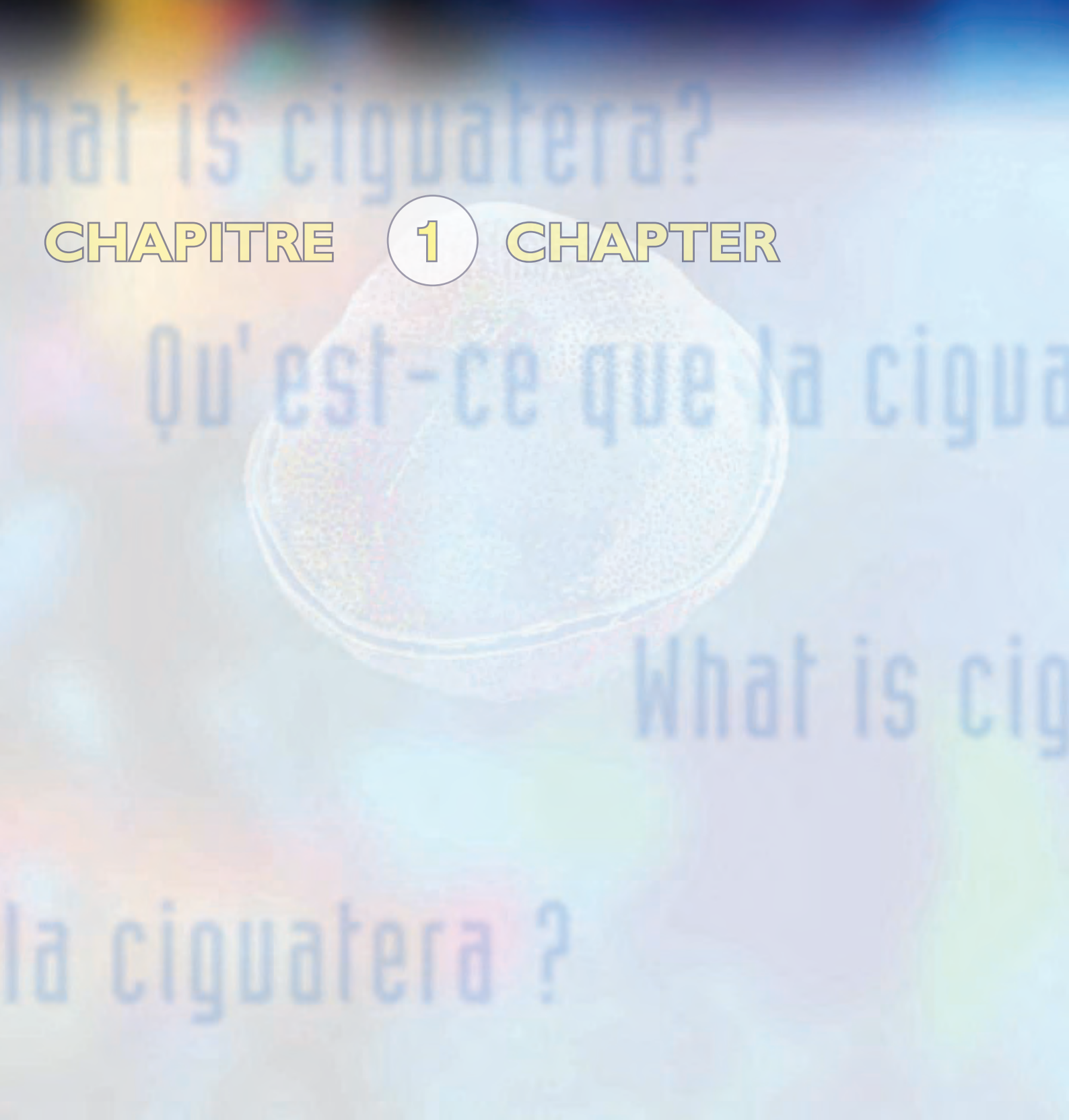
CHAPITRE 1 CHAPTER



Qu'est-ce que la ciguatera ? What is ciguatera?

La ciguatera est un type particulier d'intoxication lié à l'ingestion de poissons tropicaux associés aux récifs coralliens et habituellement consommables (voir encadré "Les intoxications par le poisson").

Le nom de ciguatera a été attribué par l'ichtyologue Poey en 1866 à une intoxication neurodigestive fréquente à Cuba et provoquée par l'ingestion d'un petit mollusque gastéropode *Livona picta,* dont le nom vernaculaire est "cigua". Par la suite, il a été étendu au syndrome clinique dû à l'ingestion de poissons coralliens toxiques et au phénomène biologique qui en est à l'origine.

Une compréhension récente

C'est en 1977 que l'équipe de R. Bagnis de l'Institut Louis Malardé de Papeete découvrit l'agent responsable de la ciguatera, dans les îles Gambier, alors atteintes d'une formidable flambée de toxicité. Il s'agit d'une algue unicellulaire benthique, *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo (Yasumoto *et al.,* 1977a ; Adachi et Fukuyo, 1979 ; Bagnis *et al.,* 1980), initialement dénommée *Diplopsalis* sp. nov. (Bagnis *et al.*, 1977), qui est ingérée par les poissons herbivores lorsqu'ils broutent les algues macrophytes qui lui servent de support (Figure 1). Par bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire, les toxines initialement produites par la microalgue vont se concentrer dans les poissons pour atteindre chez les plus âgés et les plus gros des taux susceptibles d'intoxiquer les consommateurs (Figure 2).

Figure 1: *Gambierdiscus toxicus*

En règle générale, tous les grands poissons des récifs coralliens sont potentiellement toxiques. Halstead en 1978 suggère que plus de 400 espèces de poissons associés aux récifs coralliens peuvent être à risque. Les poissons carnivores en bout de chaîne alimentaire sont susceptibles d'avoir emmagasiné le plus de toxine et sont parmi les plus dangereux : barracudas (Sphyreanidae), loches (Serranidae), gueules rouges (Lethrinidae), anglais (Lutjanidae), murènes (Muraenidae), requins, etc.

Ciguatera is a particular type of seafood poisoning caused by eating tropical coral reef fish that are carriers of the ciguatera toxin (see box on fish poisoning).

In 1866, the Cuban ichtyologist Poey gave the name ciguatera to a neurodigestive form of food poisoning caused by eating a small gastropod mollusc, *Livona picta*, locally known as "cigua". Today, this name is used to denote both a specific kind of poisoning that results from eating toxic coral seafood and to describe the group of toxins responsible.

Recent understanding

The organism responsible for ciguatera was first identified in the Gambier Islands in 1977 by a team led by R. Bagnis of the Louis Malardé Institute, Papeete, during a severe outbreak of fish poisoning in that island group. Ciguatera is caused by a benthic unicellular microphytic algae, *Gambierdiscus toxicus* Adachi & Fukuyo, which was originally identified as *Diplopsalis* sp. *nov.* by Bagnis et al. (1977). The algae is eaten by herbivorous fish when they graze on macrophytic algae (Yasumoto et al. 1977a; Adachi and Fukuyo 1979; Bagnis et al. 1980) (Figure 1). By bioaccumulation through the food chain, the toxins initially produced by the microalgae build up in fish, particularly in older and larger fish, and reach a level that causes food poisoning in people eating them (Figure 2).

Generally speaking, all large reef fish are potentially poisonous. In 1978, Halstead suggested that over 400 fish species associated with coral reefs posed risks. Carnivorous fish, at the top of the food chain, are likely to accumulate the most toxin and are among the most dangerous. These fish include barracuda (Sphyreanidae), grouper (Serranidae), sweetlip emperor (Lethrinidae), sea perch (Lutjanidae), moray eel (Muraenidae), and sharks.

Les intoxications par le poisson

Toutes les intoxications par le poisson ou ichtyosarcotoxismes (*ichtyos* = poisson, *sarcos* = viande, *toxicon* = poison) dans le Pacifique tropical ne sont pas dues à la ciguatera. Il en existe plusieurs autres types :

- Une intoxication très connue au Japon est provoquée par la consommation de "fugu" ou poisson ballon (*Diodon*). Le fugu est un mets très prisé par les Japonais mais il nécessite une préparation si soignée que seuls des cuisiniers spécialisés ont le droit de le préparer. La toxine (tetrodotoxine) existe dans les viscères et la peau et non pas dans les chairs du poisson. Le jeu consiste à éviter la contamination des filets au risque d'empoisonner tous les convives. Les symptômes sont des paralysies, des troubles cardio-respiratoires, des troubles de la sensibilité profonde avec sensation d'apesanteur, la mort survenant dans la moitié des cas.

- La consommation de mulets (*Mugil* sp.) et de poissons apparentés peut provoquer des hallucinations et des vertiges, ou même des cauchemars.

- Un autre type de toxicité (de type histaminique) est celui que l'on trouve chez les Scombridés (thons, maquereaux, bonites, tazards...). Il serait dû à un début de décomposition provoqué par la bactérie *Proteus morganii*, avant même que le poisson ne pourrisse réellement. Cette bactérie transforme l'histidine de la chair en histamine. La symptomatologie comporte du prurit diffus, une rougeur et un œdème de la face, une tendance syncopale et de la fièvre. Le traitement est à base de corticoïdes et d'antihistaminiques.

- Les Clupéidés (harengs, sardines, anchois) peuvent entraîner une forme d'ichtyosarcotoxisme souvent gravissime, d'évolution ultrarapide, avec altération importante de l'état général et mort possible par paralysie respiratoire en quelques minutes. Cette intoxication peut même provoquer des ictères francs.

- Enfin, les intoxications qui sont dues, tout simplement, à une mauvaise conservation du poisson : laisser par exemple au fond d'un bateau au soleil ou par fortes chaleurs les poissons non nettoyés.

Fish Poisoning

Not all cases of fish poisoning or ichtyosarcotoxism (*ichtyos* = fish, *sarcos* = meat, *toxicon* = poison) in the tropical Pacific are due to ciguatera. There are also a number of other types:

- A well-known form of fish poisoning in Japan is caused by eating the 'fugu' or puffer fish (*Diodon*). The fugu is regarded as a great delicacy by the Japanese but requires such careful preparation that only specially trained cooks are allowed to prepare it. The toxin (tetrodotoxin) is located in the viscera and skin and not the flesh of the fish; the secret to making the fish safe to eat is to avoid contaminating the fillets with the poison. Symptoms of poisoning include disturbances of the sensory system with a sensation of weightlessness, paralysis, and cardiac and respiratory difficulties; 50% of victims die.

- Eating mullet (*Mugil* sp.) and related fish can lead to hallucinations, dizziness, or even nightmares.

- Another type of toxicity (histaminic) is caused by the Scombridae (tuna, mackerel, skipjack, Spanish mackerel). It is thought to occur when decomposition due to the bacteria *Proteus morganii* starts before the fish flesh is really rotten; this bacteria converts the histidine in the flesh into histamine. Symptoms include irritation of the skin, rashes and oedema (swelling) of the face, a tendency to faint, and fever. Treatment involves the use of corticoids and antihistamines.

- Clupeids (herrings, sardines, anchovies) can be the source of an often severe form of fish poisoning that progresses extremely rapidly, seriously affecting the general state of health and possibly leading to death through respiratory paralysis in a matter of minutes. This type of poisoning sometimes causes pronounced jaundice.

- Other cases of fish poisoning may be due to unhygienic storage, e.g. leaving ungutted fish in the sun in the bottom of a boat. Very hot weather can also lead to cases of fish poisoning.

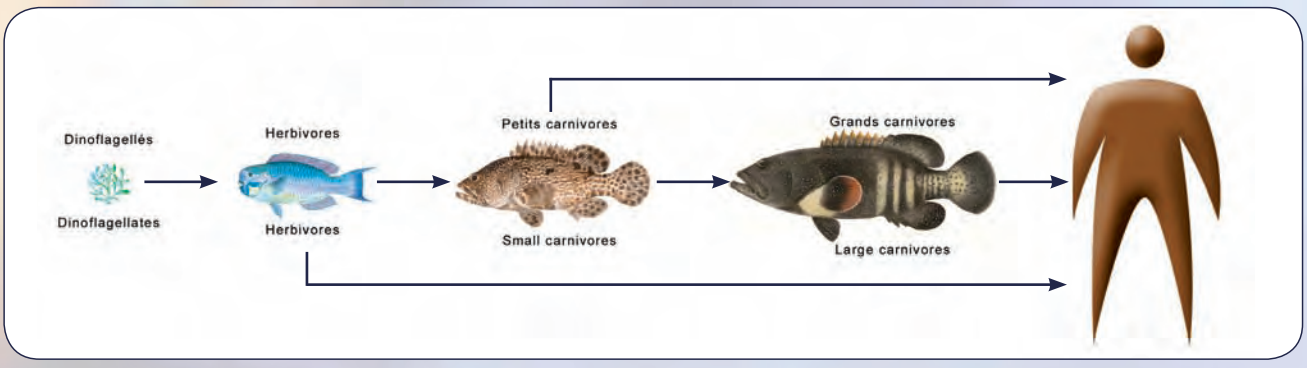


Figure 2: Transfert de toxines à travers la chaîne alimentaire. Toxin transfer through the food chain.

Dans les régions hautement toxiques, les perroquets (Scaridae) ou chirurgiens (Acanthuridae), poissons du bas de la chaîne alimentaire, sont à consommer avec méfiance. Les poissons du large (thons, tazards du large...) et ceux de profondeur (vivaneaux...) sont très rarement ciguatériques.

Des cas d'empoisonnement ciguatérique à la suite de la consommation d'oursins *Tripneustes gratilla* ainsi que de mollusques, *Turbo picta* et trocas blancs, ont été rapportés (Angibaud *et al*., 2000). On peut aussi se poser la question de la toxicité éventuelle d'autres organismes qui interviennent dans la chaîne alimentaire, comme les échinodermes (holothuries) ou les crustacés (langoustes, crabes) et pourquoi pas certains mammifères ou oiseaux de mer, voire des animaux (volaille ou porcs) nourris avec des tourteaux de poisson.

In highly toxic regions, people should be cautious before eating parrotfish (Scaridae) or surgeonfish (Acanthuridae), which are at the bottom end of the food chain. Offshore fish (e.g. tuna, wahoo) and deep-water fish (e.g. deep-water snapper) very rarely contain ciguatera toxin.

Cases of ciguatera fish poisoning due to eating the sea urchin *Tripneustes gratilla*, shellfish such as *Turbo picta*, and white trochus have also been reported (Angibaud et al. 2000). It is equally possible that other organisms in the food chain, such as echinoderms (holothurians), crustaceans (lobster, crab), marine mammals and sea birds, as well as animals such as poultry or pigs fed with fishcake, might also be toxic.

Qu'est-ce que la ciguatera ? What is ciguatera?

Un phénomène mondial

La ciguatera est largement répandue dans l'ensemble des régions intertropicales où l'on trouve du corail ; elle est présente dans tout le Pacifique Sud (Polynésie française, Nouvelle-Calédonie, Australie, Vanuatu, Micronésie, Tokelau, Tuvalu, Mariannes du Nord, Îles Marshall, Îles Cook, Kiribati, Fidji, Tonga et Samoa), dans le Pacifique nord (Hawaï, Japon...), dans l'océan Indien (Île Maurice, Seychelles...), dans les Caraïbes, en Floride, etc. (Figure 3).

Widespread phenomenon

Ciguatera is widespread in intertropical regions where coral is found and occurs throughout the Pacific (French Polynesia, New Caledonia, Australia, Vanuatu, Federated States of Micronesia, Tokelau, Tuvalu, Northern Marianas, Marshall Islands, Cook Islands, Kiribati, Fiji Islands, Tonga, Samoa, Hawaii, and Japan), in the Indian Ocean (Mauritius, Seychelles), in the Caribbean, and in Florida (Figure 3).

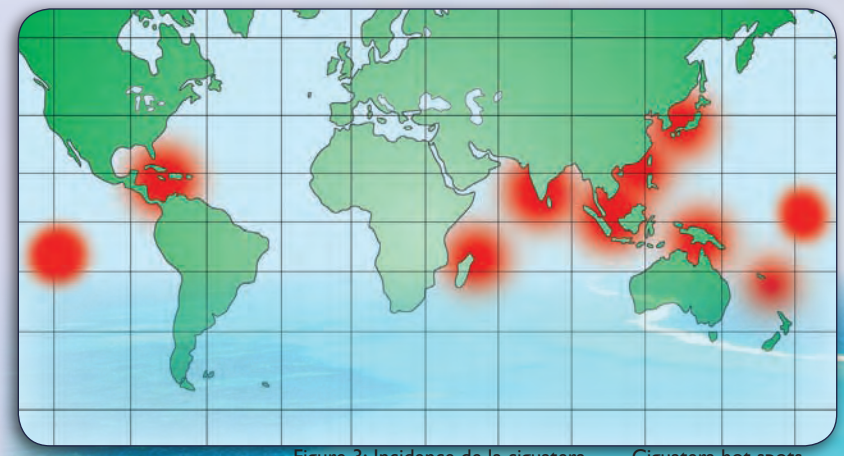


Figure 3: Incidence de la ciguatera. Ciguatera hot spots.

