



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n°133

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 2014

par

Madame BOULON Barbara

Née le 12 mars 1990

à Cannes

TITRE DE LA THESE

PORTRAIT EPIDEMIOLOGIQUE ET ETUDE TOXICOLOGIQUE DE LA CIGUATERA
EN VUE D'UNE THERAPEUTIQUE

JURY

Monsieur Jérôme GUITTON
Madame Léa PAYEN
Monsieur Fabien BEVALOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

COMPOSANTES DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie humaine	Directeur : M. Pierre FARGE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Claude COLLIGNON
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (Ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et (ISFA)	Directrice : Mme Véronique d'Assurance MAUNE-DESCHA
I.U.F.M.	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame le Professeur Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P.
NEBOIS, Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Jean-François SABOT (Pr)
Monsieur Alain BANNIER (MCU)
Monsieur Philippe BERNARD (MCU)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Raphaël TERREUX (MCU – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)

- **PHARMACIE GALENIQUE –COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plawen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)

Monsieur François COMET (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Anne-Emmanuelle DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)

Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

Monsieur Sylvain GOUTELLE (AHU)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)

Monsieur Daniel BENZONI (Pr)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)

Monsieur Michel TOD (PU – PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)

Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL-CHATELAIN (MCU - HDR)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)

Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)

Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)

Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)

Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)

Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)

Madame Florence MORFIN (PU – PH)

Monsieur Didier BLAHA (MCU)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)

Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)

Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Madame Anne-Françoise PETAVY (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)
Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (MCU - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85ème section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87ème section
Madame Faiza LAREDJ 85ème section
Monsieur Waël ZEINYEH 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partie

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mademoiselle Barbara BOULON

Thèse rédigée dans le contexte d'un stage hospitalier à Nouméa. Recherches faites via la bibliothèque de Nouméa et grâce aux données épidémiologiques de l'institut pasteur de Nouvelle Calédonie.

L'objectif général de cette thèse est de dresser un portrait précis de l'épidémiologie et de la toxicologie de la ciguatera, en vue d'apporter des éléments complémentaires utiles à l'amélioration de la prise en charge et de la prévention de cette intoxication. Ce travail est donc articulé autour de deux axes principaux. Le premier décrit l'ichtyosarcotoxisme selon sa dynamique environnementale. Le second détaille, la toxicologie de la ciguatera en identifiant les toxines ciguateriques ainsi que les propriétés curatives de Vitex Trifolia en traitement de cette intoxication.

Lorsque l'on s'attarde sur la question de la ciguatera, dans le Pacifique ou ailleurs, l'absence de traitement efficace impose la présence de moyens de prévention efficaces contre cette maladie. La plupart des recherches privilégient la création d'outils de détection rapides et valides des ciguatoxines dans la chair des poissons, avant leur consommation par l'homme. Néanmoins malgré d'importants efforts, cette recherche reste encore à l'heure d'aujourd'hui, infructueuse.

En l'absence de traitement, le poids socio-économique de la ciguatera a d'autant plus de conséquences sur la santé des populations insulaires, qu'elle entraîne un changement des habitudes alimentaires. Ces modifications des comportements favorisent le développement de pathologies auparavant peu répandues, telles que des maladies cardiovasculaires, l'obésité ou le diabète.

Des scientifiques de l'IRD (l'institut de recherche pour le développement de Nouvelle Calédonie) ont récemment développé des tests de dépistages en laboratoire et leurs travaux ont abouti au dépôt par l'IRD d'un brevet pour une molécule détoxifiante de la ciguatera : l'acide rosmarinique.

Le Président de la thèse

Nom : *GUILLON Jérôme*

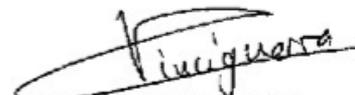
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 17 OCT. 2014

Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

REMERCIEMENTS

*A mon président de thèse, Monsieur Jérôme GUITTON, Professeur de Toxicologie.
Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma
sincère reconnaissance.*

Aux membres du jury :

*Madame Léa PAYEN, Maître de Conférences Laboratoire de Toxicologie
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici
l'expression de ma sincère reconnaissance.*

*Monsieur Fabien BEVALOT, Gérant de la société LAT LUMTOX
Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici
l'expression de ma sincère reconnaissance.*

*A mes bienveillants parents pour m'avoir affectueusement entourée tout au long de mes études, à
ma sœur Clara pour m'avoir toujours fraternellement soutenue dans mes choix, à mon Oncle Eric
Humbert, mon grand père Maurice Humbert, mon grand Oncle Philippe Joriot, mon arrière grand
père Robert Joriot, à Marie Claire Veyre qui mon transmis leurs passions pour leur engagement
dans leur métier de pharmacien d'officine, d'industrie et hospitalier universitaire, à Bruno
POLIZZI pour m'avoir aidée à m'introduire dans le milieu de la recherche en Nouvelle Calédonie
et dans les diverses tribus canaques notamment dans les îles très fermée du Pacifique afin de
récolter de multiples informations indispensables à l'élaboration de cette thèse.*

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	9
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	11
TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES PHOTOS	11
INTRODUCTION	12
CHAPITRE 1 : INTOXICATIONS ALIMENTAIRES PROVOQUEES PAR LES ORGANISMES MARINS	13
I. Intoxications autres que la ciguatera	13
1) Intoxications par les mollusques (invertébrés).....	13
a) Intoxication amnésique par les fruits de mer – IAFM.....	13
b) Intoxication paralysante par les fruits de mer – IPFM.....	14
c) Intoxication diarrhéique par les fruits de mer – IDFM	14
d) Intoxication neurologique par les fruits de mer – INFM	14
2) Intoxications par les vertébrés	15
a) Le scombrotisme ou intoxication histaminique.....	15
b) Le clupéotoxisme	16
c) Le térodotoxisme.....	16
d) Le chélonitoxisme	18
e) Le carchatoxisme.....	19
II. La ciguatera	19
1) Historique	20
2) Répartition géographique	20
3) Etiologie : Chaîne de transfert.....	21
a) Facteurs favorisant le développement de zones ciguatoxinogènes	22
b) Organismes ciguatoxinogènes.....	23
c) Organismes marins incriminés	25
d) Transmission à l’homme : tableau clinique de la ciguatera	27
4) Impact socio-économique et sanitaire	28
a) Impact sur la santé publique.....	28
b) Impact sur l’économie.....	28

CHAPITRE 2 : ETUDE TOXICOLOGIQUE DE LA CIGUATERA ET DU TRAITEMENT VITEX TRIFOLIA	29
I) Les toxines ciguatériques : leur mécanisme d'action	29
1) Les Toxines	29
a) Les ciguatoxines	29
b) Les maitotoxines	34
c) Les Scartoxine	35
2) Méthode de détections de la ciguatoxine : le test neuro-pharmacologique « interaction ligand-récepteur »	35
II) Etude des propriétés curatives de Vitex Trifolia dans le traitement de la ciguatera	38
CONCLUSION	39

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD : acide domoïque
AO : acide okadoïque
CTX : ciguatoxine
CSSP : canaux sodium sensibles au potentiel de membrane
IAFM : intoxication amnésique par les fruits de mer
IDM : intoxication diarrhéiques par les fruits de mer
IL : interleukines
ILM : institut Louis Malardé
IRD : institut de recherche pour le développement
IPFM : intoxication paralysante par les fruits de mer
MTX : maitotoxine
PbTx : brévétotoxines
PCR : polymerase chain reaction
PTX : palytoxine
STX : saxitoxine
TIAC : toxi-infections alimentaires
TTX : tétrodotoxine

TABLE DES FIGURES :

FIGURE 1 : POLYMORPHISME DU PROFIL TOXINIQUE	13
FIGURE 2 : LE CLUPEOTOXISME.....	16
FIGURE 3 : STRUCTURE GENERALE DE LA TETRODOTOXINE C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₈	17
FIGURE 4 : ACTION DE LA TETRODOTOXINE SUR LES CANAUX VOLTAGE-DEPENDANT	17
FIGURE 5: LE CHELONITOXISME	18
FIGURE 6 : LE CARCHATOXISME.....	19
FIGURE 7 : CHAINE DE TRANSFERT DE LA TOXINE CIGUATERIQUE	20
FIGURE 8 : BIO ACCUMULATION DE LA TOXINE DANS LA CHAINE ALIMENTAIRE	21
FIGURE 9 : LA CIGUATERA DANS LE MONDE	22
FIGURE 10 : EVOLUTION DES SYMPTOMES CIGUATERIQUES	23
FIGURE 11 : QUANTITE NECESSAIRE DE POISSON POUR L'EXTRACTION DE LA CIGUATOXINE.....	27
FIGURE 12 : BIOTRANSFORMATIONS (ADDITION DE OH) ET SPIROISOMERISATIONS (PAR CATALYSE ACIDE; H ⁺) ET DES CTXS DU PACIFIQUE : BIOTRANSFORMATIONS OXYDATIVES SUSPECTEES.....	30
FIGURE 13 : STRUCTURE DU "SQUELETTE" POLYETHER DES CIGUATOXINES.....	31
FIGURE 14 : STRUCTURE DU "SQUELETTE" POLYETHER DES CIGUATOXINES.....	31
FIGURE 15 : EXEMPLES DE PROFILS TOXINIQUES	32
FIGURE 16 : STRUCTURE DE LA MTX-1, PM > 3 000.....	33
FIGURE 17 : FIXATION SPECIFIQUE A HAUTE AFFINITE SUR LE SITE 5 DE LA SOUS-UNITE A DU CANAL SODIUM	36
FIGURE 18 : FIXATION DES CTXS	37

TABLE DES PHOTOS :

PHOTO 1 : LE POISSON GLOBE.....	16
PHOTO 2: LE BARRACUDA (SPHYRAENA BARRACUDA).....	24
PHOTO 3 : LOCHE RAYON DE MIEL (EPINEPHELUS MERRA)	25
PHOTO 4 : LUTJANS.....	25
PHOTO 5 : MURENE (GYMNOTORAX FUNEBRIS).....	26
PHOTO 6 : BENITIER.....	26
PHOTO 8 : LES CELLULES DE GAMBIERDISCUS FIXEES AUX THALLES DES MACROALGUES	26

INTRODUCTION

Les zones côtières hébergent plus de la moitié de la population mondiale. Les mers et les océans sont riches en ressources indispensables à la vie et la survie de ces millions d'individus. Hormis les nombreux intérêts économiques qu'ils présentent, les fonds marins constituent une immense réserve d'une nourriture ayant des propriétés nutritionnelles spécifiques. Ainsi, il est important de rappeler qu'en dehors d'un apport protéique de grande qualité, les produits de la mer contiennent des acides gras indispensables au développement du cerveau et protecteurs des maladies cardio-vasculaires. Néanmoins, certains d'entre eux recèlent des substances toxiques responsables d'intoxications touchant une grande partie de la population. Parmi ces intoxications, l'une d'elle, appelée *ciguatera* est bien connue des populations établies dans le pacifique et notamment en Nouvelle-Calédonie. Elle est provoquée par une micro algue, *Gambierdiscus toxicus*, qui est capable de se multiplier sur les récifs coralliens détruits par l'action de l'homme ou de la nature, et de synthétiser deux familles de toxines, l'une liposoluble (les ciguatoxines) et l'autre hydrosoluble (la maitotoxine) (1). En ingérant les micro algues supports, les poissons herbivores puis les poissons carnivores deviennent porteurs, l'homme étant intoxiqué en bout de chaîne alimentaire. En cas d'intoxication, Les ciguatoxines agissent en provoquant l'ouverture prolongée des canaux sodiques voltage-dépendants répartis au niveau des cellules nerveuses et musculaires de l'organisme avec un tableau clinique dominé par des signes digestifs, neurologiques, cardio-vasculaires et généraux.

C'est pour mieux comprendre les mécanismes toxicologiques à l'origine de ces troubles que j'ai réalisé l'étude dont le rapport va suivre. En outre, j'ai tenu à enrichir ce travail par une expérience de terrain, en sollicitant mon affectation à Nouméa en Nouvelle-Calédonie pour mon stage hospitalier de trois mois.

Cette thèse présente une étude toxicologique et biologique de la *ciguatera* afin de proposer des pistes de traitements adaptés à cette maladie.

Tout d'abord, dans le but d'éviter toute confusion entre le syndrome de la *ciguatera* et d'autres intoxications consécutives à la consommation de produits marins, il convient de faire une présentation générale de ces différents empoisonnements.

Dans un deuxième temps, nous ferons une analyse toxicologique de la *ciguatera* ainsi que l'étude d'un traitement phytoterapique par *Vitex Trifolia*.

I) Intoxication autre que la ciguatera

1) Intoxications par les mollusques (invertébrés)

De nombreuses recherches dans l'écologie marine ont permis de mettre en évidence l'existence de phycotoxines dont il convient de faire une présentation détaillée. Les phycotoxines sont des métabolites synthétisées par des micro-organismes appartenant à deux catégories de phytoplanctons toxigènes qui sont les dinoflagellés d'une part et les diatomés d'autre part. Ces phycotoxines sont, soit des bases tétrahydroputiques hydrosolubles (toxines paralysantes), soit des polyéthers liposolubles (toxines diarrhéiques, brévéttoxines, ciguatoxines), soit des analogues d'acides aminés (toxines amnésiantes).

