

- 9 JUIL 1984

RAPPORT DE CONFERENCE

DEUXIEME REUNION DU COMITE
D'EXPERTS SUR LA CIGUATERA
SUVA, FIDJI
22 JANVIER 1983

Commission du Pacifique Sud
Nouméa, Nouvelle-Calédonie
Janvier 1984

611/84

LIBRARY
SOUTH PACIFIC COMMISSION

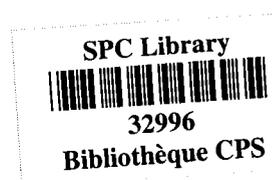


TABLE DES MATIERES

| | <u>Page</u> |
|---|-------------|
| Liste des participants | (ii) |
| I. Introduction | 1 |
| II. Historique | 3 |
| III. Cas d'ichtyosarcotoxisme déclarés dans le Pacifique de 1973 à 1982 R. Taylor | 4 |
| IV. Etat d'avancement des travaux sur la ciguatoxicité à l'Institut de recherches médicales Louis Malardé, Tahiti (Polynésie française) R. Bagnis | 7 |
| V. Etat d'avancement des travaux sur l'ichtyosarcotoxisme à l'Université de Tohoku, Sendai (Japon) T. Yasumoto | 15 |
| VI. Recherches sur la ciguatera à l'Université d'Hawaï P. Scheuer | 20 |
| VII. Commentaires des observateurs | 21 |
| VIII. Recommandations | 22 |
| ANNEXE : Formulaire de déclaration mis au point par le cours de l'OMS sur l'ichtyosarcotoxisme de type ciguatera qui a eu lieu à Suva en janvier 1983 | 25 |

LISTE DES PARTICIPANTS

Experts

Dr Raymond Bagnis, chef de l'Unité d'océanographie médicale, Institut de recherches médicales Louis Malardé, Papeete, Tahiti, Polynésie française.

Dr Takeshi Yasumoto, Professor of Food Hygiene, Tohoku University, Sendai 980, Japon.

Dr Paul Scheuer*, Department of Chemistry and Institute of Marine Biology, University of Hawaii, Honolulu, Hawaï 96822, Etats-Unis d'Amérique.

Secrétariat général

Dr Richard Taylor, épidémiologiste, Commission du Pacifique Sud, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

Observateurs

Dr B. Dazo, Bureau régional de l'Organisation mondiale de la santé pour le Pacifique Occidental, Manille, Philippines.

M. Tony Lewis, Fiji Ministry of Agriculture and Fisheries, P.O. Box 358, Suva, Fidji.

Ms Hazra Bibi Haq, Institute of Marine Resources, University of the South Pacific, P.O. Box 1168, Suva, Fidji.

* Suite au départ à la retraite du Dr Albert Banner, le groupe d'Hawaï a décidé que le Dr Paul Scheuer le représenterait à la seconde réunion du Comité d'experts.

I. INTRODUCTION

1. L'intoxication ciguatérique est un problème majeur dans le Pacifique en raison de la morbidité qu'elle entraîne dans certains pays et de ses effets négatifs sur la pêche récifale vivrière et commerciale. Bien qu'elle ne soit pas une cause notable de mortalité dans la région, ni d'ailleurs une cause majeure de morbidité, il suffit que quelques cas de ciguatera soient signalés pour que l'exploitation de la ressource halieutique en eaux peu profondes soit quasiment stoppée. Si les poissons du récif ne peuvent plus être pêchés, les petites pêcheries artisanales en subissent le contre-coup économique et dans une économie de subsistance cela peut avoir pour effet malencontreux de rendre les populations tributaires d'aliments en conserve d'importation. Aussi peut-on dire que les effets de l'intoxication ciguatérique vont beaucoup plus loin que les quelques cas de décès et la morbidité enregistrée.
2. On distingue différents types d'intoxication alimentaire provoquée par la consommation d'animaux marins, de poissons et autres organismes. Les principaux sont les suivants :
 1. Intoxication alimentaire bactérienne due à des poissons et animaux marins contaminés.
 2. Réactions allergiques aux fruits de mer (en particulier aux mollusques et crustacés).
 3. Intoxication par les scombridés. De mauvaises conditions de conservation des scombridés (comme les thonidés et les maquereaux) peuvent, par action bactérienne, entraîner la transformation de l'histidine en une substance histaminoforme. La consommation de ces poissons provoque des symptômes à caractère allergique.
 4. Intoxication par les poissons-ballons. Présente dans les viscères, la peau et les gonades des poissons-ballons, la tétrodotoxine peut être mortelle.
 5. Intoxication par les clupéidés. L'intoxication due à la consommation de sardines, d'anchois ou de harengs dans le Pacifique tropical et les Antilles est très rare mais peut entraîner la mort.
 6. Intoxication ciguatérique. Elle résulte de la consommation de poissons porteurs de ciguatoxine provenant à l'origine de dinoflagellé Gambierdiscus toxicus.
 7. Intoxication paralysante par les mollusques et crustacés. Elle résulte de la consommation de mollusques et crustacés contaminés par des dinoflagellés toxigènes (Protogonyaulax catenella et P. tamarensis).
 8. Crabes toxiques. Ils mangent des algues rouges (de l'espèce Jania) toxicophones.
 9. Gastéropodes toxiques. On pense que des algues toxigènes sont l'agent causal.
 10. Intoxication par les tortues (notamment la cahouane ou tortue à écaille). La source de la toxine est inconnue.

3. L'ichtyosarcotoxisme de type ciguatera se caractérise par une phase initiale de gastroentérite (nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée) commençant environ 4 à 6 heures après l'ingestion. Ce sont ensuite des symptômes neurologiques (commençant environ 12 heures après l'ingestion) : paresthésies (fourmillements et engourdissements), prurit (démangeaisons) et autres sensations cutanées anormales. Myalgie (douleurs musculaires), bradycardie (ralentissement du pouls) et hypotension (faible tension artérielle) se manifestent également. Les symptômes gastro-intestinaux ne durent généralement que 6 à 12 heures, mais les symptômes neurologiques persistent pendant des jours ou des semaines. Dans certains cas, la consommation de poisson, même sain, ou d'alcool peut faire réapparaître les symptômes neurologiques. Le traitement de la ciguatera est symptomatique et il n'y a aucune thérapeutique spécifique.

4. Les études épidémiologiques et écologiques des intoxications ciguatriques ont fait apparaître une corrélation entre les flambées de ciguatera et les agressions naturelles ou humaines des structures récifales et la mort du corail. Les substrats coralliens morts sont colonisés par certaines algues qui attirent le dinoflagellé épiphyte Gambierdiscus toxicus. La ciguatoxine est produite par le dinoflagellé et passe dans la chaîne alimentaire par les poissons herbivores puis les grands carnivores (en particulier les vivaneaux, les murènes, les barracudas, etc.) dont les viscères contiennent les concentrations de ciguatoxine les plus fortes. Les recherches effectuées en Polynésie française ont mis en évidence la corrélation entre la répartition géographique des poissons toxicophores et des cas cliniques de ciguatera et la densité de G. toxicus.

5. L'une des mesures actuellement appliquées pour lutter contre la ciguatera consiste à interdire la vente de certaines catégories de poisson connues pour être sujettes à la ciguatoxicité. Ce n'est pas la solution idéale car la très grande majorité de ces poissons ne sont pas normalement toxiques et certaines espèces peuvent ne jamais l'être. Il peut être intéressant de surveiller la densité de population de G. toxicus pour prévoir les flambées dans certaines zones; par ailleurs, la surveillance de la toxicité des poissons et des cas cliniques de ciguatera permet de détecter à temps les épidémies et de prendre des mesures préventives. Les gens doivent faire très attention aux viscères des poissons de grande taille et, en cas de doute, il est recommandé de tester le poisson sur un chat.