Récif corallien Coral reef

James Cook

... séculaire...

La présence de poissons toxiques a été rapportée par de grands navigateurs, comme Fernandez da Queiros en 1606 et James Cook en 1776, durant leurs expéditions dans l'archipel de Vanuatu. Cook relate, dans le journal de son second voyage dans le Pacifique, comment deux poissons de couleur rouge (peut-être des *Lutjanus bohar*) empoisonnèrent tous les officiers qui en goûtèrent, ainsi d'ailleurs que les cochons qui mangèrent les restes ; selon sa description, ces poissons pourraient être de la même espèce que ceux qui intoxiquèrent l'équipage de da Queiros.

. . . A long history. . .

Toxic fish were reported by explorers such as Fernandez da Queiros in 1606 and James Cook in 1776 during their exploration of the Vanuatu archipelago (formerly the New Hebrides). In the journal of his second voyage to the Pacific, Cook relates how two red fish (possibly *Lutjanus bohar*) poisoned all the officers who ate them as well as the pigs that ate the leftovers. According to Cook's description, these fish could well have been of the same species as those that poisoned Queiros' crew.

Une des premières mentions de la ciguatera dans cet extrait du journal de James Morrison, second maître à bord de *HMS Bounty* (1792), traduit de l'anglais par Bertrand Jaunez (1966). Publications de la Société des Océanistes, N° 16, Musée de l'Homme, Paris.

Parmi les poissons il existe une espèce de congre de couleur brune avec une bande verte autour des nageoires de la tête à la queue. Elle a de 30 cm à 2 m de long et on la prend sur les récifs. Ces poissons sont empoisonnés pour certaines personnes chez lesquelles ils provoquent des douleurs intolérables alors que sur d'autres ils n'ont aucun effet. Les indigènes ignorent d'ailleurs quels sont ceux qui en seront affectés tant qu'ils n'en ont pas mangé. Ils possèdent un remède pour cet empoisonnement et n'hésitent pas à en courir le risque. Je mangeai un de ces poissons sans en sentir aucun effet, alors qu'un autre devint à peu près fou de douleur, son corps et ses membres enflant considérablement et se couvrant de taches rouges. Il souffrait de démangeaisons intolérables accompagnées d'une sensation de brûlure intense ; ses yeux injectés de sang étaient gonflés et donnaient l'impression d'être prêts à sortir de leurs orbites. Cela dura huit jours avec quelques accalmies mais, la semaine suivante grâce aux prêtres qui lui administrèrent des médicaments, il se rétablit complètement, gardant toutefois des démangeaisons dans la paume des mains et la plante des pieds. Ces poissons sont appelés puhi piriauti ; dans l'impossibilité où ils se trouvent de différencier les bons des mauvais ils hésitent à les jeter et se risquent à les manger.

An early mention of ciguatera in this extract from the journal of James Morrison, boatswain's mate on the HMS Bounty, who referred to toxic fish in the Society Islands in 1792.

Among the Fish there Is a kind of Conger Eel of a Brownish Colour with a Green border round the Fins from Head to tail. They are Caught about the reefs and are of different sizes from one to Six feet long; these Fish are of a Poisonus Nature to some and if eaten gives the most excruciating pain while others who eat of it feel no effects nor do the Natives know who will be affected be it, till they have eaten it. As they have a remedy for it they take no account of the matter and eat them at a venture. I partook of one of these Fish without feeling the smallest effects from its poison, while another who eat of the same Fish was almost raving mad, His Body and limbs swelld to a very extraordinary degree and Covered with red blotches and at the same time the Hands & feet itching in Such a Manner as to be unsufferable and burning as if on fire, the Eyes swelld and force and to appearance fit to start from the Sockets, this Continued with short intermissions for Eight Days but in the Course of a Week more be the assistance of some of the Priests who procured Medicines he got quite well, but often found a great itching in the Palm of the Hands & hollow of the feet—These Fish are Calld be the Natives Puhho Pererewtee and as they dont know the Good from the Bad they are loth to throw them away and therefore eat them to make sure of them— they have also a small red Crab, not bigger then a small horse bean, wich (they) say will kill a man Instantly if he eats it. These are the only poisonous thing we ever heard of except the Hoeloee or Hootnut before-mentioned, but this tho it Stupifies the Fish will not effect a man.

Il semblerait que les intoxications provoquées par la consommation de poisson aient été, dans le Pacifique, bien antérieures aux rapports.

Pour la Polynésie française, c'est en 1792 que Morrison, second maître à bord de la *Bounty*, mentionne des poissons toxiques aux îles de la Société. Par la suite, Jacques-Antoine Moerenhout en signale aux îles Tuamotu en 1829 (Moerenhout, 1837), le père Laval aux îles Gambier en 1834 et le père Pierre aux îles Marquises en 1848.

... de grande incidence...

Le Pacifique Sud est la région du monde la plus touchée par la ciguatera.

Le manque de déclaration correcte des cas d'ichtyosarcotoxisme est une situation qui a prévalu pendant longtemps dans le Pacifique et qui règne peut-être encore actuellement dans la majorité des États et Territoires. À la fin des années 1990, la CPS a établi une base de données régionale sur les intoxications imputables aux produits de la mer. Il a été demandé, tant aux agents des services des pêches qu'aux agents de santé, de signaler les cas d'ichtyosarcotoxisme. Bien qu'elle soit encore très éloignée de la perfection, cette base de données est probablement la seule source d'informations sur l'incidence de la ciguatera dans les États et Territoires océaniens. Il conviendrait de noter que tous les cas d'ichtyosarcotoxisme ne sont pas tous causés par la ciguatera, et que seuls les cas notifiés dans les hôpitaux sont pris en compte.

Néanmoins, le Secrétariat général de la Communauté du Pacifique (CPS) a comptabilisé de 3 400 à 4 700 cas par an et signale qu'ils ne représentent que 10 à 20 % de l'incidence exacte de cet empoisonnement.

En Polynésie française, une évaluation de l'incidence sociale de la ciguatera a été tentée à

Presumably, fish poisoning was present in the Pacific long before these records.

In French Polynesia, James Morrison, boatswain's mate on the HMS *Bounty*, referred to toxic fish in the Society Islands in 1792. Jacques-Antoine Moerenhout later reported toxic fish in the Tuamotu Islands in 1829 (Moerenhout 1837), as did Father Laval in the Gambier Islands in 1834 and Father Pierre in the Marquesas Islands in 1848.

High incidence in the Pacific

The South Pacific region has the highest incidence of ciguatera in the world.

Over the years, the incidence of fish poisoning has been poorly reported in the Pacific and this is still the case in most countries. In the late 1990s, the Secretariat of the Pacific Community (SPC) established a regional seafood poisoning database. Fisheries and health workers were asked to report cases of fish poisoning. This database, while far from perfect, is the only reliable source of information on the incidence of ciguatera in Pacific Island countries and territories. It should be noted that not all fish poisoning cases are due to ciguatera, and that only cases reported to hospitals are included in the database. Nevertheless, SPC recorded between 3400 and 4700 cases per year and considers that these account for only 10 to 20% of the actual number of cases.

In French Polynesia, attempts were made to assess the social impact of ciguatera through a survey of patients at the Louis Malardé Institute clinic in Papeete between 1987 and 1989. The results showed that one-third of ciguatera sufferers were bedridden or at least unable to work for two to seven days and even as long as three to four weeks. In French Polynesia, the annual cost of this loss of productive days has been estimated at approximately US$1 million (Bagnis 1992).

travers une étude des patients de la clinique de l'Institut Louis Malardé de Papeete de 1987 à 1989. Les résultats ont montré qu'un tiers des malades empoisonnés par la ciguatera restaient alités, ou tout au moins en arrêt de travail, de deux à sept jours, voire trois à quatre semaines. Pour le Territoire de Polynésie, le coût annuel dû aux jours non productifs a pu être estimé à environ un million de dollars US (Bagnis, 1992).

Le phénomène de la ciguatera a aussi un impact sur l'alimentation des îliens. Dans certains atolls, le poisson est l'apport protéique principal et dans les régions touchées par la ciguatera, les personnes ayant contracté une forte intoxication ciguatérique en sont privées pendant quelques mois ; leur régime devient alors dépendant de nourritures importées.

De même, dans la plupart des États et Territoires du Pacifique, la pêche est l'une des rares activités rémunératrices et source de recettes en devises (Dalzell, 1992). Un excellent exemple nous est donné par le commerce des poissons de récif vivants destinés à la restauration, à Kiribati. Ce commerce a été florissant pendant plusieurs années, assurant aux pêcheurs locaux des revenus très convenables. Selon les estimations, la valeur annuelle nette de cette activité pour les pêcheurs locaux avoisinait un quart de million de dollars australiens, pour un total d'une trentaine de pêcheurs actifs, soit un revenu annuel, par pêcheur, légèrement supérieur à 8 000 dollars australiens, somme considérable au regard de la norme en vigueur dans les îles. En 1999, un grand nombre de consommateurs de Hong Kong ont contracté la ciguatera en consommant du poisson qui aurait, paraît-il, été exporté par Kiribati. Cette affaire a été à l'origine de l'interdiction de l'importation à Hong Kong de poissons de récif vivants destinés à la restauration en provenance de Kiribati, ce qui a entraîné la disparition totale de cette filière à Kiribati et la perte de revenus pour les pêcheurs locaux qui se consacraient à cette activité.

Ciguatera also has an impact on islanders' eating habits. On some atolls, fish is the main protein source and in regions where ciguatera occurs, people who have suffered severe attacks of ciguatera fish poisoning avoid eating fish for several months, thus becoming dependent on imported foodstuffs.

Similarly, in most Pacific countries, fishing provides one of the few income earning opportunities and sources of foreign exchange (Dalzell 1992). A good example of this is the live reef food fish trade (LRFFT) in Kiribati. The trade had operated for a number of years, providing a very good source of income for local fishermen. The annual net value of the trade for local fishermen was estimated to be close to a AU$250,000 per year (for about 30 active fishermen), giving an annual income of just over AU$8000, which was a considerable amount by local standards. However, in 1999, a large number of people in Hong Kong contracted ciguatera fish poisoning from fish that allegedly came from Kiribati. This resulted in a ban on fish from Kiribati on the Hong Kong LRFFT market, which in turn resulted in the total closure of the trade in Kiribati, and the loss of an income-earning opportunity for local fishermen involved in the operation.

In French Polynesia, consumer protection regulations mean that local fishers are unable to market some 3000 tonnes of reef fish annually, representing a financial loss of US$1 million (Bagnis 1992).

En Polynésie française, la réglementation protégeant le consommateur entraîne, pour les pêcheurs locaux, une perte d'environ 3 000 tonnes de poissons coralliens interdits de commercialisation chaque année, ce qui équivaudrait à une perte de gain estimée à un million de dollars US (Bagnis, 1992).

... et d'importance variable

L'incidence de la ciguatera dans le Pacifique Sud est variable selon les régions ; les poissons potentiellement dangereux diffèrent aussi.

Pour avoir une répartition précise des espèces ciguatériques, il faut se reporter aux données épidémiologiques recueillies par les organismes de recherche ou de santé de chaque pays ou région. De l'est à l'ouest du Pacifique, de nombreuses données, reportées ci-après, en particulier les taux d'incidence, proviennent de la CPS.

Distribution

The incidence of ciguatera varies from region to region, and the types of fish that are potentially poisonous also vary.

Precise information about the distribution of ciguatera-carrying species can be obtained from epidemiological data collected by research and health organisations in each country or region. The following information on the incidence of ciguatera poisoining in various Pacific countries was provided by SPC.

Papouasie-Nouvelle-Guinée

La ciguatera est très rare : quelques barracudas et loches saumonées ont été impliqués dans le passé.

Australie

Les empoisonnements ciguatériques sont très sporadiques et imprévisibles. Le tazard rayé du lagon *Scomberomorus commerson* est responsable de nombreux empoisonnements dans la région du Sud Queensland. D'autres poissons comme *Lutjanus bohar*, *L. gibbus,* ainsi que *Symphorus nematophorus* ont été impliqués. Dans le Nord Queensland, ce sont les loches du genre *Epinephelus* et les saumonées du genre *Plectropomus* qui sont incriminées (Gillespie *et al*., 1986).

Scomberomorus commerson

Lutjanus sebae

Îles Salomon

Quelques cas très rares sont dus à la consommation du pouatte *Lutjanus sebae* et de l'anglais *L. bohar.*

Nouvelle-Calédonie

En 1992, une enquête statistique a été menée par l'ORSTOM (actuellement l'IRD, Institut de recherche pour le développement), l'Aquarium de Nouméa et l'ITSEE (Institut territorial de la statistique et des études économiques) pour évaluer la connaissance du phénomène de la ciguatera ou gratte auprès de la population calédonienne (Laurent *et al*., 1992). Les résultats de cette enquête ont permis d'estimer que 25 % de la population du "grand" Nouméa – soit près de 20 000 personnes – ont été intoxiquées au moins une fois par la ciguatera. Cette méthode d'estimation de l'impact de la maladie donne des résultats par excès, certaines personnes empoisonnées pouvant ne pas faire la différence entre une intoxication ciguatérique et une simple intoxication due à la consommation de poissons mal conservés.

Papua New Guinea

Ciguatera is uncommon. Barracuda and blue-spotted grouper are thought to have been responsible for some cases in the past.

Australia

Ciguatera fish poisoning occurs only on a very irregular and unpredictable basis. The narrow-barred Spanish mackerel (*Scomberomorus commerson*) has caused many cases of fish poisoning in southern Queensland, while other fish, such as *Lutjanus bohar*, *L. gibbus* and *Symphorus nematophorus* have also been implicated. In northern Queensland, grouper or cod of the genus *Epinephelus* and coral trout of the genus *Plectropomus* are considered suspect (Gillespie et al. 1986).

Solomon Islands

The very few recorded cases were caused by eating red emperor *Lutjanus sebae* or red bass *L. bohar*.

New Caledonia

In 1992, a statistical survey was carried out by ORSTOM (since renamed IRD: Institute of Research for Development), the Noumea Aquarium and ITSEE (Territorial Institute of Statistics and Economic Research) to assess how well ciguatera was understood by the community in New Caledonia (Laurent et al. 1992). The results indicated that 25% of the population of "Greater" Noumea, some 20,000 people, had suffered ciguatera fish poisoning at least once. It should be noted that this survey method overestimates the impact of the disease as some victims are unable to distinguish between ciguatera poisoning and fish poisoning due to eating spoiled fish. Conversely, methods based on medical reports provide a default estimation because many cases of mild or repeat poisoning are not reported to doctors and even less so to specialised epidemiological services.

Poisson en cause Fish responsible	DTASS		ORSTOM	
	Fréquence Frequency	Pourcentage Percentage	Fréquence Frequency	Pourcentage Percentage
Loche (Grouper, cod)	98	17.9	23	18
Loche saumonée (Blue-spotted grouper)	81	14.8	9	7,3
Poisson non précisé (Unidentified fish)	63	11.5	33	27
Bossu (Emperor)	38	6.9	4	3.3
Bec de cane (Long-nosed emperor)	36	6.6	5	4
Tazard (Spanish mackerel)	35	6.4	10	8.1
Carangue (Trevally)	30	5.5	3	2.4
Rouget (Bream, goatfish)	27	4.9	2	1.6
Napoléon (Hump-headed Maori wrasse)	23	4.2		
Perroquet (Parrotfish)	22	4.0	5	4
Dorade (Black-spot sea perch)	9	1.6	1	0.8
Poisson ballon (Puffer fish)	9	1.6		
Grosse lèvre (Sweetlips)	9	1.6	2	1.6
Anglais (Red bass)	7	1.3	5	4
Barbillon (Chinaman fish)	5	0.9	1	0.8
Saumonée rouge ('Red' cod)	5	0.9	3	2.4
Picot (Rabbitfish)	4	0.7		
Loche crasseuse (Marbled grouper)	4	0.7		
Autre produit (Other fish)	4	0.7		
Poite/Pouatte (Red emperor)	3	0.5		
Loche grise ('Grey' grouper)	3	0.5		
Bécune (Pinkhandle barracuda)	3	0.5		
Loche bleue (Blue grouper)	3	0.5	1	0.8
Mère loche (Malabar cod)	3	0.5		
Loche rouge (Speckle-finned cod)	3	0.5		
Loche noire (Brownbarrred grouper)	2	0.4		
Saumonée gros points ('Large-spotted' cod)	2	0.4		
Murène (Moray eel)	2	0.4	1	0.8
Gueule rouge (Sweetlip emperor)	1	0.2	2	1.6
Thon (Tuna)	1	0.2	1	0.8
Dawa (Long-nosed unicorn fish)	1	0.2		
Wiwa/ui-ua (Topsail drummer, low-finned drummer)	1	0.2		
Loche truite (Barramundi cod)	1	0.2		
Sardine (Sardine)	1	0.2		
Papillon (Butterflyfish)	1	0.2		
Barracuda (Barracuda)	1	0.2		
Vivaneau (Snapper)	1	0.2		
Mékoua (Jobfish)	1	0.2		
Vieille (Mangrove jack)	1	0.2		
Mulet (Mullet)	1	0.2		
Commissaire (Spiny squirrel fish)	1	0.2		
Truite saumonée (Coral trout)	1	0.2		
Loche saumonée léopard (Leopard cod)			1	0.8
Saumonée point bleu ('Blue-spotted' cod)			1	0.8
Saumonée hirondelle (Lyre-tailed grouper)			1	0.8
Tazard du large (Wahoo)			1	0.8
Casteix (Painted sweetlips)			1	0.8
Jaunet (Rufous seaperch)			1	0.8
Communard (Thread-fin emperor)			1	0.8
Crabe (Crab)			2	1.6
Langouste (Spiny lobster)			1	0.8
Troca (Trochus)			1	0.8

Tableau 1:
Espèces de poissons responsables de la ciguatera en Nouvelle-Calédonie.
(Source: fiches DTASS de 1984 à 1989 ; enquête ORSTOM, mars 1992)

Table 1:
Species of fish responsible for ciguatera fish poisoning in New Caledonia.
(Source: DTASS records, 1984-1989; ORSTOM survey, March 1992)

À l'inverse, la méthode qui s'appuie sur les fiches médicales donne une estimation par défaut, car un grand nombre de faibles intoxications ou de récidives ne sont pas signalées aux médecins et encore moins aux services spécialisés dans les études épidémiologiques. En Nouvelle-Calédonie, d'après la CPS, le taux d'incidence annuelle avoisine 1/1 000 habitants. En Nouvelle-Calédonie, la ciguatera est plus connue sous le terme de "gratte", dénomination qui lui a été attribuée suite à l'un de ses symptômes.