Dans un premier temps, nous allons étudier les toxines marines en déterminant leurs vecteurs de transmission qu'ils soient vertébrés ou invertébrés et les symptômes qu'elles provoquent chez l'homme, plus particulièrement nous analyserons l'intoxication ciguatérique qui est le syndrome qui nous intéresse dans cette thèse

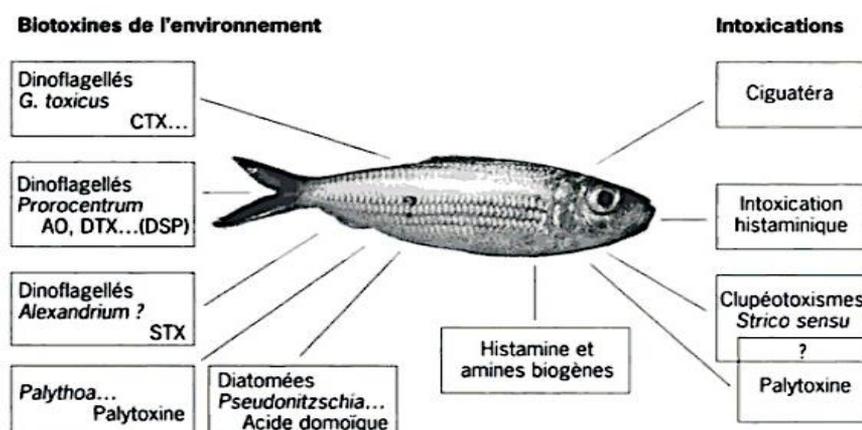


Figure 1 : Polymorphisme du profil toxinique (1)

a) Intoxication amnésique par les fruits de mer - IAFM ou ASP

La principale neurotoxine responsable du syndrome d'intoxication amnésique est l'acide domoïque (AD). Il est synthétisé par des diatomées toxigènes du genre *pseudo nitzschia*. Le mollusque filtreur est l'agent principal de cette intoxication. La structure de l'AD ressemble au glutamique (neurotransmetteur). Il se fixe sur les récepteurs synaptiques pour provoquer une dépolarisation de la membrane entraînant ainsi un dysfonctionnement des cellules ou leur mort. La spécificité de ce syndrome est de développer une amnésie transitoire, des vertiges, une désorientation, un état léthargique et des convulsions chez certains patients. On retrouve aussi des troubles gastro-intestinaux qui apparaissent de 2 à 24 heures après la consommation. Les symptômes neurologiques sont observés entre 24 et 48 heures après ingestion du mollusque. Dans les cas les plus graves, il apparaît une perte de mémoire, des dommages cérébraux et parfois des convulsions ou des comas pouvant conduire à la mort (1).

b) Intoxication paralysante par les fruits de mer - IPFM

La toxine responsable : la saxitoxine (STX) est une cyanotoxine qui appartient à la famille des neurotoxines : les aphantoxine. Ces alcaloïdes neurotoxiques de types carbamates ont été isolés du mollusque bivalve *Saxidomus giganteus*. Les STXs sont hydrosolubles, thermostables et stables en milieu acide. Tous les mollusques filtreurs peuvent être des vecteurs de STXs. Les STXs agissent directement sur les mécanismes de transmission des influx nerveux en bloquant le passage des ions Na^+ à travers les canaux sodiques au niveau des cellules excitatrices (nerveuses et musculaires). Elles ont ainsi un fort pouvoir toxique neuromusculaire. Les symptômes sont de type gastro-intestinal sévissant dans l'heure qui suit l'ingestion des organismes contaminés. Il y a des paresthésies buccales, des engourdissements des lèvres s'étendant au visage, aux bras et aux jambes ainsi que des maux de tête, des nausées et des vertiges. Dans les cas plus graves, il est observé une incoordination motrice et une incohérence de la parole et on voit apparaître des paralysies respiratoires qui peuvent provoquer la mort dans 8 à 10% des intoxications (1).

c) Intoxication diarrhéiques par les fruits de mer - IDM

L'Acide okadoïque (AO) appartient à la classe des toxines polyéthérées lipophiles.

Il est synthétisé, par les dinoflagellés du genre *Prorocentrum* ou *Dinophysis*. Isolées à l'origine à partir d'extraits d'éponge *Halichondria okadaï*, ces toxines sont thermostables (ne sont donc pas dégradées à la cuisson des produits de la mer). On retrouve quatre autres familles faisant partie des toxines diarrhéiques : les pecténotoxines, les yessotoxines, les azaspiracides et les toxines à action rapide (spiroïdes, gymnodimines, pinnatoxines, pteriatoxines et prorocentrolides). L'ingestion de fruits de mer contaminés engendre 30 minutes à 12 heures après, des troubles gastro-intestinaux plus ou moins sévères et parfois des troubles neurologiques (1).

d) Intoxication neurologique par les fruits de mer - INFEM ou NSP

L'organisme responsable est le dinoflagellé *Karenia brevis* synthétisant les brevétoxines (PbTx), polyéthers cycliques liposolubles.

Ces neurotoxines activent les canaux sodium (Na^+) sensibles au potentiel (CSSP) et entraînent la dépolarisation des cellules nerveuses et musculaires. Sous forme aéroportée, les brevétoxines peuvent être dangereuses pour l'humain. Elles provoquent des irritations et des brûlures des voies respiratoires. L'intoxication par ingestion, produit d'autres troubles neurologiques tels que la paresthésie, les vertiges et l'ataxie. Ces toxines provoquent également des perturbations gastro-intestinales telles que des diarrhées, des nausées et des vomissements (1).

2) Intoxications par les vertébrés

Ichtyosarcotisme vient du grec *ichthys* (poisson), *sarcos* (chair) et *toxicon* (poison). C'est une forme d'intoxication, provoquée par l'ingestion de chair de poisson, dont les trois grands types de toxicité sont classés suivant la répartition de leur agent toxique (bactérie ou toxine) dans les différentes parties du corps des poissons porteurs. Il s'agit donc:

- Tout d'abord, des ichthyo-hémotoxismes qui désignent les intoxications dont la toxine est présente dans le sang du poisson.

Les espèces incriminées sont les congres, les anguilles et les murènes.

- Ensuite, de l'ichthyo-otoxisme qui est provoqué par l'ingestion, d'œufs, de gonades ou de laitance de poisson (le saumon, la carpe et l'esturgeon sont le plus souvent responsables de ce type d'intoxication).

- Enfin, de l'ichthyo-sarcotisme qui comporte un agent toxique présent dans tous les compartiments biologiques, qu'ils soient sanguins, tissulaires, hépatiques, cérébraux... (2)

Nous allons décrire dans cette dernière classe les sous-types d'intoxications de type histaminique dues aux poissons du large mal conservés, l'intoxication clupéide par les harengs et les sardines, en passant par l'intoxication par les tétrodontoxines induite par les poissons de type poisson-lune. Nous verrons aussi le chélonitoxisme dû à l'ingestion de chair de tortues marines, le carchatoxisme est provoqué par les carchatoxines A et B ingérées lors de la consommation de chair de requins et nous terminerons par la *ciguatera*.

a) Le scombrotisme ou intoxication histaminique

Le scombrotisme ou intoxication histaminique est la première cause de toxi-infection alimentaire associée à la consommation de poissons. Cette intoxication est, dans la plupart des cas, liée à l'ingestion de poissons de la famille des Scombroïdés (thons, bonites, maquereaux). Il touche de nombreuses autres espèces (anchois, sardines, mahi-mahi, harengs, loches). Cette intoxication découle de l'ingestion de produits d'origine marine mal conservés (congélation inadéquate, rupture de la chaîne du froid, etc.). La conservation inadéquate des produits marins provoque la croissance de bactéries qui convertissent l'histidine en histamine par un processus de décarboxylation.

L'histamine n'est pas toxique pour l'homme puisqu'elle est rapidement inactivée par les enzymes gastriques. C'est pourquoi il existe sûrement d'autres substances qui doivent coexister et exacerber l'action de l'histamine induisant les manifestations de cette maladie. Les symptômes cliniques sont similaires au tableau clinique d'une intoxication histaminique classique dans les cas d'allergies. On observe des maux de tête, des érythèmes, des nausées, des vomissements, des diarrhées ainsi que des crampes abdominales. Le traitement du scombrotisme repose sur la prise d'antihistaminiques (3).

b) Le clupeotoxisme



Figure 2 : Le clupeotoxisme (3)

Les dinoflagellés benthiques du genre *Ostreopsis* produisent des analogues de la palytoxine (PTX), une des neurotoxines les plus puissantes synthétisée par les organismes marins. La contamination se fait par consommation de poissons pélagiques planctonophages de la famille des Clupéidés, sardines ou d'anchois des mers tropicales. L'intoxication humaine consécutive à la consommation de poissons contaminés par la palytoxine, a souvent été considérée comme une forme de *ciguatera*. Ce syndrome conduit à un tableau clinique grave, dans l'heure suivant la consommation du poisson. En effet, les symptômes qui ressemblent à ceux de la *ciguatera*, se manifestent brutalement avec une prédominance des signes neurologiques (goût métallique, délire, agitation, altération de l'état de conscience, paralysie généralisée), des troubles digestifs sévères, et des difficultés respiratoires. Le taux de mortalité est important (20%). Le traitement de cette intoxication est symptomatique (3).

c) Le térodotoxisme

Le térodotoxisme ou fugu est dû à la consommation de poissons de la famille des Tétrodontidés, des Diodontidés ou des Balistidés (poisson globe, poisson ballon, poisson lune...).



Photo 1: Le poisson globe (4)

La **térodotoxine** (TTX), se concentre dans les viscères et la peau et non pas dans les chairs du poisson. Le fugu, très apprécié par les Japonais, nécessite une préparation si spécifique que seuls des cuisiniers spécialisés ont le droit de le préparer. Cette neurotoxine est produite par quatre souches différentes de bactéries : *Vibrio fischeri*, *Pseudomonas sp*, *Vibrio altermonas* et *Vibrio alginolyticus*. (5).

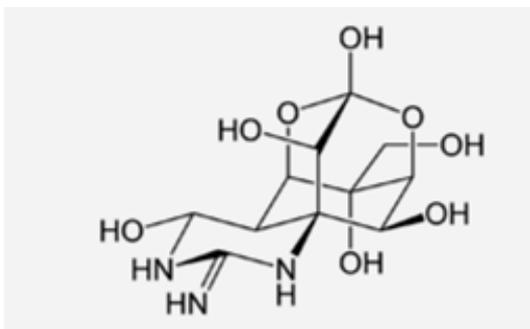


Figure 3 : Structure générale de la tétrodotoxine

Voyons le mécanisme d'action : la tétrodotoxine bloque de manière très sélective le pore des canaux sodium voltage-dépendants, empêchant ainsi le passage de l'influx nerveux.

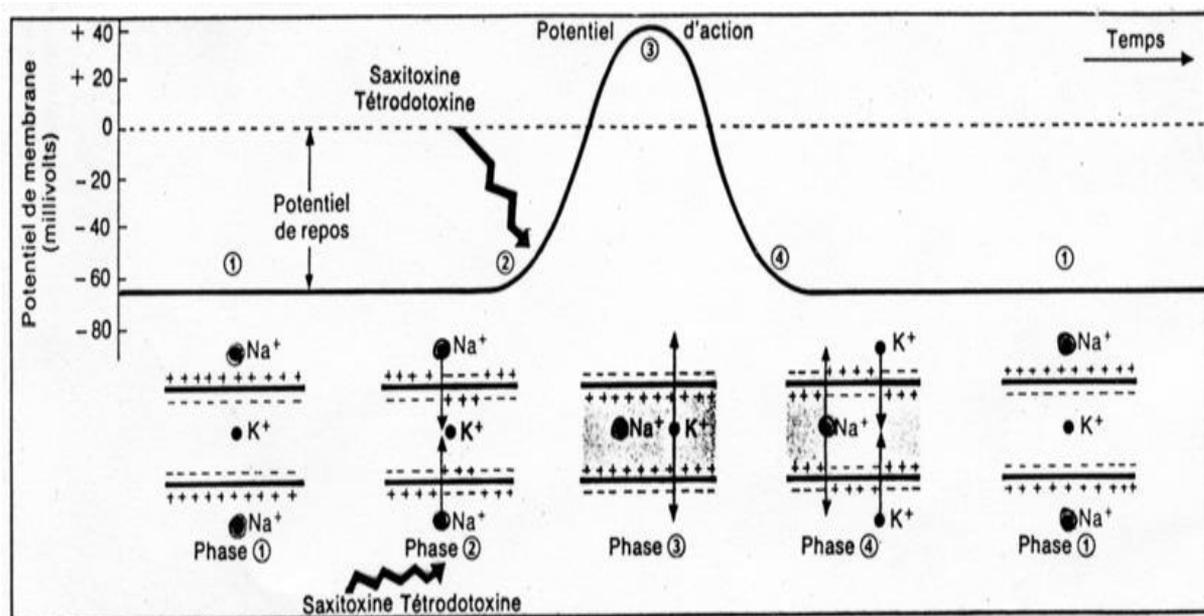


Figure 4 : Action de la tétrodotoxine sur les canaux voltage-dépendant (6)

Elle bloque la transmission de l'influx nerveux. Plus précisément, cette molécule agit en empêchant les ions sodium de pénétrer dans la cellule.

Rappel du potentiel d'action :

On sait, en effet, qu'à l'état normal il existe une différence de potentiel entre l'intérieur (chargé négativement) et l'extérieur (chargé positivement) d'une cellule excitable telle que la cellule nerveuse. Cette différence au potentiel de repos est d'environ -70 mV, elle s'explique par une différence de concentration en ions sodium (Na^+) et potassium (K^+) de chaque côté de la membrane cellulaire. Lorsque cette dernière est excitée la différence de potentiel de part et d'autre de la membrane s'inverse jusqu'à atteindre +40 mV. Cette variation de potentiel est due à un transfert très rapide des ions sodium vers l'intérieur de la cellule (phase 2), suivi d'un transfert en sens inverse des ions potassium (phase 3) qui rétablit la valeur du potentiel initial. La concentration initiale en Na^+ et K^+ de chaque côté de la membrane est ensuite rétablie grâce à un système particulier, la pompe à sodium (phase 4). Lorsqu'elle se propage le long d'une fibre nerveuse, cette variation de potentiel d'action traduit le passage de l'influx nerveux.