6. On a surtout besoin à l'heure actuelle d'une épreuve simple et rapidement utilisable sur le terrain pour distinguer les poissons vénéneux des poissons non vénéneux. Le test biologique actuel sur souris donne des résultats satisfaisants et reproductibles, mais il est lourd et cher. Il demande beaucoup de temps et beaucoup de minutie et doit être effectué en laboratoire. La mise au point d'une méthode simple et fiable de détection de la ciguatoxicité n'a guère progressé récemment.

II. HISTORIQUE

7. Depuis plusieurs années, la Commission du Pacifique Sud soutient et encourage les études relatives à l'ichtyosarcotoxisme. Les relevés du Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud permettent d'estimer l'incidence des cas de maladie signalés par les différents pays. La Commission a publié un manuel sur l'ichtyosarcotoxisme de type ciguatera rédigé par le Dr R. Bagnis et elle participe à la préparation d'une édition revue et corrigée de ce manuel.

8. La Commission du Pacifique Sud encourage la coopération dans ce domaine afin de faciliter les recherches sur la nature et les causes de l'intoxication ciguatérique. La ciguatera fait l'objet d'études intensives depuis 1974, date à laquelle la Commission du Pacifique Sud a institué un programme d'étude tripartite entre les Etats-Unis, la Polynésie française et le Japon et a apporté un concours financier limité à chacun des trois groupes de chercheurs qui forment le Comité d'experts. En 1975, le Professeur Yasumoto, en collaboration avec le Groupe de recherche de l'Institut de recherches médicales Louis Malardé à Tahiti, a identifié l'agent responsable de l'intoxication ciguatérique, un dinoflagellé unicellulaire, Gambierdicus toxicus, et démontré qu'il contenait deux toxines, la ciguatoxine et la maïtotoxine.

9. La première réunion du Comité d'experts sur la ciguatera organisée par la Commission du Pacifique Sud (CPS) a eu lieu à Suva (Fidji) le 26 février 1981. Au cours de cette première réunion, les participants ont passé en revue les derniers résultats des études épidémiologiques et biologiques de la ciguatera et ont recommandé que soient poursuivies les activités de recherche et de formation. Il a également été recommandé que d'autres réunions du Comité soient organisées et qu'elles soient coordonnées avec les activités de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

10. Une réunion du Comité d'experts de la CPS sur la ciguatera a été inscrite au Programme de travail 1983 de la Commission du Pacifique Sud dont la date et le lieu ont été choisis (en liaison avec l'OMS) de telle sorte qu'elle vienne juste après le cours de l'OMS sur l'ichtyosarcotoxisme de type ciguatera tenu à Suva du 11 au 21 janvier 1983.

III. CAS D'ICHTYOSARCOTOXISME DECLARES DANS LE PACIFIQUE DE 1973 A 1982

Richard Taylor, Epidémiologiste, Commission du Pacifique Sud

Les cas d'ichtyosarcotoxisme déclarés au Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud figurent dans le tableau ci-après.

Nous ne connaissons pas la couverture et la précision des déclarations de cette intoxication dans les différents pays insulaires du Pacifique. Bien que le nombre de cas non signalés soit considérable, le nombre de cas déclarés ainsi que le taux par rapport à la population donnent une certaine indication de l'ampleur du problème dans la région et des variations d'un pays à l'autre et dans le temps.

Le nombre de cas déclarés par chaque pays dépend de nombreux facteurs, comme la sensibilisation de la population et du personnel médical à cette intoxication, la fréquence des contacts entre les personnes intoxiquées et les personnels médicaux, l'efficacité et la couverture du réseau de surveillance de la morbidité, la proportion de la population vivant au bord de la mer et ses habitudes de consommation de poisson récifaux, l'importance et les fluctuations de la ciguatoxicité dans les espèces comestibles, la connaissance et le rejet par les autochtones des poissons toxicophores, et l'existence et l'efficacité des programmes officiels de lutte contre la ciguatera. On estime qu'environ 10 à 20% des cas sont déclarés.

Au cours des dix dernières années, la Polynésie française a régulièrement déclaré un nombre élevé de cas d'intoxication ciguatérique. Cela dénote certainement une très bonne sensibilisation du personnel médical et un système efficace de surveillance, ainsi qu'une fréquence relativement élevée de poissons ciguatoxiques.

Le rapport entre les cas déclarés et la population des pays à atolls de Micronésie et de Polynésie est également relativement élevé, ce qui est probablement dû en partie au fait que l'alimentation de la population est largement tributaire des ressources récifales.

Le taux élevé enregistré pour la Nouvelle-Calédonie est probablement fonction de la sensibilisation de la population et du personnel médical à ce problème, de la proportion élevée de médecins et d'un réseau efficace de surveillance de la morbidité.

Le tableau clinique de l'intoxication ciguatérique est bien connu; il se compose d'un syndrome digestif (gastroentérite) et neurologique (engourdissement ou démangeaisons cutanés); il peut également y avoir des effets névrotiques secondaires. Les cas de mortalité sont rares (moins de 1%) et l'ampleur de la morbidité déclarée n'implique pas que cette affection doive être considérée comme un problème prioritaire de santé publique dans la plupart des pays du Pacifique. Toutefois, l'intoxication ciguatérique a des effets négatifs sur l'exploitation de la ressource piscicole récifale disproportionnés par rapport à la morbidité déclarée. Il n'existe qu'une thérapeutique symptomatique et la prévention est le seul moyen de lutte.

Dans certains pays du Pacifique, l'incidence de la ciguatera peut entraîner une diminution de la consommation de poisson frais, mais il ne devrait pas y avoir de risque de déficience protéique étant donné que l'on trouve généralement des aliments protéiques en conserve à des prix abordables. La dépendance vis-à-vis des conserves importées a toutefois généralement des conséquences négatives sur le plan économique et nutritionnel.

Tableau 1 : Nombre de cas d'ichtyosarcotoxisme déclarés au Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud par pays et par an

| Pays (population estimée à la mi-1981) | 1973 | 1974 | 1975 | 1976 | 1977 | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 | 1982 † | 1973 - 1982+ | | |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|--------------|---------|--------|
| | | | | | | | | | | | Total | Moyenne | Taux** |
| Iles Cook (17.700) | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 | - | 3 | 0,3 | 1,6 |
| Fidji (637.000) | 6 | 26 | 150 | 29 | 69 | 201 | 131 | 256 | 123 | 89(178) | 1169 | 116,9 | 19,7 |
| Guam (106.400) | - | - | 21 | 16 | 6 | 6 | 9 | - | 4 | - | 62 | 6,2 | 7,1 |
| Kiribati* (59.900) | 101 | 175 | 187 | 77 | 41 | 38 | 78 | - | 286 | 102(204) | 1187 | 118,7 | 221,9 |
| Nauru (7.300) | - | - | - | - | - | - | 1 | 5 | - | - | 6 | 0,6 | 8,2 |
| Niue (3.200) | 7 | 1 | 35 | 4 | - | - | - | - | 3 | - | 50 | 5,0 | 131,6 |
| Nouvelle-Calédonie (142.500) | - | 200 | 518 | 647 | 487 | 488 | 188 | 147 | 107 | 51(102) | 2884 | 288,4 | 212,1 |
| Papouasie-Nouvelle-Guinée (3.066.000) | - | - | 16 | - | - | - | - | - | - | - | 16 | 1,6 | - |
| Pitcairn (100) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Polynésie française (149.800) | 607 | 867 | 625 | 660 | 502 | 821 | 677 | 937 | 1145 | 181(362) | 7203 | 720,3 | 525,8 |
| Iles Salomon (235.000) | 1 | 7 | - | 7 | 6 | 6 | - | 4 | 4 | - | 35 | 3,5 | 1,7 |
| Samoa américaines (33.200) | 4 | - | - | - | - | - | 70 | 30 | 31 | 29(58) | 193 | 19,3 | 63,3 |
| Tokelau (1600) | - | - | - | 8 | - | - | 14 | - | 3 | 7(14) | 39 | 3,9 | 243,8 |

