

14 AOUT 1981


SR  
DLIS. 945  
SPC<sup>exp</sup> B

COMMISSION DU PACIFIQUE SUD

COMITE D'EXPERTS SUR LA CIGUATERA  
(Suva, Fidji, 26 février 1981)

RAPPORT

Nouméa, Nouvelle-Calédonie  
Avril 1981

SPC Library  
  
32992  
Bibliothèque CPS

928/81

LIBRARY  
SOUTH PACIFIC COMMISSION

TABLE DES MATIERES

	<u>Page</u>
Liste des participants	(ii)
I. Introduction	1
II. Historique	2
III. Fréquence de l'ichtyosarcotoxisme dans les pays océaniens	2
IV. Etat d'avancement des travaux	4
Université d'Hawaï	6
Université de Tohoku	9
Institut Louis Malardé	
V. Mise au point de méthodes de détection de la ciguatera	12
VI. Problèmes liés aux travaux de recherche de la ciguatera	13
VII. Sources et quantités disponibles de ciguatoxine	14
VIII. Mesures de lutte éventuelles	15
IX. Recommandations	17
 <u>ANNEXE</u>	
1. Recommandations du groupe de travail de l'OMS sur les aspects de l'ichtyosarcotoxisme intéressant la santé publique	19
2. Production de ciguatoxine	23

LISTE DES PARTICIPANTS

Dr A.H. Banner  
Hawaii Institute of Marine Biology  
University of Hawaii  
Honolulu  
HAWAII 96822, U.S.A.

Dr R. Bagnis  
Chef de l'Unité d'océanographie médicale  
Institut de recherches médicales Louis Malardé  
PAPEETE, Tahiti  
Polynésie française

Dr T. Yasumoto  
Professor of Food Hygiene  
Tohoku University  
SENDAI 980  
Japon

Dr P.H. Bennett  
Epidémiologiste  
Commission du Pacifique Sud  
B.P. D5  
NOUMEA CEDEX  
Nouvelle-Calédonie

OBSERVATEURS

Dr B.C. Dazo  
Parasitic Diseases and Veterinary Public Health  
WHO Regional Office for the Western Pacific  
MANILLE  
Philippines

M. Michel Desun  
FAO Regional Fisheries Coordinator  
C/- UNDP South Pacific Regional Office  
P.O. Box 694  
SUVA  
Fidji

## I. INTRODUCTION

1. Le Comité d'experts CPS sur l'ichtyosarcotoxisme s'est réuni à Suva (Fidji), le 26 février 1981, au lendemain de la réunion de trois jours du Groupe de travail de l'OMS sur les aspects de l'ichtyosarcotoxisme intéressant la santé publique. L'étude détaillée de la question par le Groupe de travail a permis aux membres du Comité d'experts de disposer d'un dossier à jour sur lequel ils ont fondé leurs recommandations.

2. Cela fait plusieurs années que la Commission du Pacifique Sud soutient et encourage les études relatives à l'ichtyosarcotoxisme. Les relevés du Service d'information épidémiologique et sanitaire du Pacifique Sud permettent d'estimer l'incidence annuelle de la maladie dans les différents pays océaniques. Les données obtenues montrent que le problème est très répandu et que son importance sur le plan nutritionnel et économique est considérable. Devant les projets de développement de la pêche dans la région il apparaît de plus en plus nécessaire d'améliorer les méthodes de diagnostic et de lutte.

3. Au cours des dernières années, la Commission du Pacifique Sud a organisé un réseau d'étude de la nature et des causes de l'intoxication ciguatérique. Ce réseau est constitué par trois groupes indépendants de chercheurs de l'Université d'Hawaï, de l'Institut Louis Malardé (Tahiti) et de l'Université de Tohoku à Sandai, Japon. Ce sont les chercheurs dirigeant chacun de ces groupes qui forment le Comité d'experts.

## II. HISTORIQUE

4. L'ichtyosarcotoxisme, ou intoxication par le poisson, est devenue une préoccupation majeure pour les populations océaniques. Outre la morbidité et la mortalité dont elle est responsable, elle a des incidences non seulement sur la nutrition des Océaniens, mais aussi sur le développement de la pêche locale en eau peu profonde.