Plectropomus laevis

Les poissons les plus incriminés sont les Serranidae (loches ou loches saumonées), les Lethrinidae (becs de cane, bossus, gueules rouges) et les Scombridae (tazards du lagon, voire du large), les Lutjanidae (anglais et rougets) et, à un degré moindre, les Carangidae, les Labridae (napoléons) et les Scaridae (perroquets).

Vanuatu

Le taux d'incidence est relativement élevé : 3/1 000 habitants en 1990. Les poissons les plus dangereux semblent être les Lutjanidae *Lutjanus argentimaculatus*, *L. gibbus* et *Symphorus nematophorus*, les Scombridae *Scomberomorus commerson*, les Serranidae *Epinephelus malabaricus*, *E. polyphekadion* et *Plectropomus laevis*, les Sphyraenidae *Sphyraena barracuda*.

Lutjanus argentimaculatus

Îles Marshall et Niue

Récemment, un nombre croissant de cas de ciguatera contractée dans certains atolls des Îles Marshall et à Niue auraient été signalés mais non par le biais de la base de données régionale de la CPS. Aux Îles Marshall, une poussée de ciguatera a été déclarée dans les atolls de Lae et d'Ujae (Yeeting et James, 2001), qui sont des îles éloignées et où les cas ne sont pas souvent signalés dans les dispensaires. À Niue, lors de la récente flambée (Yeeting, 2002), il n'existait aucun mécanisme officiel de déclaration des cas.

According to SPC, the annual incidence rate in New Caledonia is approximately 1/1000. Here, ciguatera is commonly known as la gratte or 'the itch', after one of its symptoms.

The fish most often reported as ciguatoxic are the Serranidae (grouper, cod), Lethrinidae (emperor, sea bream), Scombridae (Spanish mackerel, wahoo), Lutjanidae (sea perch) and, to a lesser degree, Carangidae, Labridae (wrasse) and Scaridae (parrotfish).

Vanuatu

The incidence is relatively high, e.g. 3/1000 in 1990. The most potentially poisonous fish appear to be the Lutjanidae (*Lutjanus argentimaculatus*, *L. gibbus* and *Symphorus nematophorus*), Scombridae (*Scomberomorus commerson*), Serranidae (*Epinephelus malabaricus*, *E. polyphekadion* and *Plectropomus laevis*) and Sphyraenidae (*Sphyraena barracuda*).

Marshall Islands and Niue

Recently, an increasing number of ciguatera cases have been reported in some atolls in the Marshall Islands and Niue, but not through the SPC regional database. In the Marshall Islands, a ciguatera outbreak was reported in 2000 in Lae and Ujae (Yeeting and James 2001), which are remote atolls where cases are often not reported to local hospitals. In the recent outbreak in Niue (Yeeting 2002), no formal case reporting mechanism was in place. These incidences are likely to change the ranking of these countries with regard to the regional incidence of ciguatera.

Kiribati

Many cases are recorded each year; the incidence rate recorded in 1990 was 20/1000 (WorldBank, 2000). The species involved are Lutjanidae, *Lutjanus bohar* and to a lesser extent *L. monostigma* and *L. fulvus* (tinaemea/bawe); Acanthuridae, *Ctenochaetus striatus* (riba roro) and *Acanthurus lineatus* (riba tanin);

Cette notification insuffisante risque d'avoir une incidence sur la position de ces pays dans la classification régionale.

Kiribati

De nombreux cas sont recensés chaque année : une incidence de 20/1 000 a été enregistrée en 1990. Les espèces impliquées sont les Lutjanidae *Lutjanus bohar* et, à un degré moindre, *L. monostigma* et *L. fulvus* (tinaemea/bawe), les Acanthuridae *Ctenochaetus striatus* (riba roro) et *Acanthurus lineatus* (riba tanin), les Serranidae *Epinephelus lanceolatus* (bakati), *E. fuscoguttatus* (maneku) et *Cephalopholis argus* (nimanang), les barracudas *Sphyraena* sp. nunua, les poissons perroquets *Scarus oviceps* (ika maawa), et les balistes (balistidae).

Tuvalu

C'est une des régions du Pacifique où le taux d'incidence est le plus élevé : 204 cas recensés en 1991, soit un taux de 24/1000. Le poisson chirurgien zébré *Acanthurus lineatus* est responsable de près de la moitié des cas. Pour le reste, d'autres Acanthuridae (*Ctenochaetus striatus*, *Naso lituratus*), des Scaridae et l'anglais *Lutjanus bohar* sont impliqués (Kaly *et al*., 1991).

Îles Fidji

Le taux d'incidence est de l'ordre de 1/1 000. Les cas les plus fréquents sont dus aux Carangidae *Caranx ignobilis* (saqa), aux Lutjanidae *Lutjanus argentimaculatus*, *L. bohar* (damu), *L. gibbus, L. rivulatus* et *L. monostigma*, aux Lethrinidae *Lethrinus miniatus* (dokanivudi) et *L. ramak* (kawago), aux Muraenidae *Gymnoythorax flavimarginatus*, *G. javanicus* et *G. undulatus*, aux Serranidae *Plectropomus laevis*, *P. leopardus*, *Epinephelus fuscoguttatus* (kawakawa) et *Variola louti*, aux Sphyraenidae *Sphyraena barracuda* (oqo) et *S. forsteri*, aux Scombridae *Scomberomorus commerson* (walu), enfin aux requins de la famille des Carcharhinidae (Sorokin, 1975).

Serranidae, *Epinephelus lanceolatus* (bakati), *E. fuscoguttatus* (maneku) and *Cephalopholis argus* (nimanang), barracuda, *Sphyraena* sp. nunua; parrotfish, *Scarus oviceps* (ika maawa); and triggerfish, Balistidae.

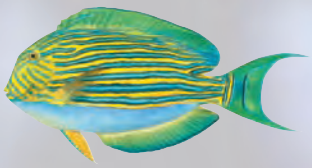
Tuvalu

The incidence in Tuvalu is one of the highest in the Pacific (204 cases recorded in 1991, a rate of 24/1000). The blue-lined surgeonfish *Acanthurus lineatus* is responsible for almost half the cases. Other occurrences are attributed to other Acanthuridae (*Ctenochaetus striatus*, *Naso lituratus*), Scaridae, and the red bass *Lutjanus bohar* (Kaly et al. 1991).

Lutjanus bohar

Fiji Islands

The incidence rate is about 1/1000. According to Sorokin (1975), ciguatera outbreaks are most frequently due to Carangidae, *Caranx ignobilis* (saqa); Lutjanidae, *Lutjanus argentimaculatus*, *L. bohar* (damu), *L. gibbus*, *L. rivulatus* and *L. monostigma*; Lethrinidae, *Lethrinus miniatus* (dokanivudi), and *L. ramak* (kawago); Muraenidae, *Gymnothorax flavimarginatus*, *G. javanicus* and *G. undulatus*; Serranidae, *Plectropomus laevis*, *P. leopardus*, *Epinephelus fuscoguttatus* (kawakawa) and *Variola louti;* Sphyraenidae, *Sphyraena barracuda* (oqo) and *S. forsteri*; Scombridae, *Scomberomorus commerson* (walu); and sharks of the family Carcharhinidae.



Acanthurus lineatus

Tonga

Very few cases of ciguatera have been recorded. The ciguatoxic species are virtually the same as in Fiji, although *Plectropomus laevis*, *P. leopardus* and *Lutjanus gibbus* are not reported as being ciguatoxic, whereas *Epinephelus polyphekadion*, *L. rivulatus* and the triggerfish *Pseudobalistes flavomarginatus* are considered toxic.

Caranx ignobilis

Samoa

Ciguatoxicity is a persistent problem in the Samoas, but does not show a high incidence (from

Variola louti

Epinephelus polyphekadion

Epinephelus fuscoguttattus

Naso lituratus

Îles Tonga

L'incidence ciguatérique est très faible dans cet archipel. Cependant, les espèces ciguatériques sont à peu près les mêmes qu'aux îles Fidji. Les deux espèces de Serranidae du genre *Plectropomus* et le Lutjanidae *L. gibbus* ne sont pas citées ; par contre *Epinephelus polyphekadion*, *Lutjanus rivulatus* et le baliste *Pseudobalistes flavimarginatus* sont réputés toxiques.

Îles Samoa

La toxicité ciguatérique est persistante mais n'a pas une grande incidence (de 0,1 à 0,8/1 000). Outre les lutjans *Lutjanus argentimaculatus*, *L. bohar* (mu), *L. gibbus* (malai), *L. monostigmus* (taiva), *L. kasmira* (savani), les Serranidae *Cephalopholis argus*, *Epinephelus polyphekadion*, *E. merra* (ata ata) et *Variola louti* (pa'pa), les barracudas *Sphyraena obtusata* (sapatu) et *S. barracuda* (saosao), la carangue *Caranx ignobilis* (ulua) et les requins de la famille des *Carcharhinidae* (malie) sont impliqués. Deux espèces d'Holocentridae (malau) peuvent aussi être toxiques : *Sargocentrum spiniferum* et *Myripristis melanosticta* (Dawson, 1977).

Tokelau

Quelques cas annuels de ciguatera sont rapportés, mais comme la population de ces atolls est très faible (1 600 habitants), le taux d'incidence est important (de 5 à 14/1 000). Ils sont dus principalement à *Hipposcarus longiceps*, *Pseudobalistes flavimarginatus*, *Lutjanus bohar*, *Epinephelus fuscoguttatus*, *Sphyraena* sp. et *Balistes* sp.

Îles Cook

Le taux d'incidence varie de 5 à 8/1 000. La plupart des cas fait suite à la consommation de poissons chirurgiens *Ctenochaetus striatus* (maïto), de dawas *Naso unicornis* (ume), de barracuda *Prometichthys prometheus* (manga), de murènes *Gymnothorax javanicus* (a'a pata), d'anglais *Lutjanus bohar* (anga-mea) et de différentes loches comme *Cephalopholis argus* (roi).

0.1 to 0.8/1000). In addition to snapper and perch, *Lutjanus argentimaculatus*, *L. bohar* (mu), *L. gibbus* (malai), *L. monostigmus* (taiva) and *L. kasmira* (savani), the following fish are responsible for ciguatera poisoning: the Serranidae, *Cephalopholis argus*, *Epinephelus polyphekadion*, *E. merra* (ata ata) and *Variola louti* (pa'pa); the barracudas, *Sphyraena obtusata* (sapatu) and *S. barracuda* (saosao); the trevally, *Caranx ignobilis* (ulua); and sharks of the family *Carcharhinidae* (malie). Two species of Holocentridae (malau) can also be toxic: *Sargocentrum spiniferum* and *Myripristis melanosticta* (Dawson 1977).

Tokelau

Only a few cases of ciguatera are reported annually, but because the population of these atolls is very small (1600 people), the incidence rate is high (from 5 to 14/1000). These cases are mainly due to *Hipposcarus longiceps*, *Pseudobalistes flavimarginatus*, *Lutjanus bohar*, *Epinephelus fuscoguttatus*, *Sphyraena* sp. and *Balistes* sp.

Cook Islands

The incidence varies from 5 to 8/1000. Most cases are due to eating surgeonfish *Ctenocheatus striatus* (maïto), long-snouted unicorn fish *Naso unicornis* (ume), Bermuda catfish *Prometichthys prometheus* (manga), moray eel *Gymnothorax javanicus* (a'a pata), red bass *Lutjanus bohar* (anga-mea) and various cod and grouper such as *Cephalopholis argus* (roi).

French Polynesia

The ciguatera incidence in recent years is thought to be approximately 5/1000. Almost 30,000 cases were officially recorded from 1960 to 1990 (Bagnis 1992). The most poisonous fish in the island groups of French Polynesia are surgeonfish (Acanthuridae), grouper and cod (Serranidae), trevally (Carangidae), sea perch (Lutjanidae), emperor fish (Lethrinidae), parrotfish (Scaridae), wrass (Labridae) and, to a lesser extent, mullet, triggerfish, moray eel and barracuda.

La législation

En **Polynésie française**, il existe une réglementation interdisant la commercialisation des espèces suivantes :

Serranidae :
- *Plectropomus leopardus* (tonu)
- *Epinephelus polyphekadion* (loche crasseuse, hapuu)

Lutjanidae :
- *Lutjanus bohar* (anglais, lutjan rouge, haamea)
- *L. monostigmus* (taivaiva)
- *L. rivulatus* (haputu)

Labridae :
- *Cheilinus undulatus* (mara)

Sphyraenidae :
- *Sphyraena barracuda* (barracuda, ono)

Acanthuridae :
- *Ctenochaetus striatus* (poisson chirurgien, maïto)

Muraenidae :
- toutes les espèces de murènes

Balistidae :
- toutes les espèces de balistes

En **Australie**, certaines espèces sont interdites à la vente comme *Lutjanus bohar*, *L. gibbus* et *Symphorus nematophorus*. Certaines régions, comme la baie Platypus sur l'île Fraser, sont interdites à la pêche des tazards (*Scomberomorus commerson*) et des barracudas.

Dans **l'île de la Réunion**, certaines espèces comme les carangues *Caranx* sp. et les bécunes *Sphyraena* sp. sont interdites à l'importation et à la commercialisation depuis 1985.

À **l'île Maurice**, une réglementation existant depuis 1976 interdit la vente de dix-sept espèces (sept Serranidae : *Variola louti*, *Cephalopholis argus*, *Plectropomus maculatus*, *Anyperodon leucogrammicus*, *Epinephelus areolatus*, *E. fuscoguttatus*, *E. tauvina* ; trois Lutjanidae : *Lutjanus bohar*, *L. monostigmus*, *L. gibbus* ; un Lethrinidae : *Lethrinus harak*; deux Acanthuridae : *Ctenochaetus striatus* et *Naso unicornis* ; deux Mullidae : *Parapeneus porphyreus* et *Upeneus arge* ; une carangue : *Caranx* sp. et une murène : *Gymnothorax javanicus* (Quod, 1989).

Il n'existe pas actuellement de réglementation sur la pêche de poissons à risque ciguatérique en **Nouvelle-Calédonie**.

Legislation

Regulations in **French Polynesia** make it illegal to offer the following species for sale:

Serranidae:
- *Plectropomus leopardus* (tonu),
- *Epinephelus polyphekadion* (ex microdon) (marbled grouper, hapuu)

Lutjanidae:
- *Lutjanus bohar* (red bass, haamea)
- *Lutjanus monostigmus* (taivaiva)
- *Lutjanus rivulatus* (haputu)

Labridae:
- *Cheilinus undulatus* (mara)

Sphyraenidae:
- *Sphyraena barracuda* (barracuda, ono)

Acanthuridae:
- *Ctenochaetus striatus* (surgeonfish, maïto)

Muraenidae:
- all species of moray eel

Balistidae:
- all species of triggerfish

Sphyraena barracuda

In **Australia**, it is illegal to offer certain species such as *Lutjanus bohar*, *L. gibbus* and *Sumphorus nematophorus* for sale; there is a ban on fishing Spanish mackerel (*Scomberomorus commerson*) and barracuda in some areas such as Platypus Bay on Fraser Island.

On **Reunion Island**, a ban on importing and marketing some species such as trevally, *Caranx* sp. and barracuda *Sphyraena* sp. has been in force since 1985.

In **Mauritius**, regulations introduced in 1976 ban the sale of 17 species (seven Serranidae: *Variola louti*, *Cephalopholis argus*, *Plectropomus maculatus*, *Anyperodon leucogrammicus*, *Epinephelus areolatus*, *E. fuscoguttatus*, *E. tauvina*; three Lutjanidae: *Lutjanus bohar*, *L. monostigmus*, *L. gibbus*; one Lethrinidae: *Lethrinus harak*; two Acanthuridae: *Ctenochaetus striatus* and *Naso unicornis*; two Mullidae: *Parapeneus porphyreus* and *Upeneus arge*; one trevally: *Caranx* sp.; and one moray eel: *Gymnothorax javanicus* (Quod 1989).