La tétrodotoxine agit en bloquant sélectivement le transfert des ions Na^+ au travers des membranes des cellules nerveuses. (6)

Ce blocage sous un certain niveau est réversible. La DL 50 serait de 20 mg pour un être humain. Les poissons y sont insensibles, car leur canal est différent de celui des hommes. Les deux effets majeurs de la TTX sont l'insuffisance respiratoire aiguë et le collapsus cardiovasculaire. L'hypotension artérielle souvent rencontrée est la conséquence d'une dépression du centre vasomoteur et/ou d'une action directe de la TTX sur le muscle lisse vasculaire. De grandes doses de TTX entraînent des arythmies et possèdent un effet inotrope négatif majeur. L'insuffisance respiratoire aiguë résulte d'un mécanisme central par atteinte directe des centres de commande et d'un mécanisme périphérique par atteinte de la musculature respiratoire.

Les premiers signes cliniques apparaissent dans les trois heures qui suivent le repas avec apparition de symptômes de type gastro-intestinal (diarrhées, vomissements) et neurologique (paresthésies buccales et des extrémités, ataxie, mydriase). L'évolution peut être grave par une installation progressive dans le coma qui peut être irréversible. Après 24 heures, l'issue est généralement favorable. Elle entraînerait 300 intoxications par an avec un taux de mortalité pouvant atteindre 60%, 2 mg de TTX suffisant à tuer une personne. Il n'y a pas d'antidote connu, le traitement de cette intoxication est purement palliatif incluant de la ventilation assistée et des perfusions d'atropine.

d) Le chélonitoxisme

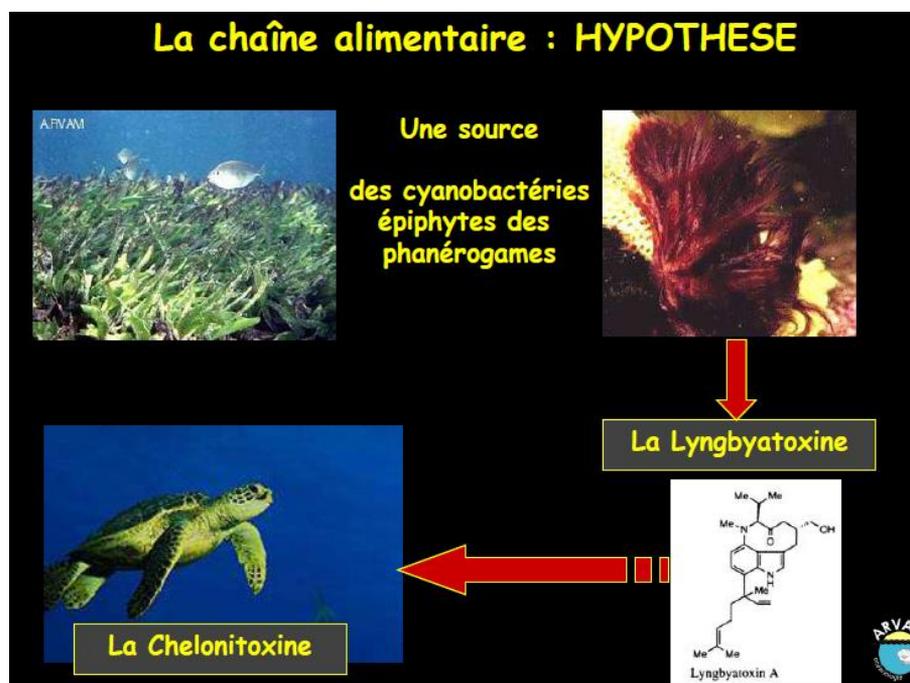


Figure 5: le chélonitoxisme (7)

Le chélonitoxisme est dû à l'ingestion de chair de tortues marines (*Chelonia mydas* et *Eretmochelys imbricata*). La lyngbyatoxine A est synthétisée par *Lyngbya majuscula*, une espèce de cyanobactérie filamenteuse, productrice de nombreux métabolites secondaires et broutée par *C.mydas*. Plusieurs heures même plusieurs jours après un repas, des symptômes majoritairement gastro-intestinaux surviennent (vomissements, diarrhée) ainsi qu'une déshydratation, une hypotension artérielle, des ulcérations de la cavité buccale et de la langue. Le taux de mortalité est élevé (4 à 7,5%). (3)

e) Le carchatoxisme

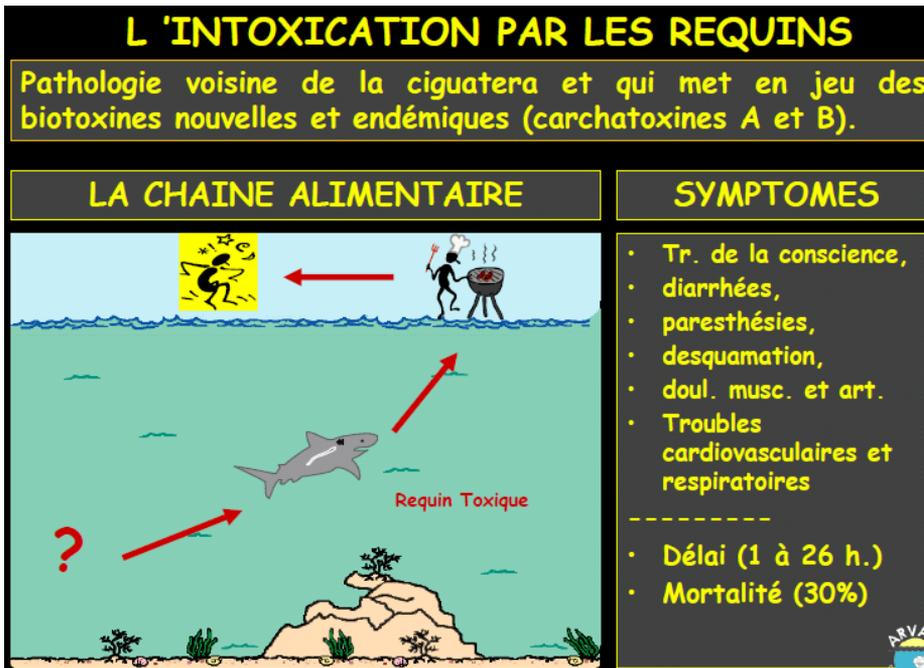


Figure 6 : Le carchatoxisme (7)

Le carchatoxisme est provoqué par les carchatoxines A et B ingérées lors de la consommation de chair de requins tels que *Carharhinus albimarginatus*, *C.sorrah*, *C.leucas*, *Sphirna lewini*. Les tests en laboratoire sur la souris mettent en évidence d'importantes similitudes, au niveau des propriétés chimiques et de la toxicité, entre les carchatoxines A et B et les CTXs, avec toutefois une toxicité plus aigüe des cachatoxines A et B (8). Il est tout à fait probable que ces dernières soient issues de la biotransformation des CTXs par le métabolisme des requins, ce qui pourrait expliquer les similitudes entre le carchatoxisme et la *ciguatera*. En effet, le tableau clinique est proche de celui de la *ciguatera* avec des signes essentiellement neurologiques, des troubles cardiaques plus sévères (bradycardie, troubles du rythme cardiaque), ainsi que des difficultés respiratoires parfois accrues. Il peut même survenir une altération de l'état de la conscience. Ces symptômes apparaissent entre 2 et 12 heures après l'ingestion des toxines. Les traitements sont uniquement symptomatiques.

II) La *ciguatera*

La *ciguatera* fait partie des toxi-infections alimentaires (TIAC). Elle est l'intoxication par produits marins la plus fréquente au monde. Elle se déclare chez l'homme, après l'ingestion de poissons récifaux porteurs de toxines. Elle se manifeste par des troubles neurophysiologiques avec des symptômes digestifs neurologiques et cardiovasculaires. (9) En outre, elle engendre un prurit provoquant des démangeaisons, ce qui lui vaut d'être communément appelée « gratte » en Nouvelle-Calédonie.

1) Historique

Cette affection est connue depuis la haute Antiquité. On repère sa présence, plus de 2000 ans avant JC, en Egypte et en Chine, ainsi qu'au début de l'ère chrétienne. Les écrits les plus anciens évoquant la *ciguatera* datent du XVI^{ème} siècle et sont rédigés par les grands navigateurs comme Magellan et Christophe Collomb. En 1774, le capitaine Cook en fait une description très précise dans son journal de bord, à la suite d'une intoxication dont il est victime avec son naturaliste Forster, à Tanna (actuel Vanuatu dans l'océan Pacifique).

En 1787, le naturaliste portugais Don Antonio Parra donne à ce syndrome neurologique le nom de « siguatera », en référence à une intoxication neuro-digestive provoquée par un gastéropode appelé « sigua ». En 1967, l'équipe de Scheuer donne le nom de « ciguatoxine » (CTX) à la substance majoritairement présente dans de la chair de murène.

2) Répartition géographique

La *ciguatera* est une intoxication largement répandue dans les zones intertropicales caractérisées par la présence de récifs coralliens. On la trouve en mer des Caraïbes, océan Atlantique, océan Pacifique sud et central et dans l'océan Indien. L'incidence annuelle de la *ciguatera* est estimée à 25 000 cas voir 50 000 cas mondiaux avec 500 cas pour 100 000 habitants pour la région Pacifique Sud. Il s'agit de l'intoxication alimentaire d'origine marine la plus commune à l'échelle mondiale.

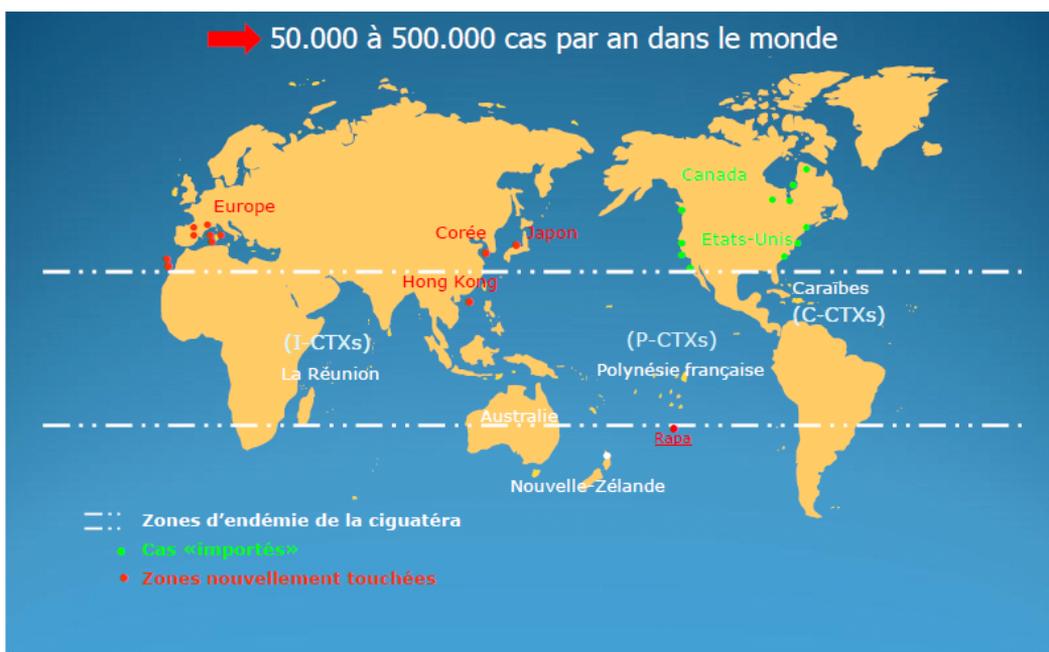


Figure 7 : La *ciguatera* dans le monde (7)

Avec l'intensification des échanges mondiaux favorisant les importations de poissons tropicaux ou les déplacements de personnes dans les régions endémiques (tourisme, voyage), on constate des intoxications dans des zones habituellement indemnes. Par ailleurs, la présence de la *ciguatera* dans des régions jusque-là jamais infestées telles que les îles Canaries, le large du Cameroun, l'Ouest du Golfe du Mexique et la Crête, peut être due au réchauffement climatique et à l'activité humaine qui favorisent le développement des dinoflagellés ciguatérigènes. (10)

3) Etiologie : Chaîne de transfert

Déterminisme du phénomène

Une flambée ciguatérique est un épisodique et imprévisible, et se caractérise par une distribution aléatoire dans l'espace et dans le temps. Les différents niveaux de variabilité concernent :

- La zone,
- La saison ou l'année,
- Les espèces touchées et impliquées,
- La sensibilité individuelle des consommateurs

Le schéma de développement de la ciguatera se fait selon les étapes suivantes :

- Dégradation du biotope corallien,
- Prolifération des micro-organismes toxinogènes (*Gambierdiscus Toxicus* et cyanobactéries) sur les substrats vierges ainsi générés où peuvent proliférer les macro-algues supports,
- Transfert des toxines algales vers le second maillon de la chaîne (poissons herbivores) et des invertébrés marins / Bioconcentration des toxines au niveau des prédateurs supérieurs (poissons carnivores) et des invertébrés marins,
- Intoxication humaine.

