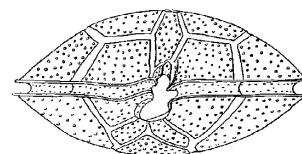




DEPARTEMENT DES PECHES
SECTION INFORMATION
PROJET SUR L'INFORMATION HALIEUTIQUE



COMMISSION DU PACIFIQUE SUD
B.P. D5 - NOUMEA CEDEX

La CIGUATERA

BULLETIN

Numéro 3 — Octobre 1993

Coordonnateur du réseau : Richard Lewis, QDPI, Southern Fisheries Centre, P.O. Box 76, Deception Bay, Queensland 4508, Australie.
Production : J.-P. Gaudechoux, Chargé de l'information halieutique, CPS, B.P. D5, Nouméa Cédex, Nouvelle-Calédonie (télécopieur : (687) 26.38.18).

(imprimé avec le concours financier du gouvernement français)

LE POINT DU COORDONNATEUR

Dans ce numéro sont réunis des articles provenant de collègues du Japon, de Polynésie française, d'Hawaï, de France métropolitaine, de Nouvelle-Calédonie et d'Australie.

T. Yasumoto passe brièvement en revue les résultats que son groupe a récemment obtenus en peu de temps en cherchant à élucider la biogénèse et les propriétés chimiques des toxines responsables de l'ichtyosarcotoxisme ciguatérique et présente son point de vue sur l'orientation que la recherche sur la ciguatera devrait prendre à l'avenir. A.-M. Legrand présente le programme de recherche ambitieux qui a été entrepris sous sa direction à l'Institut Louis Malardé. Y. Hokoma présente, depuis Hawaï, les nouveaux résultats qui ont été obtenus en utilisant des tests immunochimiques sur bâtonnets pour la détection de la ciguatera dans le poisson, tandis que P. Amade fait le point sur la ciguatera en Nouvelle-Calédonie.

Un colloque international sur la lutte contre la ciguatera a récemment eu lieu à Bribie Island, en Australie. Il en ressort qu'il est nécessaire d'élaborer de meilleures méthodes de dépistage et que les facteurs spécifiques qui sont responsables des flambées de ciguatera ne sont pas encore maîtrisés. Je présente en résumé les principaux résultats de ce colloque.

Nous acceptons dès à présent des articles pour le prochain numéro du bulletin. Si vous désirez faire paraître des articles portant sur la ciguatera dans le prochain numéro, veuillez me les faire parvenir au *Queensland Department of Primary Industries (QDPI)*, dont l'adresse figure en en-tête.

Richard Lewis

Le SIRMIP est un projet entrepris conjointement par quatre organisations internationales qui s'occupent de la mise en valeur des ressources halieutiques et marines en Océanie. Sa mise en oeuvre est assurée par la Commission du Pacifique Sud (CPS), l'Agence des pêches du Forum du Pacifique Sud (FFA), le Centre d'information du Pacifique de l'Université du Pacifique Sud (CIP-USP) et la Commission océanienne de recherches géoscientifiques appliquées (SOPAC). Le financement est assuré par le Centre international pour l'exploitation des océans (CIEO) et le gouvernement de la France. Ce bulletin est produit par la CPS dans le cadre de ses engagements envers le



Pacific Islands Marine Resources Information System

SOMMAIRE

La recherche sur la ciguatera en Polynésie française

par Anne-Marie Legrand Page 2

Structures et origine des toxines ciguatériques

par Takeshi Yasumoto Page 4

Dépistage de la ciguatera dans les poissons de récif à Hawaï à l'aide du test immunochimique sur bâtonnets (SPIA)

par Y Hokoma Page 5

L'intoxication ciguatérique : la situation en Nouvelle-Calédonie

par Philippe Amade Page 6

Le colloque international sur la lutte contre la ciguatera

par Richard Lewis Page 7

Cas d'ichtyosarcotoxisme observés en 1991 et 1992

SIESPS Page 10

SIRMIP. Ce projet vise à mettre l'information sur les ressources marines à la portée des utilisateurs de la région, afin d'aider à rationaliser la mise en valeur et la gestion. Parmi les activités entreprises dans le cadre du SIRMIP, citons la collecte, le catalogage et l'archivage des documents techniques, spécialement des documents à usage interne non publiés; l'évaluation, la remise en forme et la diffusion d'information; la réalisation de recherches documentaires, un service de questions-réponses et de soutien bibliographique; et l'aide à l'élaboration de fonds documentaires et de bases de données sur les ressources marines nationales.

La recherche sur la ciguatera en Polynésie française

par le Dr Anne-Marie Legrand,
Institut Louis Malardé,
Tahiti (Polynésie française)

La section Océanographie médicale de l'Institut de recherches médicales Louis Malarmé travaille actuellement à divers aspects de la recherche sur la ciguatera, notamment :

- la surveillance, l'isolement et la culture du dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*;
- l'isolement des toxines à partir de poissons et de dinoflagellés aux fins de caractérisation chimique;
- la détection des toxines par biodosage, fluorescence des dérivés toxiques et le dosage par fixation membranaire;
- l'immunochimie des toxines et la production des anticorps nécessaires à l'immunodétection; et
- l'épidémiologie de cas avérés.

Le groupe de recherches en laboratoire que je dirige se compose de Mireille Chinain et de Serge Pauillac. Philippe Glaziou est chargé de l'enquête épidémiologique. Un étudiant est en train de terminer un programme de recherche pour la rédaction d'une thèse de doctorat sur *G. toxicus*. Bon nombre des progrès qui ont été enregistrés dans ce domaine sont le fait d'une collaboration fructueuse entre le groupe de Tahiti et celui de Yasumoto, au Japon.