At present **New Caledonia** has no legislation in relating to potentially ciguatoxic fish.

Cephalopholis argus

Epinephelus tauvina

Polynésie française

Le taux d'incidence serait d'environ 5/1 000 habitants. Près de 30 000 cas ont été enregistrés officiellement au cours des années 1960 à 1990 (Bagnis, 1992). Les poissons les plus dangereux pour l'ensemble des archipels polynésiens sont les poissons chirurgiens (Acanthuridae), les loches ou mérous (Derranidae), les carangues (Carangidae) et perches marines (Lutjanidae), les becs de cane (Lethrinidae), les perroquets (Scaridae), les napoléons (Labridae) et, à un degré moindre, les mulets, balistes, murènes et barracudas.

Si l'on considère séparément les poissons pêchés à Tahiti même, la distribution est différente et les poissons incriminés sont, pour plus de la moitié des cas, des herbivores, en particulier les poissons chirurgiens ou maïto (*Ctenochaetus striatus*) et les mulets ou tehu (*Crenimugil crenilabis*) ; les principaux carnivores toxiques sont les carangues (paihere, *Caranx melampygus*), les loches et les mérous (roi, *Cephalopholis argus* et faroa, *Epinephelus tauvina*) (Bagnis *et al.*, 1991).

Cette importante variabilité des espèces toxiques peut avoir un caractère régional et aussi local, à tel point qu'elle rend impossible l'établissement d'une liste exhaustive de poissons à interdire dans le Pacifique, dans une région comme la Polynésie française ou même dans un pays comme la Nouvelle-Calédonie.

Mais les poissons toxiques du Pacifique sud ne touchent pas que les populations de cette région. Comme nous l'avons vu précédemment, ces poissons peuvent être exportés. Le tourisme est aussi touché par ce phénomène et de nombreux cas apparaissent en Europe. À tel point que le gouvernement français vient de décréter que la ciguatera devait rentrer dans la législation des toxi-infections alimentaires collectives (TIAC), c'est-à-dire qu'elle est tenue à déclaration obligatoire, ceci compte tenu de sa fréquence exponentielle liée aux changements d'habitudes alimentaires, de nouveaux circuits de distribution et du fait que le phénomène est mal connu en métropole.

If the fish caught in Tahiti are considered separately, the breakdown is different. In more than half the occurrences, the fish responsible are the herbivores, especially surgeonfish or maïto (*Ctenochaetus striatus*) and mullet or tehu (*Crenimugil crenilabis*). The principal toxic carnivores are trevally (paihere, *Caranx melampygus*) as well as grouper and cod (roi, *Cephalopholis argus* and faroa, *Epinephelus tauvina*) (Bagnis et al. 1991).

This significant variability in poisonous species may be both regional and local. Hence, it is impossible to prepare a comprehensive list of fish that should be banned for consumption in the Pacific, or even in a single area such as French Polynesia, or country such as New Caledonia.

The toxic fish of the Pacific have an impact that extends beyond the communities of this region. As stated above, some of these fish are exported. Tourism is also affected by ciguatera. Many cases are now appearing in Europe, so much so that the French Government has ruled that ciguatera fish poisoning should be included under legislation on collective food poisoning (i.e. it should be notifiable), in view of its exponential occurrence as a result of dietary changes, new distribution routes, and a lack of familiarity with it in France.

Les toxines

Plusieurs toxines sont impliquées dans l'étiologie de la ciguatera.

Les toxines type ciguatoxine (CTX)

Une vingtaine de ces toxines ont été isolées de différents poissons, de loches (*Plectropomus leopardus* et *Epinephelus polyphekadion*) (Pompon et Bagnis, 1984 ; Chanteau *et al.*, 1976), de poissons perroquets (*Scarus gibus*) (Yasumoto *et al.*, 1977b), de barracudas (*Sphyraena jello*) (Lewis et Endean, 1984), de murènes (*Gymnothorax javanicus*) (Scheuer *et al.*, 1967 ; Lewis *et al.*, 1991) et d'autres.

Les premières structures chimiques ont été découvertes à la fin des années 1980 (Murata *et al.*, 1989 ; Lewis *et al.*, 1991). Les ciguatoxines sont des composés polyéthérés liposolubles (solubles dans les solvants organiques), stables à la température (qui résistent donc à la cuisson et à la congélation) et aux faibles conditions acides ou basiques. La ciguatoxine codée P-CTX-1 (P pour Pacifique) a un poids moléculaire de 1111,6 pour une formule moléculaire $C_{60}H_{86}NO_{19}$ (Yasumoto et Murata, 1990) (Figure 4).

Elle fait partie des plus puissantes toxines marines (sa DL_{50} - dose provoquant 50 % de mortalité - est de 0,45 µg/kg en injection intrapéritonéale ou par voie orale chez la souris (Tachibana *et al.*, 1980). Chez l'homme, la dose moyenne, par voie orale, pour avoir 50 % de consommateurs malades est estimée à 2 ng/kg et la dose létale à 20 ng/kg (soit 1 millième de mg pour une personne de 50 kg).

The toxins

A number of toxins are involved in the etiology of ciguatera.

Ciguatoxin-type toxins (CTX)

About 20 ciguatera-related toxins have been isolated from various fish such as coral trout (*Plectropomus leopardus* and *Epinephelus polyphekadion*) (Pompon and Bagnis 1984; Chanteau et al. 1976), parrotfish (*Scarus gibbus*) (Yasumoto et al. 1977b), barracuda (*Sphyraena jello*) (Lewis and Endean 1984), moray eel (*Gymnothorax javanicus*) (Scheuer et al. 1967; Lewis et al. 1991) and others.

Gymnothorax javanicus

The chemical structure of these toxins was first described in the late 1980s (Murata et al. 1989; Lewis et al. 1991). Ciguatoxins are liposoluble (i.e. soluble in organic solvents) polyether compounds which are temperature stable (resistant to cooking and freezing) and resistant to acid or basic conditions. The ciguatoxin coded P-CTX-1 (P for Pacific) has a molecular weight of 1111.6 for a molecular formula of $C_{60}H_{86}NO_{19}$ (Yasumoto and Murata 1990) (Figure 4).

It is one of the most powerful marine toxins. Its LD_{50} – dose causing 50% mortality – is 0.45 µg/kg by intraperitoneal injection (IP) or orally when given to a mouse (Tachibana et al. 1980). The average dose at which 50% of humans fall ill is estimated to be 2 ng/kg and the lethal dose 20 ng/kg (i.e. 1/1000 mg for a person weighing 50 kg).

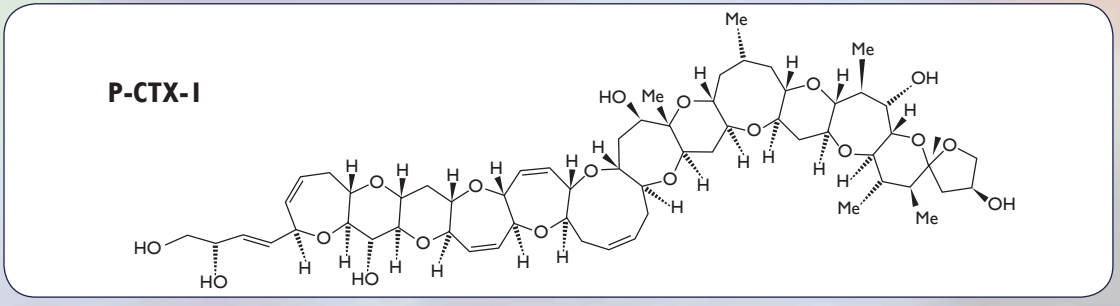


Figure 4:
Structure de la P-CTX-1 du Pacifique.
Structure of Pacific P-CTX-1.

Nous verrons plus loin que cette estimation peut varier largement du fait de la sensibilité des individus et de leur propre accumulation de toxine.

Un autre type de ciguatoxine a été isolé de *Caranx latus*, un poisson pélagique souvent impliqué dans des intoxications ciguatériques aux Caraïbes (Vernoux et Lewis, 1997). Ces ciguatoxines (C-CTX) sont moins polaires que celles du Pacifique (P-CTX) et ont une toxicité légèrement plus faible. Leurs structures ont été récemment déterminées (Lewis *et al*., 1998). (Figure 5)

Dernièrement, de nouvelles ciguatoxines ont été isolées de *Lutjanus sebae* de l'océan Indien (Hamilton *et al*., 2002a et 2002b). Il est fort probable que de nombreuses autres ciguatoxines soient identifiées dans les prochaines années.

Ces toxines peuvent être accumulées dans la chair des poissons et transportées le long de la chaîne alimentaire. Elles existent 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 P-CTX-1B est par exemple majoritaire chez les carnivores alors que la P-CTX-3B (moins polaire) semble être majoritaire chez les herbivores. Les toxines produites par les souches sauvages de la microalgue *Gambierdiscus toxicus*, appelées gambiertoxines (GTX), diffèrent aussi et sont les moins polaires (Legrand *et al*.,

This estimate may vary, largely because of individual sensitivity and accumulation of the toxin.

Another type of ciguatoxin has been isolated from *Caranx latus*, a pelagic fish often involved in ciguatera poisoning in the Caribbean (Vernoux and Lewis 1997). These ciguatoxins (C-CTX) are less polar than the Pacific ones (P-CTX) and have a slightly lower toxicity. Their structure was recently described by Lewis et al. (1998) (Figure 5).

Recently, new ciguatoxins have been isolated from *Lutjanus sebae* in the Indian Ocean (Hamilton et al. 2002a, 2002b). It is highly likely that many other ciguatoxins will be identified in future.

Ciguatoxins accumulate in the flesh of fish and are carried up through the food chain. They also occur in the liver and viscera at concentrations estimated to be 10 times higher than in the flesh. The distribution of these lipidic toxins varies from fish species to fish species.

Ciguatoxin P-CTX-1B, for example, is the main toxin found in carnivorous fish, while P-CTX-3B (less polar) appears to be the main toxin found in herbivorous fish. The toxins produced by wild strains of the microalgae *Gambierdiscus toxicus*, called gambiertoxins (GTX), also differ and are less polar (Legrand et al. 1990, 1991). This suggests that GTX are precursor of CTX; they may be transformed into CTX as a result of oxidation in the liver of the fish (Legrand et al. 1992). The P-CTX-3B found in herbivores could thus be an

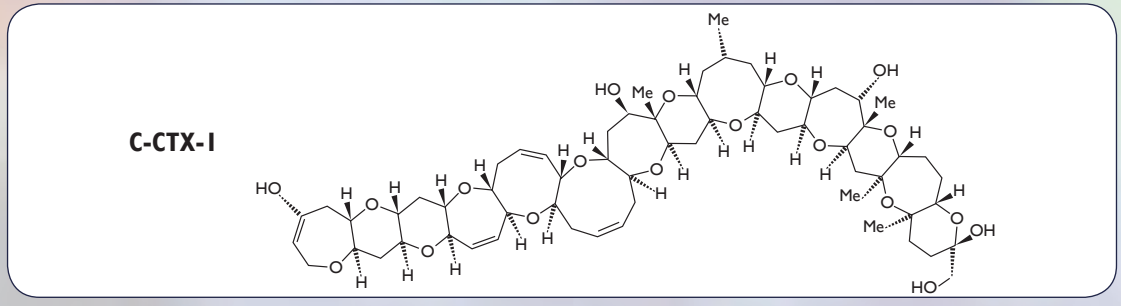


Figure 5:
Structure de la C-CTX-1 des Caraïbes.
Structure of Caribbean C-CTX-1.

1990 et 1991). Ceci suggère que les GTX sont les précurseurs des CTX ; elles se transformeraient en CTX par oxydation dans le foie des poissons (Legrand *et al.*, 1992). La P-CTX-3B des herbivores serait ainsi un intermédiaire entre les GTX des microalgues et la P-CTX-1B des poissons carnivores.

Les toxines type maïtotoxine (MTX)

Les maïtotoxines tiennent leur nom du poisson chirurgien *Ctenochaetus striatus* dont le nom vernaculaire est *maïto* en Polynésie française et à partir duquel le premier type a été isolé (Yasumoto *et al.*, 1987). Les MTX sont hydrosolubles. Ce sont aussi des polyéthers cycliques (32 cycles avec un poids moléculaire avoisinant les 3000) (Figure 6) mais elles n'ont pas de morceaux communs avec les CTX (Murata *et al.*, 1993). Plusieurs types ont été isolés de cultures de différentes souches de *Gambierdiscus toxicus*.

Les MTX sont plus toxiques que les CTX par voie intrapéritonéale chez la souris (DL_{50} de 0,13 µg/kg) mais 100 fois moins toxiques par voie orale (Yokohama et al., 1988).

Le rôle direct des MTX dans l'étiologie de la ciguatera n'est pas certain ; chez les poissons, elles sont limitées aux herbivores et aux brouteurs.

La scaritoxine (STX)

La scaritoxine est un polyéther (moins polaire que la CTX) que l'on trouve principalement dans la chair de poissons perroquets (*Scarus* sp.) en même temps que la CTX.

Il a tout d'abord été montré que le foie et les intestins de ces poissons ne contenaient pas de scaritoxine, ce qui laissait envisager une transformation de la CTX en scaritoxine par ces espèces

intermediary between the GTX of the microalgae and the P-CTX-1B of carnivorous fish.

Maïtotoxin-type toxins (MTX)

Maïtotoxins are named after the local French Polynesian word (*maïto*) for the surgeonfish *Ctenochaetus striatus*, from which the first sample was isolated (Yasumoto et al. 1987). MTX are water-soluble. They are also cyclic polyethers (32 cycles with a molecular weight of some 3000)(Figure 6), but have no common parts with CTX (Murata et al. 1993). A number of types have been isolated from cultures of various strains of *Gambierdiscus toxicus*.

MTX are more toxic than CTX in intraperitoneal administration in mice (LD_{50} of 0.13 µg/kg) but 100 times less toxic when taken orally (Yokohama et al. 1988). The direct role of MTX in the etiology of ciguatera is uncertain; in fish, they occur only in herbivores and grazers.

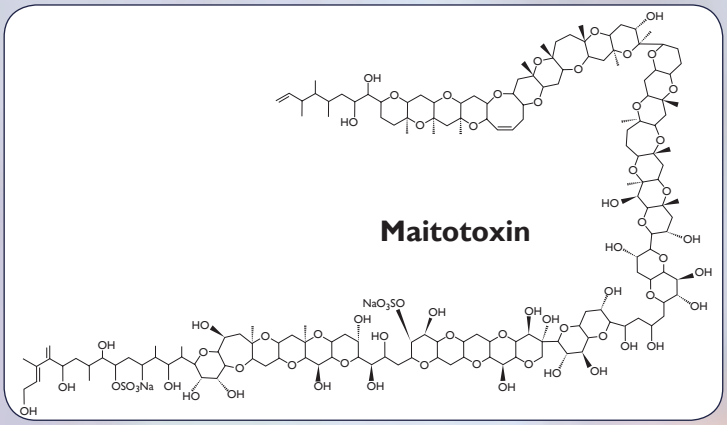


Figure 6: Structure de la maïtotoxine
Structure of maitotoxin

Scaritoxin (STX)

Scaritoxin, a less polar polyether than CTX, is mainly found in the flesh of parrotfish (*Scarus* sp.) together with CTX.

It was first shown that the liver and intestines of these fish contained no scaritoxin, which implied

(Yasumoto *et al.*, 1977b), mais son isolement, par la suite, des viscères suggère plutôt que la scaritoxine est l'entité la moins polaire de deux formes interconvertibles de CTX (Joh et Scheuer, 1986).

L'acide okadaïque

L'acide okadaïque (figure 7) pourrait aussi jouer un rôle dans la ciguatera. Cette toxine polyéthérée, qui a été préalablement isolée d'éponges *Halichondria okadaï* (Tachibana *et al.*, 1981), est biosynthétisée par un dinoflagellé *Prorocentrum lima*, que l'on trouve dans les mêmes biotopes coralliens que *G. toxicus*.

that CTX was converted into scaritoxin by parrotfish (Yasumoto et al. 1997b), but its subsequent isolation from the viscera suggests that scaritoxin is the less polar entity of two interconvertible forms of CTX (Joh and Scheuer 1986).

Okadaic acid

Okadaic acid (Figure 7) could also play a role in ciguatera poisoning. This polyether toxin, which has previously been isolated from the sponge *Halichondria okadai* (Tachibana et al. 1981), is biologically synthesised by the dinoflagellate *Prorocentrum lima* found in the same coral biotopes as *G. toxicus*.