5. Ce problème fait l'objet de recherches intensives depuis 1974, année où la Commission du Pacifique Sud a mis en place un programme de recherches tripartite (Etats-Unis, Polynésie française et Japon) et apporté un concours financier limité à chacun des trois groupes de chercheurs. En 1975, le Professeur Yasumoto, en collaboration avec le Groupe de recherche de l'Institut de recherches médicales Louis Malardé à Tahiti, a identifié l'agent responsable de l'intoxication ciguatérique (l'une des formes les plus graves et les plus répandues de l'ichtyosarcotoxisme), un dinoflagellé unicellulaire, Gambierdiscus toxicus, et démontré qu'il contenait deux toxines, la ciguatoxine et la maïtotoxine.

6. En 1977, la culture de cet organisme a été maîtrisée avec succès et a permis d'isoler et de purifier la ciguatoxine. De même, les études écologiques ont fait apparaître un lien direct entre la distribution et la densité de G. toxicus d'une part, et l'incidence de la ciguatera, de l'autre.

## III. FREQUENCE DE L'ICHTYOSARCOTOXISME DANS LES PAYS OCEANIENS

7. L'ichtyosarcotoxisme fait partie, aux côtés de trente quatre maladies transmissibles, des affections que déclarent les pays de la région océanique. La fréquence des cas déclarés par pays pendant la période 1977-1979 est présentée sous forme de résumé au tableau 1.

8. L'incidence globale déclarée pendant la période susmentionnée est d'environ 100 pour 100.000 (93,120 et 82 pour 100.000 en 1977, 1978, 1979). Une incidence supérieure à 100 pour 100.000 par an (pendant la période allant de 1977 à 1979) a été signalée en Polynésie française, en Nouvelle-Calédonie, dans le Territoire sous tutelle des îles du Pacifique et à Tuvalu, le chiffre record (plus de 300 pour 100.000) étant enregistré en Polynésie française et à Tuvalu.

9. Aucun cas d'ichtyosarcotoxisme n'a été signalé dans quatre pays (Iles Cook, Niue, Papouasie-Nouvelle-Guinée, Wallis et Futuna) pendant la période étudiée, bien que la présence du phénomène y soit connue.

10. Il se manifeste également dans les eaux tropicales et subtropicales d'autres régions telles que les Caraïbes, l'Océan Indien et d'autres parties du Pacifique, ainsi que le long de la côte du Queensland et dans les Iles Hawaï.

Tableau 1 - L'ichtyosarcotoxisme dans les pays océaniques pendant la période allant de 1977 à 1979 (pour 100.000 par an)

Pays	1977		1978		1979	
	No.	Taux	No.	Taux	No.	Taux
Iles Cook	0	0	0	0	0	0
Fidji	69	12	201	33	131	21
Guam	6	11	6	7	9	9
Kiribati	41	47	38	70	78	136
Nauru	0	0	0	0	1	14
Niue	0	0	0	0	0	0
Nouvelle-Calédonie	487	350	488	344	188	135
Papouasie-Nouvelle-Guinée <sup>*</sup>	-	-	-	-	-	-
Polynésie française	502	361	821	578	677	467
Iles Salomon	6	3	6	3	0	0
Samoa américaines	0	0	0	0	70	226
Samoa-Occidental	81	53	179	115	62	40
T.T.I.P.	326	251	296	223	191	144
Tokelau	0	0	0	0	14	700
Tonga	43	47	13	14	8	8
Tuvalu	44	550	71	888	21	429
Vanuatu	50	50	53	52	67	58
Wallis et Futuna	0	0	0	0	0	0
TOTAL GENERAL	1655	93	2172	120	1517	82

\* Chiffres non connus

#### IV. ETAT D'AVANCEMENT DES TRAVAUX

11. Le compte rendu de la réunion du Groupe de travail de l'OMS sur les aspects de l'ichtyosarcotisme intéressant la santé publique décrit avec précision les travaux récemment effectués dans ce domaine.