De 1986 à 1990 — Isolement des toxines ciguateriques et caractérisation chimique

Les chercheurs ont démontré la diversité des ciguatoxines que l'on trouve dans les poissons et ont identifié des toxines mineures moins polarisées à partir de poissons carnivores. Ils ont réussi, en recueillant des échantillons de ciguatoxine pure (CTX), isolée à partir de foies de murènes prélevés aux Tuamotu et aux Marquises, à élucider la structure du principal composé toxique, la ciguatoxine (codée CTX-1B), qui a été isolée pour la première fois par le groupe de Scheuer qui lui a donné son nom. Par la suite, on a découvert que la CTX-1B était la principale toxine présente dans les murènes, ainsi que dans des vivaneaux tels que *Lutjanus bohar* et des loches telles que *Plectropomus leopardus*.

Nous supposons qu'il s'agit du principal composé chimique présent dans la majorité des poissons carnivores ciguatoxiques. Le travail d'isolement, qui s'est fait par un examen minutieux de toutes les fractions toxiques, a abouti à la caractérisation chromatographique de plusieurs ciguatoxines dont la polarité est différente lorsqu'on les soumet à la chromatographie à polarité de phase inversée. Ces toxines ont également un poids moléculaire différent de la CTX-1B. La structure de certaines de ces toxines a récemment été élucidée.

Il est intéressant de constater que l'on n'a trouvé que des ciguatoxines moins polarisées, et aucune trace de CTX dans les poissons herbivores. On a également essayé d'isoler des toxines de la chair de perroquets provenant des Iles Gambier et Tuamotu. L'analyse du spectre de masse d'une toxine présentant une durée de rétention très proche de celle de la CTX sur colonne à polarité inversée a permis de la caractériser comme étant différente de la CTX. On a établi que ses principaux composés étaient des fractions toxiques moins polarisées. Au cours des dernières années, des tentatives visant à recueillir des toxines à partir de viscères ont échoué. Ces tissus se sont révélés être non toxiques, contrairement à ce que l'on a constaté dans les poissons carnivores.

La production de ciguatoxines par *G. toxicus*, probables précurseurs des toxines présentes dans les poissons

Production de ciguatoxines à l'état naturel

Le travail d'isolement effectué sur extrait liposoluble d'un grand nombre de *G. toxicus* à l'état naturel (environ 20 000 millions de cellules) a abouti à la caractérisation par chromatographie de neuf composés toxiques de masses moléculaires différentes. Deux d'entre eux, identifiés comme étant des stéréoisomères, ont été codés CTX-4A et CTX-4B ou toxines GT. L'analyse de la structure de CTX-4B a révélé qu'elle possède les 13 cycles d'éther de CTX-1B.

Au cours des quatre dernières années, on a observé à plusieurs reprises des flambées sporadiques de *G. toxicus* à Tahiti. Après collecte des dinoflagellés et extraction d'échantillons, on a constaté qu'il présentait chez la souris une ciguatoxicité proche de celle qui a été observée pour CTX-4B.

Production de ciguatoxines en culture

On a réussi à déterminer la structure d'un précurseur de la ciguatoxine isolé à partir de *G. toxicus* à l'état naturel, ce qui renforce nos espoirs d'obtenir des ciguatoxines et/ou des analogues d'autres sources que les poissons. A cette fin, nous avons entrepris un programme de culture massive il y a deux ans. Contrairement au travail de culture précédent, qui portait principalement sur une souche de *G. toxicus* des Iles Gambier, dont l'extrait liposoluble présentait à peine quelques traces de toxine, le nouveau programme comprend le dépistage de seize souches clonales en culture massive. Quatre de ces souches ont produit des ciguatoxines et toutes ont produit de la maitotoxine.

Méthodes de détection de la ciguatoxine dans le poisson

Biodosage

Les biodosages servent toujours à choisir individuellement des poissons toxiques avant l'extraction chimique (biodosages sur moustiques) ou à localiser des fractions toxiques pendant la purification par chromatographie (biodosages sur souris). La méthode d'extraction rapide sur 4g de chair de poisson et l'injection intrathoracique de trois dilutions de l'extrait de poisson à des lots de dix moustiques ont permis d'établir par calcul le DL_{50} et de classer les poissons en quatre groupes: non toxiques, cas limites, modérément toxiques et hautement toxiques.

Seuls les poissons appartenant au groupe non toxique peuvent être consommés sans danger, tandis que seuls ceux appartenant au groupe hautement toxique sont utilisés pour isoler des ciguatoxines. Sur la courbe standard dose/temps de survie, le temps de survie permet d'évaluer la toxicité totale des fractions toxiques, dont des parties aliquotes ont été injectées par voie intrapéritonéale à trois souris.

Détection par fluorométrie des dérivés de toxines au moyen de la chromatographie en phase liquide à haute performance

La présence d'un groupe hydroxyle primaire sur la chaîne latérale de la CTX (codée IB) laissait entrevoir que la toxine pouvait être dérivée en ester fluorescent au moyen de l'anthrolylnitrile. Des traces de la toxine ont été décelées par chromatographie en phase liquide à haute performance fluorométrique. Le niveau de détection minimal pour la CTX pure est d'environ 0,3 ng.

Récemment, neuf composés moins polarisés provenant de poissons carnivores ont été dépistés aux fins de dérivation et de détection par la méthode HPLC. Cinq de ces toxines ont été identifiées au moyen de la méthode HPLC fluorométrique, et sont donc réputées posséder un groupe hydroxyle primaire sur une chaîne latérale; quatre autres toxines n'ont pas pu être décelées et sont donc réputées ne pas posséder ce groupe hydroxyle primaire. A partir de ces données, nous avons pu évaluer que dans environ 95% des cas, la toxicité des poissons carnivores peut être établie au moyen de la fluorométrie.