Tableau 1 : (suite)

Nombre de cas d'ichtyosarcotoxisme déclarés au Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud par pays et par an

| Pays (population estimée à la mi-1981) | 1973 | 1974 | 1975 | 1976 | 1977 | 1978 | 1979 | 1980 | 1981 | 1982† | 1973 - 1982+ | | |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|---------|--------------|---------|--------|
| | | | | | | | | | | | Total | Moyenne | Taux** |
| Samoa-Occidental (157.000) | 65 | 89 | 15 | 17 | 81 | 179 | 62 | 115 | 127 | 71(142) | 892 | 89,2 | 58,7 |
| Tonga (98.400) | 11 | 58 | 12 | 17 | 43 | 13 | 8 | 7 | 2 | 13(26) | 197 | 19,7 | 21,9 |
| TTIP (129.000) | 240 | 264 | 208 | 313 | 326 | 296 | 191 | 217 | 163 | 54(108) | 2326 | 232,6 | 180,3 |
| Tuvalu★ (7.600) | - | - | - | 49 | 44 | 71 | 21 | 27 | 73 | 19(38) | 323 | 32,3 | 430,7 |
| Vanuatu (120.000) | - | - | 35 | 28 | 50 | 53 | 67 | - | 32 | 10(20) | 285 | 28,5 | 28,6 |
| Wallis et Futuna (11.200) | - | - | 3 | 7 | - | - | - | - | - | - | 10 | 1,0 | 10,3 |

★ Avant 1976, la colonie des Iles Gilbert et Ellice constituait ce qui est maintenant Kiribati et Tuvalu.

TTIP : Territoire sous tutelle des Iles du Pacifique. Correspond maintenant aux pays suivants : Iles Mariannes du Nord, Palau, Etats Fédérés de Micronésie, Iles Marshall.

† 1er semestre 1982

() Estimation pour l'année entière

+ Sur la base des estimations pour 1982

** Taux pour 100.000 habitants (1977)

IV. ETAT D'AVANCEMENT DES TRAVAUX SUR LA CIGUATOXICITE A
L'INSTITUT DE RECHERCHES MEDICALES LOUIS MALARDE
PAPEETE, TAHITI (POLYNESIE FRANCAISE)

Raymond Bagnis, responsable scientifique du programme

PARTICIPANTS AU PROGRAMME

1. A plein temps

R. Bagnis, médecin du Service de la santé des armées, docteur es-sciences et en biologie humaine, chef de l'Unité d'océanographie médicale.

A. Inoue, biologiste marin, Professeur à l'Université de Kagoshima, Japon (mars 1981-mars 1982).

E. Chungue, biochimiste, doctorat de spécialité.

S. Chanteau, biologiste, doctorat de spécialité.

A.M. Legrand, physiologiste, doctorat de spécialité.

A. Huyard, étudiant en 3ème cycle en biochimie (VSNA : décembre 1980-avril 1982).

J.Y. Micouin, agrégé de biochimie (VSNA, depuis avril 1982).

J.H. Drollet, licencié en biologie animale.

I. Lechat, technicienne supérieure de laboratoire.

M. Galonnier, aide-laborantine (jusqu'en juillet 1981).

A. du Barry, aide-laborantin (SMCB, depuis mars 1982).

J. Bennett, agent technique en biologie marine.

G. Jacquet, agent technique animalier.

J. Teore, agent technique de laverie.

2. A temps partiel

F. Parc, médecin du Service de santé des armées, biologiste des hôpitaux chef de l'unité de biologie médicale (jusqu'en juillet 1982).

S. Rongeras, technicienne supérieure de laboratoire (extraction toxinique).

- C. Lotte, technicienne supérieure de laboratoire.
- V. Gay, technicien supérieur de laboratoire (bactériologie de l'eau de mer).
- M. Barsinas, agent technique (conditionnement matériel biologique, plongée).
- M. Chebret, agent technique (test moustique, plongée).
- E. Fuller, agent technique (test moustique, aide-laborantin, terrain).
- M. Germain, aide-laborantin terrain, plongée.
- R. Tetiarahi, agent technique plongée.
- R. Spilliaert, aide-laborantin, SMCB (jusqu'en juillet 1981)
- R. Tehina, manoeuvre d'animalerie.
- E. AA, manoeuvre d'animalerie.

DIVERS THEMES D'INVESTIGATION

1. Etudes pharmacologiques sur le mode d'action de la ciguatoxine, de la scaritoxine et de la maitotoxine, les trois principales toxines mises en jeu dans la ciguatera.
 - 1.1 Etudes "in vivo" sur chats anesthésiés
 - a) Effets cardiovasculaires et respiratoires respectifs;
 - b) Tests du rôle joué par l'administration de substances telles que l'héxamethonium, l'atropine, le propanolol, la phentolamine, la clonidine et par une surrenalectomie et une vagotomie bilatérales sur les effets propres à la ciguatoxine.
 - 1.2 Etudes "in vitro" sur organes isolés
 - a) oreillettes de rats;
 - b) segments d'intestin de lapins;
 - c) segments d'aorte de lapins et de rats.
 - 1.3 Principaux résultats
 - . Ciguatoxine et scaritoxine ont des actions similaires tandis que la maitotoxine se comporte un peu différemment;
 - . Les effets de chaque toxine sont sensiblement les mêmes pour les extraits bruts et les extraits purifiés;
 - . La ciguatoxine se comporte aux faibles doses comme un stimulant de l'activité cholinergique, aux fortes doses comme un stimulant de l'activité alpha-adrénergique;
 - . Les résultats d'ensemble traduisent une succession d'effets complexes suggérant l'existence de plusieurs organes cibles. Mais il est difficile actuellement de préciser le ou les niveaux d'action (central, ganglionnaire, post-ganglionnaire au niveau de la libération d'acétyl-choline ou au niveau des récepteurs muscariniques post-synaptiques);
 - . D'autres résultats partiels sont en faveur d'une action de la ciguatoxine aux fortes doses sur certains récepteurs cholinergiques centraux.

2. Etude d'un antidote naturel de l'intoxication ciguatérique à Vanuatu et en Nouvelle-Calédonie : la plante médicinale Ximenia elliptica (en collaboration avec ORSTOM-Nouméa)

2.1 Effets toxicologiques et pharmacologiques chez le rat et la souris vigiles.

2.2 Effets physiologiques "in vitro" sur oreillette de rat.

2.3 Les résultats d'ensemble mettent en évidence :

- . une toxicité des filtrats et des lyophilisats de plante aux fortes doses;
- . un effet réducteur et parfois protecteur vis-à-vis de l'intoxication ciguatérique dans ses formes peu sévères.

3. Recherche d'une éventuelle affinité de la ciguatoxine pour certains récepteurs connus du système nerveux (études préliminaires de "binding" "in vitro" et "in vivo") :

- . récepteurs cholinergiques du type muscarinique;
- . récepteurs alpha 1 et alpha 2 adrénergiques.