12. Ci-après un résumé succinct de la question, ainsi que des problèmes restant à résoudre. Pour plus de précision, il sera utile de consulter le rapport complet de la réunion précédente.

##### Université d'Hawaï - Dr Banner

13. C'est en 1955, à Hawaï, qu'ont commencé les recherches sur la ciguatera. En 1975, le Dr Hokama a réussi à mettre au point une épreuve immunologique pour la recherche de la ciguatoxine, et en 1978, on a commencé la culture de Gambierdiscus toxicus. Parallèlement, on poursuit l'étude de la structure chimique de la ciguatoxine isolée de Gymnothorax spp. de l'île Johnston.

14. La Commission du Pacifique Sud a continué de nous apporter son aide qui, désormais, est entièrement consacrée à la recherche d'une épreuve biochimique de détection de la ciguatoxicité qui utilise beaucoup moins de toxine - et, nous l'espérons, à un état moins purifié - que les autres épreuves biochimiques et immunologiques actuellement utilisées.

15. Il existe aujourd'hui cinq projets distincts mais interdépendants.

- (a) Etudes en laboratoire de Gambierdiscus toxicus  
(Chercheur principal : Dr Nancy Withers; financement : Sea Grant, NMFS)

Il s'agit d'étudier les conditions biologiques favorisant la croissance et la toxino-production maximale, à partir de cultures effectuées dans des boîtes de Pétri et des ballons de 50 à 100 ml. La toxino-production se mesure dans des cultures en bouteilles de 10 litres. Nous avons commencé à étudier toute une gamme de paramètres écologiques.

- (b) Distribution de G. toxicus dans les eaux d'Hawaï (Chercheur principal : Dr N.W. Withers; financement : Sea Grant et NMFS)

A l'aide de la technique de prélèvement mise au point par le Dr Yasumoto, nous avons à ce jour prélevé de façon sporadique des échantillons sur les récifs côtiers aux environs des principales îles d'Hawaï, presque toujours avec de faibles concentrations (moins de 500 cellules pour 100 grammes de substrat algal). Nous venons de mettre en oeuvre un programme de prélèvements régulier (par périodes de 15 jours) à Kaneohe Bay, où se situe notre laboratoire. Bien que Kaneohe Bay compte les concentrations les plus fortes de G. toxicus, notamment la floraison initiale découverte en 1978, on n'a jamais capturé de poissons ciguatoxiques dans ces eaux.

Des recherches intensives ayant été menées le long de la chaîne sous le vent dans le cadre de la pêche, nous avons aussi commencé à y faire des récoltes de G. toxicus. Bien que la majorité des îles aient une ichtyofaune dont la toxicité est marginale à élevée, c'est seulement à Laysan que nous avons trouvé des concentrations de cellules de G. toxicus supérieures à 100 pour 100 g de substrat algal parmi les cinq îles où il nous a été possible de faire des prélèvements au cours de la mission du 5 au 21 novembre 1980, elle-même limitée par les déplacements et les orages.

- (c) Mise au point d'un test plus sensible de détection de la ciguatoxine (Chercheur principal : Dr Martin Rayner; financement : CPS)

A l'instar de nos collègues de Tahiti et du Japon, nous avons été obligés jusqu'à ce jour de compter sur les tests biologiques que nous effectuons sur des souris pour mesurer la production de toxines. Nous réalisons des cultures de  $10^6 - 10^8$  cellules dans des bouteilles de 5 à 10 litres, ce qui exige une période très longue et pleine d'aléas. Si l'on pouvait mesurer la production de toxines avec des quantités moindres de toxines, toutes les études biologiques pourraient être rapides.

Les travaux du Dr Rayner sur l'effet de l'ion  $Na^+$  de la ciguatoxine expliquent les incidences neurologiques de celle-ci. La rupture de l'équilibre de l'ion  $Na^+$  entraîne une modification du potentiel électrique de la membrane excitable. Les colorants récemment mis au point virent sous l'effet de cette modification du potentiel de membrane.