De la CTX partiellement purifiée ($DL_{50} = 0,3\text{mg/kg}$) a été dérivée et décelée à un niveau de sensibilité raisonnable grâce à cette méthode. Il faudra faire d'autres expériences sur le traitement préalable de l'extrait de poisson avant la dérivation. Cependant, les résultats que nous obtenons actuellement indiquent qu'une méthode de détection pratique par HPLC des ciguatoxines sera disponible dans un proche avenir.

Dosage par fixation membranaire

Récemment, on a effectué des tests immuno-chimiques sur des synaptosomes de cerveaux de rats. La CTX-1B et la CTX-4B (isolées à partir de *G. toxicus* en liberté) ont avantageusement empêché la fixation de la brévatoxine [^3H] PbTx-3, dont on sait qu'elle interagit avec le site 5 de la protéine du canal sodique. Dans les conditions expérimentales que nous avons mises au point, l'affinité de la CTX-1B était trente fois plus élevée que celle de la PbTx-3, alors que celle de la CTX-4B était pour ainsi dire identique à celle de la brévatoxine. Des expériences portant sur des toxines mineures moins polarisées, isolées à partir de tissus ciguatoxiques sont en cours. Les résultats préliminaires indiquent que les composés ont en commun la propriété d'inhiber la fixation de [^3H] PbTx-3.

Cette propriété est actuellement mise à profit pour évaluer la ciguatoxicité de poissons dangereux. Une méthode d'extraction rapide et un dosage par fixation ordinaire ont été mis au point. La méthode a été utilisée pour vérifier quelques extraits de chair de murène. On a pu détecter des murènes, toxiques à la limite, qui provoquent une faible toxicité dans les souris. Les résultats de ces travaux préliminaires, s'ils peuvent s'appliquer à diverses espèces de poisson, montrent que le dépistage de poissons dangereux au moyen de la fixation à haute affinité de ciguatoxines aux canaux sodiques voltage-dépendant, est réalisable.

Immunodétection de la ciguatoxine

La mise au point d'un test immuno-chimique sensible et spécifique pour la détection de poissons ciguatoxiques demeure un grand défi. Bien qu'une trousse de dépistage, qui doit être commercialisée, soit en cours de conception et de mise au point, nous avons lancé notre propre projet d'immunodétection il y a quelques années à l'Institut Pasteur, à Paris. La présence d'un groupe hydroxyle terminal dans la molécule de CTX laisse supposer qu'on pourrait l'utiliser sélectivement pour préparer un composé ciguatoxine-protéine pouvant être injecté aux animaux pour les immuniser.

Etant donné qu'il s'agit de micro-quantités de toxine purifiée, il faut mettre au point des techniques de miniaturisation. Une première expérience a été réalisée au moyen de monensin, un polyéther de faible masse moléculaire. On a réussi à produire des anticorps spécifiques au monensin dans les lapins et les souris. D'importantes quantités de monensin ont été converties en hémisuccinate et fixées par liaison covalente à de l'albumine bovine au moyen de la méthode anhydre mixte.

Les deux antisérums ont été utilisés dans le cadre d'un dosage micro-enzymétrique sur plaques Terasaki et ont réagi fortement avec les composés monensin-protéine lors d'un test indirect et dans une moindre mesure avec du monensin libre lors d'un dosage par compétition. Aucune réactivité hétérospécifique contre la CTX n'a été décelée, mais l'élaboration d'un

test immuno-chimique miniaturisé pour le monensin, fondé sur un réactif monoclonal, a constitué la base de l'élaboration de tests immunologiques semblables pour les haptènes polyéthers.

Une méthode exigeant à peine 100 µg d'haptène est à l'étude avec de la brévétotoxine PbTx-3 et de la CTX. Les résultats d'expériences récentes sont très prometteurs et des produits d'immunisation sont en cours d'échantillonnage.

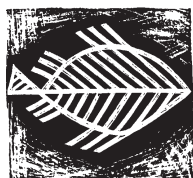
Bibliographie

- Legrand, A.-M., M. Litaudon, J.-N. Genthon, R. Bagnis et T. Yasumoto. 1989. *Isolation and some properties of ciguatoxin*. J. Appl. Phycol. 1, 183-188.
- Legrand, A.-M., M. Fukui, P. Cruchet, Y. Ishibashi et T. Yasumoto. 1992. *Characterization of ciguatoxins from different fish species and wild G. toxicus*. Dans : Actes de la troisième Conférence internationale sur la ciguatera, Porto-Rico, T. R. Tosteson (éd.), Polyscience Publications, Québec, Canada, pp. 25-32.
- Murara, M., A.-M. Legrand, Y. Ishibashi et T. Yasumoto. 1989. *Structure of ciguatoxin and its congener*. J. Am. Chem. Soc., 111, 8929-8931.
- Pauillac, S., T. Malmos, H. Labrousse, K. Antonakis et S. Avrameas. 1993. *Production of highly specific monoclonal antibodies and development of a micro-elisa test for monensin*. J. Immunol. Methods (sous presse).

Structures et origine des toxines ciguatériques

par Takeshi Yasumoto
Faculté d'agronomie
Université Tohoku, Sendai (Japon)

Les biochimistes qui se sont attachés à élucider la structure des toxines ciguatériques se sont heurtés à une tâche difficile, certes, mais combien passionnante. Pour commencer, il était difficile d'obtenir d'importantes quantités de poisson toxique pour en extraire les toxines. La concentration extrêmement basse des toxines dans le poisson rendait le processus de purification laborieux et fastidieux. Des tonnes de poissons ne produisaient qu'une quantité



minuscule de toxine pure dont la complexité moléculaire ne faisait qu'accroître la difficulté.