L'étude vient à peine de commencer, seules quelques manipulations de standardisation méthodologique ont été effectuées.

4. Cultures d'algues au laboratoire

4.1 Isolement de plusieurs péridiniens de biotopes ciguatérigènes : acclimatation "in vitro" plus ou moins rapide et facile d'une vingtaine d'espèces epibenthiques.

4.2 Culture semi-massive de G. toxicus, O. lenticularis, O. ovata, P. lima, Gymnodinium sp. pour test de production toxinique, à partir de souches monoclonales unialgales : vitesse de reproduction variable d'une espèce à l'autre avec doublement de la population en moyenne toutes les 36 heures pour P. lima, 48 heures pour Gymnodinium sp., 2,2 jours pour O. ovata, 2,7 jours pour G. toxicus, 5 jours pour O. lenticularis.

4.3 Etude des conditions d'intensité lumineuse, température et salinité optimales pour la croissance des espèces précédentes sur milieu à eau de mer enrichie par 0,5% de complément ESI de Provasoli : valeur respective des divers paramètres testés pour G. toxicus 2500 lux, 25°C, 34 à 35 ‰. La donnée la plus intéressante concerne la relativement faible luminosité requise par ce péridinien par rapport à tous les autres qui exigent des intensités lumineuses avoisinant 7 à 8000 lux.

- 4.4 Culture axénique de G. toxicus, O. lenticularis et O. ovata : réalisée par lavages répétés en eau de mer stérile et repiquages successifs; contrôle d'axénisation tous les 15 jours par inoculation d'une goutte du milieu de culture sur eau de mer peptonée stérile enrichie avec des extraits de levure.
- 4.5 Exigences nutritionnelles des trois espèces ci-dessus en milieu d'eau de mer artificielle : différents milieux ASP de Provasoli testés; ASP 7 paraît le meilleur jusqu'ici, mais vitesse de multiplication pas meilleure qu'avec ES 1.
- 4.6 Toxinogénèse de péridiniens de culture semi-masive : sur les six espèces en souches monoclonales testées, elle s'est avérée positive de façon significative seulement pour G. toxicus; la production de maitotoxine a été plus faible qu'espérée (1000 cellules pour produire 1,5 unité souris); la production de ciguatoxine bien que faible (1000 cellules pour 0,6 unité souris) a été relativement élevée par rapport à celle de maitotoxine.

5. Aspects biochimiques

- 5.1 Effets de la ciguatoxine sur l'activité cholinestérasique sérique d'animaux d'expérience (souris intoxiquées par voie intrapéritonéale et chats intoxiqués par voie orale) : dans les deux cas, le dosage des pseudocholinestérasés par le système des kits de Böhringer basé sur la réaction d'Ellmann n'a pas révélé de modifications significatives ou interprétables.
- 5.2 Etude comparée des discélectrophorégrammes des protéines sériques des poissons sains et des poissons vénéreux de deux espèces microphages potentiellement ciguatérigènes, à savoir les poissons chirurgiens C. striatus et Acanthurus lineatus : les données obtenues après séparation des fractions protéiques sur gel de polyacrylamide sans gradient, sans être significatives, suggèrent la possibilité d'une élévation du taux des lipoprotéines et des globulines très lentes.

6. Recherche d'un traceur de la ciguatoxine

Tenant compte de résultats d'études antérieures réalisées à l'Institut de chimie des substances naturelles, ayant montré la présence de 1-2 propanediol dans certaines fractions ciguatoxiques musculaires de poissons vénéreux, nous avons essayé de mettre en évidence ce produit dans des extraits ciguatoxiques de poisson appartenant aux divers maillons de la chaîne alimentaire ciguatérigène.

Les essais de détection ont été réalisés par trois biais :

- . approche chimique : identification par chromatographie en phase gazeuse;
- . approche biochimique : mesure d'effets anticholinestérasiques induits;

- . approche pharmacologique : étude de toxicité sur animal entier et organes isolés (oreillette de rat).

L'ensemble des recherches réalisées s'est avéré négatif, laissant à penser que la présence initiale de propanediol dans les extraits ciguatoxiques était vraisemblablement en rapport avec une contamination du matériel ou des réactifs de laboratoire.

7. Etude de la sensibilité de divers moustiques à la ciguatoxine

Des homogénats de foie et des extraits lipidiques plus ou moins purifiés de muscles de poissons de toxicité variée ont été administrés par voie intrathoracique à des lots de moustiques de diverses espèces dont Toxorhynchites amboinensis, Aedes polynesiensis, Ae. aegypti, Culex pipiens.

Tous se sont avérés capables par leur comportement, inaptitude au vol ou mort, à différencier en une heure les produits toxiques des produits comestibles. Toutefois il n'est pas encore possible de tirer une loi de proportionnalité entre la toxicité sur souris et la toxicité sur moustiques. Par ailleurs, il existe des variations dans les résultats suivant les espèces pisciaires.

Les résultats les plus encourageants, qui pourraient permettre de disposer d'un outil supplémentaire et plus rapide pour tester la toxicité des poissons, ont été obtenus avec Ae. aegypti.

8. Etude de l'hypersensibilité dans la ciguatera

8.1 Mise au point d'un modèle expérimental

- . Familiarisation avec les techniques d'injection dans le coussinet plantaire de souris et de mesure de l'épaisseur de ce coussinet à l'aide d'un micromètre.
- . Préparation d'antigènes toxiques plus ou moins purifiés et de témoins divers.
- . Immunisation par primo-injection I.V. et rappels sous-cutanés plantaires tous les 3 à 4 jours.
- . Contrôle de volume du coussinet plantaire pendant un mois.
- . Résultats négatifs ne donnant pas d'indication sur la nature immunitaire ou non de l'hypersensibilité observée chez l'homme, et ne permettant pas à fortiori de dire s'il s'agit d'un phénomène à médiation cellulaire (comme le suggère le tableau clinique humain) ou humorale.

8.2 Modification de protocole pour étude de l'hypersensibilité retardée

- . Emploi comme antigène expérimental de ciguatoxine (CTX) fixée à des globules rouges de mouton (GRM) et comme antigène témoin d'un complexe CTX sérum albumine-humaine (SAH).
- . Inhibition sélective préalable de l'activité des lymphocytes B des souris par cyclophosphamide.
- . Recherche de la dose optimale immunisante en GRM (10^8 cellules).
 - i) Injection préparante IV à deux lots de 21 et 30 souris de respectivement 2 et 20 Unités-souris (US) de CTX fixés 10^8 GRM.

ii) Séparation de chaque lot en trois groupes recevant quatre jours plus tard respectivement GRM seuls, GRM-CTX et SAH-CTX.

iii) Mesure 24 heures plus tard.

- . Résultats ne permettant pas dans les conditions expérimentales utilisées de déceler la moindre manifestation d'hypersensibilité à médiation cellulaire classique.

8.3 Réalisation de tests cutanés

- . Elle a fait appel à la technique des Prick-tests avec pour antigène une solution de ciguatoxine purifiée dosée à 20 US dans 10 microlitres d'eau physiologique.
- . Elle a porté sur deux lots d'une centaine d'individus d'une population soumise au cours des dix dernières années à une flambée sévère de ciguatera.
- . L'interprétation des signes locaux observés n'a pas révélé de signes patents ou importants d'hypersensibilité immédiate.
- . En revanche quelques signes d'histaminolibération ont été notés, mais jusqu'au stade de notre analyse, il n'a pas pu être mis en évidence de corrélation significative entre les cas d'hypersensibilité clinique allégués et les quelques réactions cutanées vues.