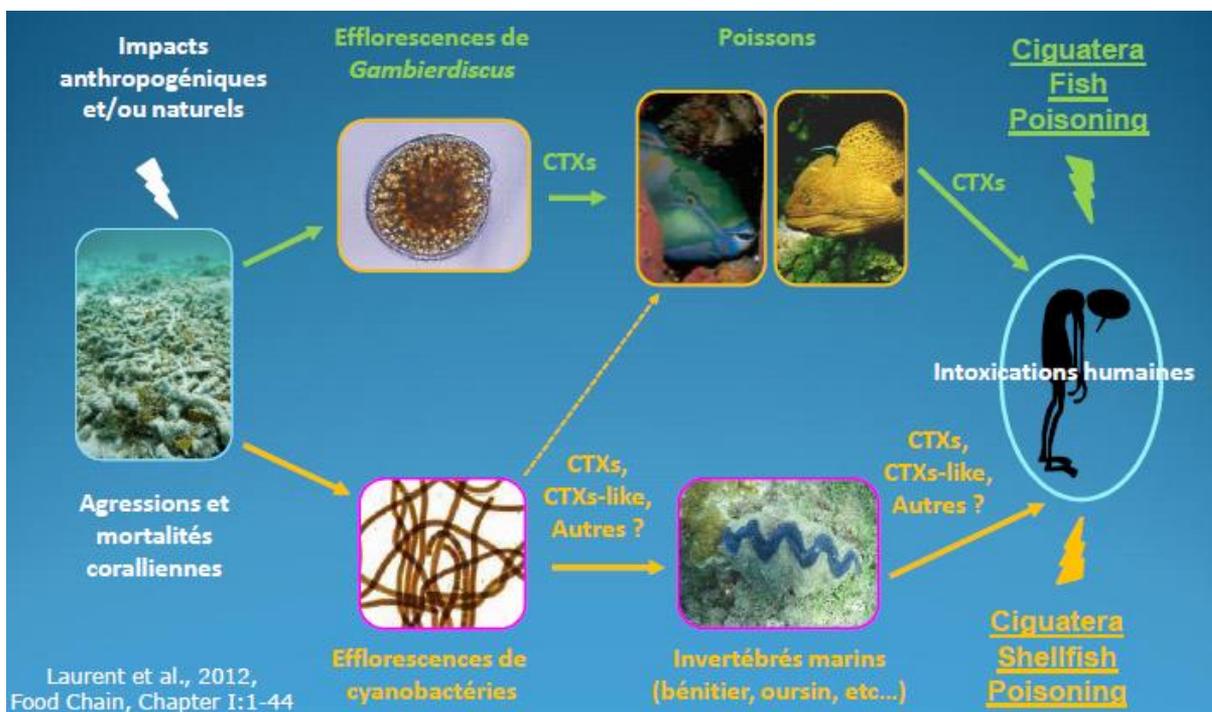


Figure 8 : Chaîne de transfert de la toxine ciguatérique (7)

Nous allons détailler les étapes de la chaîne de transfert :

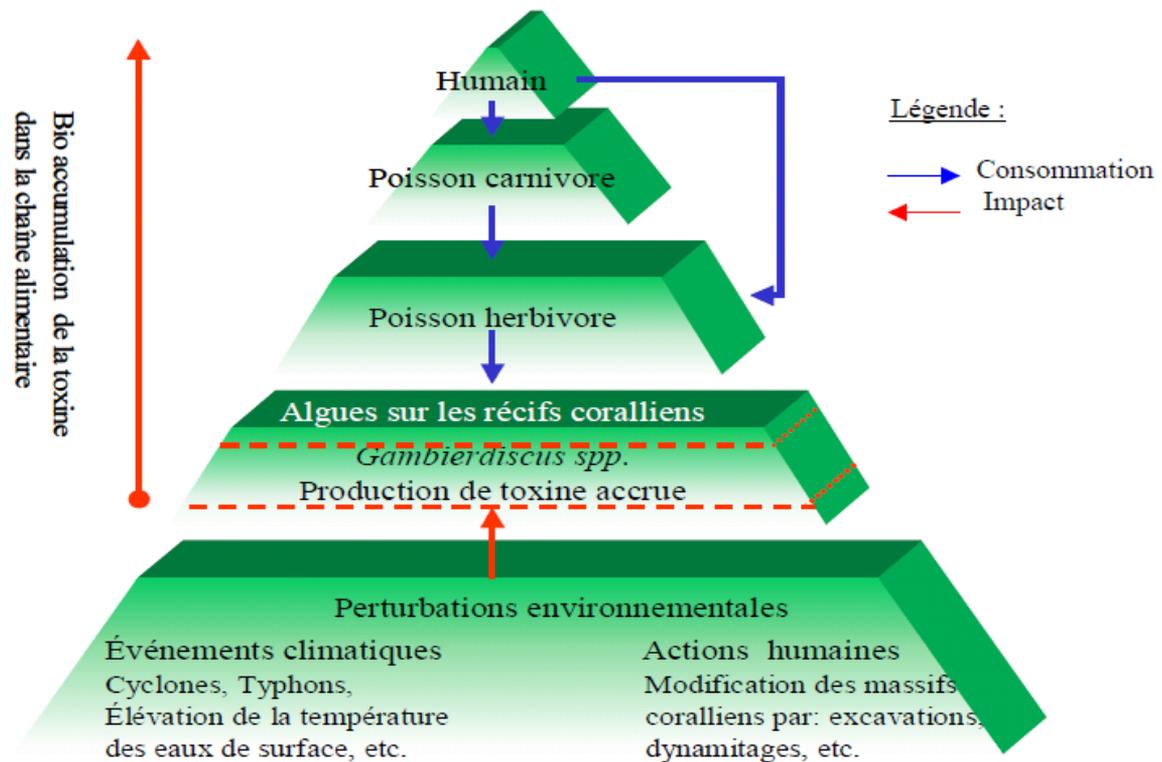


Figure 9 : Bio accumulation de la toxine dans la chaîne alimentaire (11)

a) Facteurs favorisant le développement de zones ciguatoxinogènes

Suite à la destruction des récifs coralliens, des gazons algaux viennent s'y développer. Ils sont composés de macroalgues sur lesquels prospèrent des microalgues dont *Gambierdiscus Toxicus*. Il faut signaler trois principales causes provoquant et accélérant la destruction des sites coralliens. Il s'agit d'abord de phénomènes d'origine naturelle qui peuvent être de deux ordres :

- des facteurs biotiques tels que des organismes marins comme les *Acanthaster* ou les espèces corallivores, des surcharges en sels nutritifs, les marées rouges, le développement important de cyanobactéries (conséquences du réchauffement climatique se manifestant par la destruction des récifs coralliens par surexpositions aux rayons ultraviolets) ou,
- des facteurs abiotiques tels que des fortes variations de températures, de salinité ou de pH, l'hydrodynamisme (exemple des tsunamis), des concentrations anormales en éléments chimiques (exemple des métaux), la pluviométrie, la turbidité, la luminosité ou des phénomènes climatiques plus globaux (El Niño, cyclone ou dépressions tropicales,...).

Ensuite il s'agit de perturbations anthropiques :

L'Homme impacte également les zones littorales de par ses activités parmi lesquelles on peut citer : les apports en éléments chimiques ou en nutriments (phénomène d'eutrophisation), les perturbations mécaniques (dragage des récifs pour aménagements littoraux, les zones portuaires, les ancrages) ou encore les changements dans la composition biologique d'un écosystème et touchant plus particulièrement les espèces fonctionnelles (importation d'espèces perturbant l'équilibre fonctionnel ou diminution de prédateurs) (11).

La liste de ces facteurs n'est pas exhaustive. Les événements qui peuvent perturber les polypes constituant les colonies récifales et entraîner la mort du corail sur des zones plus ou moins étendues, font partie des facteurs favorisant les zones ciguatoxiques. Ces zones vierges de coraux sains sont propices au développement des macroalgues, supports privilégiés des microalgues ciguatoxinogènes, éléments déclencheurs de la chaîne ciguatière.

La multitude de paramètres à prendre en compte explique pourquoi il est complexe voire impossible de prédire le potentiel toxique d'un poisson dans une zone récifale donnée. (12)

b) Organismes ciguatoxinogènes

• Les dinoflagellés

Gambierdiscus (principalement *G. toxicus*) : algue microscopique, dinoflagellé benthique

- Division : Pyrrophytes
- Classe : Dinophycées
- Ordre : Péridiniales
- Famille : Hétéraulacacées
- Genre : *Gambierdiscus*

Ces microalgues unicellulaires sont de forme lenticulaire et caractérisées par une encoche ventrale (sulcus) où s'insèrent deux flagelles : le flagelle longitudinal (ou sulcal) qui joue le rôle de gouvernail et le flagelle transversal (ou cingulaire), qui ondule dans le *cingulum*. La coloration globale de la cellule est variable, du vert clair au brun. (13)

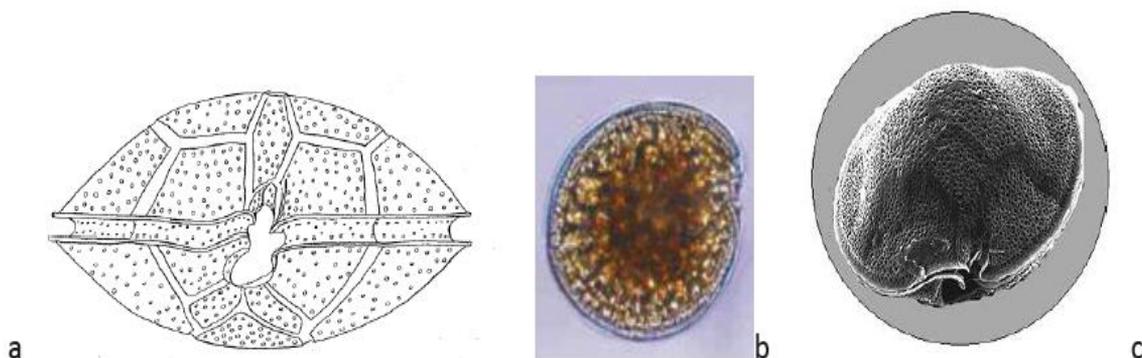


Figure 10 : Cellule de *Gambierdiscus* : (a) schéma de la vue ventrale, (b) vue latérale en microscopie optique et (c) vue ventrale en microscopie électronique à balayage

Il y a dix *Gambierdiscus* recensées à ce jour : *G. toxicus*, *G. belizeanus*, *G. yasumotoi*, *G. polynesiensis*, *G. australes*, *G. pacificus*, *G. carpenteri*, *G. carolinianus*, *G. caribaeus*, *G. ruetzleri*. Ces micro-organismes unicellulaires benthiques colonisent les coraux morts de façon naturelle ou anthropique.

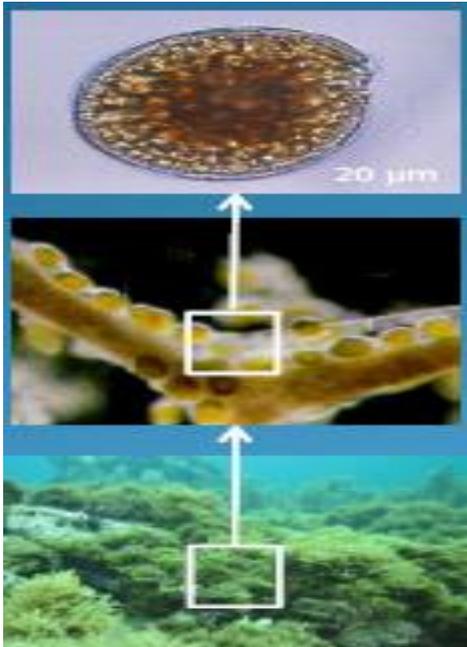


Photo 2 : Les cellules de *Gambierdiscus* fixées aux thalles des macroalgues (7)

Gambierdiscus est très sensible aux modifications de luminosité, de salinité et de température, son développement est optimal dans les conditions suivantes :

- Température de 27-30°C,
- Salinité de 34,5 – 35,0‰,
- PH de 8,2 à 8,4,
- Milieu enrichi en sels nutritifs,
- Eclairage de l'ordre de 2 000 à 3 000 lux,

L'observation d'efflorescences de *Gambierdiscus* ne s'accompagne pas obligatoirement d'une flambée de *ciguatera*: seules certaines lignées cellulaires sont génétiquement capables de produire des CTXs. En effet, lors de recherches faites par l'Institut Louis Malardé (ILM) à Tahiti, il a été découvert que seulement certaines lignées de cellules cultivées sont toxiques. La lignée *G. polynesiensis* (TB-92) collectée à Tubuai en Polynésie Française a une toxicité enregistrée comme la plus élevée qui est de $1,4 \cdot 10^{-4}$ US / cellule (test souris) ou 11,9 pg d'équivalent de P-CTX-3C / cellule (test RBA). A l'inverse, d'autres souches également présentes dans l'algothèque de l'ILM telles *G. toxicus* GTT-91 et REN-1, ou *G. pacificus* HO 91 isolées à Tahiti et à la Réunion, se sont avérées atoxiques.

Aujourd'hui, les bases génétiques de la biosynthèse des cytotoxines ne sont pas totalement élucidées. Des gènes ou des familles de gènes pourraient être responsables de la toxicité chez *Gambierdiscus*.

• Les autres dinoflagellés:

Les espèces *Prorocentrum lima* et *Prorocentrum mexicanum* sont producteurs potentiels de toxines impliquées dans la *ciguatera*. Ce genre de toxine a été identifié lors d'intoxications sévères par la consommation de barracuda. L'espèce benthique *Ostreopsis* produit des PTXs.