En dépit de ces difficultés, et grâce à l'évolution rapide des techniques de spectroscopie ainsi qu'à la collaboration de nombreux amis, nous avons pu élucider la structure de plusieurs toxines importantes, et nous sommes tout à fait convaincus que celle de la majorité des toxines ciguatériques le sera très bientôt. Sur quoi nous pencherons-nous ensuite? Les chimistes ne sont pas au bout de leurs peines: élaboration de méthodes d'analyse, préparation d'antigènes et synthèse des toxines, tandis que plusieurs autres aspects intéresseront les biologistes.

Nous connaissons à présent la structure de la ciguatoxine (CTX) isolée à partir de murènes, et celle de la CTX-4B, isolée à partir de *Gambierdiscus toxicus* à l'état naturel. La ressemblance que présente la structure moléculaire de ces deux toxines indique que la CTX-4B est le précurseur de la CTX, et qu'une série de modifications par oxydation de la molécule CTX-4B se produit dans le foie du poisson. Le processus d'oxydation rappelle le rôle que joue l'hémoprotéine P450, qui oxyde les toxines lipophiles (par exemple, l'aflatoxine), de façon à ce que les métabolites hydrophiles qui en résultent puissent être éliminées dans l'urine. L'oxydation de CTX-4B en CTX pourrait donc être considérée comme une sorte de processus de détoxification.

Or, il se produit exactement l'inverse avec la CTX-4B; au lieu d'être détoxifié, le produit oxydé (CTX) présente en fait une toxicité neuf fois supérieure à celle du précurseur.

Nous pouvons en déduire que les murènes sont plus toxiques que les perroquets, en premier lieu parce que la murène se trouve à un niveau plus élevé de la chaîne élémentaire et parce qu'elle accumule les toxines sous la forme la plus toxique. Si les enzymes qui catalysent l'oxydation sont découverts, ils nous aideront à comprendre comment les toxines sont métabolisées et permettront aux chimistes de provoquer des réactions qu'ils ne peuvent obtenir avec des réactifs.

Nous avons récemment élucidé la structure de la maitotoxine (MTX), le plus important produit naturel à avoir jamais été découvert. La MTX est près de trois fois plus grande que la CTX, et sa formule moléculaire est $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$; sa masse moléculaire est de 3422 Da.

Elle est composée d'une chaîne carbonée C142, de 32 cycles d'éther, de 28 hydroxyles et de

21 méthyles. Comme c'est le cas pour la CTX, la majorité des cycles d'éther de la MTX sont fusionnés en forme d'échelle. Quoiqu'il en soit, les deux toxines sont des entités moléculaires entièrement différentes, la CTX ne faisant pas partie de la structure de la MTX.

À l'évidence, il sera donc impossible de convertir la MTX en CTX en faisant absorber de la MTX à des poissons ou à des bactéries, selon des hypothèses avancées auparavant.

Au cours de nos récents travaux, nous avons également confirmé qu'une souche de *G. toxicus* produit des analogues de CTX en culture. Les structures de la CTX-3C et CTX-4A obtenues par culture ont été confirmées sans ambiguïté par des mesures spectroscopiques. Ces résultats mettent un terme à la longue controverse au sujet du fait que *G. toxicus* constitue la véritable source des toxines ciguateriques. La souche (RAI1) faisait partie des six qui ont été testées.

En recueillant et en isolant un plus grand nombre de souches, on pourrait espérer trouver d'autres souches produisant des analogues de la CTX, peut-être même en quantités supérieures à celles que produit notre souche RAI1. Comme les progrès que l'on réalisera à l'avenir dans l'étude de la ciguatera sont tributaires d'un approvisionnement suffisant en toxines, et comme l'approvisionnement actuel à partir de poissons est très limité, la perspective d'obtenir des toxines grâce à des cultures d'algues est très encourageante.

On peut même rêver qu'un jour, nous obtiendrons de la CTX en oxydant ses précurseurs produits par les algues au moyen d'enzymes hépatiques. Nous aimerions exhorter les biologistes à collecter et à tester le plus grand nombre possible de souches de *G. toxicus* en vue de la production de ces précieuses toxines.

Dépistage de la ciguatera dans les poissons de récif à l'aide du test immunochimique sur bâtonnets (SPIA)

par Y. Hokama,
Département de pathologie,
Université d'Hawaï, Honolulu

Cette étude a été publiée dans le *Journal of Clinical Laboratory Analysis* en 1993. Elle porte sur l'évaluation d'un système de dépistage de la ciguatera conçu en laboratoire et fondé sur le test immunochimique sur bâtonnets (SPIA) pour la détection de la ciguatoxine et des polyéthers apparentés dans les poissons de récif à Hawaï. Le SPIA a été réalisé sur des poissons fournis bénévolement par des pêcheurs dans tout l'Etat d'Hawaï.

L'expérimentation a porté sur un total de 1067 poissons représentant 61 espèces différentes, comme l'indique le *Journal of Clinical Laboratory Analysis* de 1990. Cinq-cent dix poissons venaient de l'île d'Oahu, 402 d'Hawaï (grande île) et 75 de Maui. Vingt-trois autres poissons provenaient de Molokai, 20 de Kauai et 7 de Lanai. Vingt pour cent des résultats ont été positifs, 41% douteux et 39% négatifs. Les poissons ayant réagi positivement au test

provenaient essentiellement des îles d'Hawaï (27%), d'Oahu (19%) et de Kauai (15%).