9. Aspects écologiques et épidémiologiques

9.1 Etude du site expérimental d'Hitiaa (Tahiti)

- a) Fluctuations mensuelles des peuplements de Gambierdicus toxicus (dinoflagellé producteur primaire du complexe toxinique mis en jeu dans la ciguatera) sur un récif frangeant exploré depuis juin 1976 : densités uniformément très réduites.
- b) Evolution comparée des peuplements de trois autres espèces de dinoflagellés plus ou moins familiers de biotopes ciguatérigènes : Ostreopsis lenticularis, O. ovata, Prorocentrum lima (non toxigènes ou producteurs partiels du complexe toxinique de la ciguatera) : densités nettement plus élevées surtout pour les deux premières espèces, pratiquement non toxigènes, mais pas d'équivalent de bloom.
- c) Certains facteurs du milieu marin associés à ces peuplements : température, salinité, éléments dissous (nitrates, phosphates, silicates, intensité lumineuse, etc. On n'a observé aucune corrélation significative entre l'un quelconque des paramètres mesurés et la densité de peuplement de l'une quelconque des espèces de dinoflagellés étudiées.
- d) Evolution de la ciguatoxicité des poissons à partir des premiers maillons de la chaîne alimentaire benthique : depuis dix-huit mois, la teneur en toxine présente de l'appareil digestif, du foie et des muscles du poisson-chirurgien (Ctenochaetus striatus) est faible et stationnaire, et il y a depuis 1977 une bonne corrélation avec le peuplement de G. toxicus.

- 9.2 Surveillance annuelle des dinloflagellés énumérés en b) autour de l'île de Tahiti, pour guetter la survenance de blooms. Les données recueillies ne montrent aucune augmentation significative des peuplements qui sont restés très faibles.
- 9.3 Etude de l'atoll de Mataiva (Tuamotu)
- a) Distribution géographique de G. toxicus, eu égard à l'incidence des travaux de forage entrepris depuis 1978 pour l'exploitation des phosphates dans la région lagunaire. Pas de colonisation massive de grandes parties du récif ou du lagon, mais quelques "épidémies explosives" en taches dans le lagon, sur le récif extérieur et dans la passe. Il n'y a pas eu de nouvelles grandes flambées d'ichtyosarcotoxisme au cours des deux dernières années; on a néanmoins signalé durant cette période quinze cas imputables à trois différentes espèces (poisson-chirurgien, mullet et carangue).
- b) On a fait un essai d'évaluation de risque ciguatérique à partir de la géomorphologie locale de l'atoll et de l'accroissement du processus de sédimentation. Il semble que l'atoll de Mataiva soit naturellement exposé de façon périodique à des modifications brutales des facteurs écologiques et hydrodynamiques. Il est difficile d'évaluer à l'heure actuelle l'incidence des faits passés et des travaux de forage plus récemment effectués dans le cadre de l'exploitation du phosphate. On a commencé à suivre la distribution et la densité de G. toxicus, tâche qui sera poursuivie. Il faut peut-être que s'ajoutent les effets des perturbations saisonnières naturelles et des perturbations artificielles pour déclencher de nouvelles flambées.
- 9.4 Inventaires ponctuels de la distribution géographique de G. toxicus à Moorea, à Bora Bora, Tetioroa, Hao et Huahine. Aucun bloom n'a été observé.
- 9.5 Etude de la toxicité des poissons des Iles Marquises. On s'est servi de spécimens de treize individus de grande taille appartenant aux espèces Lutjanus bohar, Caranx ignobilis et Lethrinus miniatus venant de différentes zones pour pratiquer des tests sur chat et sur souris. Un seul spécimen était toxique.
- 9.6 Contrôle du peuplement de G. toxicus dans les lagons situés à proximité de la ville de Papeete et ses faubourgs (en s'attachant particulièrement à un rapport éventuel avec une pollution bactérienne). On n'a trouvé aucune corrélation entre la densité de peuplement de G. toxicus et le nombre de bactéries coliformes d'origine fécale, Escherichia coli, ainsi que de streptocoques d'origine fécale. Au contraire, c'est le long du récif frangeant que l'on trouve la plupart des concentrations élevées de la bactérie susmentionnée, tandis que les quelques résultats positifs concernant G. toxicus ont été enregistrés près du récif barrière. Le risque ciguatérique est faible dans toute la région, malgré les perturbations constantes et complexes dues à l'agression d'un certain nombre d'agents physico-chimiques différents (ou peut-être en raison même de ces perturbations).

10. Analyse des imprimés épidémiologiques et cliniques remplis à l'Institut Louis Malardé en 1982 par 183 malades

Centre quatre vingt trois malades se sont présentés à la consultation et au traitement. Leur état était dû à trente neuf différentes espèces de poissons appartenant à treize familles ichtyologiques représentant les différents niveaux de la chaîne trophique. L'origine du poisson, acheté surtout sur les marchés de Papeete et de Pirae, est souvent inconnue, mais la plupart d'entre eux provenaient des atolls des Tuamotu.

V. ETAT D'AVANCEMENT DES TRAVAUX SUR L'ICHTHYOSARCOTOXISME
A L'UNIVERSITE DE TOHOKU, SENDAI, JAPON

par
Takeshi Yasumoto

1. Recherches toxicologiques

1.1 Ciguatoxine

Deux composants ont été extraits de la ciguatoxine purifiée par chromatographie en phase liquide à haute résolution sur colonne Bondapack C-18. Contrairement au docteur Scheuer qui n'utilise que la murène comme source de toxine, le Dr Bagnis, qui nous a fourni la toxine, l'extrait de différentes espèces. Il est donc vraisemblable que le résultat obtenu soit dû au fait que la toxine provenait de sources différentes. Une autre explication est que les différences d'analyses chromatographiques aient été dues à des différences de structure stérique d'un seul composant. On observe parfois ce phénomène dans certains composés porteurs d'ions, mais cette dernière explication semble peu probable.

1.2 Scaritoxine

La scaritoxine a été purifiée par les mêmes méthodes chromatographiques que celles utilisées pour la purification de la ciguatoxine mais avec des solvants légèrement différents. L'échantillon était insuffisant pour pouvoir effectuer des mesures spectrales. Les réactions chimiques destinées à tester les groupes fonctionnels ont confirmé la présence des seules fractions hydroxyliques et oléfiniques. Il ressort des études pharmacologiques effectuées par le Dr Y. Ohizumi de l'Institut Mitsubishi-Kasei des sciences naturelles que le mode d'action de la scaritoxine est très proche de celui de la ciguatoxine.

1.3 Maïtotoxine

La maïtotoxine provenant des cultures de Gambierdicus toxicus a été purifiée à un niveau de toxicité inférieur à 0,15 ug/kg (intrapéritonéale sur souris). On effectue actuellement le dosage des fractions de sucres et d'acides gras qui constituent une partie de la molécule. La caractéristique la plus importante de la maïtotoxine est son action pharmacologique. Lors des expériences sur une culture de cellules de phéochromocytomes du rat, la maïtotoxine a entraîné une libération d'une faible concentration (10^{-8} g/ml) de lévartérérol. Cette libération de lévartérérol par la maïtotoxine était fonction de la concentration de calcium dans le milieu mais elle était indépendante de la concentration de sodium. La libération de lévartérérol n'a pas été stoppée par la tétrodontoxine, inhibiteur spécifique du métabolisme du sodium, mais elle l'a été par le vérapamil, la tétracaïne et le Mn^{++} . Il ressort des résultats obtenus que la maïtotoxine active spécifiquement le métabolisme du sodium.