Amphidinium et *Coolia* sont des dinoflagellés également suspectés d'être impliqués dans le syndrome *ciguatera*. (13)

- **Les cyanobactéries:**

Dans la tribu d'Hunëtë à Lifou (Iles des Loyauté en Nouvelle-Calédonie) de récentes recherches ont été faites afin de démontrer l'implication de cyanobactéries benthiques dans des intoxications de type ciguatérique. Ces dernières sont apparues suite à la consommation de bénitiers et de poissons herbivores (perroquets). La cyanobactérie pélagique *Trichodesmium erythraeum* synthétise des composés chimiquement proches des CTXs dont les effets sur la souris leur ont valu la dénomination de «CTXs-like ». Les effets de ces toxines ressemblent à l'action des CTXs.

c) Organismes marins incriminés

- **Poissons**

Plus de 400 espèces de poissons récifaux sont identifiés comme responsables de ce type d'intoxication tropicale. Les acanthuridés, les serranidés, les murénidés, les carangidés, les labridés, les lutjanidés, les lethrinidés et les sphyraenidés constituent, notamment, des familles potentiellement toxiques. Il faut souligner que la présence du poison n'altère ni le comportement, ni l'apparence, ni l'odeur, ni le goût des spécimens atteints. Il n'y a aucun moyen de détection rapide, simple et fiable de la ciguatoxicité en dehors des analyses en laboratoire. Par ailleurs, ce n'est que lorsque le récif a subi des agressions que la *ciguatera* apparaît dans des régions jusque-là épargnées par cette pathologie. Les micro-algues responsables de l'intoxication sont alors ingérées, dans un premier temps par les poissons herbivores brouteurs et détritivores, avant d'être ensuite transférées, *via* les espèces Ichthyophages, jusqu'à l'homme. En règle générale, toutes les espèces de poissons peuvent potentiellement être vecteurs des CTXs, dès lors que les individus ingèrent ces agents toxiques. Les espèces tropicales en fin de chaîne, notamment les grands poissons des récifs coralliens comme les barracudas, les loches, les lutjans, les anglais, les carangues ainsi que les murènes, sont reconnues par les populations insulaires comme étant à haut risque de transmission de *ciguatera*. De plus ces poissons peuvent accumuler des taux élevés de CTXs sans en être affectés. (10)

Quelques espèces en photos :



Photo 3 : Le barracuda (4)



Photo 4 : Loche rayon de miel (*Epinephelus merra*) (4)



Photo 5 : *Lutjans (lutjanus)* (4)



Photo 6 : *Murène(gymnotorax funebris)* (4)

A contrario, les espèces pélagiques, dites du large (thon, thazard...), seraient reconnues pour être indemnes de toxines. Cependant, ces constatations sont basées sur l'expérience des pêcheurs ou des consommateurs et à ce jour, ne sont pas validées scientifiquement. Il est même difficile de certifier formellement quelles sont les espèces les plus toxiques, car les conditions environnementales propres à chaque site de pêche et le comportement alimentaire spécifique à chaque espèce pisciaire, influent sur le degré de toxicité de chaque spécimen.

En outre, il faut savoir que les ciguatoxines sont des toxines liposolubles qui s'accumulent préférentiellement dans les organes à forte teneur lipidique (foie, cerveau, gonades). Ainsi, leur concentration dans le foie est 50 fois plus importante que dans les muscles, tout en sachant que cette répartition physiologique varie en fonction des espèces. C'est pourquoi les formes sévères ou mortelles d'intoxications sont souvent liées à la consommation des viscères et de la tête. (10)

• Bénéitiers et gastéropodes



Photo 7 : *Bénéitier* (4)

Des bénitiers (*Tridacna* spp.) et des gastéropodes (*Turbo* spp. ou *Trocha*) ont provoqué ponctuellement des cas graves d'intoxications assimilés à l'intoxication ciguatérique. Ralph Pawlowicz développe les syndromes d'intoxication atypiques (comme la sensation de brûlure sur la langue) impliquant les bénitiers et les oursins et souligne la nécessité de renforcer le dispositif de surveillance actuel (14).

D'autres organismes marins ont été impliqués dans des intoxications ciguatériques comme le céphalopode (15). Cependant, à ce jour, les recherches n'ont pas permis d'élucider formellement ce ou ces type(s) d'intoxication(s) alimentaire(s).

Plus récemment, des cas d'intoxication par consommation d'oursins rappelant l'intoxication ciguatérique ont également été observés à Rurutu (Australes, Polynésie Française). Des recherches sont actuellement menées par l'ILM et l'IRD pour comprendre l'étiologie de ces intoxications émergentes.

d) Transmission à l'homme : tableau clinique de la *ciguatera*

Un premier épisode ciguaterique ne protège pas contre une nouvelle intoxication. Au contraire, lors d'une seconde intoxication par les CTXs, le patient développe une forme de *ciguatera* encore plus sévère que celle ressentie la première fois.

Les symptômes aigus sont polymorphiques et se développent habituellement entre 2 et 12h après l'ingestion du poisson contaminé (16). On distingue 4 types de syndromes :

- neurologiques : troubles de la sensibilité (picotements autour des lèvres et du nez, fourmillements des mains et des pieds, sensations de brûlure au contact de l'eau froide), démangeaisons, maux de tête, sueurs, frilosité, fatigue ;
- gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée ;
- cardio-vasculaires : hypotension, bradycardie ;
- musculaires et articulaires (17).

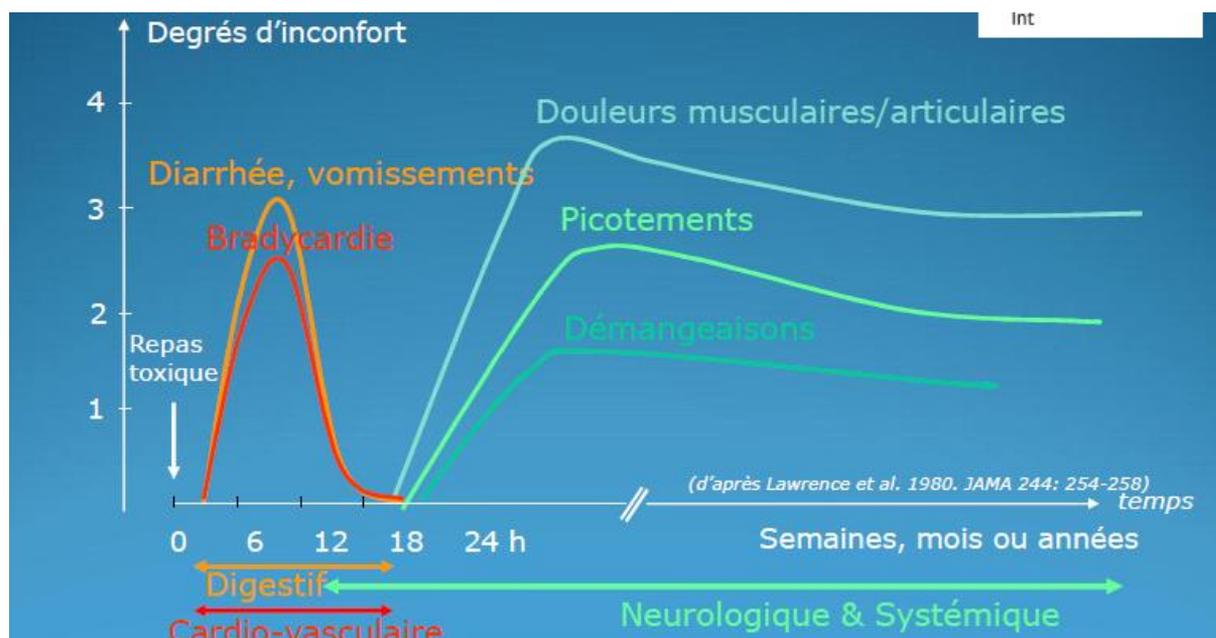


Figure 11 : Evolution des symptômes ciguateriques (7)

La *ciguatera* est rarement fatale (<1%) mais après une manifestation aiguë de la maladie, certains patients ressentent des symptômes qui peuvent persister pendant des mois. La symptomatologie chronique de cette intoxication est peu reportée dans la littérature. Les symptômes reviennent si le patient consomme du poisson ou de l'alcool, lorsqu'il pratique une activité physique ou lors de

relations sexuelles. (17) L'hypothèse proposée mais non confirmée à ce jour est que les ciguatoxines seraient stockées dans les tissus adipeux puis libérées dans la circulation sanguine lors d'un effort physique. Cette intoxication n'immunise pas celui qui la contracte, au contraire, il semble que les individus soient plus sensibles au second épisode qu'au premier (18).

4) Impact socio-économique et sanitaire

a) Impact sur la santé publique

Cette maladie pose un important problème de santé publique. En effet, elle peut être invalidante pendant de nombreux jours, voire des mois, selon sa gravité, en raison de l'absence de traitement. De ce fait, elle présente un coût non négligeable pour les collectivités en soins médicaux et en perte d'activité économique, notamment lorsque les malades ne peuvent plus pêcher ou travailler (19).

Par ailleurs, la *ciguatera* a des conséquences sur le régime alimentaire de certains îliens, dont le poisson est la principale source d'apport protéique. En effet, en cas d'intoxication grave, les personnes touchées ne peuvent consommer de poisson pendant plusieurs mois et sont contraintes de se tourner vers de la nourriture importée, aux qualités nutritionnelles moindre. Cette orientation vers une alimentation moins saine favorise la consommation de produits entraînant l'augmentation des risques d'apparition de diabète, d'hypertension artérielle et de maladies cardio-vasculaires dans des régions déjà très touchées par ces affections chroniques.

b) Impact sur l'économie

Les petits pêcheurs pour éviter de pêcher des poissons lagunaires potentiellement porteurs de l'intoxication, préfèrent s'orienter vers des espèces du large, ce qui entraîne pour eux un surcoût de leur activité. De plus, dans certaines régions lagunaires la réglementation limite ou interdit la vente d'espèces à risque, afin de protéger les consommateurs. Ces dispositions ont pour conséquence de freiner l'économie de la pêche lagunaire.

Par ailleurs, le tourisme et l'aquaculture se sont considérablement développés dans les régions lagunaires. Ces activités économiques se sont implantées en dégradant les lagons par des dynamitages, des constructions, des rejets de déchets polluants. Elles favorisent ainsi le développement de l'environnement propice aux zones ciguatériques. (20)

Des tonnes de coraux morts sont broyés et lavés. La boue recueillie est filtrée, triée, analysée. Une multitude de micro-organismes y est observée. Enfin, en 1976, à l'occasion d'une forte flambée de *ciguatera* dans l'archipel des Gambier, le micro-organisme responsable de la toxicité des poissons est identifié. C'est une micro-algue unicellulaire de la famille des dinoflagellés. Elle est baptisée *Gambierdiscus toxicus*.

Face à ce fléau, de nombreuses recherches ont été faites pour mieux comprendre le mode d'action de cette pathologie. Nous allons ainsi établir dans ce second chapitre l'analyse toxicologique de la « gratte » ainsi que l'étude précise d'un traitement phytothérapeutique utilisé par la population locale.

CHAPITRE 2: ETUDE TOXICOLOGIQUE DE LA CIGUATERA AFIN DE METTRE AU POINT UNE THERAPEUTIQUE

Nous allons étudier dans un premier temps le mécanisme d'action des toxines ciguatériques et dans un deuxième temps nous analyserons les propriétés curatives de *Vitex Trifolia* dans le traitement contre la *ciguatera*.

I) Toxines ciguatériques : leur mécanisme d'action

Deux familles de toxines sont impliquées dans l'étiologie de la *ciguatera* :

- Des composés lipidiques dont la ciguatoxine (CTX), que l'on retrouve aussi dans la chair et le foie de nombreux poissons responsables d'intoxications ciguatériques (carangues, loches, perroquets...).
- Des composés hydrosolubles dont les maitotoxines, qui tirent leur nom du fait qu'elles ne sont présentes que dans le tube digestif du maito (poisson chirurgical). (21)

1) Les toxines

a) Ciguatoxine : Famille liposoluble

• Généralité

Les toxines responsables de la *ciguatera* sont regroupées sous le terme général de "ciguatoxine". Trois familles sont identifiées selon leur origine géographique : les I-CTXs pour *Indian Ocean Ciguatoxins* présentes dans l'Océan Indien, les P-CTXs pour *Pacific Ciguatoxins* observées dans l'Océan Pacifique et les C-CTXs pour *Caribbean Ciguatoxins* retrouvées dans la zone des Caraïbes (Taylor, 1985). A ce jour, toute origine confondue (dinoflagellaire ou pisciaire), 39 CTXs (à savoir 23 P-CTXs, 12 C-CTXs et 4 I-CTXs) ont été isolées. (22)

Les recherches sur les toxines ciguatériques ont été difficiles, en raison de l'importante quantité de poisson toxique nécessaire pour en extraire les toxines.

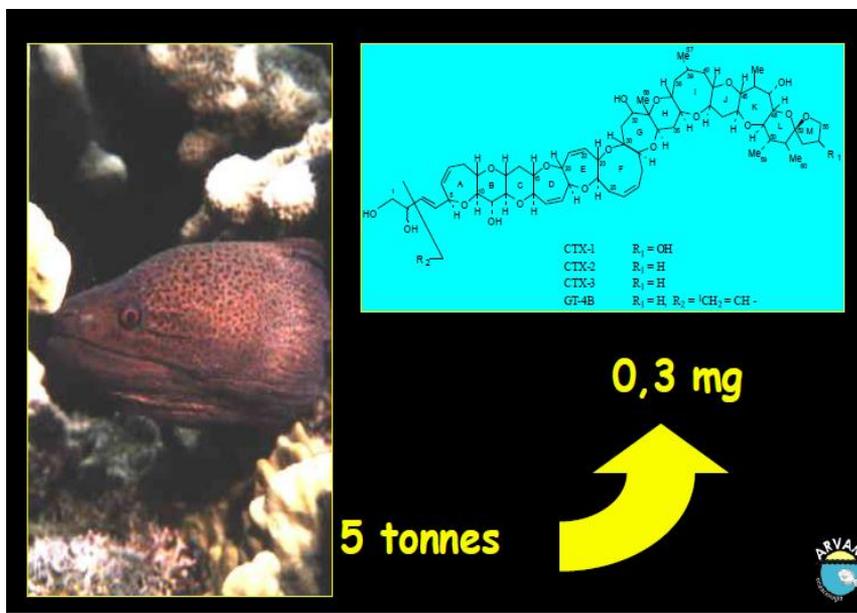


Figure 12 : Quantité nécessaire de poisson pour l'extraction de la ciguatoxine (7)

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.

• Isolement des ciguatoxines: CTX-4A et CTX-4B

Les chercheurs 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), (23). Par la suite, il a été 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*. On peut supposer 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 (23).

Ainsi, il a été montré que les toxines majeures isolées de cultures de *G. toxicus* sont moins polaires que celle isolées de poissons herbivores qui, elles-mêmes, sont moins polaires que celles issues de carnivores (20). 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 (24).

Deux d'entre eux identifiés comme étant des stéréoisomères, ont été codés CTX-4A et CTX-4B ou toxines GT.