Ces résultats correspondent aux observations faites par la direction de la santé sur les cas réels d'intoxication ciguatérique dans l'Etat d'Hawaï.

Malheureusement, des poissons de toutes les catégories ont été consommés, bien qu'il ait été signalé avec insistance que les poissons ayant réagi de façon douteuse ou positive au test SPIA *ne devaient pas* l'être. Aucun des 332 poissons dont le test s'est révélé négatif (80% des 416 poissons négatifs) n'a causé d'intoxication; il n'y avait donc *pas de faux négatifs*.

En revanche, sur les 201 poissons douteux consommés (46% des 433 poissons concernés), quatre ont été à l'origine de symptômes d'intoxication ciguatérique. Ils s'agissait de deux **papio** (*Caranx* sp.), d'un mullet (*Mugilcephalus*), et d'un **po'ou** (*Cheilinus rhodochrous*). Enfin, sur les 17 poissons positifs consommés (8% des 218 poissons positifs), cinq ont causé une intoxication ciguatérique. Ils s'agissait de deux **papio** (*Caranx* sp.), d'un **kole** (*Ctenochaetus strigosus*), d'un **uhu** (*Scarus*) et d'un **weke** (*Mulloidichthys auriflamma*).

Le test SPIA utilisé par les pêcheurs a par conséquent réussi à protéger le public dans la mesure où les poissons négatifs n'ont pas causé d'intoxication, c'est-à-dire qu'il n'y avait *pas de faux négatifs*.

Nous avons supposé que les personnes génétiquement plus sensibles, ou exposées depuis longtemps à la consommation de poissons de

réécifs dans des régions où la ciguatera est endémique, étaient plus susceptibles d'être contaminées par des poissons ayant réagi de façon douteuse ou positive au test SPIA. Cette hypothèse s'est vérifiée en l'espèce.

Les données fournies par le test indiquent que la probabilité d'intoxication avec les poissons ayant réagi positivement au test est de 1 sur 3; elle est de 1 sur 50 chez les poissons ayant réagi de façon douteuse. Comme on l'a indiqué, la probabilité de contamination est nulle si le poisson a réagi négativement au test SPIA. Les *Caranx* spp. (**papio** ou **ulua**) ont été les principaux responsables des intoxications ciguatériques. Ces résultats correspondent aux observations faites par la direction de la santé sur les cas de ciguatera à Hawaï.

Bibliographie

- Hokama, Y. 1990. *Simplified solid-phase immunobead assay for detection of ciguatoxin and related polyethers*. J. Clin. Lab. Anal. 4:213-217.
- Hokama, Y., A.Y. Asahina, E.S. Shang, T.W.P. Hong & J.L.R. Shirai. *Evaluation of the Hawaiian reef fishes with the solid-phase immunobead assay*. J. Clin. Lab. Anal. 7:26-30.
- Hokama, Y., A.Y. Asahina, E. Titus, J.L.R. Shirai, T.W.P. Hong, S. Chun, J.T. Miyahara, D. Takata, A. Muranaka, E. Pang, I.A. Abbott & D. Ichinotsubo. *A survey of ciguatera: assessment of Puako, Hawaii, associated with ciguatera toxin epidemics in humans*. J. Clin. Lab. Anal. Sous presse.

L'intoxication ciguatérique : la situation en Nouvelle-Calédonie

par Philippe Amade,
CR1, INSERM, La Darse,
Villefranche sur mer, France

Situation

Le récif corallien qui entoure les îles de Nouvelle-Calédonie est d'une grande diversité biologique et abrite de très nombreuses espèces de poissons.

Pourtant, lorsqu'on se rend au marché au poisson de Nouméa, on constate avec surprise que, en dehors des poissons des grands fonds, seuls cinq espèces sont commercialisées. Cette situation est due aux risques d'intoxication ciguatérique.

Une enquête réalisée en mars 1992 à Nouméa sur un échantillon représentatif de 500 personnes a montré que 124 d'entre elles (presque 25%) avaient été intoxiquées une fois au moins (Laurent et al., 1993). Ce pourcentage variait en fonction de l'origine ethnique: les Polynésiens étaient touchés à 44%, les Asiatiques à 34%, les Européens à 24%, les Mélanésiens à 23% et les Wallisiens à 18%.

D'après le recensement réalisé en avril 1989, la population de la ville, si l'on exclut les enfants de moins de 10 ans, était de 79167 habitants. On peut en conclure que 20000 personnes

environ ont été touchées par la ciguatera. Au vu de ce résultat, il semble que les estimations actuelles de la Commission du Pacifique Sud se situent sensiblement en dessous du niveau réel des intoxications ciguatériques en Nouvelle-Calédonie, ce qui peut s'expliquer principalement par le grand nombre de cas d'intoxications bénignes, qui ne sont pas portées à la connaissance des médecins ni des hôpitaux et sont souvent soignées par des moyens traditionnels.

Un phénomène répandu

L'intoxication ciguatérique est fréquente dans les îles périphériques de Nouvelle-Calédonie. Selon des données plus empiriques que scientifiques, les poissons ne sont pas toxiques au nord de la Grande-Terre, contrairement à ceux du sud. Ils ne sont pas toxiques non plus dans l'île d'Ouvéa, à l'inverse des autres Îles Loyauté. Il semble que certains endroits abritent en permanence des poissons toxiques.