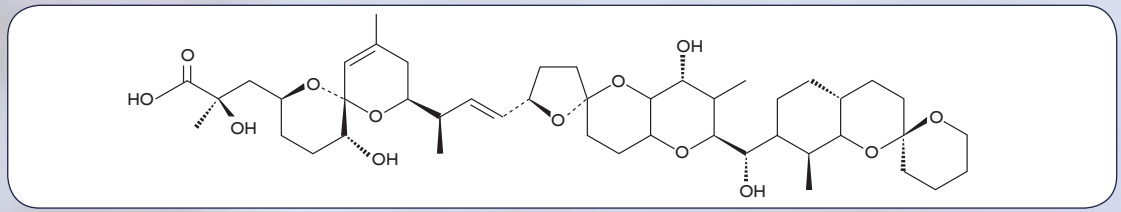


Figure 7:
Structure de l'acide okadaïque
Structure of okadaic acid

Le mode d'action des toxines

La ciguatoxine agit en modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium. Elle ouvre les canaux sodium dans les neurones des mammifères, ce qui entraîne un afflux de sodium intracellulaire et une dépolarisation de la fibre nerveuse (Capra *et al.*, 1985). Les canaux sodium 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 des canaux sodium dans les tissus nerveux et musculaires peut expliquer la variété des effets provoqués par les ciguatoxines chez l'homme.

Les travaux de Bidard *et al.*, (1984) et Lombet *et al.* (1987) ont permis de mieux préciser le mode d'action des CTX. Ces toxines agissent sur un site protéique des canaux sodiques voltage-dépendants, sensibles à l'action de la tétrodotoxine (site 5) : l'activation de ce site conduit à l'ouverture des canaux rapides à sodium. Ce site d'action est

How the toxins work

The ciguatoxin acts by changing the permeability of the cell membrane to sodium ions. It opens the sodium channels in the nerve cells of mammals, which causes an influx of intracellular sodium and depolarisation of the nerve fibre (Capra et al. 1985). Sodium channels play a key role in the propagation of action potential and therefore in information transfer through nerves and muscles. The very wide distribution of sodium channels in nerve and muscle tissues explains the variety of effects caused by ciguatoxin in humans.

Research by Bidard et al. (1984) and Lombet et al. (1987) has improved our understanding of how CTX works. CTX acts at a protein site in the voltage-dependent tetrodotoxine-sensitive sodium channels (site 5); the activation of this site causes the opening of fast sodium channels. This is also the site of action of brevetoxins (other toxins metab-

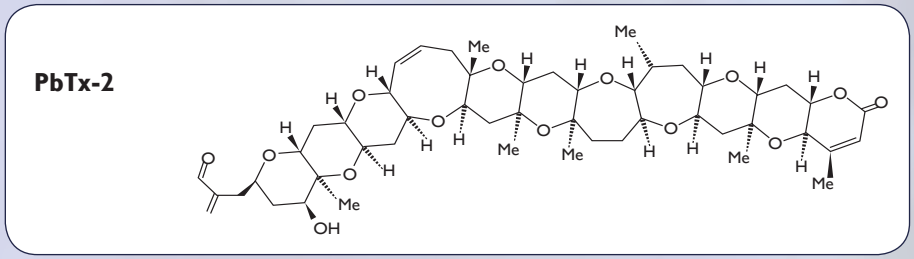
commun à celui des brévétoxines (autres toxines métabolisées par des microalgues)(Figure 8). Il a été reconnu différent de celui des autres toxines agissant sur les canaux sodiques rapides (tétrodotoxine, saxitoxine, vératridine, batrachotoxine, aconitine, grayanotoxine, toxines extraites de scorpions et d'anémones de mer, pyréthroïdes et DDT).

La conséquence physiologique de la liaison des CTX avec ce site 5 est un accroissement initial de l'excitabilité de la cellule, qui provoque des décharges répétitives et spontanées de potentiel d'action, suivi par un décroissement dans l'excitabilité lorsque la membrane se dépolarise (Lewis *et al.*, 2000).

olized by microalgae)(Figure 8). CTX has been recognised as being different from other toxins acting on fast sodium channels (e.g. tetradotoxin, saxitoxin, veratridine, batrachotoxin, aconitine, grayanotoxin, scorpion and sea anemone toxins, pyrethroids and DDT).

The physiological consequence of CTX linking with site 5 is an initial increase in the excitability of the cell, which sets off repeated and spontaneous discharges of action potential, followed by a reduction in excitability when the cell is depolarised (Lewis et al. 2000).

Ciguatoxin may span the lipid membrane and the protein phase of the sodium channel (Gillespie et al. 1986) (see Figure 9), and may



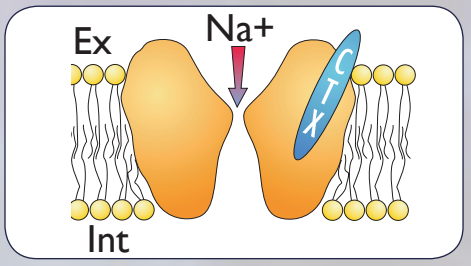


Figure 8: (left, gauche) Structure de la brévétoxine PbTx-2. Structure of brevetoxin PbTx-2.

Figure 9: (right, droite) Action de la ciguatoxine sur le canal sodium. Effect of ciguatoxin on the sodium channel.

La ciguatoxine pourrait se positionner entre la membrane lipidique et la partie protéique du canal sodium (Gillespie *et al.*, 1986) (figure 9). Elle traverserait cet ensemble lipide-protéine en acquérant un haut degré de stabilité.

La dépolarisation de la membrane qui résulte de l'influx de sodium entraîne également l'ouverture des canaux calciques et donc un influx de calcium qui active la libération de neuromédiateurs sympathiques (noradrénaline) et parasympathiques (acétylcholine).

Les effets cardiovasculaires pourraient être le résultat d'un effet inotrope positif des CTX sur le myocardium (Lewis, 1988).

Les études pharmacologiques *in vivo* ont montré que les CTX provoquaient la mort en bloquant la

acquire a high degree of stability in spanning these lipid-protein phases.

The cell depolarisation caused by the influx of sodium also leads to the opening of the calcium channels and therefore to an influx of calcium, which activates the release of sympathetic (noradrenaline) and parasympathetic (acetylcholine) neurotransmitters.

The cardiovascular effects of ciguatoxin may result from a positive inotropic effect of CTX on the myocardium (Lewis 1988).

An *in vivo* pharmacological study has revealed that CTX can cause death by blocking phrenic nerve conduction, thus leading to respiratory arrest.

conduction nerveuse phrénique, causant ainsi un arrêt respiratoire.

L'administration de CTX chez l'animal peut aussi induire des symptômes cardiovasculaires plus ou moins marqués, résultant dans un premier temps d'effets cholinergiques (bradycardie, hypotension) et ensuite d'effets adrénergiques (tachycardie, hypertension).

La scaritoxine possède les mêmes propriétés pharmacologiques que la CTX, avec toutefois une absence de sensibilité élective à la tétrodotoxine et aux fortes concentrations de calcium.

Les maïtotoxines MTX agissent aussi comme des neurotoxines, mais leurs effets sont centrés sur les canaux calcium (Lewis *et al.*, 2000). Les études neurophysiologiques montrent que les MTX causent un effet inotrope positif sur le muscle lisse, suggérant que ce type de toxine provoque un accroissement de la perméabilité aux ions calcium, probablement à travers les canaux calcium (Ohizumi, 1987). Cette action n'est pas affectée par le traitement avec de la tétrodotoxine ou par un excès de sodium

Les symptômes de la ciguatera

Les symptômes de l'intoxication se manifestent de 2 à 30 heures après l'ingestion du poisson toxique par un engourdissement accompagné de picotements des lèvres, de la langue et de la gorge, d'une sensation de malaise généralisé et de nausées accompagnées ou non de vomissements. Le tableau clinique est ensuite rapidement dominé par plusieurs catégories de symptômes :

digestifs : crampes et douleurs abdominales, vomissements et diarrhée profuse,

neurologiques : prurit (démangeaisons) et disesthésie (inversion des sensations chaud-froid, sensations de brûlures ou de décharges électriques

The administration of CTX to animals can also induce more or less severe cardiovascular symptoms, resulting initially from cholinergic effects (bradycardia, hypotension) and subsequent adrenergic effects (tachycardia, hypertension).

Scaritoxin possesses the same pharmacological properties as CTX, but without the same selective sensitivity to tetrodotoxin and high calcium concentrations.

Maïtotoxins (MTX) also act as neurotoxins, but their effects are more probably centered on the calcium channel (Lewis et al. 2000). Neurophysiological studies show that MTX cause a positive inotropic effect on the smooth muscle, suggesting that the toxin causes an increase in the permeability of calcium ions, probably through the calcium channels (Ohizumi 1987). This action is not affected by treatment with tetrodotoxin or by excess sodium.

Symptoms of ciguatera

Symptoms of ciguatera poisoning begin 2 to 30 hours after eating a toxic fish. They include numbness accompanied by tingling of the lips, tongue and throat, and a general feeling of discomfort and nausea, sometimes leading to vomiting. Clinical symptoms include:

digestive: abdominal pain, vomiting and severe diarrhoea;

neurological: severe pruritus (itchy skin) dysesthaesia (reversal of hot and cold sensations, feeling of burning or electric shock when in contact with cold water or objects), numbness and tingling in the extremities;

cardiovascular: irregular pulse, decreased blood pressure, bradycardia;

general: persistent general weakness, joint and

au contact du froid), engourdissement et picotements aux extrémités,

cardiovasculaires : pouls irrégulier, baisse de la tension artérielle et bradycardie,

généraux : faiblesse généralisée persistante, douleurs articulaires et musculaires, maux de tête, étourdissements, frissons et transpiration abondante.

Le symptôme spécifique de la ciguatera et qui permettra vraiment de différencier une intoxication de ce type d'une intoxication par du poisson mal conservé, par exemple, est l'inversion des sensations chaud-froid.

L'affection est le plus souvent d'un pronostic bénin, mais les fortes intoxications, exceptionnelles, peuvent provoquer des paralysies, le coma et parfois la mort.

Celle-ci peut survenir à la suite de la consommation de prédateurs de fin de chaîne alimentaire, comme la murène.

Certains symptômes, en particulier ceux à caractère neurologique, peuvent durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

L'exposition utérine d'un fœtus à la ciguatoxine durant le dernier mois de la grossesse a entraîné la naissance d'un enfant souffrant de paralysie faciale et de myotonie des mains. À l'inverse, un sévère cas d'empoisonnement ciguatérique chez une mère pendant le deuxième trimestre de sa grossesse n'a provoqué chez le nouveau-né à terme aucun problème respiratoire ou neurologique bien que les mouvements du fœtus se soient nettement accrus dans l'heure suivant le repas (Senecal et Osterloh, 1991). La dose et le stade de la gestation au moment de l'intoxication peut expliquer ces différences. Ces observations de fœtus affecté indiquent que la ciguatoxine traverse probablement la barrière placentaire. Une transmission par le lait de la mère à l'enfant a été observée.

muscle pain, headaches, dizziness, tremors and severe perspiration.

The classic symptom of ciguatera, and the one that makes it possible to distinguish it from an upset caused by spoiled fish, for example, is the reversal of hot and cold sensations.

The prognosis for ciguatera is usually benign, but severe cases of poisoning, which are the exception, can lead to paralysis, coma and even death. This may occur after eating predators from the top of the food chain, such as moray eel.

Some symptoms (particularly neurological ones) can last for several weeks or even several months.

After foetal exposure to ciguatoxin during the last month of pregnancy, a baby was born suffering from facial paralysis and myotonia of the hands. Conversely, a severe case of ciguatera poisoning in a mother during the second trimester of pregnancy did not cause any respiratory or neurological problem in the infant at birth, although the movement of the foetus increased significantly during the hour following the meal (Senecal and Osterloh 1991). The dose and gestational stage at the time of poisoning may explain these differences. These observations of foetal effects indicate that the ciguatoxin probably crosses the placenta. Transmission through breastfeeding has also been observed.

Sexual transmission is also possible. Two cases have been reported of men who experienced painful ejaculation, which in turn caused pain (dyspareunia) in their female partners (Lange et al. 1989).

During the weeks following a case of poisoning, victims are advised to avoid fish or seafood as well as alcoholic drinks, nuts and seeds, which are liable to worsen the severity of the illness or increase its duration by triggering new symptoms.

La transmission pourrait aussi se faire par voie sexuelle. Deux cas ont été rapportés de douleur chez le partenaire mâle affecté, au moment de l'éjaculation, suivie de douleurs (dyspareunie) chez la femme non affectée par la ciguatera (Lange *et al.*, 1989).

Durant les semaines qui suivent l'intoxication, il est recommandé d'éviter la consommation de poissons ou produits de la mer ainsi que de boissons alcoolisées, de noix ou de graines qui risquent d'accentuer la sévérité de la maladie et sa durée en déclenchant de nouveau symptômes.

L'ensemble des symptômes n'est pas nécessairement présent lors d'une intoxication ciguatérique ; ils apparaissent en fonction de la gravité de l'intoxication (qui dépend de la qualité et de la quantité de toxine ingérée, et donc de l'espèce, de la taille et de la partie du poisson consommé) et des réactions propres à chaque individu.

Cette susceptibilité, ou sensibilité individuelle, est fonction de l'état physiologique de la personne mais aussi de la quantité de toxine ayant pu être ingérée et emmagasinée lors d'un repas antérieur.

À l'inverse d'un phénomène d'immunisation, il semble qu'il y ait un phénomène de sensibilisation qui pourrait être expliqué :

- soit par un processus immunologique s'observant notamment au cours des récidives ; une allergie à la chair de poisson pourrait ainsi s'installer,
- soit par l'existence d'un seuil symptomatologique. L'organisme humain éliminant difficilement les toxines ciguatériques et se détoxifiant lentement, celles-ci s'accumuleraient et, passé un certain seuil, les symptômes apparaîtraient.

La notion de dose-dépendance a été bien mise en évidence lors de l'intoxication de 30 vacanciers français par un même barracuda au Mexique.

Not all these symptoms necessarily occur in a single case of ciguatera fish poisoning; they are dependent on the severity of the poisoning — which is governed by the kind and quantity of the toxin ingested, and therefore by the species, size and part of the fish eaten — and the reaction of each sufferer.

This individual susceptibility or sensitivity is connected with the physiological condition of the person concerned, but also with the quantity of toxin that may have been consumed at a previous meal and stored up in the body.

Contrary to the immunity-acquisition phenomenon, there appears to be a phenomenon of increased susceptibility that could be explained either by:

- an immunological process that may occur during second and subsequent cases of poisoning (an allergy to fish flesh could begin this way), or
- the existence of a 'symptom-producing dose'. The human body has difficulty in ridding itself of ciguatera toxins and can only do so slowly. The toxins could therefore accumulate, with symptoms of fish poisoning appearing if toxins reach a certain level.

The idea of dose-dependency was emphasised by the poisoning of 30 French holidaymakers by the same barracuda in Mexico. Everyone who ate the fish showed symptoms, which increased in severity with the amount of fish consumed. In the case of this homogeneous group, there was no past accumulation of toxin (De Haro et al. 1997).

Symptoms can also vary from region to region (Bagnis et al. 1991) and from ethnic group to ethnic group (Bagnis et al. 1979).

Gastrointestinal symptoms are more common and neurological ones less severe in the Caribbean than in the Pacific (Lewis et al. 1998).

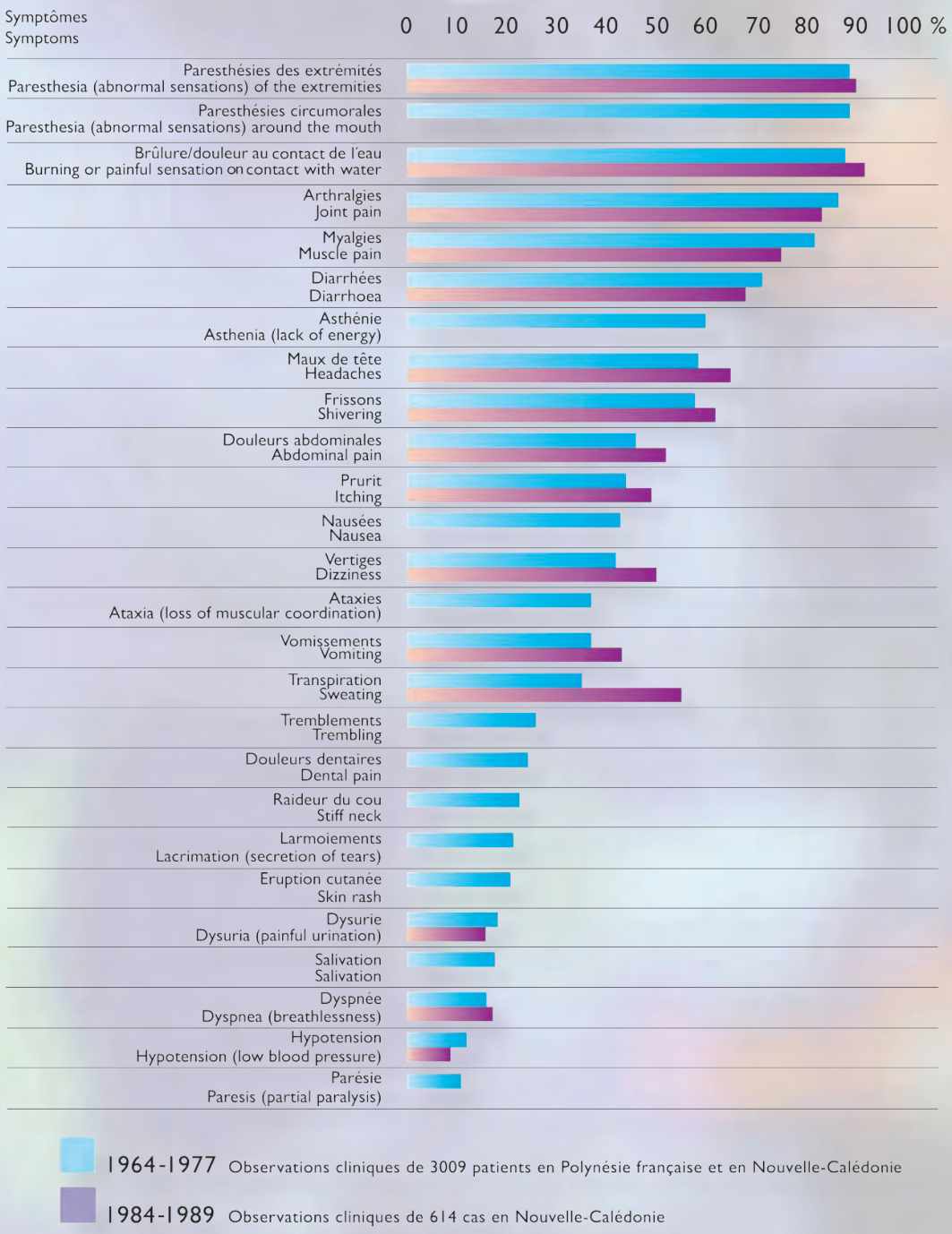


Figure 10:
Fréquence des symptômes (en %) par rapport au nombre de cas déclarés.
Frequency of symptoms (%) in relation to the number of cases reported.