1.4 Les toxines de Prorocentrum lima

Prorocentrum lima est un dinoflagellé benthique largement répandu dans les zones de récif corallien. Il est souvent plus nombreux que G. toxicus. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à deux toxines lipopéptidiques que nous avons provisoirement appelées toxines PL I et II (PLT_{1,2}) car elles présentent des ressemblances frappantes avec la scaritoxine et la ciguatoxine pour ce qui est des propriétés chromatographiques. Les deux toxines ont été purifiées suivant la même méthode que celle utilisée pour la purification de la ciguatoxine. PLT₁ apparaît comme identique à l'acide okadaïque (figure 1), composant cytotoxique des éponges. PLT₂ apparaît comme un mélange d'esters diols de l'acide okadaïque. Nous avons également découvert que l'acide okadaïque était l'une des toxines à l'origine des intoxications diarrhéiques dues aux coquillages fréquentes au Japon. L'ingestion d'une faible dose (30-40 ug) d'acide okadaïque entraîne des troubles gastro-intestinaux. Compte tenu de l'abondance de P. lima dans les zones récifales et des ressemblances chimiques entre ses toxines et la ciguatoxine, on peut imaginer que l'acide okadaïque et ses esters sont concentrés dans les poissons herbivores et contribuent à l'apparition des symptômes gastro-intestinaux en cas de consommation de ces poissons.

2. Recherche sur l'ichtyosarcotoxisme autre que la ciguatera

2.1 Intoxication paralysante due aux mollusques et crustacés

De nombreux pays septentrionaux ont étudié les intoxications paralysantes dues aux mollusques et crustacés en raison des risques qu'elles présentent et de leurs conséquences sur l'exploitation de ces ressources. En revanche, les seules informations disponibles sur ce type d'intoxication dans le Pacifique Sud sont celles de Mclean qui a signalé 163 cas, dont 10 décès, en Papouasie-Nouvelle-Guinée dans la période 1971-1973. Les symptômes de cette intoxication observée dans la région sont similaires à ceux observés dans le Nord. Une corrélation a été établie entre la toxicité des coquillages et les blooms d'un dinoflagellé Pyrodinium bahamense, dont la dénomination a ultérieurement été modifiée en P. bahamense var. compressa. Mais aucune étude chimique n'a été réalisée pour identifier les toxines présentes dans les mollusques et crustacés et le dinoflagellé.

Nous avons récemment collecté à Koror (Palau) des P. bahamense var. compressa et des bivalves porteurs du dinoflagellé et avons mis en évidence la présence de gonyautoxine-V et VI (GTX_{5,6}), de néosaxitoxine (néoSTX), de saxitoxine (STX) et de décarbamoylsaxitoxine (decSTX) dont les structures chimiques sont présentées à la figure 2. L'abondance relative des éléments toxiques est indiquée au tableau 1 ainsi que celle des crabes et gastéropodes toxicophores. L'examen de prélèvements d'eau effectués en différents endroits de Palau a révélé une abondance du dinoflagellé à Arumizu Bay, Koror. La toxicité des mollusques et crustacés collectés dans cette baie était extraordinairement forte. La consommation d'un seul Spondylus butleri peut entraîner le décès d'un adulte. Il semble urgent de conseiller aux autorités locales d'informer les visiteurs du danger que présente la consommation de mollusques et crustacés de cette baie (la population autochtone connaît le problème et sait qu'il ne faut pas manger les mollusques et crustacés de cette zone).

Outre la Papouasie-Nouvelle-Guinée et Palau, la présence de Pyrodinium a été confirmée par d'autres chercheurs à Brunei et Sabah, et, par notre groupe, à Oahu et Kauai (Hawaï). Des cas d'intoxication analogues aux intoxications paralysantes ont également été relevés à Fidji et aux Iles Salomon (communication personnelle du Dr Raj). Apparemment, le risque d'intoxication paralysante dû aux coquillages dans la région tropicale est aussi fréquent que dans le nord et il semble urgent d'instaurer un système efficace de surveillance.

2.2 Crabes toxiques

On a beaucoup parlé dans les pays insulaires du Pacifique de la présence de crabes toxiques. Hashimoto et ses collaborateurs ont signalé que les trois espèces suivantes de crabes appartenant à la famille des xanthidés étaient très toxicophores : Zosimum aeneus, Atergatis floridus et Platypodia granulosa. C'est très souvent Z. aeneus que l'on trouve à l'origine d'intoxications humaines et la présence chez lui de STX a été confirmée par les chercheurs cités précédemment. Compte tenu des progrès récents accomplis dans les techniques d'analyse des substances analogues à la saxitoxine, les auteurs ont entrepris un réexamen de la composition toxicologique des espèces citées ci-dessus. Dans les deux premières espèces, la néoSTX était la toxine majeure, suivie par la STX et quelques traces de GTX₅ et de dec STX. P. granulosa ne contenait pratiquement que de la STX et quelques traces de decSTX.

Des recherches étiologiques ultérieures nous ont permis d'identifier une algue rouge calcaire, Jania sp., comme source primaire de toxines dans les crabes. En outre, nous avons mis en évidence la présence de toxines dans des crabes autres que ceux appartenant aux trois espèces citées ci-dessus mais pris dans une zone riche en Jania. Les sept espèces suivantes ont récemment été reconnues comme toxicophores : Néoxanthias impressus, Actaeodes tomentosus, Eriphia scabricula, Pilumnus verspertilio, famille des Xanthidés; Schizophrys aspera, famille des Majidés; Thalamita sp., famille des Portunidés; et Percnon planissimum, famille des Grapsidés. Les teneurs en toxines observées dans les espèces représentatives de crabes sont données au tableau 1. Il ressort de ces travaux que les crabes qui ne sont pas énumérés ici peuvent devenir toxiques si l'algue toxique est abondante dans la zone de leur habitat.

2.3 Escargots marins toxicophores

On dit à Okinawa que la consommation des viscères des gastéropodes entraîne parfois des intoxications : c'est pourquoi nous avons recherché dans les espèces représentatives les toxines incriminées.

Des toxines paralysantes ont été trouvées dans les viscères de deux turbinidés, Turbo argyrostoma et T. marmorata, ainsi que de Trochus nilotica maxima et T. pyramis. Nous avons identifié la STX, la néoSTX, des traces de GTX₅ et un nouvel élément de structure inconnue. Nous avons appelé cette nouvelle toxine "toxine des turbinidés (TST)". Les caractéristiques des toxines identifiées dans les différentes espèces sont indiquées au tableau 1. Le taux maximum de toxine a été de 20 US/g, ce qui est de loin supérieur au niveau de toxicité officiellement admis pour les toxines paralysantes des mollusques et crustacés (4 US/g). Nous avons cependant observé une nette variation régionale parmi les spécimens analysés. L'algue toxique Jania sp. ayant été mise en évidence dans les estomacs des gastéropodes, nous supposons que cette algue était la source des toxines.