Les GTX-4A et GTX-4B sont épimères en C52, la conformation la plus stable thermodynamique correspondant au squelette de type B de la GTX-4B. A partir des liens structuraux existant entre les diverses toxines du Pacifique, ont proposé la séquence des étapes conduisant à la transformation des GTX-4A et GTX-4B (isolée de *G. toxicus*) en CTXs pisciaire, les CTX-1,-2,-3, et -4, tout en précisant que l'existence de la CTX-4 restait à être démontrée. Les CTX-1 et CTX-3 dérivent de cette dernière par des métabolisations oxydatives. De même CTX-2 et CTX-4 dérivent de la GTXA. (25)

Le passage du squelette de type A au type B, qui se fait spontanément dans des conditions acides, pourrait avoir lieu dans l'estomac de certains poissons.

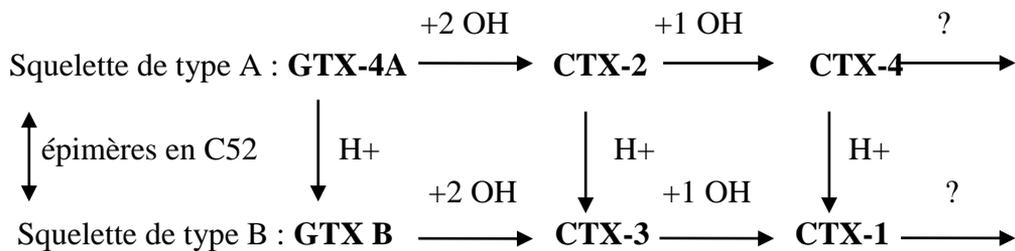


Figure 13 : Biotransformations (addition de OH) et spiroisomérisations (par catalyse acide; H+) et des CTXs du Pacifique : biotransformations oxydatives suspectées, (26).

• Structure chimique

Grâce à la résonance magnétique nucléaire (RMN), la structure de la P-CTX-1 a été élucidée (21). L'isolement et/ou la caractérisation des première C-CTXs et I-CTXs ont été plus tardifs. Les P-CTXs-1 et C-CTX-1 ont pour formules brutes respectives C₆₀H₈₆O₁₉ (PM 1111.6) et C₆₂H₉₂O₁₉ (PM 1141.7). (24). Les structures de onze CTXs ont été résolues. Si toutes sont des polyéthers polycycliques solubles dans les lipides non neutres, des différences structurales existent entre elles, non seulement au niveau des groupements greffés sur les cycles, mais aussi au niveau du squelette. Certaines de ces toxines ne diffèrent entre elles que par la conformation d'un carbone asymétrique (27).

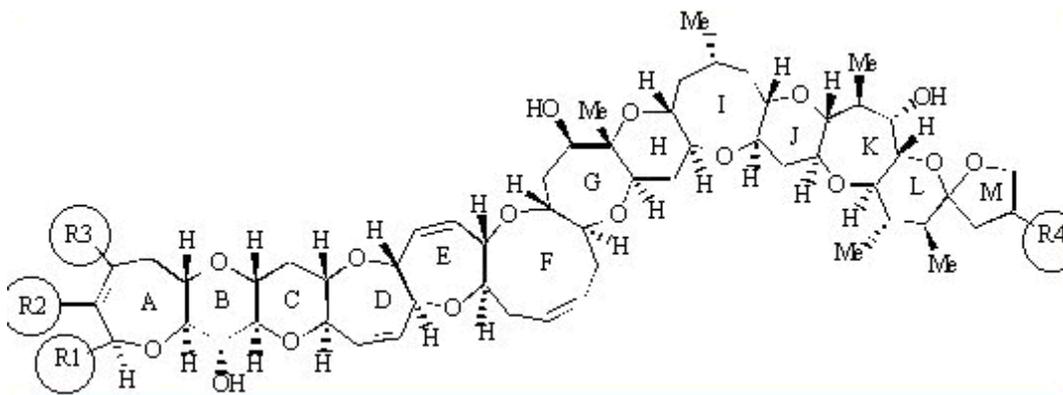


Figure 14 : Structure du "squelette" polyéther des ciguatoxines (4)

• Mécanisme d'action :

Les CTXs agissent au niveau du canal sodium voltage-dépendant. (25)

Ce sont des neurotoxines modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium. Elle ouvre les canaux sodium sensibles au potentiel de membrane (CSSP) : protéines transmembranaires présentes à la surface des cellules excitables (nerveuses musculaires ou myocardiques) ou de certaines cellules non excitables comme les cellules gliales.

Les CSSP jouent un rôle clé dans la propagation des potentiels d'action et donc dans le transfert de l'information dans les nerfs et les muscles. La très large distribution de ces canaux dans les tissus nerveux et musculaires peut expliquer la variété des effets provoqués par les CTXs chez l'homme.

Les CSSP sont des glycoprotéines transmembranaires formant un pore perméable aux ions sodium (Na^+) qui participent à la propagation du potentiel d'action (PA) (28).

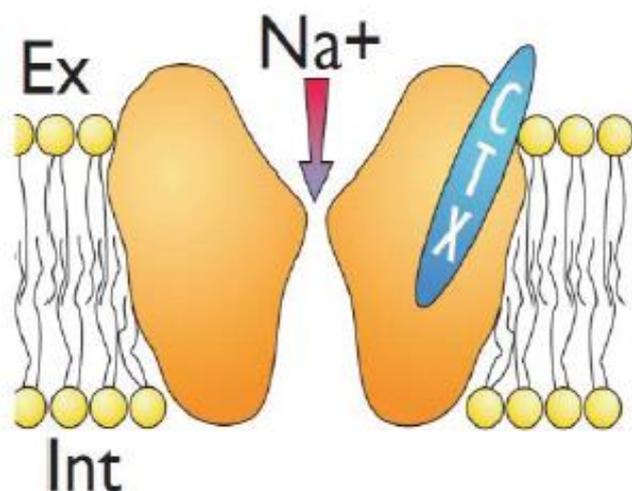


Figure 15 : Modèle structural simplifié du canal sodium sensible au potentiel (CSSP) (25).

La figure 14 nous montre une section du complexe protéique d'un canal sodium qui traverse la membrane cellulaire (double couche lipidique), avec une position possible de la ciguatoxine. Le canal est montré dans un état de non-conduction dans lequel il se trouve généralement lorsque le potentiel de membrane est au repos.

La toxine se fixe spécifiquement au niveau de la sous-unité α du site 5 de la protéine membranaire constituant le canal. Les séquences extracellulaires des segments transmembranaires S6 (domaine I) et S5 (domaine IV) seraient impliquées dans la formation du site fixant la toxine. Les CTXs ayant une forte affinité pour le CSSP, leur fixation est quasi-irréversible (29). Les conséquences cellulaires des interactions entre les CTXs et CSSP: dépolarisation membranaire, accompagnée de l'apparition de potentiels d'action spontanés et /ou répétitifs, et en une augmentation du volume cellulaire.

Différents travaux ont récemment montré que la P-CTX-1 agissait aussi sur les canaux potassium K^+ dépendant du voltage (30) conduisant au blocage macroscopique de ces récepteurs dans des myotubes de rats .

L'impact des CTXs au niveau de la régulation de l'équilibre ionique des cellules neuronales peut alors expliquer les altérations neurologiques observées chez la plupart des patients souffrant de *ciguatera* notamment les troubles sensitifs caractéristiques de la maladie (31).

• Potentiel toxique

Etant donnée leur grande stabilité chimique, les CTXs sont bioaccumulées lors de leur transfert dans la chaîne trophique et ce processus s'accompagne parallèlement de leur bio-transformation par le métabolisme oxydatif dans le foie de poissons entraînant une augmentation de leur potentiel toxique. 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) (32).

La toxicité de ces substances chez la souris augmente avec leur polarité. Une oxydation progressive des toxines, corrélée à une augmentation de leur toxicité, semble donc s'opérer au long

de la chaîne alimentaire. Chez les poissons, ce processus se ferait par la voie des systèmes de détoxification à mono-oxygénases. Dans la région du Pacifique, l'ultime produit, actuellement connu, de ces biotransformations toxifiantes est la P-CTX- isolée de poissons carnivores. Sa dose létale (DL 50) est de 0,33 µg/kg en injection intrapéritonéale chez la souris. La CTX est la plus polaire et la plus toxique connue à ce jour (33). Dans la région des Caraïbes, la toxine pisciare majoritaire est la C-CTX-1. Ces toxines accumulées dans la chair des poissons sont transportées le long de la chaîne alimentaire. Elles peuvent se trouver aussi dans le foie et les viscères à une concentration estimée à dix fois ce qu'elle est dans la chair. La répartition de ces toxines lipidiques est différente selon les espèces de poissons ; la ciguatoxine CTX-1B est majoritaire chez les carnivores alors que la toxine CTX-3B semble être majoritaire chez les herbivores (34). On observe une diversité des toxines le long de la chaîne alimentaire, qui s'explique par le phénomène de biotransformation que subissent les CTXs algales lors de leur accumulation aux différents niveaux trophiques (près d'une vingtaine d'analogues connus chez les seules P-CTXs). Cette biotransformation consiste en une oxydation progressive des CTXs, des herbivores vers les carnivores, rendant ces toxines à la fois plus actives et plus toxiques (35). On évoque ainsi la notion de « profils toxiniques » spécifiques à chaque étage trophique.

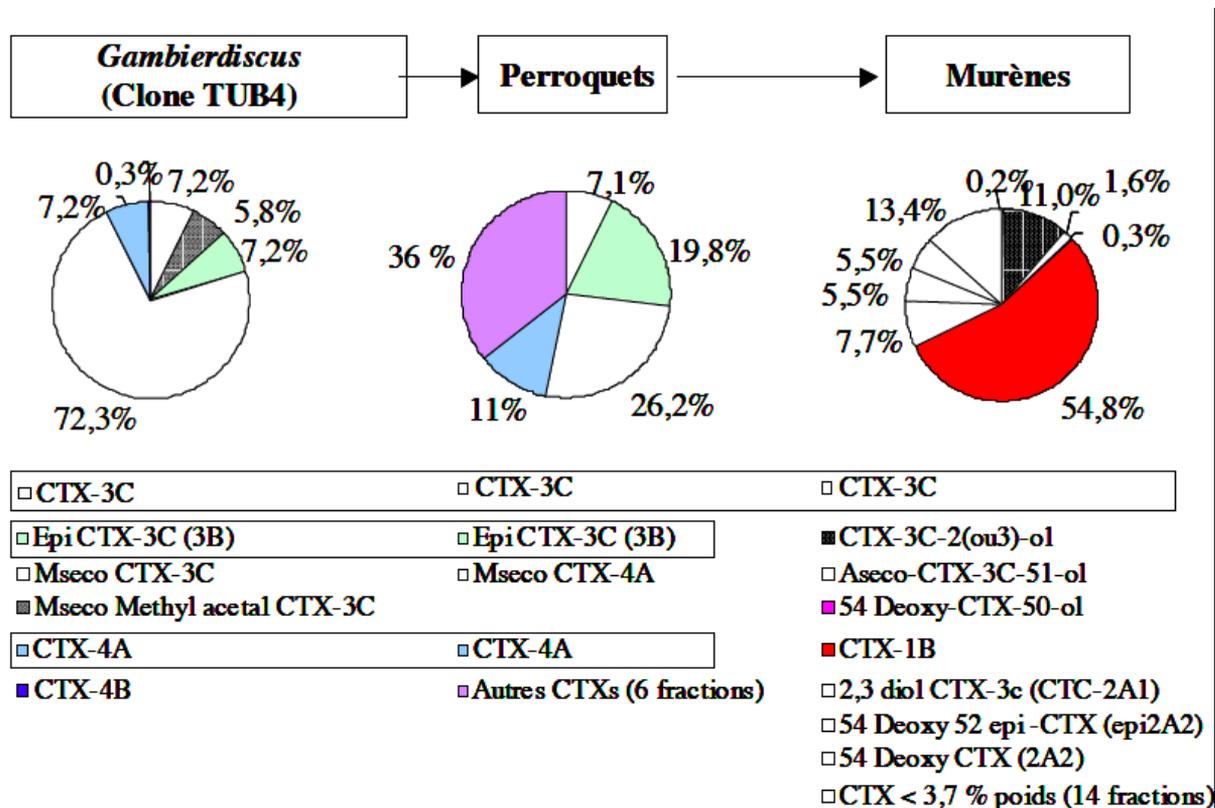


Figure 16 : Exemples de profils toxiniques (exprimés en pourcentage de toxicité sauf pour les herbivores qui sont exprimés en pourcentage de poids) représentatifs des trois maillons trophiques (microalgues, herbivores et carnivores) (36)

b) Les Maitoxines

: Famille hydrosoluble

Les maitotoxines (MTXs) sont des neurotoxines extrêmement puissantes qui tirent leur nom du *maito*, nom tahitien du poisson chirurgien *Ctenochaetus striatus* dont le premier type, MTX-1, a été isolé par Yasumoto. La maitotoxine est la plus puissante toxine marine connue à ce jour. De nature hydrosoluble elle a été isolée du dinoflagellé *G. toxicus* (la ciguatoxine ne représenterait que 0,1 à 1 % de la toxicité totale de *G. toxicus* in vitro).