Le Dr Rayner propose d'étudier les utilisations des colorants sur un axone géant de langouste immergé dans un microbain et de mesurer le changement de couleur à l'aide d'un spectrophotomètre situé à l'endroit de la modification maximale. Il pense pouvoir y parvenir avec un extrait semi-purifié (un niveau de pureté analogue ou inférieur à celui du test souris), avec peut-être une toxine de deux degrés d'amplitude de moins que pour le test souris - à savoir des cellules  $10^4 - 10^6$ .

- (d) Structure moléculaire de la ciguatoxine (Chercheur principal : Dr Paul Scheuer; financement NMFS et FDA)

En 1955-1960, époque à laquelle nous avons déterminé les principes de base de l'étude de la ciguatera, nous avons décidé de limiter tous nos travaux à l'étude d'un seul poisson ciguatoxigène à l'intérieur d'une zone limitée, puis d'appliquer les connaissances acquises à d'autres poissons dans d'autres régions. Le poisson toxique que nous avons choisi à l'origine était Lutjanus bohar et la zone étudiée Palmyre; Palmyre étant devenue inaccessible pour des raisons matérielles, nous nous sommes tournés vers Gymnothorax javanicus de l'atoll Johnston.

Le Dr Scheuer continue d'étudier la structure moléculaire de la ciguatoxine, mais il ne lui reste plus actuellement que 0,9 mg de toxine. Etant donné qu'elle n'est pas cristalline, il lui est impossible d'utiliser la plupart des techniques modernes non destructives d'analyse de la structure moléculaire, telle que la spectroscopie à rayons X.

Comme toutes les études, qu'elles soient biochimiques, pharmacologiques, immunologiques ou médicales, dépendent de la définition précise et ultime de la ciguatoxine par sa structure moléculaire, ce sont de toute évidence des travaux hautement prioritaires. A notre connaissance, aucun autre chercheur ne travaille actuellement dans ce domaine.



(e) Epreuves immunologiques de détection de la ciguatoxine (Dr Hokama)

Le Dr Hokama continue d'appliquer la méthode de détection radio-immunologique (RIA) pour découvrir quel est le poisson commercial qui risque d'être le plus toxique à Hawaï. Près de 4.600 spécimens ont été testés pour un taux de rejet de 2 à 3 pour cent. Aucun des spécimens retenus n'a provoqué jusqu'ici de toxicité connue chez l'homme.

Université de Tohoku - Dr T. Yasumoto

Evaluation de l'endémicité ciguatérique

Mesure de la densité des peuplements de dinoflagellés

16. Nous avons mis au point une méthode de mesure de la densité des peuplements de Gambierdiscus toxicus, agent causal de la ciguatera. Au cours de l'enquête menée en Polynésie française, il est apparu que la densité de la population de cet organisme expliquait bien l'endémicité ciguatérique évaluée d'après les données épidémiologiques. Les résultats ont indiqué clairement que cette méthode de détection des populations de dinoflagellés constituait le meilleur moyen d'évaluer le niveau de toxicité de la région. Dans le but d'obtenir des preuves plus solides de la corrélation entre les peuplements de dinoflagellés et la toxicité des poissons, nous avons effectué une enquête similaire sur de plus larges superficies. On trouvera au tableau 2 les résultats des enquêtes menées à Okinawa, Guam, Tahiti, aux Iles Gambier et en Nouvelle-Calédonie.

Tableau 2 - Corrélation entre la toxicité des poissons et les populations de G. toxicus

Région	Densité des peuplements de <u>G. toxicus</u> <sup>A1</sup>	Toxicité des poissons <sup>A2</sup>
Polynésie française		
Iles Gambier	54.000	125
Tahiti (Hitiaa)	250	12
Tahiti (Hitiaa)	1.5	1
Tahiti (Popoti)	41	16
Tuamotu (Apataki)	0.5	2 <sup>A3</sup>
Guam	9.8	1 - 6 <sup>A3</sup>
Okinawa	0.05	2.4 <sup>A3</sup>
Nouvelle-Calédonie	0 - 780	5 - 6

<sup>A1</sup> Nombre de cellules de G. toxicus adhérent à 1 g. d'algues

<sup>A2</sup> US/g de tous les foies confondus

<sup>A3</sup> Évaluée sur les poissons carnivores; d'autres évaluations ont été effectuées sur le poisson chirurgical Ctenochaetus striatus.