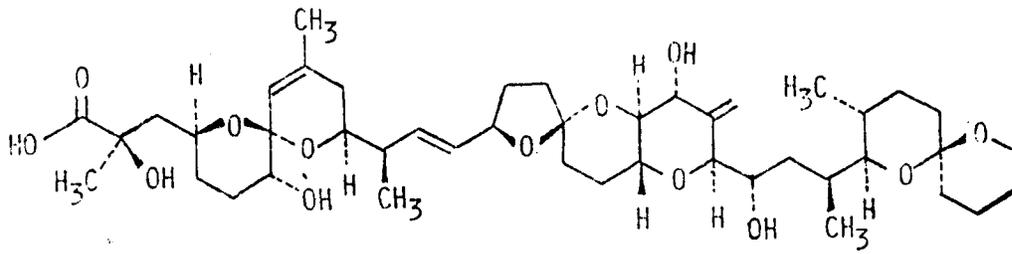
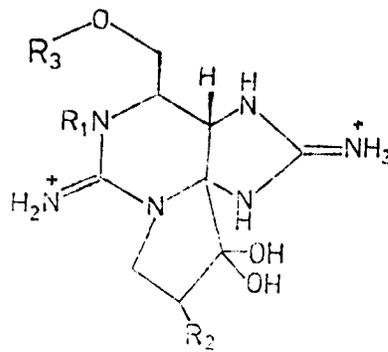


Fig. 1. Structure de l'acide okadaïque



| | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Localité (XU/μmol) |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------|---|-----------------------|
| 1) Saxitoxine | -H | -H | -C-NH ₂ O | 2,045 ^{•1} |
| 2) Néosaxitoxine | -OH | -H | -C-NH ₂ O | 1,617 ^{•2} |
| 3) Gonyautoxine -I | -OH | -OSO ₃ ⁻ | -C-NH ₂ O | 1,638 ^{•1} |
| 4) " | -II | -H | -OSO ₃ ⁻ O | 793 ^{•1} |
| 5) " | -III | -H | -OSO ₃ ⁻ O | 2,234 ^{•1} |
| 6) " | -IV | -OH | -OSO ₃ ⁻ O | 673 ^{•1} |
| 7) " | -V | -H | -H | 138 ^{•2} |
| 8) " | -VI | -OH | -H | 108 ^{•2} |
| 9) " | -VIII | -H | -OSO ₃ ⁻ O H | 277 ^{•3} |
| 10) Gonyautoxine-VIII épimère | -H | -OSO ₃ ⁻ | -C-N-SO ₃ ⁻ O H | 20 ^{•3} |
| 11) Decarbamyl- saxitoxine (PBT) | -H | -H | -H | 1,378 ^{•4} |

^{•1} Genenah et Shimizu, 1981

^{•3} Wichmann et al., 1981

^{•2} Harada et al., 1982a.

^{•4} Harada et al., 1982b.

Fig. 2. Structure et activité spécifique des toxines paralysantes des mollusques et crustacés.

TABLEAU 1. COMPOSITION DES TOXINES PARALYSANTES DANS DES ORGANISMES MARINS TROPICAUX

| Organisme | Lieu | GTX ₁ | GTX ₂ | GTX ₃ | GTX ₄ | GTX ₅ | GTX ₆ | neo STX | STX decSTX | TST |
|--|---------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|------------|-----|
| Rhodophyta | | | | | | | | | | |
| <i>Jania</i> sp. 1 | Okinawa | ++++ | +++ | + | - | - | - | - | - | - |
| Décapodes | | | | | | | | | | |
| <i>Zosimus aeneus</i> | Okinawa | - | + | - | - | - | - | ++++ | +++ | + |
| <i>Platipodia granulosa</i> | Okinawa | - | - | - | - | - | - | - | ++++ | + |
| <i>Atergatis floridus</i> | Okinawa | - | + | - | - | - | - | ++++ | +++ | + |
| <i>Eriphia scabricula</i> | Okinawa | + | + | + | - | - | - | +++ | +++ | - |
| <i>Pilumnus vespertilio</i> | Okinawa | + | + | + | - | - | - | ++ | ++++ | - |
| <i>Thalamita</i> sp. | Okinawa | + | + | + | - | - | - | ++ | +++ | - |
| Gastéropodes | | | | | | | | | | |
| <i>Turbo marmorata</i> | Okinawa | - | + | - | - | - | - | + | +++ | - |
| <i>Turbo argyrostoma</i> | Okinawa | - | + | + | - | - | - | + | +++ | - |
| <i>Tectus pyramis</i> | Okinawa | - | + | - | - | - | - | + | +++ | - |
| Lamellibranches | | | | | | | | | | |
| <i>Spondylus butleri</i> | Palau | - | - | - | - | + | - | ++ | ++++ | +++ |
| <i>Tridacna crocea</i> | Palau | - | - | - | - | + | - | + | ++++ | ++ |
| <i>Septifer bilocularis</i> | Palau | - | - | + | - | - | - | + | +++ | + |
| Dinoflagellés | | | | | | | | | | |
| <i>Pyrodinium bahamense</i> var. <i>compressa</i> | Palau | - | - | - | - | ++ | + | ++++ | +++ | ++ |
| <i>Protogonyaulax tamarensis</i> | Iwate | ++++ | +++ | + | ++ | - | - | ++ | - | - |

VI. RECHERCHES SUR LA CIGUATERA A L'UNIVERSITE D'HAWAÏ

Paul J. Scheuer, Professeur de chimie

A l'époque de la précédente réunion d'experts (février 1981), trois groupes travaillaient à Hawaï sur les problèmes relatifs à la ciguatera. Un groupe, dirigé par le professeur A.H. Banner et le Dr N. Withers et financé par le National Marine Fisheries Service (service national des pêches maritimes) et par Sea Grant, étudiait l'écologie et la culture de Gambierdicus toxicus. Le deuxième groupe, dirigé par le professeur Y. Hokama et financé par l'U.S. Food and Drug Administration, travaillait à la mise au point d'une méthode biologique radio-immunologique ou enzymatique de détection rapide de la ciguatoxine. Le troisième groupe, sous ma direction, était financé par le National Marine Fisheries Service et avait pour objectif la mise en évidence de la structure moléculaire de la ciguatoxine.

Bien qu'existant toujours, les deux premiers groupes ont ralenti leurs activités, en raison, d'une part, d'une réduction des crédits et, d'autre part, du départ à la retraite du professeur Banner à la fin 1982. Le troisième groupe poursuit ses activités comme par le passé.

L'événement le plus marquant, bien qu'inattendu, de ces deux dernières années a été la cristallisation spontanée de notre échantillon de ciguatoxine. Non seulement ce phénomène a prouvé que notre échantillon était homogène, mais surtout il nous a fourni une base pour l'identification de la structure de la ciguatoxine par diffraction des rayons X. Le spécialiste de la cristallographie associé à nos travaux, le professeur J. Clardy de la Cornell University, a examiné les cristaux et a estimé qu'ils étaient trop petits ($<0,80 \text{ nm}^3$) pour permettre l'étude directe.

Nous avons depuis lors essayé d'obtenir des cristaux plus gros et de préparer un dérivé de la ciguatoxine qui pourrait être cristallisé. Il serait particulièrement utile d'avoir un dérivé fonctionnel comportant un atome lourd car le poids moléculaire de la ciguatoxine ($1111,7 \pm 0,3 \text{ u}^*$) qui comporte environ 80 atomes de carbone et d'oxygène, rend l'analyse de la structure par diffraction directe des rayons X extrêmement difficile et même aléatoire. Nous avons en réalité réussi à mettre au point un dérivé du p-bromobenzoate que nous sommes actuellement en train d'essayer de cristalliser.

Notre handicap le plus sérieux a été le manque de toxine. Nous avons pu isoler 1,3 mg de ciguatoxine pure ($DL_{50} 0,45 \text{ ug/kg}$, unité souris) à partir d'environ 60 kg de viscères de murènes. Un peu plus de la moitié de cette quantité a été perdue lors des transvasements alors que nous essayions d'obtenir un spectre RMN du ^{13}C dans un laboratoire américain continental. Nous avons réussi à extraire de la toxine supplémentaire d'un stock de 25 kg de viscères de murènes; nous disposons donc maintenant au total de 1mg de ciguatoxine. Bien que nous travaillions en micro-analyse, chaque expérience (par exemple la cristallisation), exige un minimum de 0,2 mg de toxine pour avoir un minimum de chances de succès. En outre, nous pensons qu'il ne serait pas raisonnable d'utiliser plus de la moitié de notre stock en une seule fois. En raison de ces contraintes, nos progrès ont été lents.

