat parasympathetic neurons. Eur J Neurosci. 2002 Jul;16(2):242–8.
44. Sebat C, Barguil Y, Boydron R, Barny F, Muller A. Ciguatéra : manifestations neurologiques et douleur. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 2004 Apr;5(2):76–81.
45. ANGIBAUD G, RAMBAUD S. Serious neurological manifestations of ciguatera: is the delay unusually long? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 May;64(5):688–9.
46. Schlumberger S, Mattei C, Molgó J, Benoit E. Dual action of a dinoflagellate-derived precursor of Pacific ciguatoxins (P-CTX-4B) on voltage-dependent K+ and Na+ channels of single myelinated axons. Toxicon. 2010 Oct;56(5):768–75.
47. Kumar-Roiné 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. 2008 Aug;19(1):21–8.
48. Matsui M, Kumar-Roine S, Darius HT, Chinain M, Laurent D, Pauillac S. Characterisation of the anti-inflammatory potential of Vitex trifolia L. (Labiatae), a multipurpose plant of the Pacific traditional medicine. J Ethnopharmacol. 2009 Dec 10;126(3):427–33.
49. Hamilton B, Whittle N, Shaw G, Eaglesham G, Moore MR, Lewis RJ. Human fatality associated with Pacific ciguatoxin contaminated fish. Toxicon. 2010 Oct;56(5):668–73.
50. 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 Nov;28(6):1067–73.
51. Lange WR. Ciguatera fish poisoning. Am Fam Physician. 1994 Sep 1;50(3):579–84.
52. Katz AR, Terrell-Perica S, Sasaki DM. Ciguatera on Kauai: investigation of factors associated with severity of illness. Am J Trop Med Hyg. 1993 Oct;49(4):448–54.
53. Todd EC. Seafood-associated diseases and control in Canada. Rev Sci Tech Int Off Epizoot. 1997 Aug;16(2):661–72.
54. Chateau-Degat M-L, 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 Dec;77(6):1170–5.
55. Glasgow HB, Burkholder JM, Schmechel DE, Tester PA, Rublee PA. Insidious effects of a toxic estuarine dinoflagellate on fish survival and human health. J Toxicol Environ Health. 1995 Dec;46(4):501–22.
56. Burkholder JM, Glasgow HB. Trophic controls on stage transformations of a toxic ambush-predator dinoflagellate. J Eukaryot Microbiol. 1997 Jun;44(3):200–5.

57. Fasano A, Hokama Y, Russell R, Morris JG. Diarrhea in ciguatera fish poisoning: preliminary evaluation of pathophysiological mechanisms. Gastroenterology. 1991 Feb;100(2):471–6.
58. Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, Bienfang P, Schrank K, Dickey R, et al. Ciguatera Fish Poisoning: Treatment, Prevention and Management. Mar Drugs. 2008 Aug 21;6(3):456–79.
59. Geller RJ, Olson KR, Senécal PE. Ciguatera fish poisoning in San Francisco, California, caused by imported barracuda. West J Med. 1991 Dec;155(6):639–42.
60. Chan TYK. Severe bradycardia and prolonged hypotension in ciguatera. Singapore Med J. 2013 Jun;54(6):e120–2.
61. Hung Y-M, Hung S-Y, Chou K-J, Huang N-C, Tung C-N, Hwang D-F, et al. Short report: persistent bradycardia caused by ciguatoxin poisoning after barracuda fish eggs ingestion in southern Taiwan. Am J Trop Med Hyg. 2005 Dec;73(6):1026–7.
62. Ciguatera et neuropathie périphérique : un cas [Internet]. EM-Consulte. [cited 2015 Jun 23]. Available from: http://www.em-consulte.com/article/103914/article/-ciguatera-et-neuropathie-peripherique-un-cas-
63. Cameron J, Capra MF. The basis of the paradoxical disturbance of temperature perception in ciguatera poisoning. J Toxicol Clin Toxicol. 1993;31(4):571–9.
64. Rublee PA. Human health and environmental impacts from Pfiesteria: A Science-based rebuttal to Griffith (1999) [Internet]. [cited 2015 Jun 23]. Available from: http://libres.uncg.edu/ir/uncg/listing.aspx?id=7596
65. Sozzi G, Marotta P, Aldeghi D, Tredici G, Calvi L. Polyneuropathy secondary to ciguatoxin poisoning. Ital J Neurol Sci. 1988 Oct;9(5):491–5.
66. Allsop JL, Martini L, Lebris H, Pollard J, Walsh J, Hodgkinson S. [Neurologic manifestations of ciguatera. 3 cases with a neurophysiologic study and examination of one nerve biopsy]. Rev Neurol (Paris). 1986;142(6-7):590–7.
67. Oh S-Y, Kim D-H, Seo M-W, Shin B-S. Reversible Cerebellar Dysfunction Associated with Ciguatera Fish Poisoning. J Emerg Med. 2012 Oct;43(4):674–6.
68. Quod JP, Turquet J. Ciguatera in Réunion Island (SW Indian Ocean): Epidemiology and clinical patterns. Toxicon. 1996 Jul;34(7):779–85.
69. Arena P, Levin B, Fleming LE, Friedman MA, Blythe D. A pilot study of the cognitive and psychological correlates of chronic ciguatera poisoning. Harmful Algae. 2004 Jan;3(1):51–60.
70. 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 May;22(4):545–53.
71. Hashmi MA, Sorokin JJ, Levine SM. Ciguatera fish poisoning. N J Med J Med Soc N J. 1989 Jun;86(6):469–71.
72. Pearn J, Harvey P, De Ambrosis W, Lewis R, McKay R. Ciguatera and pregnancy. Med J Aust. 1982 Jan 23;1(2):57–8.
73. Swift AE, Swift TR. Ciguatera. J Toxicol Clin Toxicol. 1993;31(1):1–29.
74. Lange WR, Lipkin KM, Yang GC. Can ciguatera be a sexually transmitted disease? J Toxicol Clin Toxicol. 1989;27(3):193–7.
75. Delord JM, Maceno R, Arfi S. [Pruritus vulvae as a symptom of ciguatera]. Presse Médicale Paris Fr 1983. 1984 Jun 16;13(25):1577.
76. Ting JY, Brown AF, Pearn JH. Ciguatera poisoning: an example of a public health challenge. Aust N Z J Public Health. 1998 Feb;22(1):140–2.
77. Chateau-Degat M-L, Huin-Blondey M-O, Chinain M, Darius T, Legrand A-M, Nguyen NL, et al. Prevalence of chronic symptoms of ciguatera disease in French