Pour consommer du poisson en toute sécurité dans un lieu donné, il faut s'appuyer sur la connaissance locale des espèces et faire confiance aux pêcheurs ou aux restaurateurs en ce qui concerne la provenance du poisson. Beaucoup de gens ont pris l'habitude de s'en tenir à une même espèce de poisson, même en l'absence d'intoxication. La Nouvelle-Calédonie ne possède aucune disposition légale ou réglementaire en matière d'intoxication ciguatérique.

La ciguatera est un problème qui touche la pêche et la santé. Comme on connaît son existence depuis plus de quatre siècles, les gens ont fini par "vivre avec" cette intoxication, 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.

Le colloque international sur la lutte contre la ciguatera

Un colloque international sur la lutte contre la ciguatera s'est tenu en avril 1993 au centre de conférence Joondoburri du QDPI (*Queensland Department of Primary Industries*), sur Bribie Island. C'était la première fois que les questions liées à la ciguatera pouvaient être examinées dans le cadre d'une rencontre internationale en Australie.

Poissons incriminés

Les espèces de poissons incriminés sont dans 90% des cas des espèces carnivores:

Serranidés	43%	(mérrou, saumonée)
Lethrinidés	13%	(bec de cane, loche castex)
Scombridés	13%	(thazard du lagon)
Lutjanidés	11%	(lutjan rouge, vivaneau)
Carangidés	3%	(carangue)
Haemulidés	3%	(diagramme)
Scaridés	6%	(perroquet)

Méthodes traditionnelles de traitement et de dépistage

Les remèdes traditionnels occupent une place importante. Ils sont utilisés par 56% des Mélanésiens, 44% des Polynésiens, 36% des Asiatiques, 29% des Wallisiens et 29% des Européens. Quarante pour cent des personnes touchées ont recours de préférence au faux tabac (*Argusia argentea*).

Pour essayer d'éviter l'intoxication ciguatérique, certaines personnes utilisent les tests suivants: i) effet répulsif des poissons toxiques sur les fourmis, ii) essai de toxicité sur les chats, iii) coloration noire d'une baguette argentée, iv) sensation de décharge électrique lorsqu'on goûte le foie du poisson. Seul le test sur le chat et probablement l'essai sur le foie sont susceptibles d'offrir une bonne marge de sécurité.

Bibliographie

Laurent D., P. Joannot, P. Amade, P. Maesse & B. Colmet-Daage. 1993. Knowledge on ciguatera in Noumea (New Caledonia). In: *Fourth International Conference on Ciguatera Fish Poisoning*. Tahiti, mai 1992.

par Richard J. Lewis,
Queensland Department of Primary Industries
Deception Bay, Australie

Les interventions des participants au colloque ont porté sur une grande variété de sujets; les travaux ont comporté deux séances de travail sur les aspects cliniques de la lutte contre la ciguatera et la détection des poissons ciguatériques, ainsi qu'une exposition d'affiches.

Les actes du colloque seront publiés dans un numéro spécial de *Memoirs of the Queensland Museum*. Nous estimons que 30 documents environ seront publiés au début de l'année 1994 après évaluation interne. Le colloque a mis l'accent sur la nécessité d'approfondir les recherches sur i) le dépistage du poisson ciguatérique et ii) les facteurs écologiques contribuant aux flambées de ciguatera. Il a en outre été convenu que le prochain colloque sur la ciguatera se tiendrait à Hawaï à la mi-1994.

Cinquante-six représentants du Japon, des Etats-Unis d'Amérique, d'Hawaï, de France, de Polynésie française, de Nouvelle-Calédonie, d'Allemagne et de chacun des Etats de la côte est de l'Australie ont assisté au colloque. Seize spécialistes internationaux faisaient partie des orateurs invités. Le comité d'organisation du colloque était composé de: Richard J. Lewis (président), Michael J. Holmes, Michelle Sellin, Barry Pollock, Mike Dredge et Noel Gillespie.

Le comité scientifique était composé de: Richard J. Lewis (Australie, président), Michael J. Holmes (Australie), John H. Pearn (Australie), Milani Y. Chaloupka (Australie), Anne-Marie Legrand (Polynésie française) et Takeshi Yasumoto (Japon). Quatre grands secteurs de la lutte contre la ciguatera ont été abordés durant le colloque.

Dépistage du poisson ciguatérique

Il est apparu à l'ensemble des participants qu'un système de dépistage du poisson ciguatérique présentant un bon rapport coût-efficacité constituait peut-être l'instrument le mieux adapté pour atténuer directement les effets néfastes de la ciguatera sur la santé publique, la pêche, le commerce et le tourisme (R. Lewis). Différents systèmes de dépistage de la ciguatera ont été présentés.

Deux de ces systèmes mesurent l'interaction entre la ciguatoxine et le canal sodique par i) l'inhibition de la liaison de la brévatoxine avec les canaux sodiques dans une préparation de synaptosomes de cerveau de rat (A.-M. Legrand) et ii) les effets cytotoxiques de la ciguatoxine sur des lignées cellulaires contenant des canaux sodiques, exposées préalablement à de l'ouabaïne et à de la vératridine (R. Manger). Ces deux essais ont une plus grande sensibilité que le test biologique sur la souris et peuvent remplacer l'expérimentation *in vivo* dans les laboratoires dotés des équipements spécialisés nécessaires. Ils doivent encore être développés avant de pouvoir servir de

système de dépistage d'un bon rapport coût-efficacité.

Les systèmes de dépistage par anticorps et les essais apparentés restent extrêmement prometteurs en ce qui concerne la détection du poisson ciguatérique. A partir de cette méthode, Hawaï-Chemtect met au point actuellement un test de dépistage susceptible d'être commercialisé. M.D. Park a présenté brièvement les résultats d'un test immunochimique (Ciguatetect™), qui permettrait de détecter le poisson ciguatérique.