17. Les peuplements de dinoflagellés reflètent bien la toxicité des poissons et la méthode de détection utilisée est utile pour surveiller le niveau de toxicité. Etant donné que la construction de récifs coralliens ou la modification du milieu récifal engendre souvent des flambées d'ichtyosarcotisme, la surveillance des peuplements de dinoflagellés par cette méthode permettra de prévoir le seuil de toxicité.

### Evaluation par la toxicité du foie

18. Si la chair de poisson a une toxicité extrêmement variable, le foie par contre présente beaucoup moins de fluctuations et contient des toxines même lorsque la chair n'est pas toxique. Ainsi, en soumettant quelques spécimens de foie à des tests (de préférence, le foie de poissons herbivores), nous pouvons prévoir le niveau de toxicité d'une région. De même, l'analyse de quelques spécimens de foie permet de révéler la toxicité potentielle d'un banc de poissons pélagiques. Cette technique a été appliquée aux poissons d'intérêt commercial de Polynésie française.

### Etude sur la distribution des dinoflagellés toxiques

19. Outre Gambierdiscus toxicus, deux autres espèces benthiques (Prorocentrum lima et Ostreopsis sp. nov.) sont une source éventuelle de toxines secondaires. Les chercheurs de Tahiti, de Nouvelle-Calédonie, de Guam et d'Okinawa ont étudié la distribution de ces dinoflagellés.

20. A Tahiti, on s'est penché sur la distribution par micro-régions de ces peuplements entre le rivage et la bordure récifale. On a constaté un net recul des peuplements de G. toxicus à Tahiti et aux Iles Gambier par rapport aux niveaux enregistrés plus tôt, ce qui correspond à une diminution des cas d'empoisonnement par les poissons locaux. Les peuplements de P. lima et d'Ostreopsis sp. nov. ont une large distribution, mais leur densité n'est pas forte. Etant donné leur productivité de toxine assez faible, leur rôle dans la toxicité des poissons reste limité.

21. Les chercheurs de Nouvelle-Calédonie ont examiné trois espèces de dinoflagellés sur différents types de substrats algals. Les populations de G. toxicus et d'autres espèces n'étaient pas très élevées, bien que plus importantes qu'à Tahiti. Le résultat semble être compatible avec le taux d'incidence assez élevé de la ciguatera dans cette région (344 malades pour 100.000 habitants en 1978). On a démontré que les dinoflagellés adhèrent à différentes algues et constaté avec intérêt que le nombre le plus élevé de cellules se trouvait sur les algues bleu-vert, phénomène qui devrait jouer un rôle important dans la théorie de la "nouvelle surface" proposée par le Dr Randall.

22. A Guam, un seul prélèvement a permis de déceler un grand nombre de G. toxicus, ce qui correspond à la toxicité marginale de la région. A Okinawa, on a trouvé des peuplements de G. toxicus dans toutes les stations de prélèvement à l'exception d'une seule, bien que leur densité soit faible.

### Etude de l'environnement

#### a) Analyse de l'eau

23. Afin de découvrir le ou les facteurs nutritionnels que l'on suppose stimuler la croissance des dinoflagellés toxiques, les chercheurs ont analysé la composition chimique des échantillons d'eau de mer prélevés dans des endroits différents présentant une endémicité ciguatérique plus ou moins importante.

24. Un examen attentif des données nous amène à conclure qu'il ne peut pas y avoir de corrélation entre un nutriment quelconque et la densité des peuplements de G. toxicus. L'absence dans l'eau d'éléments censés stimuler la croissance confirme la théorie de la "nouvelle surface". En effet, la nouvelle surface créée par les coraux morts sert de support à des algues fines qui à leur tour attirent les dinoflagellés épiphytes toxiques.