* u = unité de masse atomique ou dalton.

Pour achever nos études sur la structure de la ciguatoxine, nous avons d'urgence besoin d'un nouveau stock de viscères de murènes toxiques.

VII. COMMENTAIRES DES OBSERVATEURS

Le Dr B. Dazo (Bureau régional de l'OMS) souligne le manque de données épidémiologiques fiables sur l'intoxication ciguatérique dans le Pacifique, à l'exception de la Polynésie française. Il estime qu'il est prématuré de parler de programmes de prévention et de lutte pour résoudre ce problème et que la priorité actuelle est la surveillance. Le cours de l'OMS a contribué à renforcer la sensibilisation au problème dans la région et l'on prévoit que le formulaire mis au point à cette occasion permettra de disposer de nouvelles données d'ordre clinique et épidémiologique.

Le Dr Tony Lewis (Ministère fidjien de l'agriculture et des pêches) fait également état du manque de données épidémiologiques sur l'ichtyosarcotisme de type ciguatera. Il estime que le manque de données biologiques a conduit à interdire totalement la pêche de certains genres (par exemple le mérrou et le barracuda) qui sont importants sur le plan économique (notamment pour l'exportation), alors que certaines espèces seulement risquent d'être ciguatoxiques. Les participants ont envisagé la possibilité que le Service des pêches de Fidji fournisse aux chercheurs des viscères de poissons potentiellement ciguatoxiques.

Le Dr Hazra Bibi Haq (Institute of Marine Resources, Université du Pacifique Sud) a exposé ses travaux relatifs à l'intoxication ciguatérique ainsi que la mise au point d'une technique de détection biologique sur souris par le groupe de l'Université du Pacifique Sud.

VIII. RECOMMANDATIONS

Préambule

Le Comité estime que, pour lutter contre les intoxications ciguatières, il convient d'accorder la priorité à la mise au point d'une méthode simple et pratique de diagnostic. Malheureusement, aucun progrès scientifique notable n'ayant été enregistré récemment, il semble que ce test ne sera pas disponible dans un proche avenir.

Par ailleurs, pour répondre aux besoins exprimés par les médecins qui doivent traiter les cas d'intoxication ciguatière et par l'ensemble de la population, il convient aussi en priorité de mettre au point une thérapeutique efficace. A l'heure actuelle, le seul traitement existant est symptomatique et il est difficile d'établir des protocoles de traitement définitifs étant donné la diversité des manifestations de l'ichtyosarcotisme de type ciguatera.

Les recommandations spécifiques du Comité sont les suivantes :

Recommandation No.1 :

Il est indispensable de disposer de ciguatoxine pour poursuivre les recherches et mettre au point des méthodes de détection appropriées. Le Comité invite instamment la Commission du Pacifique Sud à apporter son concours à la recherche des fonds qui permettraient de poursuivre et d'accroître la production de toxine.

Recommandation No.2 :

La surveillance épidémiologique de l'ichtyosarcotisme dans le Pacifique doit être poursuivie et intensifiée. Il convient d'encourager l'utilisation du nouveau formulaire de déclaration mis au point lors du cours de l'OMS sur l'ichtyosarcotisme de type ciguatera qui s'est tenu à Suva (Fidji) en janvier 1983 (cf. annexe).

Recommandation No.3 :

Il convient d'encourager les pays dans lesquels la ciguatera est endémique à instituer des programmes de surveillance et de contrôle de la densité de G. toxicus, y compris des programmes d'évaluation des risques, afin que des mesures rationnelles de prévention et de lutte puissent être prises.

Recommandation No.4 :

Constatant que des travaux considérables ont déjà été consacrés à la mise au point de méthodes de diagnostic de la ciguatoxicité, le Comité recommande que la Commission du Pacifique Sud poursuive son aide à la mise au point de méthodes plus pratiques, simples et fiables de détection de la ciguatoxine.

Recommandation No.5 :

Le Comité approuve la recommandation faite par le cours de l'OMS sur l'ichtyosarcotisme de type ciguatera selon laquelle :

"Il serait extrêmement utile que le manuel de la CPS sur l'ichtyosarcotisme soit diffusé aux pays dans lesquels cette intoxication

est endémique, et le groupe invite la CPS à faciliter la réédition et la diffusion de ce document dans les meilleurs délais". Le Comité propose qu'un chapitre consacré à Gambierdicus toxicus soit ajouté à la nouvelle édition de ce manuel.

Recommandation No.6 :

Le Comité recommande que les recherches sur la structure chimique, sur l'action pharmacologique et sur les propriétés immunologiques des ciguatoxines soient poursuivies, ainsi que sur les caractéristiques de croissance et la production de toxine de G. toxicus et autres dinoflagellés.

Recommandation No.7 :

Il est recommandé que la proposition visant à augmenter la production de la ciguatoxine indispensable à la poursuite des recherches, formulée lors de la précédente réunion du Comité d'experts, soit renouvelée et que la Commission du Pacifique Sud réitère à cette fin ses efforts auprès des organismes donateurs.

Recommandation No.8 :

Compte tenu de la sensibilisation au problème de l'intoxication ciguatérique engendrée par le cours de l'OMS, il est prévu que se développe la coopération technique entre les pays dans lesquels la ciguatera est endémique. Le Comité recommande que la Commission du Pacifique Sud participe à l'élaboration de propositions d'activités de contrôle et de recherche dans le domaine de la ciguatera auxquelles les pays de la région pourraient collaborer collectivement.

Recommandation No.9 :

Il convient d'adresser le présent rapport aux participants au cours de l'OMS, aux directeurs de la santé, aux responsables des pêches des pays de la région et à toutes personnes et organisations concernées.

ICHTYOSARCOTOXISME

Cocher la case appropriée

Nom _____ Age _____ Sexe _____ Village _____

Pays _____ Adresse _____ Clinique/hôpital _____

Produit : Poisson Crabe Crustacés/ Mollusques Autres (précisez) _____

Nom local _____ Date de pêche ou d'achat _____

Nom français _____ Lieu de pêche _____

Méthode de conservation _____ Nombre de personnes ayant consommé le même produit _____

Date de consommation _____ Nombre de personnes atteintes _____

Date d'apparition des symptômes _____ Mode de préparation _____

Nombre de personnes hospitalisées _____ Date _____ Durée _____

Décès _____ Résultats de l'autopsie _____

Intoxications antérieures dues à des produits de la mer :

Date _____ Type _____ Nombre de personnes _____

Hospitalisé(s) _____ Décès _____

SYMPTOMES

- | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Fièvre ou frissons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 10. Difficultés à parler... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Vomissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 11. Difficultés à respirer. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Diarrhées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 12. Difficultés à uriner... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Maux de tête | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 13. Goût spécial dans la... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Crampes musculaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | bouche | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Douleurs articulaires | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 14. Prurit ou rougeurs.... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Picotements ou engourdissements .. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | cutanées | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Picotements au contact de l'eau... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |
| 9. Difficultés à marcher | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | | |

Combien de temps après la consommation les symptômes ci-dessus sont-ils apparus ?

Données médicales complémentaires succinctes :

Pouls TA
 Pupille Décès

Informations complémentaires : _____

Chercheur : _____ Date : _____

Signature _____