Polynesian adults. Am J Trop Med Hyg. 2007 Nov;77(5):842–6.
78. 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 Dec;32(6):633–9.
79. GOPALAKRISHNAKONE P and CKT. PROGRESS IN VENOM AND TOXIN RESEARCH. Proceedings of the First Asia-Pacific Congress on Animal, Plant and Microbial Toxins... First Edition edition. Singapur: National University Singapor; 1987. 747 p.
80. Glaziou P, Martin PM. Study of factors that influence the clinical response to ciguatera fish poisoning. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 1993 Sep;31(9):1151–4.
81. Nicholson GM, Lewis RJ. Ciguatoxins: Cyclic Polyether Modulators of Voltage-gated Iion Channel Function. Mar Drugs. 2006 Apr 6;4(3):82–118.
82. Ting JY, Brown AF. Ciguatera poisoning: a global issue with common management problems. Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med. 2001 Dec;8(4):295–300.
83. Bagnis RA, Bronstein JA, Jouffe G, Forestier R, Meunier JL, Lejan J, et al. [Neurologic complications of ciguatera]. Bull Société Pathol Exot Ses Fil. 1977 Feb;70(1):89–93.
84. Butera R, Prockop LD, Buonocore M, Locatelli C, Gandini C, Manzo L. Mild ciguatera poisoning: Case reports with neurophysiological evaluations. Muscle Nerve. 2000 Oct;23(10):1598–603.
85. 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 Off J Int Soc Toxinology. 2007 Oct;50(5):612–26.
86. Bagnis R, Spiegel A, Nguyen NL, Plichart R. Public health, epidemiological and socio-economic patterns of ciguatera in Tahiti. 1992.
87. Lawrence DN, Enriquez MB, Lumish RM, Maceo A. Ciguatera fish poisoning in Miami. JAMA. 1980 Jul 18;244(3):254–8.
88. J. P. Quod OP. Les empoisonnements par poissons tropicaux à La Réunion: synthèse et perspectives. Rev Médecine Vét. 1990;141:1005–9.
89. Fussy A, Pommier P, Lumbroso C, de Haro L. Chelonitoxism: new case reports in French Polynesia and review of the literature. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 2007 May;49(6):827–32.
90. Botana LM, editor. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology, and Detection, Second Edition. 2 edition. Boca Raton: CRC Press; 2008. 960 p.
91. Roeder K, Erler K, Kibler S, Tester P, Van The H, Nguyen-Ngoc L, et al. Characteristic profiles of Ciguatera toxins in different strains of Gambierdiscus spp. Toxicon. 2010 Oct;56(5):731–8.
92. Perez CM, Vasquez PA, Perret CF. Treatment of ciguatera poisoning with gabapentin. N Engl J Med. 2001 Mar 1;344(9):692–3.
93. Schwarz ES, Mullins ME, Brooks CB. Ciguatera poisoning successfully treated with delayed mannitol. Ann Emerg Med. 2008 Oct;52(4):476–7.
94. Palafox NA, Jain LG, Pinano AZ, Gulick TM, Williams RK, Schatz IJ. Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. JAMA. 1988 May 13;259(18):2740–2.
95. Pearn JH, Lewis RJ, Ruff T, Tait M, Quinn J, Murtha W, et al. Ciguatera and mannitol: experience with a new treatment regimen. Med J Aust. 1989 Jul 17;151(2):77–80.
96. 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 Mar;52(1):67–73.
97. 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):425–6.
98. Schnorf H, Taurarii M, Cundy T. Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. Neurology. 2002 Mar 26;58(6):873–80.
99. Sims JK. A theoretical discourse on the pharmacology of toxic marine ingestions. Ann Emerg Med. 1987 Sep;16(9):1006–15.
100. 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. Toxicon. 2010 Oct;56(5):792–6.
101. Inoue M, Lee N, Tsumuraya T, Fujii I, Hirama M. Use of monoclonal antibodies as an effective strategy for treatment of ciguatera poisoning. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 2009 Jun;53(7-8):802–5.
102. Laurent D, Joannot P, Amade P, Maesse P, Colmet-Daage B. Données sur la ciguatera à Nouméa = Knowledges on ciguatera in Noumea (New Caledonia). Bull Société Pathol Exot [Internet]. 1992 [cited 2015 Jun 23];85(5 bis). Available from: http://www.documentation.ird.fr/hor/fdi:38351
103. Benoit E, Laurent D, Mattei C, Legrand A-M, Molgó J. Reversal of pacific ciguatoxin-1B effects on myelinated axons by agents used in ciguatera treatment. Cybium Rev Eur Ichtyol. 2000;24(3):33–40.
104. Kumar-Roiné S, Matsui M, Reybier K, Darius HT, Chinain M, Pauillac S, et al. Ability of certain plant extracts traditionally used to treat ciguatera fish poisoning to inhibit nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. J Ethnopharmacol. 2009 Jun 25;123(3):369–77.
105. 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 Aug 30;143(1):33–40.
106. Gatti C, Oelher E, Legrand AM. Severe seafood poisoning in French Polynesia: a retrospective analysis of 129 medical files. Toxicon Off J Int Soc Toxinology. 2008 Apr;51(5):746–53.
107. 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 PTR. 2011 Jul;25(7):947–58.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