Tous les consommateurs ont présenté des symptômes mais avec une sévérité d'autant plus marquée que les quantités de poisson ingérées ont été importantes. Dans le cas de ce groupe homogène, la notion d'accumulation de toxine par le passé n'existait pas (De Haro *et al.*, 1997).

Ces symptômes peuvent varier selon les régions (Bagnis *et al.*, 1991) et selon les ethnies (Bagnis *et al.*, 1979).

Les symptômes gastro-intestinaux sont plus prépondérants et les symptômes neurologiques moins importants dans les Caraïbes que dans le Pacifique (Lewis *et al.*, 1998). Une troisième sorte de symptômes de type hallucinogène serait rencontrée dans l'océan Indien.

Ce polymorphisme des symptômes (Figure 10, page 32) est en rapport avec la complexité du système toxique impliqué dans l'empoisonnement ciguatérique.

Existe-t-il un traitement efficace ?

Dans la médecine occidentale

Le traitement de la ciguatera reste actuellement symptomatique.

Dans les premières heures, certains médecins préconisent le lavage d'estomac et l'administration d'apomorphine. Par la suite, selon la gravité de l'intoxication, les signes digestifs sont soignés avec des antispasmodiques, des antiémétiques et les signes neurologiques avec un complexe vitaminique (B1, B6, B12), de la colchicine, de l'acide acétylsalicylique et du gluconate de calcium en injection. Le prurit est atténué par des antihistaminiques de synthèse. Enfin, dans les cas graves, des analeptiques cardiovasculaires sont administrés en cas de choc ou de collapsus.

Parallèlement à ce type de traitement, la connaissance du mode d'action des ciguatoxines a conduit à essayer de lui opposer divers antagonistes.

A third, hallucinogenic type of symptom is reported from the Indian Ocean.

This variability in symptoms (Figure 10 on page 32) is connected with the complexity of the toxic system involved in ciguatera poisoning.

Is there an effective treatment?

Western medicine

Current treatment for ciguatera involves treating the symptoms.

In the first hours after poisoning, some doctors recommend stomach pumping and the administration of apomorphine. Then, depending on how severe the poisoning is, the digestive symptoms are treated with anti-spasmodics and anti-emetics, and neurological signs with a vitamin complex (B1, B6, B12), colchine, acetylsalicylic acid, and calcium gluconate by injection. Pruritus (itchiness) is relieved by synthetic antihistamines. In severe cases, cardiovascular analeptics are administered in the event of shock or collapse.

Advances in understanding ciguatoxin's mode of action have spurred attempts to find a variety of antagonists. The most promising appear to be atropine-type substances that counteract the effects caused by the secretion of acetylcholine. These substances include lidocaine and tocainide (contact anaesthetics with a membrane-stabilising action which act as competitive antagonists with the sodium ion), phentolamine (an alpha-blocking substance) and calcium gluconate (Legrand et al. 1985; Lange et al. 1988).

Promising clinical trials have also been carried out since 1988 with mannitol (monosaccharide or simple sugar) administered intravenously at a dose of 1 g/kg of bodyweight in a 20% solution for 30 minutes (Palafox et al. 1988; Ruff and Lewis 1994).

Les plus intéressants semblent être les substances du type atropinique qui s'opposent aux effets liés à la sécrétion d'acétylcholine : la lidocaïne et la tocaïnide (anesthésiques de contact à action stabilisatrice de membrane et qui se comportent en antagonistes compétitifs de l'ion sodium), la phentolamine (substance alpha-bloquante) et le calcium sous forme de gluconate (Legrand *et al.*, 1985 ; Lange *et al.*, 1988).

Depuis 1988, de nombreux essais cliniques ont été effectués avec le mannitol (monosaccharide ou sucre simple) par voie intraveineuse à la dose de 1 g/kg de poids de corps dans une solution à 20% et pendant 30 minutes (Palafox *et al.*, 1988 ; Ruff et Lewis, 1994). Le mannitol est un diurétique osmotique obligatoire et c'est cette action osmotique qui semble être à l'origine de son efficacité. En effet, Benoit *et al.* (1996), en utilisant un microscope laser confocal, ont montré que la CTX-1B, en modifiant le courant sodium, augmentait la concentration intracellulaire en ions sodium, ce qui provoquait un influx d'eau et un gonflement des nœuds de Ranvier. Le mannitol, à travers son action osmotique, inverse cet effet en réduisant l'entrée de sodium et en accroissant le rejet de l'eau (voir figure 11). Il a aussi été mis en évidence que la ciguatoxine induisait des décharges de potentiel d'action spontanées et répétitives de haute fréquence, décharges qui sont éliminées en présence de mannitol. Mais l'efficacité du mannitol est encore controversée (il n'agit pas, par exemple, sur la souris intoxiquée). Dans le cas cité précédemment des touristes français intoxiqués au Mexique, le traitement par le mannitol n'a entraîné qu'une amélioration transitoire portant essentiellement sur les douleurs et les signes digestifs (De Haro *et al.*, 1997). Un traitement précoce semble indispensable pour prévenir le développement ultérieur des symptômes neurologiques chroniques (Blythe *et al.*, 1992).

Mannitol is an obligatory osmotic diuretic and it is this osmotic action that appears to give it its efficacy. Indeed, Benoît et al. (1996), using a confocal laser microscope, showed that, by modifying the sodium channel, CTX-1B increased the intracellular sodium ion concentration, causing an influx of water and swelling of the nodes of Ranvier. Through its osmotic action, mannitol reverses this effect by reducing the amount of incoming sodium and increasing the amount of water rejected (see Figure 11). It has also been shown that the ciguatoxin induces high-frequency, spontaneous and repetitive action potential discharges, which are eliminated by the presence of mannitol. But the efficacy of mannitol is still controversial

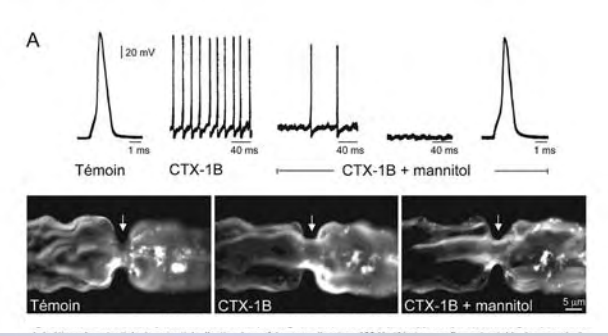


Figure 11: Sur des axones myélinisés de nerf sciatique de grenouille, la CTX-1B (10 nM) provoque des décharges spontanées et répétives de potentiels d'action à une fréquence d'environ 100 Hz (A) et un gonflement notable des nœuds de Ranvier (B), dus à l'activation des canaux Na^+ dépendants du potentiel. Ces deux effets sont contrebalancés par l'application de mannitol (Benoit *et al.*, 1996).

On single myelinated axons isolated from the frog sciatic nerve, CTX-1B (10 nM) induces spontaneous and repetitive action potential discharges at a frequency of about 100 Hz (A) and a marked swelling of the nodes of Ranvier (B) by activating voltage-dependent Na^+ channels. These two effects are countered by application of mannitol (Benoit et al., 1996).

(for example, it did not act on a poisoned mouse). In the case of French tourists poisoned in Mexico, treatment with mannitol produced only temporary relief of pain and digestive signs (De Haro et al. 1997). Early treatment seems essential to prevent the subsequent development of chronic neurological symptoms (Blythe et al. 1992).

Dans la médecine traditionnelle

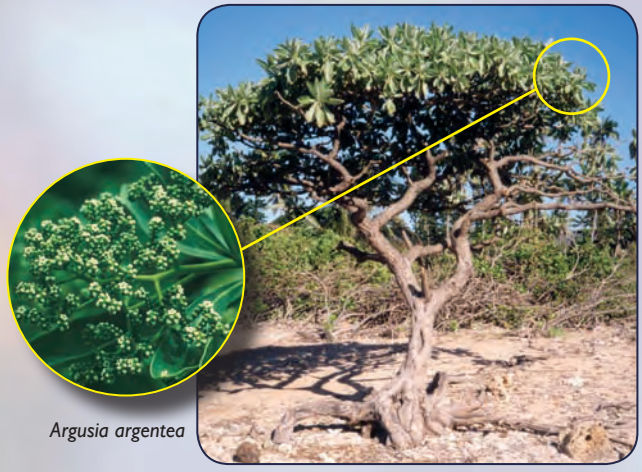
Dans le Pacifique Sud, de nombreuses personnes ont recours aux guérisseurs et à la médecine traditionnelle dont certaines préparations semblent dotées de propriétés thérapeutiques réelles.

Au cours d'enquêtes ethnopharmacologiques menées à Vanuatu et en Nouvelle-Calédonie, une liste de près de 100 plantes utilisées dans la médecine traditionnelle pour lutter contre les symptômes de la ciguatera a été établie (Bourdy *et al.*, 1992 ; Laurent *et al.*, 1993). Pour vérifier l'efficacité réelle de ces remèdes, des tests sur souris préalablement intoxiquées par du foie de murène ont été menés. Certaines plantes comme le faux tabac (*Argusia argentea*) et le faux poivrier (*Schinus terebenthifolius*) ont montré une action bénéfique (Amade et Laurent, 1991a et b). Le faux tabac (*A. argentea*) et une petite fougère (*Davallia solida*) ont donné des effets identiques au mannitol sur axone isolé de grenouille traité par la ciguatoxine (Benoit *et al.*, 2000). Dans le but de rechercher le principe actif de ces deux plantes, un test simple, utilisant le phénomène d'hémolyse provoqué par la ciguatoxine, a été mis au point, dans un premier temps, sur les érythrocytes de grenouille (Boydron *et al.*, 2001), puis dans un deuxième temps, sur les érythrocytes humains (Boydron et al., 2002).

Traditional medicine

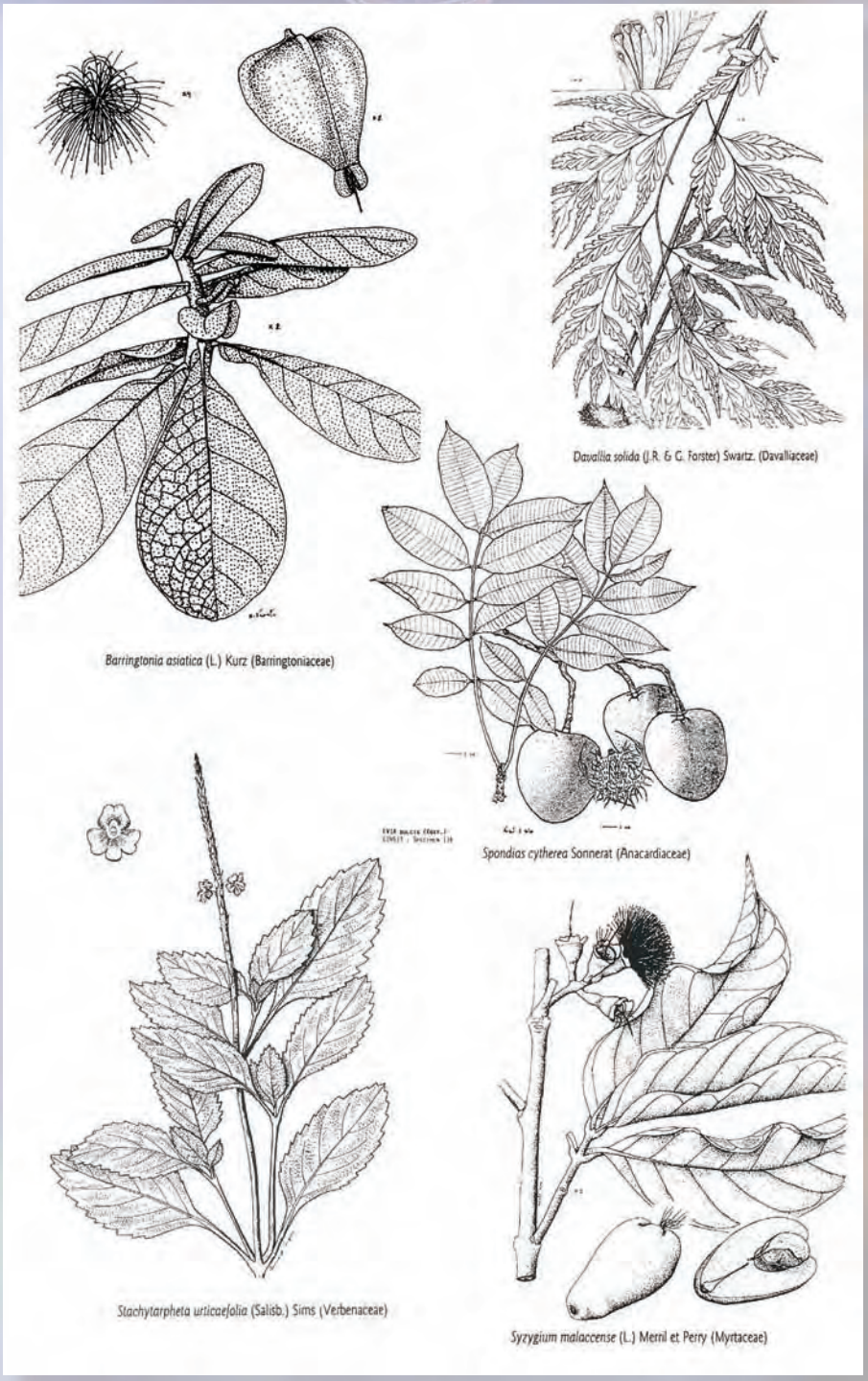
In the Pacific, many people rely on healers who practice traditional medicine. Some of the preparations used have been shown to have therapeutic properties.

During ethnopharmacological surveys in Vanuatu and New Caledonia, a list was made of some 100 plants used in traditional medicine to combat the symptoms of ciguatera (Bourdy et al. 1992; Laurent et al. 1993). The efficacy of these remedies was tested on mice pre-poisoned with moray eel liver. Some plants such as 'faux tabac' (*Argusia argentea*) and pink pepper (*Schinus terebenthifolius*) were shown to have a beneficial effect (Amade and Laurent 1991a, 1991b). 'Faux tabac' and a small fern (*Davallia solida*) showed identical effects to mannitol on axon isolated from a frog to which ciguatoxin had been administered (Benoît et al. 2000). For the purpose of identifying the active substance in these two plants, a simple test, using haemolysis caused by ciguatoxin, was first developed on frog erythrocytes (Boydron et al. 2001), then on human erythrocytes (Boydron et al. 2002).



Argusia argentea

Schinus terebenthifolius



Quelques exemples de plantes utilisées dans les remèdes traditionnels (source : La gratte ou ciguatera–Ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud, Paris 1993).

Samples of plants used for traditional medicine (source: La gratte ou ciguatera–Ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud, Paris 1993).

Peut-on déceler un poisson toxique ?

Les croyances et les habitudes

Beaucoup de croyances populaires existent dans le domaine de la détection.

On dit que les mouches et les fourmis ne sont pas attirées par le poisson toxique et qu'une pièce de monnaie en argent, plongée dans l'eau de cuisson, change de couleur. Les nombreux consommateurs qui en ont fait l'amère expérience affirmeront que ces croyances sont fausses : les mouches non seulement n'évitent pas la chair toxique mais peuvent fort bien se reproduire sur la chair putréfiée du poisson toxique.