• Structure chimique:

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 C_{142} , 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. Les deux toxines sont des entités moléculaires entièrement différentes. (37)

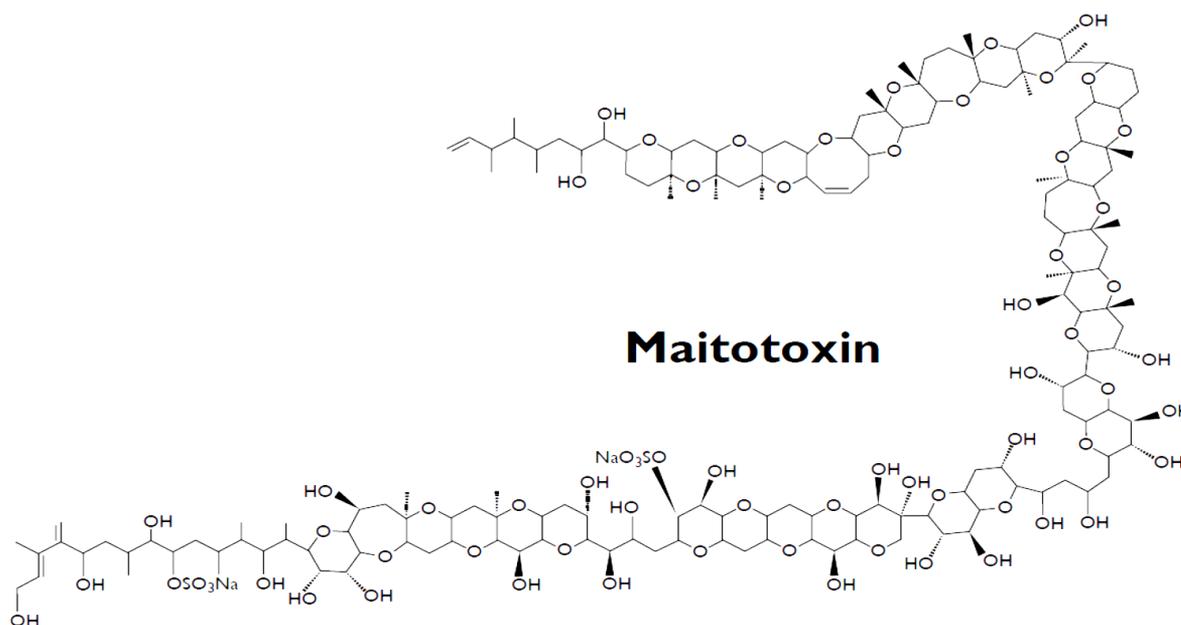


Figure 17 : Structure de la MTX-1, $PM > 3\ 000$ (4)

• Mécanisme d'action :

Les MTXs sont des neurotoxines dont les effets sont centrés sur les canaux calcium. Les MTXs activent les canaux calciques des cellules (sensibles ou non au potentiel), engendrant une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions calcium (Ca^{2+}).

Elles provoquent une plasmolyse des cellules par une accumulation lente et progressive de calcium intracellulaire. Les études neurophysiologiques montrent que les MTXs causent un effet inotrope positif (augmentation de la contractilité) sur le muscle lisse. Les MTXs provoquent des effets hémolytiques, ichtyotoxiques et cytotoxiques. (38)

c) Scartoxine

La toxine longtemps dénommée scartoxine (SG1), isolée pour la première fois des muscles d'un perroquet bleu (*Scarus gibbus*) est aussi une CTX. Isolée aux côtés de la P-CTX-1, elle est également liposoluble et insoluble dans l'hexane, mais de moins forte polarité. La scaritoxine fut décrite comme un métabolite vraisemblable de la CTX et spécifique à la famille des Scaidae. Cependant, Endean et al en 1993 mirent en évidence la présence majeure, en terme de toxicité chez la souris face à celle des CTXs, de substances scaritoxiques dans la chair des poissons carnivores *Scomberomorus commersoni*. Ils soulevèrent l'hypothèse d'une conversion de toxines liposolubles plus plolaires, s'opérant avec le temps lors de la conservation du poisson. Finalement, la scaritoxine a été identifiée comme étant la GTX-4A du Pacifique (ou CTX-4A ou P-CTX-4A) , capable de seconvertir en GTXB (plus stable) dans des conditions acides ou chlorée. (39)

2) Méthode de détections de la ciguatoxine : le test neuropharmacologique « interaction ligand-récepteur »

Comment peut-on déterminer si un poisson est toxique ou non? Ni l'odeur, la couleur et ni le goût ne permettent d'identifier un poisson sain d'un individu contaminé. A ce jour, il n'existe aucun test totalement fiable sur le marché. De fait, la mise en place d'un test de référence à la fois sensible, simple, rapide, fiable, utilisable sur le terrain et peu onéreux demeure actuellement un des principaux enjeux actuels pour la communauté de chercheurs spécialisés dans le domaine (40).

Les principaux obstacles à la détection des CTXs sont les faibles quantités de toxines à détecter dans les matrices contaminées et la multiplicité des toxines en jeu avec des structures et des degrés de toxicité très variables. La faible disponibilité en toxines pures est le facteur limitant pour l'avancée des recherches. Malgré ces contraintes des méthodes ont été développées en laboratoire.

A l'Institut Louis Malardé (Tahiti, Polynésie française), plusieurs tests de détection sont déjà utilisés en routine ou en cours de développement et/ou de validation :

- **le test biologique de toxicité aiguë sur la souris** a été, historiquement, le premier test mis en place pour la détection des CTXs dans la chair des poissons toxiques. Il permet d'estimer la toxicité globale d'un extrait toxique brut. (41)

- **les méthodes physico-chimiques** telles que les techniques chromatographiques de type HPLC ou LC-MS permettent, quant à elles, de séparer et de caractériser les différentes CTXs en fonction de leurs propriétés structurales. Elles sont d'un grand intérêt pour une identification précise des toxines présentes dans la matrice analysée, mais la LC-MS notamment reste une méthode encore trop onéreuse pour envisager une utilisation répétée.

- **le test neuro-pharmacologique** « interaction ligand-récepteur » utilise l'affinité des CTXs pour des récepteurs membranaires particuliers que sont les protéines canal Na⁺. Il est basé sur la compétition entre la brévétoxine tritiée et les CTXs éventuellement présentes dans l'échantillon biologique à analyser. Sous sa forme actuelle, il utilise comme source de canaux sodiques des préparations de synaptosomes de cerveau de rats. Ce test est actuellement en cours de validation à grande échelle à l'ILM, et celui le plus proche d'une utilisation en routine. (42)

- **la méthode immunochimique** basée sur la détection des CTXs au moyen d'anticorps anti-CTXs est également envisagée. Les toxines polyéthers n'étant pas des composés immunogènes par nature. Elle est actuellement en cours de développement à l'ILM, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie.

- **les tests de cytotoxicité cellulaire**, enfin, permettent de doser les effets des CTXs sur la viabilité de différentes lignées cellulaires. L'intérêt de ce test pour la détection des CTXs dans différentes matrices biologiques constitue l'objet de la présente étude. (36)

Nous développerons dans cette partie, le test neuro-pharmacologique « interaction ligand-récepteur » : basé sur la capacité des ciguatoxines (considérées ici comme le ligand) à se fixer sur des récepteurs de nature protéique, présents en grande quantité au niveau des membranes de cellules nerveuses.

Détaillons le test neuro-pharmacologique

• Le récepteur canal sodium

Le canal sodium est présent en grande quantité au niveau des membranes des cellules excitables qui laissent passer sélectivement les ions sodium. C'est une protéine transmembranaire constituée de trois sous-unités. Le schéma ci-dessous représente la sous-unité alpha (α 260 kDa) associée aux sous-unités bêta 1 et bêta 2. La sous-unité β 1 est liée à la sous-unité α par des liaisons non covalentes alors que la sous-unité β 2 est liée par des ponts disulfures (S-S). Les trois sous-unités sont fortement glycosylées sur la face externe de la molécule et la sous-unité α possède de nombreux sites de phosphorylation (P) (43).

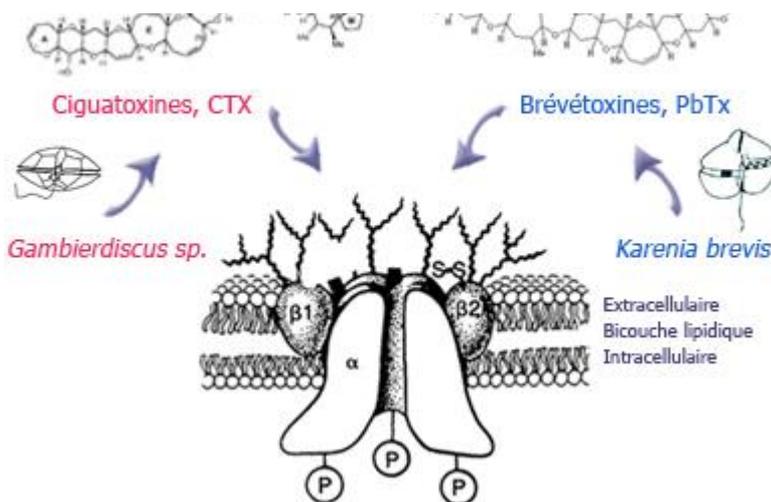


Figure 18 : Fixation spécifique à haute affinité sur le site 5 de la sous-unité α du canal sodium (43)

Les sites de fixation des toxines marines (STX, TTX, PbTx, CTX, ...) les études pharmacologiques de compétition, de mesure du flux ionique (^{22}Na) et de mutagenèse ont permis d'identifier sur les canaux sodium de mammifères six sites récepteurs, numérotés de 1 à 6. (12)

- Les sites de fixation des toxines marines (STX, TTX, PbTx, CTX, ...)

Ces sites sont les récepteurs de fixation de nombreuses neurotoxines associées au canal sodium activé par le potentiel d'action. Le site 5 de la sous-unité alpha du canal sodium est le récepteur de 2 familles de toxines marines de type polyéther : les ciguatoxines (CTXs) et les brevétoxines (PbTx), synthétisées respectivement par les dinoflagellés *Gambierdiscus* et *Karenia brevis*. La propriété de ces toxines de se fixer de façon spécifique sur le site 5 du canal sodium a permis d'élaborer un test de détection dit « Interaction ligand-récepteur ». Ce test permet ainsi de détecter et doser les ciguatoxines présentes dans un échantillon d'algue ou de poisson. Le principe théorique : si un radio ligand (L^*) est mis en présence de son site récepteur (R), un complexe radio ligand-récepteur se forme. Un équilibre s'établit entre ces deux états qui peut s'exprimer par l'équation suivante : $[L^*] + [R] \rightleftharpoons [L^*-R]$. (43)

Si on ajoute à ce mélange des concentrations croissantes de molécules inhibitrices non marquées qui entrent en compétition avec le radio ligand, la quantité de récepteur disponible va diminuer, ce qui se traduit par une diminution de la quantité de complexe marqué formée. La courbe représentant le pourcentage de complexe formé en fonction de la concentration en inhibiteur (I) en échelle semi-Log est une sigmoïde.

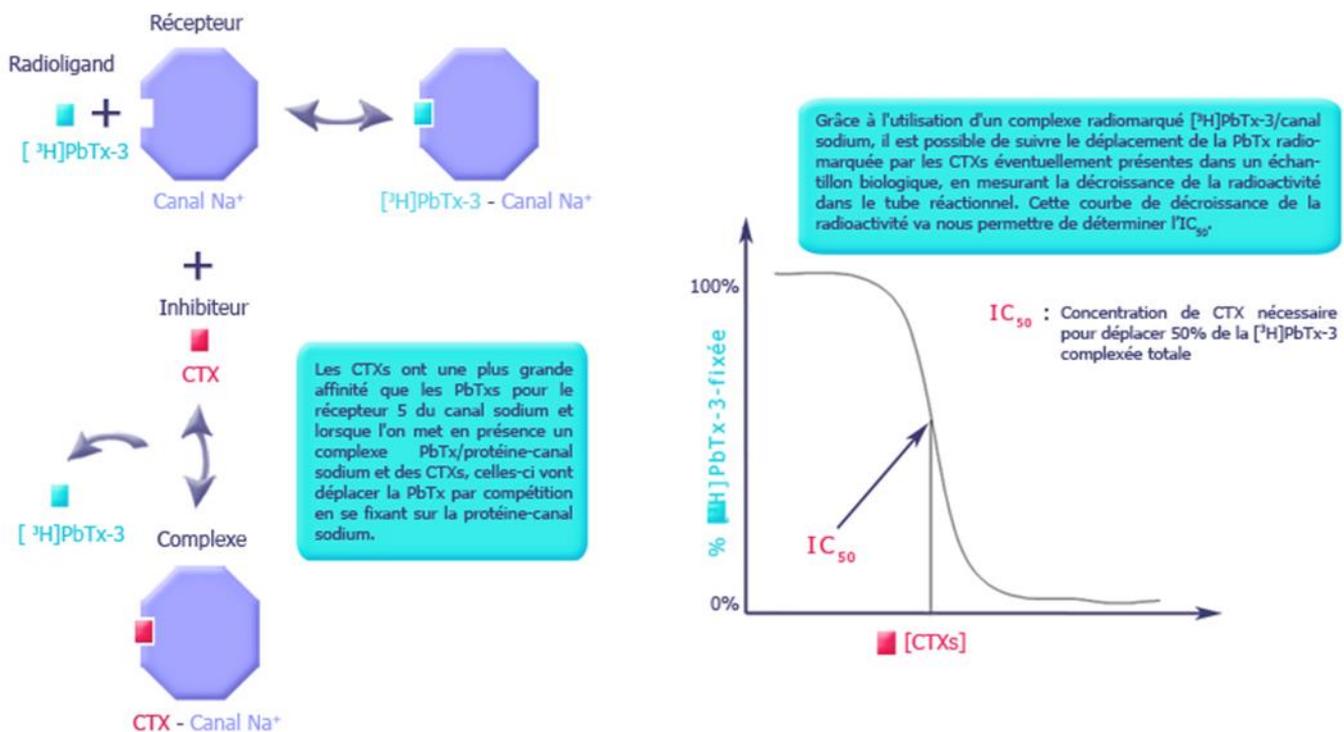


Figure 19 : Fixation des CTXs (43)

II) Etude des propriétés curatives de *Vitex Trifolia* dans le traitement de la *ciguatera*

Des remèdes traditionnels sont utilisés dans le Pacifique pour soigner la *ciguatera*. Ainsi, quelques plantes ont été sélectionnées pour évaluer leurs effets sur l'induction des cytokines par du LPS (lipopolysaccharide), (44).