M.D. Park a cependant indiqué que le test pourrait être inefficace sur des poissons à chair légèrement acide (pH 6,5), ce qui en limite considérablement l'intérêt. M.Y. Hokama a fait observer que, si le test ne fonctionne pas, c'est peut-être que la phase solide utilisée dans le test Ciguatetect™ n'est pas aussi efficace pour l'extraction de la ciguatoxine que le "fluide de correction" employé pour le test sur bâtonnets (le même anticorps a semble-t-il été utilisé dans les deux cas).

Cela n'explique cependant pas le pourcentage élevé de résultats positifs obtenus par le test Ciguatetect™. Des indices de détection situés entre 5 et 75% (comparés aux résultats d'un test biologique conduit de manière scrupuleuse sur la souris) ont été obtenus par Ciguatetect™ dans le cadre d'une étude réalisée à titre indépendant sur du poisson ciguatérique des Antilles par M. R. Dickey (*Food and Drug Administration*, Etats-Unis d'Amérique). Cependant, l'impossibilité de disposer de ciguatoxine pure et de valider de manière indépendante les niveaux de ciguatoxine constatés dans les prélèvements de poisson gênent les tentatives réalisées pour valider tout test de dépistage, y compris le test Ciguatetect™.

Pharmacologie et traitement de la ciguatera

Le rôle des ciguatoxines dans l'intoxication est de mieux en mieux connu (P. Hamblin, J. Brock, J. Molgo, M. Capra, F. Vogalis, C. Purcell, E. Benoit, K. Terao); en revanche, la manière dont le mannitol agit pour soulager les symptômes de la ciguatera reste controversée.

Une étude clinique en double aveugle du traitement par le mannitol est en cours de réalisation mais ne progresse que lentement, de sorte que les résultats n'en étaient pas disponibles au moment du colloque (N. Palafox). Les expériences cliniques de traitement par le mannitol continuent d'avoir des résultats positifs et le

mannitol doit rester le traitement privilégié de la ciguatera en Australie, en particulier en ce qui concerne les manifestations aiguës de la maladie (N. Palafox, D. G. Blythe), d'autant qu'on sait qu'il peut être utilisé sans risque. Les médecins en viendront à accepter pleinement ce traitement jusqu'à ce que son efficacité soit confirmée par des études cliniques, de préférence avec le soutien d'essais sur des animaux réagissant au mannitol.

Aspects cliniques et épidémiologie de la ciguatera

Si la plupart des aspects cliniques de la ciguatera sont bien connus, ses effets à long terme et la fréquence de ses apparitions sont encore mal compris. Il faudrait suivre les personnes contaminées afin de connaître l'étendue véritable des effets à long terme, en particulier les réactions de type allergique qui peuvent se produire longtemps après une intoxication unique (T. Ruff). Les problèmes que posent les diagnostics erronés et l'absence de notification des cas de ciguatera sont évoqués par M. J. Pearn.

L'étude des données recueillies par le QDPI à l'aide des méthodes de modélisation statistique les plus modernes a révélé d'importantes variations dans le temps en ce qui concerne la nature des intoxications observées dans le Queensland et les espèces de poisson concernées (M. Chaloupka). M. Dalzell a souligné l'importance des cas de ciguatera dans les pays océaniques et décrit de manière détaillée les solutions qu'ils ont apportées au problème.

M. J. Payne a évoqué la situation de la réglementation en matière de ciguatera dans le Queensland. Il serait possible d'invoquer le devoir de vigilance ainsi que la loi sur la santé et la sécurité sur le lieu de travail du Queensland pour poursuivre avec succès les fournisseurs des poissons toxiques. L'interdiction qui pèse sur la vente de lutjans rouges et de barbillons, mais pas sur d'autres espèces contaminées de manière sporadique dans le Queensland (en particulier la saumonée et le thazard du lagon), peut atténuer l'effet de l'argument des fournisseurs qui prétendent observer leur devoir de vigilance en ce qui concerne la ciguatera.

Origine des toxines responsables de la ciguatera

Il est maintenant largement reconnu que *Gambierdiscus toxicus* est l'organisme qui produit les toxines (ciguatoxine et gambiertoxine) responsables de la ciguatera (T. Yasumoto, M.

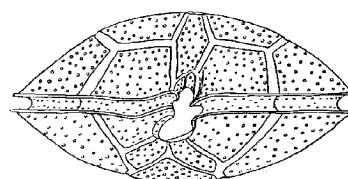
Holmes). Il se pourrait d'ailleurs que cet organisme soit la seule origine des toxines responsables de la ciguatera. M. T. Yasumoto a décrit la structure de GTX-4A (52 epi-GTX-4B), la principale gambiertoxine produite à partir d'une souche de *G. Toxicus* de l'atoll de Rangiroa cultivée en laboratoire. Il est probable que celle-ci soit le précurseur de la ciguatoxine-2 (CTX-2).

Le travail réalisé nous permet maintenant de mieux comprendre comment apparaissent les toxines de la ciguatera. GTX-4A et ses formes oxydées pourraient subir une catalyse par acidification conduisant à une spiro-isomérisation et produisant les autres formes de ciguatoxines trouvées dans le poisson (GTX-4B, CTX-1 et 3 par exemple). M. T. Yasumoto a également décrit la structure de la maitotoxine lors de cette réunion.

La maitotoxine est composée de plusieurs cycles de polyéther fusionnés, comme les ciguatoxines, mais n'a pas d'autre similitude importante avec les ciguatoxines.