TITRE

La ciguatera et son impact en Nouvelle-Calédonie.

RESUME

La ciguatera est un type particulier d'ichtyosarcotoxisme, causée par la consommation de poissons vivant dans les récifs coralliens altérés notamment par certaines activités humaines. Ces poissons habituellement comestibles deviennent toxiques par accumulation de toxines spécifiques, notamment les ciguatoxines. Celles-ci sont produites par le dinoflagellé benthique *Gambierdiscus toxicus* et subissent une bioamplification le long de la chaîne trophique jusqu'à être ingérée par l'homme.

La ciguatera est une intoxication endémique des régions tropicales et subtropicales du globe. Son impact socio-économique et sanitaire touche la Nouvelle-Calédonie, située dans l'océan Pacifique. Sur une période de près de 30 ans, de 1984 à 2013, 1804 cas de ciguatera ont été déclarés dont 88% pour les 15 premières années et principalement durant la saison chaude.

Les symptômes sont caractérisés par des troubles digestifs, nerveux, cardiovasculaires et cutanéo-muqueux. Le prurit couramment retrouvé lors de l'intoxication est à l'origine du terme « gratte » populairement employé par les néo-calédoniens. L'évolution est généralement favorable, parfois compliquée par la survenue de cas chroniques mais rarement mortelle. Le diagnostic repose essentiellement sur la symptomatologie. Le traitement reste symptomatique, sans consensus défini. Cependant des thérapies spécifiques sont en cours d'expérimentation. Traditionnellement, de nombreux remèdes à base de plantes sont utilisés pour traiter la ciguatera. La pharmacopée occidentale n'étant pas complètement satisfaisante, bon nombre de personnes ont recours à la médecine traditionnelle dont certaines préparations possèdent des propriétés thérapeutiques réelles.

TITRE EN ANGLAIS

Ciguatera and its impact in New Caledonia.

DISCIPLINE

Pharmacie

MOTS CLES

- Ciguatera
- Intoxication
- Poisson
- Nouvelle-Calédonie

ADRESSE DU LABORATOIRE

Laboratoire de Toxicologie
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX