

La ciguatera : de l'étiologie du phénomène au traitement de ses symptômes

par Raphaële Boydron-Le Garrec*, Evelyne Benoit**¹, Martin-Pierre Sauviat***, Maryvonne Frostin**** & Dominique Laurent*

*Laboratoire de Pharmacochimie des Substances Naturelles et Pharmacophores Redox, UMR 152, IRD-Université Paul Sabatier, Centre IRD de Nouméa, BP A5, 98848 Nouméa, Nouvelle Calédonie; **Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire, UPR 9040, Institut Fédératif de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS, bât. 32, 91198 Gif-sur-Yvette cedex, France; ***Laboratoire d'Optique et Biosciences, INSERM U 696-CNRS UMR 7645-X ENSTA, École Polytechnique, 91128 Palaiseau, France; ****Laboratoire de Chimie, Université de la Nouvelle Calédonie, BP 4477, 98847 Nouméa, Nouvelle Calédonie.

¹ Auteur à qui la correspondance doit être adressée. E-mail : benoit@nbcn.cnrs-gif.fr

Reçu le 14 mars 2005

RÉSUMÉ

La ciguatera est l'intoxication alimentaire par produits marins la plus commune dans les régions tropicales et subtropicales. De nombreux travaux concernant son étiologie, son épidémiologie et ses manifestations cliniques, mais aussi la découverte des toxines responsables, la mise en évidence de leur transfert, l'étude de leur structure ainsi que l'analyse de leurs effets pharmacologiques ont permis une meilleure compréhension du phénomène ciguaterique. C'est une algue microscopique, un dinoflagellé benthique du genre *Gambierdiscus* (principalement *G. toxicus*) qui est à l'origine de la ciguatera. Dans certaines conditions, cette microalgue produit des toxines, les « gambier-toxines », qui sont les précurseurs d'autres toxines, les ciguatoxines. Les facteurs favorisant cette production

sont cependant encore mal connus. L'implication d'autres dinoflagellés, cyanophytes ou bactéries, a été suspectée. Les espèces pisciaires incriminées dans la transmission de la ciguatera sont bien identifiées dans leur ensemble. Cependant, les toxines présentent des différences d'un océan à l'autre. Les symptômes de l'intoxication, maintenant bien décrits, incluent principalement des troubles digestifs, neurologiques et cardio-vasculaires dont la prépondérance varie selon la nature des toxines impliquées. L'intoxication ciguaterique tend à s'exporter vers des zones non endémiques où elle est encore mal diagnostiquée. Aucun antidote spécifique n'existe à ce jour, et ce n'est que par des traitements symptomatiques ou palliatifs que la ciguatera est actuellement prise en charge.

SUMMARY Ciguatera: from the etiology of the phenomenon to the treatment of its symptoms

Ciguatera is the most common food poisoning found in the tropical and subtropical areas, acquired by the consumption of marine products. A lot of work concerning its etiology, its epidemiology and its clinical effects, as well as the discovery of the toxins involved, the description of their transfer, the study of their structure and the analysis of their pharmacological effects, have allowed a better understanding of the ciguateric phenomenon. Ciguatera is known to be due to benthic dinoflagellates belonging to the *Gambierdiscus* gender, in particular *G. toxicus*. Under specific conditions, this microalga produces gambier-toxins, toxins which are the precursors of other toxins, the ciguatoxins. However, the factors supporting this production are still poorly known, and the

implication of others dinoflagellates, cyanophytes or bacteria have been suspected. In contrast, the fish species responsible for the transmission of ciguatera are globally well identified. The clinical symptoms of the intoxication are now well described. They mainly include digestive, neurological and cardiovascular disorders whose preponderance varies according to the nature of the toxins involved, since toxin structures are different between one ocean and the other. The ciguateric intoxication tends to be exported towards non endemic areas where it is still misdiagnosed. No specific antidote exists to date, and it is only by symptomatic or palliative treatments that ciguatera is currently treated.

INTRODUCTION

L'ingestion de poissons tropicaux, apparemment sains et d'espèces habituellement comestibles, est parfois responsable d'une forme particulière d'ichtyosarcotoxisme appelée ciguatera. La toxicité de ces poissons est attribuée à l'accumulation dans leurs tissus de toxines spécifiques, les « ciguatoxines » (CTXs). Le processus écotoxicologique qui conduit à l'apparition de cette toxicité est complexe et demeure encore incomplètement connu. Il est admis que c'est par le biais de la chaîne alimentaire que les poissons acquièrent cette toxicité. Si ceux-ci ne sont que peu affectés par leur contenu toxinique, leurs caractères organoleptiques restent inchangés et ne permettent pas de les distinguer des poissons sains. Les toxines responsables de cette toxicité sont thermostables. Ainsi, le pouvoir toxique des poissons ciguatériques n'est pas affecté par la cuisson ou la congélation.

La ciguatera, encore appelée « gratte » en Nouvelle-Calédonie, sévit dans la plupart des zones corallifères tropicales et subtropicales, dans la ceinture des latitudes 35° N à 35° S. Cependant, en dehors de ces zones potentiellement endémiques, le risque ciguatérique ne semble pas nul, puisque plusieurs cas déclarés « hors tropiques » ont été décrits (De Haro *et al.*, 1997; Vaillant *et al.*, 2001). Dans tous ces cas d'intoxication, le poisson responsable provient des régions tropicales où il a été consommé, ou d'où il a été exporté. Marquais et Sauviat (1999) indiquent ainsi l'existence de cas d'intoxication ciguatérique dans les régions tempérées, attribués soit à l'importation de poissons tropicaux soit au développement du tourisme vers les régions tropicales et subtropicales. Plus particulièrement, De Haro *et al.* (1997) rapportent la sévère intoxication de 22 sujets, survenue à Marseille, après l'ingestion d'un barracuda au Mexique.

L'intoxication ciguatérique fait partie des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC). En tant que telle, elle doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'autorité sanitaire du département où le repas a été consommé (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales ou Direction des Services Vétérinaires). Un recensement des informations relatives aux intoxications d'origine marine est aussi effectué par d'autres instances, comme la Commission du Pacifique Sud dans cette région.

En dehors des zones endémiques, la ciguatera reste peu connue et mal diagnostiquée. C'est ainsi que deux intoxications consécutives à la consommation de sushi dans un restaurant japonais de Paris, déclarées à l'Institut de Veille Sanitaire en mai 2001, n'ont été diagnostiquées comme ciguatériques que 3 mois plus tard (Vaillant *et al.*, 2001).

Cette intoxication alimentaire d'origine marine est pourtant la plus commune à l'échelle mondiale (Schnorf *et al.*, 2002). Son incidence annuelle est estimée à 25 000 (Fenner & Lewis, 2001), voire 50 000 cas à travers le monde, avec 500 cas pour 100 000 habitants dans la région du Pacifique Sud (Vaillant *et al.*, 2001). Il faut cependant noter que cette incidence, qui ne reflète que les cas effectivement rapportés et correctement diagnosti-

qués, ne représenterait que 20 % de l'incidence réelle (Fenner & Lewis, 2001). La ciguatera est une affection rarement létale, son taux de mortalité étant estimé à 0,1 % dans le monde (Ruff & Lewis, 1994). Dans les régions d'endémicité, la ciguatera a aussi un fort impact économique, en limitant l'exploitation des ressources marines et en provoquant des arrêts de travail chez les personnes intoxiquées (Marquais & Sauviat, 1999).

QUELQUES REPÈRES HISTORIQUES ET QUELQUES DÉFINITIONS

Dès le VII^{ème} siècle, un empoisonnement mortel, provoqué par une « carangue à queue jaune », est décrit en Chine par le philosophe-médecin Ch'en Tsang Chi. Les premiers écrits relatifs au risque ciguatérique des Antilles ont été rapportés au XVI^{ème} siècle par le chroniqueur de la Cour d'Espagne Pedro Martyr d'Anghera, qui relate les cas d'ichtyosarcotoxisme contractés dans cette région au cours des expéditions de Vasco de Gama, Magellan ou Christophe Colomb (Bagnis, 1973). L'ichtyologue Felipe Poey introduisit le premier le terme de « ciguatera » en 1866. La ciguatera désignait alors une intoxication observée à Cuba et provoquée par un petit coquillage appelé localement « cigua ». Le terme a ensuite été étendu au syndrome neurodigestif consécutif à l'ingestion de poissons frais des récifs coralliens. Il désigne également le phénomène d'écotoxicologie à l'origine de la toxicité des poissons. Le terme de « ciguatoxine » a été utilisé pour la première fois en 1967 par l'équipe de Scheuer, pour désigner la toxine majoritairement isolée de la chair de murènes (Lewis & Holmes, 1993). Utilisé au singulier, il désigne toujours la toxine majeure des poissons carnivores de la zone du Pacifique et la plus puissante qui ait été isolée jusqu'à présent (désignée aussi par CTX, CTX-1, CTX-1B ou P-CTX-1). Utilisé au pluriel, il englobe la CTX et ses analogues pharmacologiques isolés en tout point de la chaîne alimentaire. Cependant, les CTXs isolées à partir d'extraits de dinoflagellés sont plus précisément désignées par le terme de « gambiertoxines » (GTXs).

DES DINOFLAGELLÉS DU GENRE *GAMBIERDISCUS* À L'ORIGINE DE LA CIGUATOXICITÉ

La complexité de cette étiologie en a longtemps fait un mystère qui n'est encore qu'incomplètement élucidé : « *One of the sea's many mysteries: the real origin of ciguatera* » écrira Randall en 1961. L'origine benthique des toxines impliquées et leur transfert *via* la chaîne alimentaire ont longtemps été suspectés. Randall (1958) émit l'hypothèse que la ou les toxines impliquées dans la ciguatera entrent dans la chaîne alimentaire par le biais des poissons herbivores se nourrissant de microalgues benthiques toxiques. Il aura fallu attendre la collaboration franco-japonaise entre l'équipe de Yasumoto et celle de

Bagnis pour qu'une CTX soit isolée de débris coralliens des Iles Gambier et que sa présence soit corrélée à celle d'un dinoflagellé alors dénommé *Diplopsalis* sp. nov. (Yasumoto *et al.*, 1977). La microalgue sera définitivement dénommée *Gambierdiscus toxicus*, première espèce du genre, par Adachi et Fukuyo (1979) et son pouvoir ciguatoxinogène rapidement confirmé (Bagnis *et al.*, 1980).

G. toxicus est un dinoflagellé photosynthétique à thèques de l'ordre des Gonyaulacales, appartenant à la classe des Dinophyceae. Les cellules ont une longueur de 45-155 µm et une largeur de 42-140 µm. L'identification des dinoflagellés théqués se fait selon la taille et la forme des cellules, des plaques thécales et du pore apical. Le genre *Gambierdiscus* se caractérise par un pore en forme de crochet (Hansen *et al.*, 2001). D'un point de vue fonctionnel, il a été proposé que les toxines produites par les dinoflagellés épiphytes jouent le rôle d'ectohormones pour la compétition entre les espèces vis-à-vis de l'occupation de l'espace (Bruslé, 1997).

Dans le Pacifique, cinq autres espèces de *Gambierdiscus* ont été décrites (Chinain *et al.*, 1999; Hansen *et al.*, 2001). L'identification exacte de ces espèces, qui se distinguent par des caractères morphologiques et micro-morphologiques, requiert l'utilisation de la microscopie électronique à balayage. En effet, sans cette technique, l'espèce *G. toxicus* peut être confondue avec *Ostreopsis lenticularis*, *G. belizeanus*, *G. australis*, *G. pacificus* ou encore *G. polynesiensis*, et *G. yasumotoi* peut l'être avec *Coolia* spp. Le potentiel toxique de *G. belizeanus* n'est pas connu mais les autres espèces sont réputées toxiques, notamment par la production de maïtotoxines. Cependant, leur implication dans la ciguatera reste à démontrer (Hansen *et al.*, 2001).

D'AUTRES MICROORGANISMES SONT-ILS ASSOCIÉS ?

Bien que *G. toxicus* soit unanimement considéré comme le producteur majeur à l'origine des toxines ciguateriques du Pacifique (Bagnis *et al.*, 1980; Lewis & Holmes, 1993), l'implication d'autres microorganismes (dinoflagellés, cyanophytes ou bactéries) dans cette production a été proposée. Les dinoflagellés *Amphidinium* spp., *Coolia monodus*, *Ostreopsis siamensis*, *O. lenticularis*, *O. mascarensis*, *O. ovata*, *Prorocentrum lima* et *P. mexicanum*, récoltés dans des zones endémiques de la ciguatera, produisent des substances qui sont toxiques chez la Souris. Cependant, leur implication dans la «ciguatoxinogénèse» n'a pas été démontrée. Le genre *Pseudomonas* est associé à une augmentation de la toxicité de cultures d'*O. lenticularis* mais pas de *G. toxicus*. Il a en effet été retrouvé indifféremment associé aux clones toxiques et atoxiques de ce dinoflagellé (Tosteson *et al.*, 1989). La production de substances ciguatoxiniques par la cyanobactérie *Trichodesmium erythraeum* (ou *Oscillatoria erythraea*) a aussi été proposée. En effet, utilisant la technique de purification des CTXs, Hahn et

Capra (1992) ont isolé, à partir d'un extrait de cette cyanobactérie, un composé positif au test immunoenzymatique du "stick immunotest" qui, chez la Souris, provoquait les signes de l'intoxication ciguaterique. De même, Edean *et al.* (1993b) ont isolé, à partir d'extraits de certains lots de *T. erythraeum*, une toxine liposoluble déclenchant chez la souris les effets classiques des CTXs. De plus, cette substance n'a pu être distinguée, en chromatographie sur couche mince, d'une toxine isolée de la chair d'un maquereau espagnol (*Scomberomorus commersoni*) suspecté ciguatoxique. Les auteurs ont donc suggéré que *T. erythraeum* pouvait être à l'origine de la toxicité de ce poisson.

QUELS SONT LES FACTEURS FAVORISANT LA TOXINOGENÈSE ?

Dans une même zone géographique (*e.g.* sur la côte du Queensland en Australie, voir Gillespie *et al.*, 1985), les densités de populations de *G. toxicus* ne sont pas réparties de façon homogène et la production toxinique varie selon les populations. En effet, seules certaines souches génétiques produisent des GTXs (Lehane & Lewis, 2000). *G. toxicus* est une espèce naturellement présente dans les milieux récifaux coralliens. Sa présence ne pose un problème que lorsque les souches sont toxinogéniques et que leur densité atteint des niveaux critiques. Les facteurs qui induisent la production de toxines chez certaines souches ne sont pas connus. Selon Lewis et Holmes (1993), ces facteurs seraient d'ordre environnemental et/ou génétique. Le dinoflagellé étant un épiphyte des débris coralliens, des macroalgues et des gazons algaux, les divers facteurs environnementaux influençant sa densité et favorisant ainsi les zones «à gratte» sont en revanche connus. La destruction corallienne (d'origine naturelle ou anthropique) offre un support d'implantation à la microalgue elle-même ou à des macroalgues et gazons algaux qui sont aussi des substrats favorables à sa fixation. A la suite de la forte mortalité corallienne observée dans l'Océan Indien après l'événement El Niño de 1998, une augmentation significative des populations de *G. toxicus* et des épiphytes qui lui sont associés, comparée aux mesures effectuées en 1980, a été mise en évidence (Quod *et al.*, 2000). De façon générale, toute perturbation écologique favorisant l'implantation ou la multiplication de la microalgue est susceptible d'attiser le phénomène de la ciguatera et, dans ce domaine, la contribution de l'Homme est à mentionner. En effet, les aménagements et constructions en bord de mer, dragages, échouages, ancrages et piétinements, ou encore le réchauffement des eaux, sont des causes de la destruction corallienne. Les pollutions d'origine humaine ou industrielle des nappes phréatiques et des eaux de mer perturbent la croissance des récifs, et l'enrichissement des eaux en nutriments favorise les proliférations algales. L'introduction du dinoflagellé dans de nouveaux sites pourrait avoir lieu, entre autres, par le transport de cystes dans les eaux de ballast de navires, comme ont été introduites, de

façon scientifiquement établie, les espèces toxiques *Gymnodinium catenatum* et *Alexandrium catenella* dans les eaux australiennes (Hansen *et al.*, 2001).

LES TOXINES RESPONSABLES : LES CIGUATOXINES

Les toxines responsables de la ciguatera sont regroupées sous le terme général de « ciguatoxines ». Les préfixes P-, C- et I-, pour respectivement “*Pacific (ocean)*”, “*Caribbean (sea)*” et “*Indian (ocean)*”, sont utilisés pour distinguer leur origine géographique. Ceci étant, l’isolement des premières C-CTXs et I-CTXs étant relativement récent, les P-CTXs isolées antérieurement ne portaient pas ce préfixe. En 2002 et toute origine confondue (dinoflagellaire ou pisciaire), 39 CTXs (à savoir 23 P-CTXs, 12 C-CTXs et 4 I-CTXs) avaient été isolées, la structure de certaines d’entre elles n’étant pas encore établie (Lewis, 2004). Parmi les 9 P-CTXs isolées de souches sauvages de *G. toxicus*, la P-CTX-4C (ou GTX-4C selon Holmes & Lewis, 1994) est la plus toxique chez la Souris. Bien que le dinoflagellé soit également présent dans les eaux des Caraïbes (Taylor, 1985) et de l’Océan Indien (Hansen *et al.*, 2001), aucune GTX n’en a encore été isolée.

Les structures des CTXs du Pacifique ont été mises en relation avec l’organisme (dinoflagellés ou poissons) dont elles sont issues. Ainsi, il a été montré que les toxines

majeures isolées de cultures de *G. toxicus* sont moins polaires que celles isolées de poissons herbivores qui, elles-mêmes, sont moins polaires que celles issues des carnivores (Legrand *et al.*, 1992). À partir des liens structuraux existant entre les diverses toxines du Pacifique, Lewis et Holmes (1993) ont proposé la séquence des étapes conduisant à la transformation des GTX-4A et GTX-4B (isolées de *G. toxicus*) en CTXs pisciaires, les CTX-1, -2, -3 et -4, tout en précisant que l’existence de la CTX-4 restait à être démontrée. Les GTX-4A et GTX-4B sont des épimères en C52, la conformation la plus stable au niveau thermodynamique correspondant au squelette de type B de la GTX-4B. Les CTX-1 et CTX-3 dérivent de cette dernière par des métabolisations oxydatives (Fig. 1 ; Lewis & Holmes, 1993). De même, les CTX-2 et CTX-4 (52 épi-CTX-1) dérivent de la GTX-4A. Le passage du squelette de type A au type B, qui se fait spontanément en milieu acide, pourrait avoir lieu dans l’estomac de certains poissons.

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 monooxygénases (Amzil *et al.*, 2001). Dans la région du Pacifique, l’ultime produit, actuellement connu, de ces biotransformations toxifiantes est la P-CTX-1 (Fig. 2) isolée de poissons carnivores. Ayant une dose létale (DL₅₀) de 0,25 µg/kg chez la Souris (par voie intrapéritonéale), c’est la CTX la plus polaire et la plus toxique connue

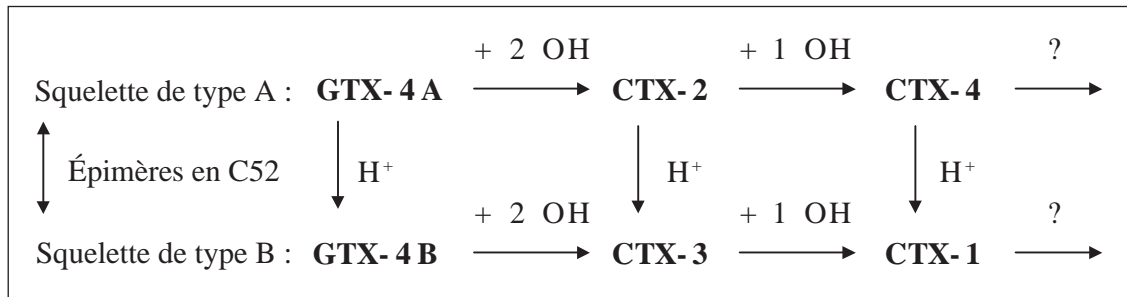


FIG. 1. – Biotransformations (addition de OH) et spiroisomérisations (par catalyse acide ; H⁺) des CTXs du Pacifique. ? : biotransformations oxydatives suspectées (d’après Lewis & Holmes, 1993).

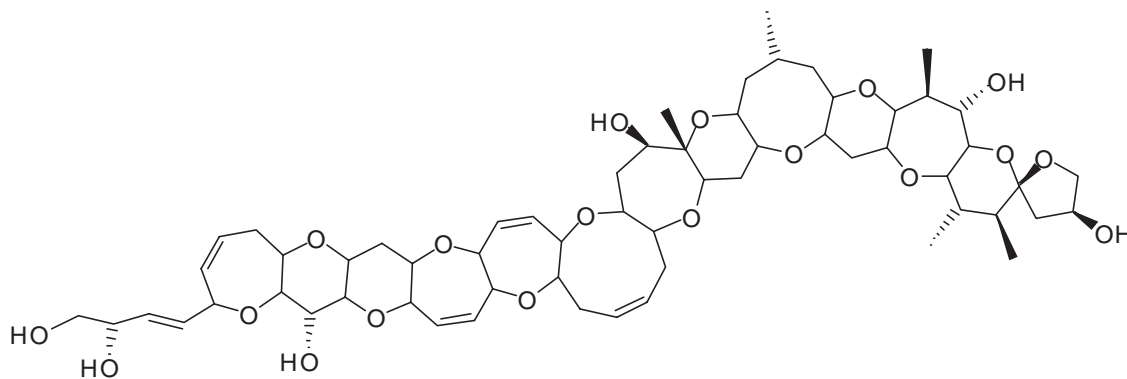


FIG. 2. – Structure chimique de la P-CTX-1.

TABLEAU I. – Types de CTXs dont les structures ont été résolues (d'après Amzil *et al.*, 2001).

Type	CTXs	Epimères en
I	P-CTX-1 (CTX; CTX-1; CTX-1B) P-CTX-2 et P-CTX-3 P-CTX-4A (CTX-4A) et P-CTX-4B (CTX-4B; GTX-4B)	C52 C52
II	P-CTX-3C (CTX-3C) et P-CTX-3B (CTX-3B) P-CTX-2A1 (2,3-dihydroxy-CTX-3C) 51-hydroxy-CTX-3C	C49
III	C-CTX-1 et C-CTX-2	C56

à ce jour (Lewis, 2001). Dans la région des Caraïbes, la toxine pisciaire majoritaire est la C-CTX-1. Cependant, le rôle des C-CTXs plus oxydées, et dites « à action rapide » chez la Souris, reste à préciser (Amzil *et al.*, 2001).

Grâce à la résonance magnétique nucléaire (RMN) bidimensionnelle du ^1H combinée à la spectrométrie de masse, la structure de la P-CTX-1 a été élucidée (Murata *et al.*, 1990; Lewis & Brereton, 1994). L'isolement et/ou la caractérisation des premières C-CTXs et I-CTXs ont été plus tardifs (voir Vernoux & Lewis, 1997; Lewis *et al.*, 1998; Hamilton *et al.*, 2002a, 2002b). Les P-CTX-1 et C-CTX-1 ont pour formules brutes respectives $\text{C}_{60}\text{H}_{86}\text{O}_{19}$ (PM 1111,6) et $\text{C}_{62}\text{H}_{92}\text{O}_{19}$ (PM 1141,7). 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. Trois types de ciguatoxines sont ainsi définis selon le squelette de base (voir Tableau I). Certaines de ces toxines ne diffèrent entre elles que par la conformation d'un carbone asymétrique spiroacétalique ou hémiacétalique (Amzil *et al.*, 2001).

La toxine longtemps dénommée scaritoxine (SG1), isolée pour la première fois des muscles d'un perroquet bleu (*Scarus gibbus*) des Iles Gambier (Polynésie Française), est aussi une CTX. Isolée avec 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 *Scaridae* (Bagnis, 1981). Cependant, Eudean *et al.* (1993a) mirent en évidence la présence majeure, en terme de toxicité chez la Souris face à celle des CTXs, de substances scaritoxiniques dans la chair des poissons carnivores *Scomberomorus commersoni*. Ils soulevèrent l'hypothèse d'une conversion de toxines liposolubles plus polaires, 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 se convertir en GTX-4B (plus stable) dans des conditions acides ou chlorées (Satake *et al.*, 1996).

LA CIBLE MOLÉCULAIRE DES CIGUATOXINES

Les P-CTXs, C-CTXs et I-CTXs sont connues pour se lier au canal Na^+ sensible au potentiel de membrane

(CSSP), une protéine transmembranaire présente à la surface de la plupart des cellules excitables et de certaines cellules non-excitables, *e.g.* les cellules gliales (Bidard *et al.*, 1984; Lewis *et al.*, 1991; Hamilton *et al.*, 2002b; Hamilton, 2002). Ce sont de puissants activateurs du CSSP *via* leur interaction avec le site-récepteur 5 situé au niveau des segments S6 du domaine D1 et S5 du domaine D4 de la sous-unité α qui forme la protéine-canal (Cestèle & Catterall, 2000). C'est sur ce site que se fixent également les brevétotoxines (PbTx), toxines produites par le dinoflagellé *Gymnodinium breve* (voir Dechraoui *et al.*, 1999). L'affinité des ciguatoxines pour ce site est très élevée puisque la fixation de 1 nM de $[^3\text{H}]\text{-PbTx-9}$ est inhibée par 41 pM de P-CTX-1 ou 470 pM de P-CTX-3C (Dechraoui *et al.*, 1999). Les conséquences cellulaires des interactions entre les CTXs et les CSSP ont été largement décrites (voir pour revues Mattei *et al.*, 1999; Lehane & Lewis, 2000). Elles consistent principalement en une dépolarisation membranaire, accompagnée de l'apparition de potentiels d'action spontanés et/ou répétitifs, et en une augmentation du volume cellulaire. Il est à noter que d'autres types d'interactions moléculaires et/ou cellulaires ont été décrits récemment (voir Birinyi-Strachan *et al.*, 2005; Boydrone *et al.*, 2001).

LES TOXINES NON CIGUATÉRIGÈNES ISOLÉES DE *G. TOXICUS* OU DE POISSONS CIGUATÉRIQUES

D'autres toxines, soit produites par *G. toxicus* soit isolées de poissons ciguatoxiques, ont été associées au phénomène de la ciguatera. C'est le cas de la ciguaterine, hydrosoluble et isolée des muscles, mais surtout des foies, de divers poissons. Administrée oralement ou par injection sous-cutanée à des chats, cette toxine est fortement émétique en quelques dizaines de minutes, mais elle est non létale et ne provoque pas les autres signes typiques de l'intoxication par les CTXs. Elle demeure sans effet chez d'autres animaux, *e.g.* Souris, Rat, Grenouille et Poulet (Hashimoto *et al.*, 1969) et n'est pas toxique pour l'Homme. Contrairement aux CTXs, la ciguaterine est rapidement détruite lors de la conservation du poisson, même congelé (Hashimoto, 1979). De plus, sa structure, qui est constituée d'un fragment peptidique de 14 acides aminés (Kamiya & Hashimoto, 1973), diffère de celles des CTXs.

Les maïtotoxines (MTXs) sont également produites par *G. toxicus* mais, contrairement aux toxines précédentes, le sont par toutes les souches de ce dinoflagellé. Cependant, le type de MTX élaboré dépend de la souche cultivée, chaque souche ne semblant produire qu'un seul type (Holmes & Lewis, 1994). Trois MTXs, MTX-1 (PM 3422), MTX-2 (PM 3298) et MTX-3 (PM 1060 pour le sel sodique), ont été isolées de différentes souches de *G. toxicus* (Yasumoto, 2001 ; Amzil *et al.*, 2001), mais seule la structure de la MTX-1 a été déterminée ($C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$). C'est une toxine à 32 cycles éthers qui, malgré une structure de polyéther cyclique similaire celle des CTXs, n'a pas de structure partielle qui leur corresponde (Lehane & Lewis, 2000). Bien que solubles dans une gamme de solvants organiques (Lehane & Lewis, 2000), les MTXs sont en général répertoriées comme des composés hydrosolubles, du fait de leur polarité supérieure à celle des CTXs. La MTX-1 a été isolée pour la première fois de viscères de poissons chirurgiens noirs *Ctenochaetus striatus*, dénommés « maïto » en Polynésie (voir Yasumoto, 2001). Si elle peut s'accumuler dans les viscères et le foie des poissons chirurgiens, elle n'a pas pu être isolée de leur chair et son rôle dans le syndrome ciguatérique n'est pas démontré (Lewis & Holmes, 1993). Chez la Souris, avec une DL_{50} de 0,05 µg/kg (Yasumoto, 2001), la MTX-1 est plus létale que la P-CTX-1 (DL_{50} de 0,25 µg/kg) par voie intrapéritonéale, mais 100 fois moins toxique par voie orale (Fenner & Lewis, 2001). La MTX-1 possède des activités hémolytique, ichtyotoxique et cytotoxique extrêmement puissantes. Sa cytotoxicité vis-à-vis de nombreux modèles cellulaires implique une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire et/ou de la perméabilité membranaire au Ca^{2+} (Yasumoto, 2001). D'après l'étude de Satoh *et al.* (2001) réalisée sur des synaptosomes de Rat, la MTX-1 entraînerait non seulement une entrée d'ions Ca^{2+} , via des canaux cationiques non sélectifs et indépendants du potentiel, mais également une libération de Ca^{2+} à partir des réserves intracellulaires.

D'AUTRES TOXINES SONT-ELLES IMPLIQUÉES ?

La diversité des symptômes ciguatériques a conduit à penser que leur origine pourrait être liée à la présence, à côté des CTXs, d'autres toxines, dérivées ou non de celles-ci (Lehane & Lewis, 2000). En particulier, pas moins de trente espèces de dinoflagellés sont connues pour produire des composés bioactifs (Bruslé, 1997). L'implication de diverses toxines, produites par *Amphidinium* spp., *Ostreopsis siamensis*, *O. lenticularis* et *O. ovata*, a ainsi été suspectée (Lewis & Holmes, 1993). De même, la présence d'acide okadaïque étant susceptible d'expliquer certains syndromes gastro-intestinaux marqués (Lewis & Holmes, 1993), les dinoflagellés toxiques du genre *Prorocentrum*, isolés de zones ciguatériques (*P. lima* dans l'Océan Pacifique et *P. mexicanum* dans l'Océan Atlantique), ont été associés au risque ciguatérique (Durand-Clement, 1987). Finalement, il a

été montré que les toxines de l'ichtyoallylenotoxicisme (intoxication hallucinatoire par poissons herbivores) pourraient coexister avec les CTXs, notamment chez certains poissons ayant donné lieu à des cas de ciguatera accompagnée de signes ébriohallucinatoires, dans l'Océan Indien (Quod & Turquet, 1996 ; Lehane & Lewis, 2000).

Les intoxications consécutives à l'ingestion de tissus de requins, qui sont distinguées de l'intoxication ciguatérique, sont plus précisément nommées « carchatoxisme ». Cependant, certaines toxines de requins (ou « carchatoxines ») ont été supposées liées au phénomène ciguatérique. En effet, un empoisonnement par la chair et/ou les viscères de requin, qui a provoqué 500 cas d'intoxication dont 200 hospitalisations à Manakara (Madagascar) et 98 décès, est rapporté dans deux études : celle d'Habermehl *et al.* (1994), qui évoque une intoxication ciguatérique par un *Carcharinus amboinensis* (identifié sur description de la population), et celle de Boisier *et al.* (1995) qui incrimine un *C. leucas* mais ne désigne pas l'empoisonnement sous le terme de « ciguatera ». Il faut noter que les deux espèces sont sympatriques et parfois confondues. Les signes cliniques décrits dans les deux cas sont similaires, *e.g.* à prédominance neurologique et d'une sévérité exceptionnelle pour une ciguatera. Selon Boisier *et al.* (1995), l'extrait de foie de Requin a provoqué chez la Souris les signes classiques des CTXs mais s'est révélé plus rapidement létal, évoquant ainsi l'effet des toxines dites « à action rapide » des Antilles (Vernoux & Lewis, 1997 ; Pottier *et al.*, 2003). Sa toxicité par gramme d'extrait dépassait les niveaux rapportés pour des extraits de foie de murènes. Comme les CTXs, les carchatoxines A et B isolées de cet extrait sont thermostables, liposolubles et solubles dans les mélanges éthanol/eau ou méthanol/eau (80/20). Il a néanmoins été possible de les distinguer des CTXs par leur comportement chromatographique. Bien que, faute d'une détermination de leur poids moléculaire, aucune comparaison de structure n'ait pu être réalisée (voir Boisier *et al.*, 1995), l'hypothèse d'une biotransformation des CTXs par les requins a été proposée (Quod & Turquet, 1996).

LES ESPÈCES MAJORITAIREMENT À RISQUE : LES POISSONS CARNIVORES DES ZONES RÉCIFALES

Plus de 110 espèces de poissons, réparties à travers le monde, ont été scientifiquement rapportées comme ayant au moins une fois été ciguatériques (Halstead, 1978). Les espèces récifales de haut niveau trophique sont, en très grande majorité, les plus incriminées mais des particularités locales existent. Les noms d'espèces variant selon les océans et les genres rapportés étant multiples, seules les familles seront énoncées dans cette revue. Par ailleurs, les données épidémiologiques récentes, qui rapportent les espèces ayant entraîné une intoxication, ne reflètent pas exhaustivement les toxicités pisciaires puisque certaines espèces, réputées toxiques depuis long-

temps, ne sont plus consommées. C'est le cas, par exemple, des anglais (*Lutjanus bohar*) et des murènes (*Gymnothorax* spp.) en Nouvelle-Calédonie.

La ciguatera dans l'Océan Pacifique est surtout portée par les familles de carnivores que sont les Lutjanidae (lutjans, anglais), les Muranidae (murènes), les Serranidae (loches), les Sphyranidae (barracudas, bécunes), les Carangidae (carangues) et les Scombridae (tazars). Le cas de la Polynésie Française, où les Acanthuridae (chirurgiens) provoquent de nombreuses intoxications, ne semble pas général au Pacifique. Les Scaridae (perroquets), les Mullidae (barbillons), les Haemulidae (grosses lèvres, casteix), les Mugilidae (mulets), les Lethrinidae (becs de canne), les Labridae (napoléons) et les Balistidae (balistes) y sont également cités (Bagnis, 1973). Les gros spécimens de certaines de ces espèces sont aussi potentiellement toxiques en Nouvelle-Calédonie (e.g. à l'île des Pins ou à Lifou).

Dans la zone des Caraïbes, les principales familles mises en cause sont les Lutjanidae (pagres), les Carangidae, les Serranidae (mérours, vieilles), les Sphyranidae, les Scombridae (maquereaux), les Muranidae et, dans une moindre mesure, les Balistidae et les Labridae (labres) (Bourdeau, 1992 ; Pottier *et al.*, 2001). De façon générale, les herbivores sont très peu, voire pas impliqués.

Dans l'Océan Indien, ce sont principalement les Serranidae, les Lutjanidae, les Carangidae, les Scombridae et les Sphyranidae qui sont incriminés (Quod & Turquet, 1996), mais des décès consécutifs à l'ingestion de Scaridae ont été rapportés (Robinson *et al.*, 1999). Les Lethrinidae, qui ont été impliqués dans les «pics» de ciguatera observés entre 1996 et 1998, n'apparaissent plus dans la liste des espèces à risque. Les Acanthuridae et les Siganidae (marguerites), responsables de l'intoxication hallucinatoire, ne sont pas considérés comme étant ciguatoxiques (Quod & Turquet, 1996).

En plus du risque sanitaire, l'incidence du danger potentiel de ces espèces est d'ordre économique. Alors que la pêche est une source importante d'alimentation et d'activité dans les milieux insulaires, quelques genres et/ou espèces ont été interdits à la pêche et/ou à la vente dans certaines régions comme la Floride, le Queensland, la Polynésie Française ou l'île de la Réunion. De même, dans les eaux de la Guadeloupe, la pêche pisciaire est réglementée depuis 1994 (arrêté préfectoral n° 94-77bis du 11 janvier 1994 ; Pottier & Vernoux, 2003). Ces interdictions, comme les rejets volontaires des espèces citées, pourraient, à terme, avoir une incidence écologique en affectant l'équilibre des populations.

LE TRANSFERT DES TOXINES DE LA MICROALGUE À L'HOMME

Les travaux de Helfrich et Banner (1963), effectués sur des poissons en captivité, ont montré qu'un poisson sain, nourri de chair pisciaire toxique, devient à son tour toxique, sans que cette toxicité se manifeste de façon

apparente. Ces travaux ont apporté une contribution importante à la théorie du transfert des toxines *via* la chaîne alimentaire. Inversement, Banner *et al.* (1966) ont montré qu'une alimentation atoxique, reçue par des lutjans (*Lutjanus bohar*) toxiques durant une période de 30 mois, ne suffit pas à abaisser leur toxicité, ce qui suggère une lente élimination des toxines impliquées. Il est maintenant clairement établi que les toxines sont d'abord ingérées par les détritivores/herbivores qui se nourrissent de gazons algaux et/ou de macroalgues recouverts de *G. toxicus*, puis transférées aux niveaux trophiques supérieurs *via* les espèces ichtyophages. Ce transfert s'accompagne de biotransformations toxifiantes (voir «Les toxines responsables : les ciguatoxines»). À l'extrémité de cette chaîne se trouvent l'Homme et les autres grands prédateurs.

LA SYMPTOMATOLOGIE DE LA CIGUATERA

Tableau clinique général

La toxicité des CTXs chez l'Homme est telle qu'une symptomatologie peut se manifester à partir de 0,1 ppb (partie par billion) d'équivalents P-CTX-1, soit 0,1 µg (ou 10⁻¹⁰ mole) par kg de tissu pisciaire (Lewis, 1994). Le tableau clinique de l'intoxication de type ciguatera se caractérise par une combinaison évocatrice de manifestations digestives, neurologiques, cardio-vasculaires et générales, dont la nature et l'amplitude sont variables (Sebat *et al.*, 2004a). La phase de latence correspond au temps séparant l'ingestion du poisson ciguatoxique de l'apparition des premiers symptômes. Elle varie de quelques minutes à 48 heures suivant les cas décrits mais, dans 90 % des cas, ne dépasse pas 12 heures (Ruff & Lewis, 1994).

La phase «annonciatrice» de l'intoxication se caractérise souvent par des signes gastro-intestinaux, isolés ou associés à des signes neurosensitifs. Ces troubles digestifs, très communs dans les Caraïbes, sont parfois absents dans les autres régions où la symptomatologie s'amorce par des signes d'ordre neurologique. Dans un contexte apyrétique, on trouve classiquement un tableau constitué par un malaise généralisé pouvant inclure des céphalées, des vertiges et une hypersalivation, des nausées avec ou sans vomissement, des douleurs abdominales suivies d'une diarrhée aqueuse, et enfin des paresthésies, particulièrement au niveau des extrémités et de la face, ressenties comme des picotements, fourmillements ou engourdissements (Ruff & Lewis, 1994). La durée de cette phase s'étend de quelques heures à quelques jours, les troubles digestifs régressant spontanément ou en réponse à un traitement symptomatique. Elle laisse alors place à la phase d'état, plus caractéristique.

La phase d'état se manifeste en général sur une durée de quelques jours à quelques semaines, mais peut se prolonger jusqu'à plusieurs mois. Cette phase est marquée par l'apparition de symptômes généraux et neurologiques au premier plan, associés ou non à des signes cutanéomuqueux et gastro-intestinaux persistants. Lorsque ces

derniers sont très marqués, ils peuvent entraîner des désordres hydroélectrolytiques. Les signes cardio-vasculaires et respiratoires, bien que rares, participent à la gravité du tableau et nécessitent une prise en charge en unité spécialisée. Dans les cas d'une intoxication impliquant la C-CTX-1, les symptômes cardio-vasculaires (hypotension, bradycardie, bradyarythmie ou extrasystoles pouvant conduire au collapsus) sont dus à l'activation des récepteurs muscariniques sous l'effet d'une libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses cholinergiques terminales (Sauviat *et al.*, 2002). Ils se manifestent d'une manière différente selon les zones géographiques d'endémicité et représentent 10 à 50 % des cas aux Antilles, sont moins fréquents dans la zone du Pacifique (12 % en Polynésie Française ; 10 % à Hawaï ; 9 % aux Iles Fidji) et ne sont que rarement observés en Australie (Marquais & Sauviat, 1999).

Variabilité des symptômes chez l'Homme

Les troubles d'ordre neurologique ne sont pas toujours observés au cours de l'intoxication ciguatérique dans les Caraïbes (Pottier *et al.*, 2001) alors que, dans les autres régions et malgré leur variabilité, ils sont constants et orientent le diagnostic. Les troubles sensitifs, décrits comme particulièrement gênants, sont les plus évocateurs. D'intensité variable, ils se retrouvent de façon quasi systématique (Ruff & Lewis, 1994) sous la forme de paresthésies et acro-pesthésies, prédominantes aux extrémités des membres, dans la région péri-buccale et au niveau du nez, de dysesthésies superficielles caractéristiques, telles que des décharges électriques à l'effleurement de la peau, des sensations de brûlure au contact du froid (air, eau) ou une inversion de la sensibilité au chaud-froid, et de signes sensitifs divers, comme une sensation de goût métallique, un engourdissement du palais et des gencives. Différents troubles neurosensitifs (ébrété, hallucinations acoustico-visuelles, cauchemars nocturnes) ont été décrits. Ces symptômes, plus spécifiques à l'Océan Indien, sont à rapprocher de ceux de l'intoxication hallucinatoire rapportée dans cette région (Quod & Turquet, 1996).

Les troubles moteurs prédominent au niveau distal et vont de la simple fatigabilité musculaire à une myalgie prononcée, pouvant occasionner une véritable ataxie locomotrice. Une tétanie normocalcémique latente a été diagnostiquée à l'issue d'une évaluation neurophysiologique de patients ciguatériques (Butera *et al.*, 2000). Dans les cas graves, la faiblesse musculaire peut atteindre le diaphragme et être responsable de dyspnée. Une arthralgie d'intensité variable, touchant préférentiellement les grosses articulations, a été également décrite (Ruff & Lewis, 1994).

Les signes généraux sont principalement caractérisés par une asthénie plus ou moins marquée. Cette faiblesse générale, associée aux troubles moteurs précédemment cités, peut aller jusqu'à contraindre le sujet à l'alitement (Bruslé, 1997). Divers autres signes, tels que frilosité, céphalées, odontalgies, tendance lipothymique, photophobie, iridocyclite hypertensive, troubles de la vue,

hypersalivation, douleur à l'éjaculation ou abaissement de la température rectale, sont parfois rapportés. Un prurit, particulièrement évocateur mais non constant, est à l'origine du terme « gratte » communément utilisé en Nouvelle-Calédonie pour dénommer la ciguatera. Lorsque le prurit est intense et généralisé, il donne lieu à des lésions de grattage pouvant s'infecter.

Le tableau ciguatérique évolue le plus souvent favorablement, le taux de mortalité étant relativement faible [0,1 à 1 % des cas rapportés selon Ruff & Lewis (1994) et Habermehl *et al.* (1994)]. Les signes digestifs s'amendent en moyenne en 48 heures. Le prurit et les signes sensitifs peuvent persister pendant plusieurs semaines. L'asthénie et les douleurs musculaires ou articulaires s'estompent lentement et cèdent en général après un mois. Cependant, elles peuvent se manifester pendant plusieurs années et on parle alors d'intoxication chronique à ciguatera qui évoque le syndrome de fatigue chronique (Pearn, 1997). Certains auteurs rapportent des cas dont les symptômes neurologiques ont persisté ou sont réapparus après plusieurs mois (Chan, 1998). De même, des polymyosites sont survenues plusieurs mois, voire plusieurs années, après une exposition ciguatérique (Stommel *et al.*, 1993).

Dans le cadre de ce tableau clinique global, il faut noter que la symptomatologie prépondérante varie selon les océans, *i.e.* selon les CTXs impliquées. Ainsi, les symptômes provoqués par les P-CTXs et I-CTXs sont à composante neurologique prédominante. Dans l'Océan Indien, en plus de ces symptômes, des déséquilibres et hallucinations sont observés dans 16 % des cas (Quod & Turquet, 1996). Dans la région des Caraïbes, les symptômes les plus marqués sont gastro-intestinaux. Pour une région donnée, la symptomatologie de la ciguatera semble aussi varier selon les familles pisciaires, voire même les espèces, impliquées. En effet, s'il est maintenant clairement établi que les toxines des carnivores sont plus polaires et plus toxiques que celles des herbivores, l'hypothèse de l'existence de profils toxiques spécifiques à chaque espèce a cependant été soulevée (Kodama & Hokama, 1989).

Une variabilité interindividuelle de la réponse, entre les convives d'un même repas, n'est pas à exclure. En effet, la « dose-seuil » provoquant une « gratte » peut être propre à chaque individu et il est fortement probable que la dose ingérée varie selon chaque convive. De plus, les antécédents ciguatériques ont leur importance puisqu'un premier contact avec les toxines ne confère pas de protection. Au contraire, une sensibilisation est observée. En effet, en cas de « récurrence », les symptômes sont exacerbés (Glaziou & Martin, 1993) et peuvent apparaître pour de plus faibles doses de toxines que chez l'individu exempt de tout contact ciguatérique. Ceci tient à la lente élimination des CTXs due à leur forte lipophilie. Bien que leur pharmacocinétique ne soit pas connue chez l'Homme, l'étude de leur élimination chez des poissons montre que 30 mois de diète atoxinique n'abaisse pas la toxicité chez *Lutjanus bohar* (Banner *et al.*, 1966). De plus, la demi-vie des CTXs au sein de viscères de *Gymnothorax javanicus* a été estimée à 264 jours (Lewis *et*

al., 1992). La nature du ou des tissus dans lesquels les CTXs sont accumulés est encore inconnue chez l'Homme comme chez les poissons. Cependant, insolubles dans les graisses neutres, il est peu probable que les CTXs soient accumulés dans les réserves adipeuses. Hahn *et al.* (1992) ont suggéré une liaison des CTXs aux protéines musculaires.

Particularités de l'intoxication : sa résurgence et sa transmission

Probablement en relation avec une accumulation tissulaire des CTXs, une réapparition tardive des symptômes, notamment neurologiques, peut survenir plusieurs semaines après la rémission. Celle-ci se produit notamment à la suite d'une consommation d'alcool, d'oléagineux, ou encore de protéines de poisson sain, de poulet ou de porc (Lewis & Holmes, 1993).

Divers cas de passage interindividuel ont été rapportés, en particulier un passage de la mère à l'enfant lors de la grossesse ou de l'allaitement (Lehane & Lewis, 2000). Du fait de la lipophilie des CTXs, leur passage à travers la barrière placentaire est fort probable, ce qui a été confirmé par plusieurs descriptions cliniques. C'est ainsi qu'une détresse fœtale, caractérisée par de curieux mouvements violents et des frissonnements, a été observée suite à un épisode ciguatérique contracté par la mère au terme de sa grossesse (Allsop *et al.*, 1986). À la naissance, l'enfant, mis au monde par césarienne, souffrait d'une paralysie faciale transitoire. Dans un autre cas de ciguatera contractée cette fois au cours du second semestre de la grossesse et malgré des mouvements fœtaux accrus ressentis une heure après le repas incriminé, le nouveau-né n'était pas affecté (Fenner & Lewis, 2001). Par ailleurs, plusieurs cas de douleurs génitales ressenties après l'acte sexuel par le/la partenaire non intoxiqué(e) ont été rapportés (Ruff & Lewis, 1994).

DIAGNOSTIQUER LA CIGUATERA

Le diagnostic de ciguatera s'établit selon les critères cliniques précédemment décrits, le tableau associant classiquement des troubles digestifs non spécifiques et des signes neurosensitifs plus caractéristiques (*e.g.* paresthésies péri-buccales, acroparesthésies et dysesthésies superficielles, notamment au contact du froid). Le diagnostic sera conforté par le caractère collectif des signes cliniques et confirmé par l'interrogatoire révélant la consommation de poissons récifaux peu avant les premiers signes. Les diagnostics différentiels à évoquer dans ce contexte sont le tétrodontisme, une intoxication bactérienne et l'intoxication histaminique, en particulier suite à la consommation de scombridés à la fraîcheur douteuse. Dans l'Océan Indien, la ciguatera peut être confondue avec l'intoxication hallucinatoire.

À ce jour, le diagnostic de certitude ne s'opère pas en routine. Cependant, dans les zones potentiellement endémiques où des laboratoires de recherche s'intéressent à

la ciguatera, le test de toxicité aiguë chez la Souris est parfois réalisé sur un extrait obtenu à partir des restes du repas incriminé. De plus, des concentrations quantifiables de CTXs ayant pu être détectées par une méthode ELISA dans la bile d'un poisson intoxiqué, l'application d'une telle détection aux liquides biologiques humains a été envisagée (Fleming *et al.*, 1992). Suite à une intoxication au Texas (CDC, 1998), des échantillons pisciaires ont été envoyés à l'équipe hawaïenne d'Hokama pour être analysés à l'aide du test "Cigua-Check™", et la présence de CTXs a été confirmée. Plus récemment, une étude pilote, fondée sur le test mis au point sur des neuroblastomes pour la détection de toxines spécifiques du CSSP (Manger *et al.*, 1993), a été appliquée au dosage des CTXs dans le plasma humain (Matta *et al.*, 2002). Cette étude a permis de rejeter le diagnostic de ciguatera aiguë pour les témoins négatifs (patients n'ayant pas consommé de poisson dans les 24 dernières heures et développant ou non une symptomatologie pouvant évoquer la ciguatera). En revanche, les niveaux plasmatiques de toxines obtenus pour les cas symptomatiques et ayant consommé du poisson, étaient d'une grande variabilité, même parmi les participants à un même repas. Les auteurs ont soulevé les problèmes posés par la variabilité des doses consommées, les antécédents ciguatériques mais aussi celle des toxines impliquées. En effet, la maïtotoxine et l'acide okadaïque, qui ne sont pas des activateurs du canal Na⁺, ne peuvent pas être détectés par le test utilisé lors de cette étude. De même, le test de fixation spécifique et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) n'ont pas permis de détecter les CTXs à partir d'extraits d'échantillons sériques, plasmatiques ou urinaires de patients intoxiqués à Cuba (Butera *et al.*, 2000).

L'ABSENCE DE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

Médecine dite « occidentale »

Dans la médecine dite « occidentale », il n'existe pas d'antidote spécifique connu à ce jour, et les traitements sont symptomatiques ou de soutien (Sebat *et al.*, 2004a, 2004b). Bien que les signes gastro-intestinaux s'apaisent en général assez vite et de façon spontanée, ils peuvent être soulagés par des spasmolytiques, anti-émétiques et/ou anti-diarrhéiques classiques. Une prise en charge hospitalière n'est nécessaire qu'en présence de désordres hydroélectrolytiques importants. L'état d'hydratation est donc à surveiller, particulièrement chez les sujets à risque (enfants et sujets âgés). Les signes liés à une composante nociceptive de la douleur (céphalées, myalgies et arthralgies) peuvent être traités par des antalgiques de niveau I, voire de niveau II. Les antihistaminiques sont proposés dans le traitement du prurit (Allsop *et al.*, 1986). Une antibiothérapie locale peut être nécessaire en cas d'infection des lésions de grattage. Lorsqu'il y a une atteinte cardio-vasculaire, l'atropine est utilisée pour traiter les bradycardies. Dans le traitement des signes neurologiques, diverses thérapeutiques ont été employées. Lors-

qu'une activité anticholinestérasique était tenue pour responsable de la ciguatoxicité, la néostigmine a été utilisée avec un certain succès dans les formes graves (Banner *et al.*, 1963). La similarité des symptômes entre l'avitaminose B6 et la ciguatera a conduit à employer cette vitamine dans le traitement de cette dernière. Plus généralement, les vitamines B1, B6 et B12 à fortes doses, ainsi que le gluconate de calcium à 10 %, ont souvent été utilisés par voie intraveineuse (i.v.). L'utilisation de corticoïdes par la même voie est également rapportée. Ainsi, la méthylprednisolone a permis d'améliorer une poly-myosite marquée (Stommel *et al.*, 1993). L'utilisation de stabilisateurs de membrane a également été proposée. La lidocaïne, qui bloque les canaux Na⁺ sensibles au potentiel de membrane, s'est montrée efficace par voie parentérale pour atténuer les effets cardio-vasculaires de la CTX chez le Chat (Legrand *et al.*, 1985). Chez l'Homme, trois cas traités par son analogue actif *per os*, le tocaïnide, ont vu leurs signes neurologiques disparaître en deux semaines (Lange *et al.*, 1988). Dans les formes chroniques, l'amitriptyline (25 mg toutes les 12 ou 24 heures) ou la nifédipine (10 mg toutes les 8 heures) ont également été proposées (Calvert *et al.*, 1987) mais n'ont été que d'une efficacité incomplète et inconstante. La gabapentine a été utilisée avec succès pour traiter la douleur et les paresthésies des formes chroniques. Cependant, les symptômes sont réapparus rapidement à l'arrêt du traitement, ce qui a nécessité sa prolongation (Perez *et al.*, 2001).

Finalement, le D-mannitol hyperosmotique est très fréquemment employé pour traiter en urgence les formes graves de ciguatera (Ruff & Lewis, 1994). Utilisé par voie i.v. en solution à 20 %, à la dose de 1 g/kg délivrée en 30 à 60 minutes, il est souvent réservé aux formes justifiant une hospitalisation et améliore notablement les symptômes neurologiques s'il est administré dans les premières 48 heures qui suivent l'intoxication. Bien que son mécanisme d'action soit mal connu, les hypothèses d'une diminution de l'affinité des CTXs pour les canaux Na⁺ ou d'une action par piégeage de radicaux libres ont été écartées (Ruff & Lewis, 1994). Son action serait, en partie, expliquée par un effet osmotique (Benoit *et al.*, 1996). Cependant, le bénéfice apporté par ce traitement est inconstant (Butera *et al.*, 2000). De plus, l'étude menée en double aveugle par Schnorf *et al.* (2002), comparant l'effet du D-mannitol à celui du soluté salin isotonique, conclut à une amélioration de la symptomatologie non significativement différente sur 24 heures. Ceci étant, l'utilisation du D-mannitol par voie i.v. reste le traitement de choix dans les formes graves, après correction de l'éventuelle déshydratation due aux pertes digestives que pourrait aggraver ce diurétique.

Remèdes traditionnels

Traditionnellement, de nombreux remèdes à base de plantes sont employés contre la «gratte» et près de 80 plantes, utilisées dans le Pacifique Ouest, ont été recensées (Bourdy *et al.*, 1992). Parmi ces remèdes,

l'infusion des feuilles d'*Argusia argentea*, dénommé « faux tabac » en Nouvelle-Calédonie, est un remède populaire non seulement dans cette région mais aussi dans le Pacifique (Bagnis, 1973 ; Halstead, 1978). Des études préliminaires ont montré que ce remède pouvait réduire les effets des CTXs observés, *in vivo*, chez la Souris (Amade & Laurent, 1992) et, *in vitro*, sur les axones myélinisés de Grenouille (Benoit *et al.*, 2000). L'évaluation de l'activité de certaines de ces plantes par un test réalisé *in vitro* sur des cellules de neuroblastome de Souris est en cours.

CONCLUSION

La ciguatera est un phénomène écotoxicologique complexe encore incomplètement élucidé. En effet, les conditions déclenchant la biosynthèse des GTXs par certaines souches de dinoflagellés du genre *Gambierdiscus*, sont encore inconnues. Les recherches actuelles concernant la ciguatera s'orientent ainsi vers le suivi épidémiologique et le comptage des populations de *G. toxicus*, dans le but de comprendre et prévenir les flambées ciguateriques. L'implication d'autres espèces de *Gambierdiscus*, mais aussi d'autres microorganismes qui pourraient être associés à cette biosynthèse, reste à démontrer.

De nombreuses études ont pour objectif de rechercher une méthode fiable de détection des poissons ciguatoxi-ques « sur le terrain ». Elles sont majoritairement orientées vers une détection de type immunologique, mais se heurtent à la mauvaise immunogénicité et à la multiplicité des toxines responsables, dont les structures n'ont pas encore toutes été élucidées.

Chez l'Homme, la symptomatologie de la ciguatera est bien décrite mais encore méconnue dans les zones non endémiques où cette intoxication est mal diagnostiquée. La ciguatera n'est encore traitée que de façon symptomatique ou palliative. Les études cliniques permettant d'évaluer de nouveaux traitements de façon rigoureuse restent complexes à mettre en œuvre dans le cas de l'intoxication ciguaterique. En effet, il est difficile de réunir les cohortes de patients homogènes que ces études nécessitent en raison des facteurs potentiels de variabilité que sont la dose et la nature des toxines ingérées, la sensibilité individuelle aux CTXs et les antécédents ciguateriques.

BIBLIOGRAPHIE

- Adachi R. & Fukuyo Y., The thecal structure of the marine dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* gen. et sp. nov. collected in a ciguatera-endemic area. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1979, 45, 67-71.
- Allsop J. L., Martini L., Lebris., Pollard J., Walsh J. & Hodgkinson S., Les manifestations neurologiques de la ciguatera. *Rev. Neurol.* (Paris), 1986, 142, 590-597.
- Amade P. & Laurent D., Screening of traditional remedies used in ciguatera fish poisoning treatment. In: Gopalakrishnakone P. & Tan C. K., *Rec. Adv. Toxinol. Res.*, 1992, 2, 503-508.

- Amzil Z., Vernoux J.-P. & Pottier I., Les principales classes de phycotoxines. In: Frémy J.-M. & Lassus P., *Toxines d'algues dans l'alimentation*, IFREMER Editions, Plouzané, France, 2001, pp. 159-188.
- Bagnis R. A., L'ichtyosarcotisme dans le Pacifique sud. Commission du Pacifique Sud, Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 1973, 112 p.
- Bagnis R., L'ichtyosarcotisme de type ciguatera : phénomène complexe de biologie marine et humaine. *Oceanol. Acta*, 1981, 4, 375-387.
- Bagnis R., Chanteau S., Chungue E., Hurtel J. M., Yasumoto T. & Inoue A., Origins of ciguatera fish poisoning: a new dinoflagellate, *Gambierdiscus toxicus* Adachi and Fukuyo, definitively involved as a causal agent. *Toxicon*, 1980, 18, 199-208.
- Banner A. H., Shaw S. W., Alender C. B. & Helfrich P., Intoxication par le poisson : notes sur la ciguatera et son mode d'action et quelques suggestions thérapeutiques. *Documents Techniques de la Commission du Pacifique Sud*, Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 1963, 141, 19 p.
- Banner A. H., Helfrich P. & Piyakarnchana T., Retention of the ciguatera toxin by the red snapper, *Lutjanus bohar*. *Copeia*, 1966, 2, 297-301.
- Benoit E., Juzans P., Legrand A.-M. & Molgó J., Nodal swelling produced by ciguatoxin-induced selective activation of sodium channels in myelinated nerve fibers. *Neuroscience*, 1996, 71, 1121-1131.
- Benoit E., Laurent D., Mattei C., Legrand A.-M. & Molgó J., Reversal of pacific ciguatoxin-1B effects on myelinated axons by agents used in ciguatera treatment. *Cybiurn (Revue Européenne d'Ichtyologie)*, 2000, 24 (suppl.), 33-40.
- Bidard J. N., Vijverberg H. P., Frelin C., Chungue E., Legrand A.-M., Bagnis R. & Lazdunski M., Ciguatoxin is a novel type of Na⁺ channel toxin. *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 8353-8357.
- Birinyi-Strachan L. C., Gunning S. J., Lewis R. J. & Nicholson G. M., Block of voltage-gated potassium channels by Pacific ciguatoxin-1 contributes to increased neuronal excitability in rat sensory neurons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2005, 204, 175-186.
- Boisier P., Ranaivoson G., Rasolofonirina N., Andriamahefazafy B., Roux J., Chanteau S., Satake M. & Yasumoto T., Fatal mass poisoning in Madagascar following ingestion of a shark (*Carcharhinus leucas*): clinical and epidemiological aspects and isolation of toxins. *Toxicon*, 1995, 33, 1359-1364.
- Bourdeau P., Ciguatoxic fish in the French West Indies. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1992, 85, 415-418.
- Bourdy G., Cabalion P., Amade P. & Laurent D., Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. *J. Ethnopharmacol.*, 1992, 36, 163-174.
- Boydron R., Laurent D. & Sauviat M.-P., Un test biologique destiné à identifier les principes actifs des plantes utilisées comme remèdes traditionnels contre l'intoxication ciguatière en Nouvelle-Calédonie. In: Bon C., Goudey-Perrière F., Poulain B., Puisieux-Dao S., *Rencontres en toxicologie : explorer, exploiter les toxines et maîtriser les organismes producteurs*, Editions scientifiques et médicales Elsevier, Paris, 2001, pp. 63-66.
- Bruslé J., Ciguatera fish poisoning: a review. Sanitary and economic aspects. INSERM Editions, Paris, 1997, 147 p.
- Butera R., Prockop L. D., Buonocore M., Locatelli C., Gandini C. & Manzo L., Mild ciguatera poisoning: case reports with neurophysiological evaluations. *Muscle Nerve*, 2000, 23, 1598-1603.
- Calvert G. M., Hryhorczuk D. O. & Leikin J. B., Treatment of ciguatera fish poisoning with amitriptyline and nifedipine. *J. Toxicol. - Clinic. Toxicol.*, 1987, 25, 423-428.
- CDC (From the Centers for Disease Control and Prevention, no authors listed), Ciguatera fish poisoning - Texas, 1997. *JAMA*, 1998, 280, 1394-1395.
- Cestèle S. & Catterall W. A., Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*, 2000, 82, 883-892.
- Chan T. Y., Lengthy persistence of ciguatoxin in the body. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1998, 92, 662-662.
- Chinain M., Faust M. A. & Pauillac S., Morphology and molecular analyses of three toxic species of *Gambierdiscus* (Dinophyceae): *G. pacificus*, sp. nov., *G. australes*, sp. nov., and *G. polynesiensis*, sp. nov. *J. Phycol.*, 1999, 35, 1282-1296.
- Dechraoui M.-Y., Naar J., Pauillac S., Legrand A.-M., Ciguatoxins and brevetoxins, neurotoxic polyether compounds active on sodium channels. *Toxicon*, 1999, 37, 125-143.
- De Haro L., Hayek-Lanthois M., Joosen F., Affaton M.-F. & Jouglard J., Intoxication collective ciguatière après ingestion d'un barracuda au Mexique : déductions pronostique et thérapeutique. *Méd. Trop.*, 1997, 57, 55-58.
- Durand-Clement M., Study of production and toxicity of cultured *Gambierdiscus toxicus*. *Biol. Bull.*, 1987, 172, 108-121.
- Endean R., Griffith J. K., Robins J. J., Llewellyn L. E. & Monks S. A., Variation in the toxins present in ciguateric narrow-barred spanish mackerel, *Scomberomorus commersoni*. *Toxicon*, 1993a, 31, 723-732.
- Endean R., Monks S. A., Griffith J. K. & Llewellyn L. E., Apparent relationships between toxins elaborated by the cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum* and those present in the flesh of the narrow-barred Spanish mackerel *Scomberomorus commersoni*. *Toxicon*, 1993b, 31, 1155-1165.
- Fenner P. & Lewis R., Ciguatera (fish poisoning) In: Rose M. G. & Griggs R. C., *Channelopathies of the Nervous System*, Butterworth Heinemann, 2001, pp. 295-307.
- Fleming L. E., Baden D. G., Ayyar R. A., Bean J. A., Blythe D. G., Shrank K. & De Sylva D. P., A pilot study of a new elisa test for ciguatoxin in humans. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1992, 85, 508-509.
- Gillespie N., Lewis R., Burke J. & Holmes M., The significance of the absence of ciguatoxin in a wild population of *G. toxicus*. In: Gabrie C., Toffart J. L. & Salvat B., *Proc. Fifth Int. Coral Reef Cong.*, June 27-May 1 1985, Antenne Museum-EPHE, Tahiti, French Polynesia, 1985, 4, pp. 437-441.
- Glaziou P. & Martin P. M. V., Study of factors that influence the clinical response to ciguatera fish poisoning. *Toxicon*, 1993, 31, 1151-1154.
- Habermehl G. G., Krebs H. C., Rasoanaivo P. & Ramialihari-soa A., Severe ciguatera poisoning in Madagascar: a case report. *Toxicon*, 1994, 32, 1539-1542.
- Hahn S. T. & Capra M. F., The cyanobacterium *Oscillatoria erythraea* - a potential source of toxin in the ciguatera food-chain. *Food Addit. Contam.* 1992, 9, 351-355.
- Hahn S. T., Capra M. F. & Walsh T. P., Ciguatoxin-protein association in skeletal muscle of Spanish mackerel (*Scomberomorus commersoni*). *Toxicon*, 1992, 30, 843-852.
- Halstead B. W., Poisonous and venomous marine animals of the world (Revised Edition), The Darwin Press Inc., Princeton, USA, 1978, 28 p.
- Hamilton B., Analysis and characterisation of ciguatoxins present in fish of the Indian Ocean, the Pacific Ocean, and the Caribbean Sea. Doctor of Philosophy (Ph.D.) Thesis, Department of Chemistry, Brisbane, The University of Queensland, 2002, 191 p.
- Hamilton B., Hurbungs M., Jones A. & Lewis R. J., Multiple ciguatoxins present in Indian Ocean reef fish. *Toxicon*, 2002a, 40, 1347-1353.
- Hamilton B., Hurbungs M., Vernoux J.-P., Jones A. & Lewis R. J., Isolation and characterisation of Indian Ocean ciguatoxin. *Toxicon*, 2002b, 40, 685-693.
- Hansen G., Turquet J., Quod J.-P., Ten-Hage L., Lugomela C., Kyewalyanga M., Hurbungs M., Wawiye P., Ogongo B., Tunje S. & Rakotoarinjanahary H., *Potentially harmful microalgae of the Western Indian Ocean: a guide based on*

- a preliminary survey, Intergovernmental Oceanographic Commission (IOC) Manuals and Guides, 41, UNESCO, France, 2001, 108 p.
- Hashimoto Y., Marine toxins and other bioactive marine metabolites. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, Japan, 1979, 379 p.
- Hashimoto Y., Yasumoto T., Kamiya H. & Yoshida T., Occurrence of ciguatoxin and ciguaterin in ciguatoxic fishes in the Ryukyu and Amami Island. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1969, 35, 327-332.
- Helfrich P. & Banner A. H., Experimental induction of ciguatera toxicity in fish through diet. *Nature*, 1963, 197, 1026-1027.
- Holmes M. J. & Lewis R. J., The origin of ciguatera. *Mem. Queensl. Mus.*, 1994, 34, 497-504.
- Kamiya H. & Hashimoto Y., Purification of ciguaterin from the liver of the red snapper *Lutjanus bohar*. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1973, 39, 1183-1187.
- Kodama A. M. & Hokama Y., Variations in symptomatology of ciguatera poisoning. *Toxicon*, 1989, 27, 593-595.
- Lange W. R., Kreider S. D., Hattwick M. & Hobbs J., Potential benefit of tocainide in the treatment of ciguatera: report of three cases. *Am. J. Med.*, 1988, 84, 1087-1088.
- Legrand A.-M., Lotte C. & Bagnis R., Respiratory and cardiovascular effects of ciguatoxin in cats: antagonistic action of hexamethonium, atropine, propranolol, phentolamine, yohimbine, prazosin, verapamil, calcium and lidocaine. In: Gabrie C., Toffart J. L. & Salvat B., *Proc. Fifth Int. Coral Reef Cong.*, June 27-May 1 1985, Antenne Museum-EPHE, Tahiti, French Polynesia, 1985, 4, pp. 463-466.
- Legrand A.-M., Fukui M., Cruchet P. & Yasumoto T., Progress on chemical knowledge of ciguatoxins. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1992, 85, 467-469.
- Lehane L. & Lewis R. J., Ciguatera: recent advances but the risk remains. *Int. J. Food Microbiol.*, 2000, 61, 91-125.
- Lewis R. J., Immunological, biochemical and chemical features of ciguatoxins: implications for the detection of ciguateric fish. *Mem. Queensl. Mus.*, 1994, 34, 541-548.
- Lewis R. J., The changing face of ciguatera. *Toxicon*, 2001, 39, 97-106.
- Lewis R. J., Ciguatoxins in seafood. In: Wint S. M. E., *Regional Training Workshop on Marine Toxins*, June 17-22 2002, Suva, Fiji Islands, Science and Technology Division, Commonwealth Secretariat, London, United Kingdom, 2004, pp. 114-121, communication orale.
- Lewis R. J. & Brereton I. M., Inverse-detected NMR of ciguatoxin: quaternary carbon locations confirmed in CTX-1. *Mem. Queensl. Mus.*, 1994, 34, 555-559.
- Lewis R. J. & Holmes M. J., Origin and transfer of toxins involved in ciguatera. *Comp. Biochem. Physiol. Part C*, 1993, 106, 615-628.
- Lewis R. J., Sellin M., Poli M. A., Norton R. S., MacLeod J. K. & Sheil M. M., Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Lycodontis javanicus*, Muraenidae). *Toxicon*, 1991, 29, 1115-1127.
- Lewis R. J., Sellin M., Street R., Holmes M. J. & Gillespie N. C., Excretion of ciguatoxin from moray eels (Muraenidae) of the Central Pacific. In: Tosteson P. R., *Proc. 3rd Int. Conf. on Ciguatera Fish Poisoning*, Puerto Rico, 1992, pp. 131-143.
- Lewis R. J., Vernoux J.-P. & Brereton I. M., Structure of caribbean ciguatoxin isolated from *Caranx latus*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 5914-5920.
- Manger R., Leja L. S., Lee S. Y., Hungerford J. & Wekell M., Tetrazolium-based cell bioassay for neurotoxins active on voltage-sensitive sodium channels: semiautomated assay for saxitoxins, brevetoxins, and ciguatoxins. *Anal. Biochem.*, 1993, 214, 190-194.
- Marquais M. & Sauviat M.-P., Effet des ciguatoxines sur le système cardio-vasculaire. *J. Soc. Biol.*, 1999, 193, 495-504.
- Matta J., Navas J., Milad M., Manger R., Hupka A. & Frazer T., A pilot study for the detection of acute ciguatera intoxication in human blood. *J. Toxicol. - Clinic. Toxicol.*, 2002, 40, 49-57.
- Mattei C., Molgó J., Legrand A.-M. & Benoit E., Ciguatoxines et brevétotoxines : dissection de leurs actions neurobiologiques. *J. Soc. Biol.*, 1999, 193, 329-344.
- Murata M., Legrand A.-M., Ishibashi Y., Fukui M. & Yasumoto T., Structures and configurations of ciguatoxin from the moray eel *Gymnothorax javanicus* and its likely precursor from the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus*. *J. Chem. Soc.*, 1990, 112, 4380-4386.
- Pearn J. H., Chronic fatigue syndrome: chronic ciguatera poisoning as a differential diagnosis. *Med. J. Aust.*, 1997, 166, 309-310.
- Perez C. M., Vasquez P. A. & Perret C. F., Treatment of ciguatera poisoning with gabapentin. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 692-693.
- Pottier I. & Vernoux J.-P., Évaluation de la ciguatoxicité de poissons des Antilles par les bioessais souris et poussin. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2003, 96, 24-28.
- Pottier I., Vernoux J.-P. & Lewis R. J., Ciguatera fish poisoning in the Caribbean islands and Western Atlantic. *Rev. Environ. Contamin. Toxicol.*, 2001, 168, 99-141.
- Pottier I., Hamilton B., Jones A., Lewis R. J. & Vernoux J.-P., Identification of slow and fast-acting toxins in a highly ciguatoxic barracuda (*Sphyræna barracuda*) by HPLC/MS and radiolabelled ligand binding. *Toxicon*, 2003, 42, 663-672.
- Quod J.-P. & Turquet J., Ciguatera in Reunion Island (SW Indian Ocean): epidemiology and clinical patterns. *Toxicon*, 1996, 34, 779-785.
- Quod J.-P., Turquet J., Conejero S. & Ralijaona C., Ciguatera risk assessment in the Indian Ocean following the 1998 coral bleaching event. In: Souter D., Obura D., Linden O., *Coral reef degradation in the Indian ocean, status report 2000*, CORDIO, 2000, 166-168.
- Randall J. E., A review of ciguatera, tropical fish poisoning, with a tentative explanation of its cause. *Bull. Mar. Sci.*, 1958, 8, 236-267.
- Randall J. E., Ciguatera: tropical fish poisoning. *Sea Frontiers*, 1961, 7, 130-139.
- Robinson R., Champetier de Ribes G., Ranaivoson G., Rejely M. & Rabeson D., Étude CAP (connaissance-attitude-pratique) sur les intoxications par consommation d'animaux marins sur le littoral sud-ouest de Madagascar. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1999, 92, 46-50.
- Ruff T. A. & Lewis R. J., Clinical aspects of ciguatera: an overview. *Mem. Queensl. Mus.*, 1994, 34, 609-620.
- Sauviat M.-P., Marquais M. & Vernoux, J.-P., Muscarinic effects of the caribbean ciguatoxin C-CTX-1 on frog atrial heart muscle. *Toxicon*, 2002, 40, 1155-1163.
- Satake M., Ishibashi Y., Legrand A.-M. & Yasumoto T., Isolation and structure of ciguatoxin-4A, a new ciguatoxin precursor, from cultures of dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* and parrotfish *Scarus gibbus*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 1996, 60, 2103-2105.
- Satoh E., Ishii T. & Nishimura M., The mechanism of maitotoxin-induced elevation of the cytosolic free calcium level in Rat cerebrocortical synaptosomes. *Jpn. J. Pharmacol.*, 2001, 85, 98-100.
- Schnorf H., Taurarii M. & Cundy T., Ciguatera fish poisoning: a double-blind randomized trial of mannitol therapy. *Neurology*, 2002, 58, 873-880.
- Sebat C., Barguil Y., Boydrón R., Barny F. & Muller A., Ciguatera : manifestations neurologiques et douleur. *Douleurs*, 2004a, 5, 76-81.
- Sebat C., Barguil Y., Boydrón R., Lévêque J.-M., Ribet S. & Durand F., Intoxications et ichtyosarcotisme : prise en charge initiale. *Rev. SAMU*, 2004b, 168 (suppl.), 71-75.
- Stommel E. W., Jenkyn L. R. & Parsonnet J., Another case of poly-

- myositis after ciguatera toxin exposure. *Arch. Neurol.*, 1993, 50, 571-571.
- Taylor F. J. R., The distribution of the dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* in the Eastern Caribbean. In: Gabrie C., Toffart J. L. & Salvat B., *Proc. Fifth Int. Coral Reef Cong.*, June 27-May 1 1985, Antenne Museum-EPHE, Tahiti, French Polynesia, 1985, 4, pp. 423-428.
- Tosteson T. R., Ballantine D. L., Tosteson C. G., Hensley V. & Bardales A. T., Associated bacterial flora, growth, and toxicity of cultured benthic dinoflagellates *Ostreopsis lenticularis* and *Gambierdiscus toxicus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1989, 55, 137-141.
- Vaillant V., Caumes E., De Valk H., Mesnage V. & Griffon A.-M., Intoxication alimentaire à la ciguatera : savoir l'évoquer même en l'absence de voyage. *BEH*, 2001, 38, 187.
- Vernoux J.-P. & Lewis R. J., Isolation and characterisation of Caribbean ciguatoxins from the horse-eye jack (*Caranx latus*). *Toxicon*, 1997, 35, 889-900.
- Yasumoto Y., The chemistry and biological function of natural marine toxins. *Chem. Rec.*, 2001, 1, 228-242.
- Yasumoto T., Nakajima I., Bagnis R. & Adachi R., Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, 1977, 43, 1021-1026.
-