Certaines personnes ont l'habitude de goûter le foie du poisson et de le rejeter s'il a un goût amer ou s'ils ressentent des picotements. Ce test est peut-être efficace, il est toutefois très difficile de le confirmer et surtout de l'étalonner.

Malheureusement pour lui, le chat est plus sensible que l'homme à la ciguatera et de nombreux Calédoniens donnent le foie des poissons douteux à leur animal avant de les consommer.

Un poisson toxique ne peut pas être discerné à l'œil nu d'un poisson non toxique. Ni leur aspect externe ou interne, ni leur couleur ne les différencie. Seules certaines atteintes dégénératives, au niveau du foie en particulier, peuvent être visualisées en microscopie. Les ciguatoxines sont en effet toxiques pour les poissons (Lewis, 1992). Comme chez l'homme, elles agissent au niveau des fibres nerveuses, en augmentant l'ouverture des canaux sodium (Capra, 1992). Les poissons accumulent les toxines jusqu'à un certain seuil au-delà duquel ils meurent. Ceci est une chance pour le consommateur de poissons, car cela évite les graves intoxications et limite l'incidence de la ciguatera. Néanmoins, l'excrétion de la ciguatoxine des poissons est relativement lente. Chez les murènes, la demi-durée de vie (c'est-à-dire le temps mis pour éliminer la moitié du taux de

Gymnothorax javanicus

Can toxic fish be detected?

Beliefs and practices

There are many popular beliefs about how to detect a poisonous fish.

For example, some people claim that flies and ants will avoid toxic fish or that a silver coin in the boiling water will change colour. Many consumers know the unfortunate consequences of these unfounded beliefs. Not only do flies not avoid fish that are toxic, but they are quite capable of breeding on the rotting flesh of such a fish.

Some people taste the fish's liver and reject it if they feel tingling in their tongue or lips or if it has a bitter taste. Such a test may be reliable, but it is very difficult to confirm and especially difficult to measure or quantify the findings.

Cats are more sensitive than humans to ciguatera, so some New Caledonians give the liver of suspicious fish to their cat before eating it themselves.

A toxic fish cannot be distinguished from a non-toxic one. The external and internal appearance of a poisonous fish is no different from that of a non-poisonous fish. Certain signs of degeneration, in the liver in particular, can be seen through a microscope, but these are not visible to the naked eye. Ciguatoxins are also toxic for fish (Lewis 1992). As in humans, they act on the nerve fibres and widen the sodium channel (Capra 1992). Fish, therefore, also accumulate toxins to a certain level, above which they die. This is fortunate for people who eat fish because it prevents serious cases of poisoning and restricts the incidence of ciguatera. However, the excretion of ciguatoxin in fish is relatively slow. In moray eels, the half-life (i.e. the time taken to eliminate half of the toxin in the system) has been estimated at 264 days. Some fish are thought to have a detoxification season, which could explain some of the seasonal characteristics of this kind of fish poisoning.

toxine) de la ciguatoxine a été estimée à 264 jours. Certains poissons auraient une saison de détoxification, ce qui d'ailleurs pourrait expliquer certains effets saisonniers du phénomène.

Les difficultés d'élaboration d'un test

Actuellement, les toxines localisées dans la chair de poisson ne peuvent être détectées en routine et dosées que par des tests biologiques sur des animaux sensibles (mangoustes, chats, poulets, souris ou moustiques). Ces tests ne peuvent être effectués qu'en laboratoire car ils nécessitent une extraction préliminaire des toxines du fait de leur très faible teneur dans les poissons (de l'ordre de quelques nanogrammes pour 100 grammes).

Le test validé le plus largement utilisé est encore le test souris (Banner *et al.*, 1960). Il est basé sur les signes cliniques observés après l'injection intrapéritonéale de 20 mg d'extrait à l'éther de chair de poisson. Malheureusement, ce test n'est pas suffisamment sensible pour déceler les poissons faiblement toxiques.

Il est indiscutable que l'espoir de toutes les personnes concernées par la ciguatera (pêcheurs, consommateurs, chercheurs, médecins) est de parvenir à détecter la toxine, à déceler facilement le poisson non consommable. Ce test de détection devrait être rapide, simple, fiable, sans faux positif pour ne pas léser le pêcheur (c'est-à-dire qu'un poisson sain ne donnera jamais un résultat positif) et sans faux négatif pour ne pas empoisonner le consommateur (un poisson toxique ne donnera jamais un résultat négatif). Ce test devrait pouvoir être utilisé directement par le pêcheur, professionnel ou amateur. La mise au point d'un tel test serait par ailleurs bénéfique pour le diagnostic clinique de la ciguatera et son traitement.

Il permettrait aussi aux chercheurs d'effectuer des recherches épidémiologiques, c'est-à-dire de

The difficulty of developing a test

At present, the toxins in fish flesh can only be routinely detected and their level of concentration determined through biological testing on susceptible animals (mongooses, cats, chickens, mice or mosquitoes). This work can only be carried out in a laboratory because it requires preliminary extraction of the toxins due to their very low content in fish (a few nanograms per 100 grams).

The most widely used validated test is still the mouse assay (Banner et al. 1960). It is based on the clinical signs observed after intraperitoneal injection of 20 mg of ether-extracted fish flesh. Unfortunately, this test is not sensitive enough to detect low-toxicity fish.

Fishermen, consumers, research scientists and doctors would all like a method of detecting the toxin and identifying inedible fish. The method or test developed should be rapid, simple and reliable, and should not give false positive results (i.e. a safe fish should never give a positive result). Similarly, the test should not give false negative results (i.e. a toxic fish should never give a negative result). This test should be readily usable by fishers themselves, whether commercial or subsistence. The development of such a test would be an advantage in the clinical diagnosis of ciguatera and its treatment.

A rapid test would also enable scientists to carry out epidemiological research to determine the species and regions at risk and to investigate fish detoxification behaviour.

The negative impact that an effective test could have on lagoon ecology should, however, be mentioned. At present, the only protection large fish enjoy is the fact they may be poisonous, and hence present a risk to a potential consumer. Once an effective test is available, fishers may target large specimens and simply discard them if they prove poisonous on testing.

déterminer les espèces et les régions à risque ou d'étudier les phénomènes de détoxification des poissons.

Il faut cependant signaler l'effet négatif que peut engendrer l'existence d'un tel test sur l'écologie du lagon. Actuellement, les gros poissons sont protégés par le risque d'intoxication ciguatérique qui leur est associé. Lorsqu'un test sera commercialisé, on peut craindre que les pêcheurs se mettent à chasser les grosses pièces pour les rejeter si elles s'avèrent positives au test.

Un problème de sélectivité

La très faible corrélation existant entre les différents tests sur animaux a mis en évidence la nécessité d'un dosage plus sélectif des toxines dans les échantillons.

La diversité des toxines rencontrées dans le phénomène ciguatera, le nombre croissant de dérivés des toxines types selon les espèces de poissons et selon les régions (ciguatoxines du Pacifique, ciguatoxines des Caraïbes et peut-être ciguatoxines de l'océan Indien), sont des facteurs qui contrarient la spécificité d'un test de détection. Sa mise au point et surtout sa validation passeront donc par des essais comparatifs avec les tests éprouvés sur des poissons d'espèces variées et provenant de différentes régions.

Un problème de sensibilité et de définition du seuil acceptable

Il est également nécessaire d'élaborer un test très sensible pouvant détecter d'infimes quantités qui existent à des doses variables dans le poisson.

La plupart des cas d'empoisonnement dans le Pacifique résulte de la consommation de poisson qui contenait au moins un équivalent de 0,1 à 5 nmol de P-CTX-1/kg (Lewis *et al.*, 1992a), ce qui correspond à environ 0,1 à 5 µg/kg. En d'autres termes, une personne pesant 50 kg et consommant 500 g de poisson contenant 0,1 µg/kg de P-CTX-1, aura ingéré 0,05 µg de toxine et risquera de déclarer une légère ciguatera.

Problem of selectivity

The very weak correlation between the various tests performed on animals reveals the need to evaluate the toxin levels in samples more selectively.

The diverse nature of the toxins involved in ciguatera, as well as the growing number of derivatives of these basic toxins in various species of fish, or in different regions (Pacific ciguatoxins, Caribbean ciguatoxins and possibly Indian Ocean ciguatoxins), make it difficult to achieve specificity in a detection test. Finalisation and validation of a test will therefore require comparative testing on fish of various species from different regions.

Problem of sensitivity and defining an acceptable level of toxicity

It is also necessary to develop a test that can detect infinitesimal quantities of toxin present in varying concentrations in the fish.

Most cases of fish poisoning in the Pacific result from eating fish that contain at least the equivalent of 0.1 to 5 nmol of P-CTX-1/kg (Lewis et al. 1992a), which corresponds to approximately 0.1 to 5 µg/kg. In other words, a person weighing 50 kg and consuming 500 g of fish containing 0.1 µg/kg of P-CTX-1 will have ingested 0.05 µg of toxin and may suffer from mild ciguatera poisoning. Viscera such as the liver, intestines and gonads are much more toxic than the related muscles and this should be borne in mind in dosages. The severity and duration of symptoms are dose-dependent, but the matter is complicated by the accumulation of ciguatoxins in the human body. Someone who has already had ciguatera could be poisoned by smaller doses. It is therefore very difficult to accurately set a threshold below which consumers can be sure that they will not be poisoned.

Qu'est ce qu'un test immunologique ?

La technique immunologique est basée sur un phénomène de compétition entre un antigène marqué par un radio-isotope (test radio-immunologique) ou par la fixation d'un enzyme (test immuno-enzymatique), et un antigène non marqué que l'on veut doser ; cette compétition s'exerce vis-à-vis d'un anticorps spécifique. La formation de cet anticorps est obtenue chez l'animal par une injection sous-cutanée de l'antigène (la toxine). Plus l'antigène sera pur, plus l'anticorps sera spécifique, d'où la nécessité de travailler avec de la toxine pure. Par ailleurs, l'immunisation (la fabrication d'anticorps) est plus difficile à obtenir avec les substances de faible poids moléculaire comme les ciguatoxines ; il est nécessaire de fixer la toxine à un support protéique par une méthode chimique, d'où l'intérêt de bien connaître sa structure.

L'équipe de Hokama à Hawaï a été la première à se spécialiser dans la recherche d'un test immunologique de dépistage direct en utilisant des anticorps élaborés chez le mouton et le lapin, immunisés au préalable avec des conjugués des toxines polyéthérées.

Après avoir décrit un test radio-immunologique (RIA), cette équipe a développé un test immuno-enzymatique (EIA) qu'elle a ensuite simplifié pour obtenir un test sur bâtonnet de bambou (S-EIA) (Hokama, 1985), qui peut être pratiqué chez soi ou sur le terrain.

Des bâtonnets de bambou, préalablement enduits d'une couche absorbante (correcteur pour machine à écrire), sont plantés à plusieurs reprises dans la chair des poissons à contrôler. Après séchage à l'air, le bambou est passé dans un fixateur puis dans une solution contenant du sérum de mouton avec des anticorps polyclonaux anti-CTX-HRP. Après lavage dans du tampon Tris B, on trempe le bâtonnet 10 minutes dans du substrat. En fonction de la coloration obtenue, la réaction est notée de 0 (incolore) à 5 (bleu violet vif). Les poissons sont considérés comme atoxiques pour des valeurs inférieures ou égales à 2, douteux pour des valeurs comprises entre 2,1 et 2,4 et toxiques au-delà.

What is an immunoassay?

An immunoassay can be used to detect the presence of a specific substance, in this case, ciguatera toxin. The technique is based on competition between an antigen marked by a radio-isotope (radio immunoassay) — or by a labelled enzyme (enzyme immunoassay) — and an unmarked antigen of the substance to combine with a specific antibody. The antibodies are produced in an animal by injecting the antigen (toxin) subcutaneously; the purer the antigen, the more specific the antibody will be (hence the need to work with pure toxin). Immunisation (the production of antibodies) is more difficult with substances of low molecular weight such as ciguatoxins. Thus the toxin must be fixed to a protein support using a chemical method. A sound knowledge of the structure of the toxin is therefore an advantage.

The Hokama team in Hawaii was the first to attempt to develop a direct detection immunoassay using antibodies developed in sheep and rabbits previously immunised with related polyether toxins.

After describing a radio immunoassay (RIA), this team developed an enzyme immunoassay (EIA) which it then simplified to obtain a simple bamboo stick test (S-EIA) (Hokama 1985). The test can be carried out at home or in the field.

Bamboo sticks, coated with an absorbent layer (e.g. Liquid Paper correction fluid), are pushed into the flesh of the fish to be tested in several places. After air drying, the bamboo sticks are dipped in a fixative and then in a solution containing sheep serum with anti-CTX-HRP polyclonal antibodies. After being washed in Tris-buffer B, the sticks are left for 10 minutes in a substrate. Depending on the colouring obtained, the reaction is graded on a scale from 0 (no colour) to 5 (bright bluish-purple). Fish are considered non-poisonous when the value is equal to or less than 2, and suspicious for values between 2.1 and 2.4; above 2.4, fish is considered to be toxic.

Ces anticorps polyclonaux montrèrent une égale affinité pour la ciguatoxine, pour l'acide okadaïque et pour d'autres polyéthers, entraînant des réponses faussement positives.

Le test a ensuite été légèrement modifié (Hokama *et al.*, 1989), en particulier avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux de ciguatoxine qui le rendait plus sensible et plus spécifique. Les résultats n'ont pas été à la hauteur des espérances des chercheurs.

Le test Ciguatect est un dérivé plus rapide du test Hokama. La présence ou l'absence de toxines ciguatériques est déterminée en liant les toxines par simple contact, avec la chair du poisson, d'une membrane attachée à un stick plastique (similaire à celui utilisé pour les tests d'urine) et en exposant cette membrane chargée de toxine à un complexe de grains de latex coloré et d'anticorps monoclonaux ; l'intensité de la coloration de la membrane dénote la présence de la toxine.

En 1998, l'équipe de Hokama propose un test amélioré, le MIA (Membrane Immunobead Assay). Il utilise un anticorps monoclonal de ciguatoxine P-CTX-1 purifié de foie de murène et permet de tester un morceau de poisson de la taille d'un grain de riz. Ce test sera commercialisé ensuite par la firme Oceanit Test Systems (Hawaï, USA) sous le nom de Cigua-check.

However these polyclonal antibodies show an equal affinity for ciguatoxin, okadaic acid and other polyethers, causing false positive results.

The test was slightly modified (Hokama et al. 1989), in particular with the use of monoclonal ciguatoxin antibodies, making it more sensitive and specific. However, the response to this test has not been as positive as its developers hoped.

The 'Ciguatect' test is a more rapid version of the Hokama test. The presence or absence of ciguatera toxins in a fish is determined by inserting a pre-prepared membrane attached to a plastic stick (similar to those used for urine testing) into the fish flesh and then exposing the membrane to a complex of coloured latex beads coated with monclonal antibodies specific to the toxin. If the toxin is present, the membrane changes colour. The intensity of the colour indicates the level of toxin that is present.

In 1998, the Hokama team presented an improved test, the MIA (membrane immunobead assay). It uses a purified eel liver P-CTX-1 ciguatoxin monoclonal antibody, enabling a rice-grain-size piece of fish to be tested. This test is marketed by Oceanit Test Systems (Hawaii, USA) under the name Cigua-check.

Les viscères tels que le foie, les intestins et les gonades sont considérablement plus toxiques que les muscles correspondants, il faudra donc en tenir compte dans le dosage. La sévérité et la durée des symptômes sont des facteurs dépendant de la dose, mais le phénomène est compliqué par l'accumulation des ciguatoxines dans le corps humain. Une personne ayant déjà connu la ciguatera pourra donc s'intoxiquer avec des doses plus faibles. Il est de ce fait très difficile de fixer précisément un seuil en dessous duquel le consommateur sera sûr de ne pas être intoxiqué.

De nouveaux tests au stade de la validation

Des études récentes se sont focalisées sur le développement de tests immunologiques, de tests de toxicité sur des cellules ou des méthodes chromatographiques. Toutes ces études ont été freinées par le manque de ciguatoxine pure. La découverte récente d'une méthode de synthèse de la ciguatoxine CTX-3C est très encourageante (Hirama *et al.*, 2001) et devrait permettre un renouveau dans la recherche d'un test de détection spécifique.

Tests immunologiques

Les tests immunologiques utilisent des anticorps de ciguatoxines (voir encadré page 40 "Qu'est ce qu'un test immunologique?"). Ces tests ont l'avantage d'avoir une réponse rapide (environ une heure).

Un premier kit de test S-EIA (Stick Enzyme ImmunoAssay) a été préparé par Hokama et son équipe ; il s'est révélé peu spécifique, de nombreux faux-positifs et faux-négatifs ont été enregistrés (Hokama, 1985). En 1990, un test simplifié a été présenté (Ciguatect™). Il avait l'avantage d'être plus sensible et plus utilisable sur le terrain (Park *et al.*, 1992). Perfectionné (Hokama *et al.*, 1998), il a abouti au Cigua-Check™ qui a été commercialisé par Oceanit Test System à Hawaï, en Polynésie

New tests

Recent research has focused on the development of immunological tests, cell toxicity tests and chromatographic techniques. All these efforts have been hindered by a shortage of pure ciguatoxin. The recent discovery of a method of synthesising CTX-3C ciguatoxin is very encouraging (Hirama et al. 2001) and should give fresh impetus to the work to develop a specific detection test.