On sait peu de choses pour l'instant des facteurs écologiques responsables des flambées de ciguatera (M. Holmes, J.-P. Vernoux, U. Kaly, S. Hahn, J. Babinchak, R. Bagnis, G. Hallegraef, Y. Hokama, P. Scheuer). La poursuite des recherches dans ce domaine devrait permettre de réaliser des progrès considérables et peut-être de comprendre de quelle manière les activités de l'homme influent sur la présence de poisson ciguatérique.

Les participants à la réunion ont également évoqué la possibilité que diverses autres algues toxiques aient été introduites en Australie et causé des intoxications aux effets diarrhéiques, paralytiques, neurotoxiques et amnésiques par l'intermédiaire de coquillages (G. Hallegraef). L'introduction d'eau de ballast et/ou la dégradation de l'environnement peuvent être à l'origine de telles contaminations. Ces biotoxines sont à même de causer de graves dégâts aux pêcheries du Pacifique et d'Australie.



Cas d'ichtyosarcotoxisme observés en 1991 et 1992

*Source: Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud (SIESPS)
CPS, Nouméa*

Le service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud enregistre chaque année de 3500 à 5000 cas d'ichtyosarcotoxisme (voir les tableaux pages suivantes). Tous ne sont pas dûs à la ciguatera.

Les effets des ichtyosarcotoxismes sur les sociétés insulaires restent mal connus dans l'ensemble, les intoxications observées étant rarement déclarées. Pour améliorer cette situation, il convient d'encourager les médecins et les pêcheurs de la région à déclarer les cas de ciguatera en remplissant un formulaire normalisé (joint au présent bulletin), qui sera adressé à la CPS, laquelle recueillera ces informations dans une base de données.

De multiples copies peuvent être faites à partir de ce formulaire ou, au besoin, fournies par la section d'évaluation des ressources (s'adresser à Paul Dalzell).

Nous accueillerons avec plaisir toute critique ou proposition visant à l'améliorer.

Enfin, nous encourageons les pêcheurs de la région à travailler en collaboration avec les représentants de la santé afin de déclarer tous les cas de ciguatera portés à leur connaissance. Seule leur aide nous permettra d'évaluer l'ampleur réelle du problème et de coordonner le travail qui devra être fait en conséquence.

SIESPS - Observations mensuelles d'ichtyosarcotaxismes en 1991

Pays de la zone d'action de la Commission du Pacifique Sud	jan. 91	fév. 91	mars 91	avr. 91	mai 91	juin 91	juil. 91	août 91	sept. 91	oct. 91	nov. 91	déc. 91	Total 1/91-12/91 Nbre de cas	Taux*
	Etats fédérés de Micronésie	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fidji	73	41	163	91	92	153	116	120	130	71	87	70	1207	2
Guam	0	0	0	0	1	0	5	0	1	0	10	0	17	0
Iles Cook	4	3	3	7	16	16	17	8	4	18	10	7	113	7
Iles Mariannes du Nord	1	0	1	3	0	0	2	2	0	0	0	0	9	0
Iles Marshall	7	15	9	11	11	10	11	11	11	10	9	0	115	3
Iles Salomon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kiribati	241	0	70	85	0	0	0	0	0	0	0	0	396	6
Nauru	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Niue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4	2
Nouvelle-Calédonie	27	28	17	26	28	13	0	0	0	0	0	0	139	1
Palau	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Papouasie-Nouvelle-Guinée	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pitcairn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polynésie française	60	70	48	36	53	84	47	48	52	47	90	83	718	4
Samoa américaines	0	0	0	0	0	10	0	0	1	3	0	0	14	0
Samoa-Occidental	8	17	12	12	19	22	6	13	20	21	2	5	157	1
Tokelau	0	0	0	0	0	0	7	4	12	4	0	47	74	46
Tonga	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Tuvalu	30	8	33	13	12	25	68	11	4	6	17	30	257	30
Vanuatu	51	9	48	52	0	0	0	0	0	0	0	44	204	1
Wallis et Futuna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total													3427	3427

* Nombre de cas pour 1000 habitants

SIESPS — Observations mensuelles d'ichtyosarcotoxismes en 1992

Pays de la zone d'action de la Commission du Pacifique Sud	jan. 92	fév. 92	mars 92	avr. 92	mai 92	juin 92	juil. 92	août 92	sept. 92	oct. 92	nov. 92	déc. 92	Total 1/92-12/92 Nbre de cas	Taux* Taux*
	Etats fédérés de Micronésie	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6
Fidji	141	144	106	66	11	84	92	32	115	179	165	24	1159	2
Guam	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0
Iles Cook	19	15	5	8	6	5	4	27	26	15	13	5	148	9
Iles Mariannes du Nord	3	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	29	1
Iles Marshall	8	13	5	16	7	13	29	15	44	37	15	14	216	6
Iles Salomon	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kiribati	126	89	86	93	219	112	65	51	59	79	61	132	1172	17
Nauru													0	0
Niue	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Nouvelle-Calédonie	36	19	15	45	18	13	2	0	0	0	0	0	148	1
Palau													0	0
Papouasie-Nouvelle-Guinée													0	0
Pitcairn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polynésie française	91	63	80	66	39	74	48	66	97	42	49	58	773	4
Samoa américaines	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Samoa-Occidental	17	16	12	18	0	8	2	2	12	14	11	10	122	1
Tokelau	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	4	13	8
Tonga	0	0	0	3	0	0	0	0	6	1	0	0	7	0
Tuvalu	14	17	14	15	19	6	8	31	12	17	9	6	168	20
Vanuatu	73	136	81	73	88	77	76	72	60	76	92	105	1009	7
Wallis et Futuna													0	0
Total													4973	

* Nombre de cas pour 1000 habitants