Vitex trifolia (Verbenaceae) est une plante couramment utilisée contre la *ciguatera*

ichtyosarcotoxisme dans la région du Pacifique. Le potentiel anti-inflammatoire d'un extrait aqueux de *Vitex trifolia* a été étudié par l'une des équipes de chercheurs de l'Institut Pasteur en Nouvelle Calédonie. Les études ont été réalisées en surveillant les effets de la modulation de cytokines, médiateurs de l'inflammation, ainsi que sur les profils d'expression de synthèse inductible de l'oxyde nitrique (iNOS) qui produit le radical libre oxyde nitrique (NO). (19)

Vitex trifolia

Cette plante est souvent confondue avec *Vitex rotundifolia* qui fait également partie des Verbenaceae. Il s'agit d'un arbuste assez dense, qui possède des feuilles trifoliées, celles-ci ayant une activité anti tumorale, antifongique, antibactérienne et insecticide intéressante. Elles présentent également une certaine cytotoxicité (45). Un extrait de fruit de *Vitex rotundifolia* inhiberait la libération d'histamine chez des rats et l'inhibition serait d'autant plus grande que la quantité d'extrait de fruits par kilogramme de rat est élevée. Cette plante aurait donc des propriétés antiallergiques remarquables (46).

Etude du potentiel anti-inflammatoire de *Vitex trifolia*

Les chercheurs ont utilisé les macrophages murins comme modèle dans cette étude ainsi que les cytokines IL-1. et IL-6, des cytokines pro-inflammatoires ; IL-10 une cytokine anti-inflammatoire (47).

L'extrait aqueux des feuilles de *Vitex trifolia* a montré une activité inhibitrice significative dépendante du temps sur l'interleukine IL -1, IL-6 ainsi que la synthèse de l'ARNm de iNOS. Cependant on remarque une faible influence sur le facteur de nécrose tumorale TNF -alpha, impliqué dans la réponse inflammatoire (48).

En outre, l'extrait de cette plante semble induire la cytokine IL-10 anti-inflammatoire LPS-dépendantes. Ces résultats ont été confirmés par ELISA en utilisant des anticorps spécifiques à des souris IL-6, IL-10 et TNF-alpha (49).

Ces résultats permettent donc de mettre en évidence le potentiel anti-inflammatoire de *V. trifolia* et laissent envisager la possibilité que cette plante puisse entrer dans le cadre d'un traitement efficace contre la *ciguatera*, celui-ci n'existant pas encore. (50)

CONCLUSIONS

Les mers et les océans constituent une immense réserve d'une nourriture indispensable à la vie et la survie de ses millions d'individus. Néanmoins, certains d'entre eux recèlent des substances toxiques responsables d'intoxications touchant une grande partie de la population. Parmi ces intoxications, l'une d'elle, appelée *ciguatera* est bien connue des populations établies dans le Pacifique et notamment en Nouvelle-Calédonie. Cette thèse dresse un portrait de l'épidémiologie et de la toxicologie de la *ciguatera*, en vue d'apporter des éléments complémentaires utiles à l'amélioration de la prise en charge et de la prévention de cette intoxication. Nous aborderons le sujet selon de deux axes principaux. Le premier décrit l'ichtyosarcotisme selon sa dynamique environnementale, les principales intoxications alimentaires provoquées par les organismes marins seront développées. Le second détaille, la toxicologie de la *ciguatera* en identifiant les toxines ciguateriques avec leur mécanisme d'action ainsi que les propriétés curatives de *Vitex Trifolia* pour soigner la *ciguatera*.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kerbat A.S. Rôle des cyanobactéries dans le développement des zones ciguatérogènes en lien avec les impacts anthropiques, pour une meilleure gestion du risque ciguatérique. Thèse de doctorat : Pharmacie : Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris; 2010.
2. Bagnis R.A. Le scombrotisme dans le Pacifique sud. *Oceanol Acta*. 1973 : 112.
3. Bagnis, R.A. Les intoxications marines : phénomène complexe de biologie marine et humaine. *Oceanol Acta*. 1981 : 375.
4. Wikipédia. La ciguatera. <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ciguatera>, (consulté le 01.01.2014).
5. Matsui M.O. Rôle des cytokines dans la ciguatera : application à l'étude de remèdes traditionnels du Pacifique. Thèse de doctorat : Biochimie : Université de Nouvelle Calédonie ; 2010.
6. Gonin Xavier. <http://www.xgonin.ch/download/Les%20venins.pdf>: (consulté 12.12.13).
7. Hossen V. Santé animal-alimentation. *Bulletin épidémiologique*. 2013 : 21.
8. . Boydron R. Ciguatera et détection : point et perspective. Thèse de Doctorat : Pharmacie : Université de Nantes ; 2004.
9. Banner A.H, Sasaki S, Scheur P.J. Observations on ciguatera-type toxin in fish. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1960 : 771.
10. Legrand, A. M. & Bagnis. La ciguatera: un phénomène d'écotoxicologie des récifs coralliens. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1991 : 266.
11. Chateau-Degat M.L. Portrait épidémiologique de la Ciguatera dans le Pacifique-sud. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/22535/ch01.html> , (consulté le 01.12.2013).
12. Hansen G, Turquet J, Quod J.P, Ten-Hage L, Lugomela C, Kyewalyanga M, Hurbung M, Wawiye P, Ogongo B, Tunje S., Rakotoarinjanahary H. Potentially harmful algae of the western Indian Ocean - a short guide based on a preliminary survey. *IOC Technical Series UNESCO*. 2001 : 105.
13. Holmes. *Gambierdiscus yasumotoi* sp. nov. (Dinophyceae), a benthic dinoflagellate from southeastern Asia. *Journal of Phycology*. 1998 : 98.
14. Pawlowicz C. Développement d'outils pour une meilleure surveillance du risqué lié par biotoxine en Polynésie. *Bulletin épidémiologique*. 2012.15
15. Benoit, E., Boydron-La Grrec, R., Sauviat, M.-P. Implication de la nociception cutanée dans l'intoxication de type ciguatera. *Rencontre en Toxinologie*. 2005 : 123
16. Blythe D. G, Fleming L. E, Ram Ayyar D, De Sylva D., Baden D. & Schrank K. Mannitol therapy for acute and chronic ciguatera fish poisoning. *Memoirs of the Queensland Museum*. 1994 : 465.
17. Benoit, E, Boydron-La Garrec. Le phénomène toxicologique de la ciguatera. *Toxicon*. 2005 ; 121.

18. Hidalgo, J., Liberona, J. L., Molgó, J., Jaimovich, E. Pacific ciguatoxin-1b effect over Na⁺ and K⁺ currents, inositol 1,4,5-triphosphate content and intracellular Ca²⁺ signals in cultured rat myotubes. *British Journal of Pharmacology*. 2002 : 155.
19. Gillespie, N. C., Lewis, R. J., Pearn, J. H., Bourke, A. T., Holmes, M. J., Bourke, J. B. & Shields. Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. A guide for Australia. 1986 : 90.
20. Lewis, R. & Ruff, T. Ciguatera : ecological, clinical, and socioeconomic perspectives. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 1993 : 137.
21. Cameron, J., Flowers, A. E., Capra, A. E. Electrophysiological studies on ciguatera poisoning in man. II. *Journal of the Neurological Sciences*. 1991 : 97.
22. Dechraoui-Bottein. Etude du mode d'action des ciguatoxines, biotoxines marines responsables de la ciguatera : comparaison aux brevétotoxines et application à la détection des poissons toxiques. Thèse de doctorat : Biochimie : Université de Nouvelle-Calédonie. 1999.
23. Lewis, R. J. Ciguatoxins: cyclic polyether modulators of voltage-gated ion channel function. *Marine Drugs*. 2006 : 118.
24. Birinyi-Strachan, L. C., Gunning, S. J., Lewis, R. J., Nicholson, G. N. Block of voltage-gated potassium channels by Pacific ciguatoxin-1 contributes to increased neuronal excitability in rat sensory neurons. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005 : 175.
25. Poli, M. A., Mende, T. J. & Baden, D. G. Brevetoxins, unique activators of voltage-sensitive sodium channels, bind to specific sites in rat brain synaptosomes. *Molecular Pharmacology*, 1991 : 35.
26. Lazdunski M. Ciguatoxins is a novel type of Na⁺ channel toxin. *Journal of biological chemistry*. 1984 : 365.
27. Adachi, R. & Fukuyo. The structure of a marine toxic Dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* collected in a ciguatera-endemic area. *Bulletin Japanese Scientific Fish*. 2004 : 67.
28. Allsop, J. L. Martini, L., Lebris, H., Pollar, J., Walsh, J., Hodgkinson, S. Les manifestations neurologiques de la ciguatera. *Revue Neurologique*. 1986 : 59.
29. Lombet, A., Bidard, J-N. & Lazdunski. Ciguatoxin and brevetoxins share a common receptor site on the neuronal voltage-dependent Na⁺ channel. *FEBS Letter*. 2001 : 355.
30. Inoue, M., Miyazaki, K., Uehara, H., Maruyama, M. & Hiram. First- and second-generation total synthesis of ciguatoxin CTX3C. *National Academic Scientific U S A*. 2004, 45 (2): 34.
31. Lehane, L. & Lewis. Review Ciguatera : recent advances but risk remains. *International Journal of Food Microbiology*. 2000, 90 (61) : 9.
32. Hiram, M., Oishi, T., Uehara, H., Inoue, M., Maruyama, M., Oguri, H. & Satake. Total synthesis of ciguatoxin CTX3C. *Science*. 2001 : 2-7.
33. Dechraoui, M.-Y., Naar, J., Pauillac, S. & Legrand, A. Ciguatoxins and brevetoxins, neurotoxic polyether compounds active on sodium channels. *Toxicon*. 1999 : 125.
34. Hahn S.T. et Capra M.F. The cyanobacterium *Oscillatoria erythraea*, a potential source of toxin in the ciguatera food-chain. *Food additives and contaminants*. 1992 : 351.
35. Lehane, L. & Lewis. Review Ciguatera : recent advances but risk remains. *International Journal of Food Microbiology*. 2005 : 125.
36. Hiram, M., Oishi, T., Uehara, H., Inoue, M., Maruyama, M., Oguri, H. & Satake. Total synthesis of ciguatoxin CTX3C. *Science*. 2001 : 7.
37. Chinain M, Germain M, Deparis X, Pauillac S, Legrand A. Seasonal abundance and toxicity of a dinoflagellate *Gambierdiscus* spp. (Dinophyceae), the causative agent of ciguatera in

38. Ikawati Z., Wahyuono S. & Maeyama K., , Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001 : 249.
39. Fairey, E. R., Bottein Dechraoui, M. Y., Sheets, M. F. & Ramsdell. Modification of the cell based assay for brevetoxins using human cardiac voltage dependent sodium channels expressed in HEK-293 cells. *Biosensors & Bioelectronics* . 2001 : 32.
40. Ikawati Z., Wahyuono S. & Maeyama K. Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001 : 56.
41. Lewis, R. The changing face of ciguatera. *Toxicon*. 2001 : 97.
42. Gillespie, Davie, P. & Prean, J. Toxic plants and animals. A guide for Australi. 1987 : 160.
43. Laurent.D. <http://www.xgonin.ch/download/Les%20venins.pdf> (consulté le 11.11.13)
44. Bourdeau. La ciguatera et les toxines ciguatériques. *Toxines et Ecosystèmes*. 2004, 76 (5) : 51.
45. Laurent D. et Amade P. La ciguatéra : épidémiologie et étiologie, toxicologie et remèdes traditionnels. *Sciences de la Vie*. 2000, 45 (3) : 97-106.
46. Yao Xue Xue Bao .Vitex trifolia induces apoptosis in K562 cells via mitochondria-controlled apoptotic pathway. *Journal of phytotherapie*. 2005 : 27.
47. Hernández M. M., Heraso C., Villarreal M. L., Vargas-Arispuro I & Aranda E. Biological activities of crude plant extracts from *Vitex trifolia* L. (Verbenaceae). *Journal of ethnopharmacology*. 1999, 211 (67) : 37-44.
48. 1. Bourdy G, Cabalion P, Laurent D. La gratte ou ciguatera : ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud. Tome 1. 1^e éd. Paris : ORSTOM éditions ; 1993.
49. 19. Laurent D. La ciguatéra : une intoxication liée à la consommation de poissons tropicaux. *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*. 1993 : 19.
50. 14. Boydron-Le Garrec R, Benoit E, Sauviat M.-P, Frostin M, Laurent D. La ciguatera : de l'étiologie du phénomène au traitement des symptômes. *Toxicon*. 2005 : 201.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BOULON Barbara

PORTRAIT EPIDEMIOLOGIQUE ET ETUDE TOXICOLOGIQUE DE LA CIGUATERA EN VUE D'UNE THERAPEUTIQUE

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 44 p

RESUME

Les mers et les océans constituent une immense réserve d'une nourriture indispensable à la vie et la survie de ses millions d'individus. Néanmoins, certains d'entre eux recèlent des substances toxiques responsables d'intoxications touchant une grande partie de la population. Parmi ces intoxications, l'une d'elle, appelée ciguatera est bien connue des populations établies dans le pacifique et notamment en Nouvelle-Calédonie. Cette thèse dresse un portrait de l'épidémiologie et de la toxicologie de la ciguatera, en vue d'apporter des éléments complémentaires utiles à l'amélioration de la prise en charge et de la prévention de cette intoxication. Nous aborderons le sujet selon de deux axes principaux. Le premier décrit l'ichtyosarcotoxisme selon sa dynamique environnementale, les principales intoxications alimentaires provoquées par les organismes marins seront développées. Le second détaille, la toxicologie de la ciguatera en identifiant les toxines ciguateriques avec leur mécanisme d'action ainsi que les propriétés curatives de Vitex Trifolia pour soigner la ciguatera.

MOTS CLES

Ciguatera
Ichtyosarcotoxisme
Intoxications alimentaires
Vitex trifolia

JURY

Monsieur GUITTON Jérôme, Madame PAYEN Léa, Monsieur BEVALOT Fabien

DATE DE SOUTENANCE : vendredi 21 novembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

Chemin Saint Paul Saint Rémy de Provence 13210 FRANCE