b) Evaluation des facteurs écologiques par culture

Facteurs physiques

25. Nos expériences indiquent qu'un faible taux de salinité et une forte intensité lumineuse gênent la croissance des microorganismes. Ces résultats expliquent que G. toxicus soit moins dense à l'embouchure des fleuves ou dans les lagons peu profonds au sable très clair. Les observations au microscope ont révélé que les peuplements de G. toxicus attachés aux algues sont couverts d'une membrane muqueuse. Il se peut donc que la turbulence aide l'organisme à échanger des éléments nutritifs et à éliminer la vase de la surface. Ainsi, la salinité, l'intensité lumineuse et la turbulence de l'eau sont peut-être les facteurs physiques qui déterminent la microrégionalité de G. toxicus

Facteurs chimiques

26. L'étude nutritionnelle a permis de découvrir que la concentration accrue de phosphates tant organiques qu'inorganiques favorise l'accroissement des peuplements de microorganismes. Ainsi, le fait d'ajouter des extraits de terre au milieu de culture encourage cette croissance. Ces deux facteurs donnent une explication possible au rôle de la construction récifale dans l'ichtyosarcotisme, effet qui se multiplie si le sol est riche en phosphate.

Source éventuelle de toxines secondaires

27. On a souvent trouvé des toxines secondaires, outre la maïtotoxine, dans les viscères de poissons herbivores. Nous avons présumé que ces toxines secondaires étaient produites par les dinoflagellés benthiques que nous avons trouvé coexistant avec G. toxicus. Ensuite, nous avons isolé 8 espèces de dinoflagellés benthiques que nous avons fait pousser en culture monoalgale. On a étudié le potentiel toxinoproduteur des cellules recueillies et découvert que les 5 espèces suivantes pouvaient élaborer des toxines mortelles pour la souris : Amphidinium carteri, A. klebsii, Prorocentrum lima, Prorocentrum sp. nov. et Ostreopsis siamensis.

28. La toxine produite par O. siamensis ressemble à la toxine foudroyante découverte chez le perroquet et le chirurgien, comme l'est la toxine hydro-soluble élaborée par P. lima. Deux toxines liposolubles (toxines PL I et II) de P. lima sont pratiquement impossibles à distinguer de la scaritoxine et de la ciguatoxine, respectivement, du point de vue des propriétés chromatographiques. Les propriétés chimiques de la toxine PL I sont elles aussi semblables à celles de la scaritoxine et de la ciguatoxine. L'action pharmacologique de la toxine PL II ressemble à celle de la ciguatoxine (Dr Miyahara). Toutefois, nous avons été surpris de constater que l'analyse chimique et spectrale de la toxine PL II effectuée par la suite nous amenait à conclure qu'elle était analogue à l'acide okadaïque récemment isolé par le Dr Scheuer comme l'élément cytotoxique d'une éponge. On observe aussi une certaine similitude dans la structure chimique des toxines PL I et II. A en juger par la présence d'une telle variété de toxines, il semble probable que ces dinoflagellés benthiques soient à l'origine des toxines secondaires découvertes dans les poissons herbivores.

Institut Louis Malardé - Dr R. Bagnis

Etudes comparatives de la production et de l'évolution de la ciguatera en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française - R. Bagnis, A. Inoue, Y. Fakuyo, T. Yasumoto, P. Laboute, E. Changue et J. Bennett

29. Des études approfondies de l'écologie de G. toxicus ont été menées en collaboration avec le Dr Yasumoto et ses collègues en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française.

30. Il a été possible de déterminer la distribution de G. toxicus, en utilisant des méthodes quantitatives simples qui permettent de surveiller la probabilité de la ciguatera dans les zones exposées ou risquant de l'être.

31. Malgré l'identification de différents paramètres dans l'eau, tels que les phosphates, les nitrites et les nitrates, l'on n'a découvert aucune différence entre les zones à forte densité de G. toxicus et les zones de faible densité. De même, il n'y avait pas de G. toxicus à Papeete où les concentrations en éléments nutritifs sont élevées en raison des effluents de la ville.

32. Bien que l'on n'ait examiné qu'un nombre limité de substances, les résultats négatifs semblent indiquer que les facteurs de croissance sont plus étroitement liés à la communauté benthique des coraux - micro-algues et macro-algues benthiques. La flore des zones à fortes concentrations de dinoflagellés telles que les Iles Gambier est pauvre - seulement quelques algues calcaires éparses et des algues bleu-vert - alors qu'elle est riche, tant du point de vue de la variété que de la quantité, dans les zones à faible concentration de G. toxicus.