Immunological tests

Immunological tests use ciguatoxin antibodies (see 'What is an immunoassay?' on page 40). The advantage of these tests is their rapid response (about one hour).

An S-EIA (stick enzyme immunoassay) test kit was developed by Hokama and his team; it proved rather unspecific, with many false positives and false negatives being recorded (Hokama 1985). In 1990, a simplified test was presented (Ciguatect™). It had the advantage of being more sensitive and easier to use in the field (Park et al. 1992). After improvements (Hokama et al. 1998), the Cigua-Check™ test was produced. It is marketed by Oceanit Test Systems in Hawaii, French Polynesia and New Caledonia, but has not yet been validated. This test is claimed to be capable of detecting doses of ciguatera at concentrations that would cause clinical symptoms in humans (< 0.08 µg/kg). However, fish identified as non-toxic by this test may contain small doses of ciguatoxin capable of contributing to cumulative effects in humans (Lehane and Lewis 2000).

Cell culture tests

These tests detect toxins on the basis of their activity, not their structure. They are performed by adding cultured mammal cells (neuroblastomas)

française et en Nouvelle-Calédonie mais qui n'a pas encore reçu sa validation. Ce test permettrait de détecter des doses de ciguatoxine à des concentrations qui provoqueraient des symptômes cliniques chez l'homme (> à 0,08 µg/kg). Néanmoins, les poissons qui sont considérés comme non toxiques par ce test peuvent contenir des petites doses de ciguatoxine qui sont susceptibles de contribuer à des effets cumulatifs chez l'homme (Lehane et Lewis, 2000).

Tests sur cultures de cellules

Ce sont des tests qui vont détecter les toxines par leur activité et non pas par leur structure. Il s'agit de mettre en présence des cultures de cellules de mammifères (des neuroblastomes) et les extraits de poissons (Manger *et al.*, 1995) et d'observer la viabilité des cellules après un certain temps d'incubation. Ce test, qui semble montrer une bonne corrélation avec le test souris, est en cours de validation.

Tests par analyse chimique

La détection par analyse chimique s'est heurtée au fait que les ciguatoxines ne possèdent pas des chromophores ultraviolets distinctifs, c'est-à-dire que les méthodes de détection, de visualisation ne permettaient pas de les différencier. Avec les nouvelles techniques de chromatographie liquide à haute pression liée à la masse (HPLC/MS/MS), une nouvelle méthode analytique très sensible a pu être élaborée (Lewis *et al.*, 1999). Elle permet de détecter des taux de ciguatoxines du Pacifique ou des Caraïbes inférieurs au microgramme par kilo dans la chair de poisson. C'est, en revanche, un test qui demande du temps et qui ne peut pas être utilisé en routine, mais qui permet de valider d'autres tests plus rapides.

to fish extracts (Manger et al, 1995) and observing the viability of the cells after a period of incubation. A test, which would appear to show good correlation with the mouse assay, is in the process of being validated.

Chemical analysis tests

Detection by chemical analysis has been hindered by the fact that ciguatoxins do not possess distinctive ultraviolet chromophores (i.e. they cannot be distinguished using detection and visualization methods). Using mass-linked high pressure liquid chromatography (HPLC/MS/MS) techniques, a new highly sensitive analytical method has been devised (Lewis et al. 1999). The method makes it possible to detect Pacific and Caribbean ciguatoxin rates of less than a microgram per kilo in fish flesh. On the other hand, this test takes time and cannot be used on a routine basis. However, it can be used to validate other quicker tests.

What factors favour a ciguatera outbreak?

Environment-related events

The environment is a major factor in ciguatera outbreaks. The dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* is a largely immobile species that is an endemic inhabitant of most reef ecosystems. In environments containing a high proportion of living coral, its density is generally low and the small amount of microalgae consumed by grazing and herbivorous fish is of no great consequence and has no influence on the toxicity of carnivorous fish. Conversely, when large areas of dead coral form, mixed macroalgae beds develop (filamentous and calcareous algae, unicellular algae and macroalgae) and these provide ver favourable breeding grounds for toxic microalgae.

Conditions favorisant une flambée de ciguatera

Un phénomène environnemental...

L'environnement a une importance considérable dans les flambées ciguatériques. Le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus* est une espèce peu mobile qui existe à l'état endémique dans la plupart des écosystèmes récifaux. En général, dans un environnement riche en coraux vivants, sa densité est réduite et la faible masse de microalgue ingérée par les poissons brouteurs et herbivores ne porte pas à conséquence et n'influe pas sur la toxicité des poissons carnivores. En revanche, en cas de formation de grandes surfaces de coraux morts, des gazons mixtes (algues filamenteuses et calcaires, algues unicellulaires, macroalgues) s'installeront, qui deviendront des supports privilégiés aux microalgues.

Toute perturbation entraînant la formation de substrats vierges risque d'amener une prolifération en masse des *G. toxicus*, et de provoquer une flambée ciguatérique. Ces perturbations peuvent être naturelles (tsunamis, cyclones, séismes, volcanisme sous-marin, blanchiment des coraux...), mais aussi artificielles (agressions de l'homme, ancrage, aménagement du territoire, construction de digues ou de wharfs, creusement de chenaux...).

La construction d'une marina à Rangiroa fut à l'origine d'une recrudescence de ciguatera, tandis que les dégâts sous-marins causés par les essais nucléaires à Mururoa ont été incriminés dans la toxicité des poissons de cet atoll.

Les zones à risque peuvent être très localisées : portion de récif, passe de lagon ou bateau échoué.

... évolutif...

La ciguatera est un phénomène évolutif dans le temps et dans l'espace : une zone saine peut devenir progressivement toxique et inversement. Cela rend impossible la cartographie des régions touchées.

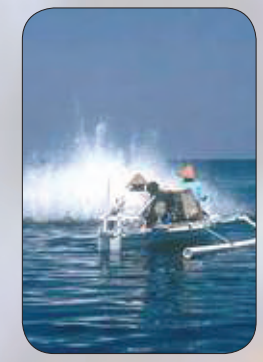
Any disturbances that lead to the creation of bare substrates are therefore likely to cause mass proliferation of *G. toxicus* and consequently an outbreak of ciguatera. These disturbances may be natural (tsunamis, cyclones, seismic activity, submarine volcanism, coral bleaching, etc.) or artificial (coastal development, construction of dykes or wharves, channel dredging, etc.).

The construction of a marina in Rangiroa caused a surge in the number of cases of fish poisoning, while some people believe that damage to the underwater environment caused by nuclear testing at Mururoa is responsible for the toxicity of fish around this atoll.

Ciguatera risk zones may therefore be very localised, occurring in only one section of reef, one passage, or around a stranded ship.

An evolving phenomenon

Ciguatera evolves in both time and space: a safe area can gradually become dangerous and vice-versa. This makes it impossible to map regions prone to fish poisoning. It is considered that a three-to-five-year period needs to elapse before an environmental disturbance has repercussions on the health of the local population and that an outbreak of ciguatera lasts on average for 10 to 15 years.



Les dinoflagellés, un problème de santé publique

Les dinoflagellés sont des algues unicellulaires, constituants habituels du phytoplancton, aliment pour les poissons et les coquillages. Certaines espèces sont capables, dans des conditions environnementales et climatiques particulières, de proliférer en masse (apparition des célèbres marées rouges) et de produire des toxines (ou phycotoxines) qui peuvent toucher des milliers de personnes chaque année.

Plusieurs syndromes sont connus :

- **Le syndrome diarrhéique** (ou DSP pour Diarrheic Shellfish Poison), provoqué par deux dérivés méthylés de l'acide okadaïque et trois pectenotoxines (PTX) synthétisées par les dinoflagellés du genre *Dinophysis* et *Prorocentrum*. Une nouvelle toxine de ce groupe, la yessotoxine (YTX) a été récemment identifiée chez les moules norvégiennes ;
- **Le syndrome paralysant** (ou PSP pour Paralytic Shellfish Poison), dû à une douzaine de dérivés de la saxitoxine (STX) et aux gonyautoxines (GTX) synthétisées par les dynoflagellés du genre *Protogonyaulax* ou *Gonyaulax* ainsi que *Pyrodinium* et *Alexandrium* ;
- **Le syndrome neurotoxique** provoqué par les brévétoxines (PbTX) de *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*). Elles sont à l'origine de la mort massive de poissons ainsi que d'intoxications humaines, qui peuvent directement être causées par l'inhalation des toxines apportées par le vent de mer soufflant lors des marées rouges que ces microalgues engendrent. *Chrysochromulina polylepis* est aussi à l'origine d'eaux colorées spectaculaires, mais produit des toxines hémolytiques ;
- Et bien sûr, **le syndrome ciguatérique**.

Il persiste un doute quant à la véritable responsabilité de certains dinoflagellés dans la production de toxines. Des travaux récents ont montré que ce sont des bactéries symbiotiques des microalgues du genre *Alexandrium* qui sont responsables de la toxicogénèse.

Dinoflagellates, a public health problem

Dinoflagellates are unicellular algae that often form part of the phytoplankton on which fish and shellfish feed. Under certain environmental and weather conditions, some species can proliferate in vast numbers (causing the well-known 'red tides') and produce toxins (or phycotoxins) that may affect thousands of people each year.

A number of syndromes are known:

- **Diarrhoea syndrome** (or DSP, diarrhoeic shellfish poisoning) which is caused by two methylated derivatives of okadaic acid and three pectenotoxins (PTX) synthesised by dinoglagellates of the genera *Dinophysis* and *Prorocentrum*. A new toxin of this group, yessotoxin (YTX) has recently been identified in some Norwegian mussels.
- **Paralysis syndrome** (or PSP, paralytic shellfish poisoning) is due to a dozen or so derivatives of saxitoxin (STX) and to the gonyautoxins (GTX) which are synthesised by dinoflagellates of the genera *Protogonyaulas* and *Gonyaulax* as well as by *Pyrodinium* and *Alexandrium.*
- **Neurotoxic syndrome**, which is caused by brevetoxins (PbTX) of *Ptychodiscus brevis* (*Gymnodinium breve*). These cause the death of vast numbers of fish. They also cause food poisoning in humans, which can be directly due to breathing in the toxins carried on sea breezes that coincide with the red tides produced by these microalgae. *Chrysochromulina polylepis* is also a cause of spectacularly coloured water, but produces haemolytic toxins.
- And, of course, **ciguatera syndrome**.

There is still doubt over the actual role of some dinoflagellates in the production of toxins. For example, recent research has shown that symbiotic bacteria of microalgae of the genus *Alexandrium* are responsible for producing the toxins.

On considère qu'il faut trois à cinq ans pour qu'une perturbation écologique ait des répercussions sur la santé des populations locales tandis qu'une flambée ciguatérique couvre en moyenne une période de dix à quinze ans.

... et génétique.

La présence de *Gambierdiscus toxicus* n'entraîne pas à coup sûr un phénomène ciguatérique. Il est démontré que seules certaines souches de ce dinoflagellé ont le pouvoir de produire des toxines. Des précurseurs des ciguatoxines (les gambiertoxines) ont été isolés de biodétritus contenant des souches sauvages de *G. toxicus* (Legrand *et al.*, 1990) ainsi que de cultures de quelques souches particulières de cette microalgue (Holmes *et al.*, 1991). Les raisons de cette différence dans leur potentiel toxinogène ne sont pas connues ; il peut s'agir d'un problème physiologique ou génétique chez l'algue.

Il est aussi possible que certaines conditions écologiques différentes de celles qui favorisent la prolifération des microalgues soient nécessaires pour initier la production des toxines. (Chinain *et al.*, 1999).

Il est à noter que d'autres dinoflagellés toxiques cohabitent avec *G. toxicus* dans les régions ciguatériques. Cinq espèces supplémentaires du genre *Gambierdiscus* ont été décrites : *G. belizeanus*, *G. yasumotoi*, *G. pacificus*, *G. australes* et *G. polynesiensis* ; ces microalgues peuvent produire des toxines de type ciguatoxine ou de type maïtotoxine. D'autres genres de dinoflagellés producteurs de toxines peuvent aussi coexister comme *Prorocentrum*, *Ostreopsis*, *Coolia* ou *Amphidinium* (voir encadré page 45).

Le phénomène de la ciguatera pourrait être lié à la prolifération de souches génétiquement aptes à produire ces précurseurs de la ciguatoxine dans la chaîne alimentaire marine.

Genetic factors

The presence of *Gambierdiscus toxicus* does not necessarily lead to ciguatera poisoning. It has been demonstrated that only some strains of this dinoflagellate are able to produce toxins. Precursors of ciguatoxins (called gambiertoxins) were isolated from biodetritus containing wild strains of *G. toxicus* (Legrand et al. 1990) and from cultures of some particular strains of that microalgae (Holmes et al. 1991). The reason for this difference in their toxic potential is not yet known; however, it may be due to the physiological or genetic characteristics of the microalgae.

It is also possible that certain ecological conditions that differ from those favouring the proliferation of microalgae must prevail for the production of ciguatoxin to be initiated (Chinain et al. 1999).

It should be noted that other toxic dinoflagellates co-habit with *G. toxicus* in ciguatera-prone regions. Five other species of the *Gambierdiscus* genus have been described: *G. belizeanus*, *G. yasumotoi*, *G. pacificus*, *G. australes* and *G. polynesiensis*. These microalgae can produce ciguatoxin or maïtotoxin-type toxins. Other genera of toxin-producing dinoflagellates can also co-exist, such as *Prorocentrum*, *Ostreopsis*, *Coolia* or *Amphidinium* (see box on page 45).

Ciguatera could be linked to the proliferation of strains genetically suited to producing these precursors of ciguatoxin in the marine food chain.

Conclusion

La ciguatera est un phénomène écologique qui englobe les différents niveaux trophiques de la chaîne alimentaire, de la microalgue jusqu'à l'homme. Ce type d'intoxication pose à la fois des problèmes de santé publique et des problèmes socio-économiques dans les pays concernés.

La recherche sur la ciguatera est aussi un challenge pour toutes les personnes intéressées par la compréhension de ce phénomène.

L'empoisonnement ciguatérique résulte d'une prise de risque. Doit-on ne plus manger de poissons pour éviter tout désagrément ? Doit-on se contenter des poissons du large alors que certains poissons des lagons sont excellents ? Le risque n'est jamais nul, mais il est parfois tellement infime qu'il serait vraiment dommage de s'en priver.

Conclusion

Ciguatera is an ecological phenomenon that occurs at various trophic levels of the food chain, from microalgae to humans. This kind of food poisoning raises both public health and socio-economic problems in the countries concerned.

Research on ciguatera is a challenge for everyone interested in understanding this phenomenon.

Ciguatera fish poisoning results from eating a toxic fish. But should people stop eating fish to avoid an unpleasant experience? Should people only eat offshore fish when some lagoon fish make excellent eating? The risk is never nil, but it is sometimes so low that it would be a shame to forgo the pleasure of eating good fish.

PRÉCAUTIONS ESSENTIELLES

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

- Évitez de manger les espèces de poissons localement réputées être toxiques (requins, murènes, anglais, dorades, carangues, barbillons, loches...). Renseignez-vous auprès des pêcheurs coutumiers du lieu de pêche.

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

- Videz soigneusement les poissons. Ne mangez pas la tête, les œufs, les viscères, le foie en particulier qui sont plus toxiques que les filets.

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

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

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

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

- Il n'y a pas vraiment de saison pour la ciguatera. À tout moment, vous pouvez pêcher et consommer un poisson contenant un taux de toxine suffisant pour vous empoisonner.

ESSENTIAL PRECAUTIONS

To minimise the risk of contracting food poisoning, the following precautions should be observed:

- Avoid eating fish that have a local reputation for causing food poisoning (e.g. sharks, moray eel, red bass, bream, trevally, chinaman fish, grouper, etc.). Get advice from fishers about which fishing grounds are safe;

- Be careful with large reef fish (i.e. over 10 kg), and avoid them if possible. Wherever feasible, select smaller fish since toxicity is often proportional to size;

- Gut fish thoroughly. Do not eat the head, eggs, viscera or liver, which are more poisonous than the fillet;

- Remember that freezing, cooking, smoking or any other method of preparation or seasoning does not eliminate the toxin;

- Do not rely on flies, ants or coins to detect a poisonous fish — these techniques have misled many people. The poor cat is in fact more sensitive than humans;

- After suffering from a case of fish poisoning, avoid eating any kind of fish or other seafood for at least a month and avoid alcoholic drinks;

- Beware of areas that have a reputation for being ciguatera free. They can suffer an outbreak of microalgae and become potentially dangerous (the reverse is also true). Beware also of older fish;

- There is no fish poisoning season. You can catch and eat a fish that contains enough toxin to give you food poisoning at any time of the year.