33. Les études précédentes ont démontré que toute transformation de l'environnement entraîne la mort des coraux, qui peut être suivie par des flambées accrues de ciguatera. Les perturbations auxquelles les coraux sont très sensibles peuvent être soit naturelles (orage, cyclone, raz de marée, chocs sismiques, fortes précipitations, phénomène de marée rouge, etc.) ou artificielles et associées aux interventions de l'homme sur les biotopes coralliens vivants et denses (travaux sous-marins de tout type, immersion de déchets et d'autres corps étrangers, épaves et pollution chimique, thermique ou organique d'origine tellurique ou autre). L'évolution différente suivie par la ciguatera en Nouvelle-Calédonie, à Tahiti et aux Iles Gambier semble être fonction de l'intensité de ces agressions dans le temps et dans l'espace.

34. Ainsi, il apparaît que des agressions localisées, qui sont relativement limitées dans le temps et qui s'exercent sur les récifs frangeants protégés des îles élevées ou le long de la côte des atolls, sont à l'origine de la ciguatera qui progresse ensuite sur une partie du récif ou de la côte lagunaire. La zone ciguatérigène s'élargit à partir des points d'agression et remonte progressivement le long de la pyramide alimentaire. Cette structure évolutive caractéristique des Iles Gambier s'explique le plus souvent par l'agression de l'homme sur l'environnement corallien vivant ou par les marées rouges épisodiques.

35. D'autre part, les agressions naturelles engendrent des perturbations écologiques diffuses. Elles frappent les récifs frangeants ou barrières exposés aux vents dominants, les baies encadrées de falaises et les platiers de haute mer. Certains de ces phénomènes (force de la mer, précipitations saisonnières, par exemple) assurent la pérennité de la ciguatera à travers les siècles, alors que d'autres (tels que cyclones ou raz de marée) provoquent des flambées épisodiques dans la plupart des îles où les agressions humaines n'existent pas. L'évolution des agressions naturelles est en partie de type endo-paroxysmique. Durant les périodes d'endémie, la production générale de toxines diminue et ne suffit pas à atteindre un seuil pathogénique chez les poissons de faible niveau trophique. Il faut que les substances toxiques produites dans l'environnement marin se concentrent le long de la chaîne alimentaire pour devenir toxiques. En règle générale, seuls les grands poissons carnivores, sédentaires ou migrants, sont atteints : c'est le cas de la Nouvelle-Calédonie. En périodes de flambée, ce processus est complètement modifié et suit le modèle des agressions humaines : c'est le cas des récifs frangeants de Hitiaa où l'on signale des flambées épidémiques.

36. Quelles que soient les perturbations à l'origine de la mort des coraux, il apparaît de nouvelles surfaces dénudées sur lesquelles se développent certaines espèces d'algues qui, à leur tour, attirent les organismes épiphytes tels que G. toxicus. Les Iles Gambier en offrent le meilleur exemple. Dans cette région, la flambée de ciguatera a été précédée par la mort massive des coraux, qui étaient toujours morts dans la plupart des terrains que nous avons étudiés, encore qu'à certains endroits, de nouvelles constructions coralliennes fassent actuellement leur apparition. Bien que dans les autres zones étudiées, le rôle des agressions sur les récifs soit moins spectaculaire, il n'en est pas moins réel. Nous n'avons pas trouvé de G. toxicus dans les endroits entièrement recouverts de coraux vivants, dans les mangroves, près de l'embouchure des rivières ni sur les fonds sableux où ne passe aucun courant. En revanche, en Nouvelle-Calédonie, il semble que l'endroit de prédilection de ce dinoflagellé soit à proximité de passes où les courants et la turbulence sont intenses.

37. Nos observations ayant indiqué que le micro-organisme qui adhère à la surface algale est recouvert d'une muqueuse, son abondance près de la passe semble s'expliquer par le fait que l'hydrodynamisme permet à cet organisme d'échanger des nutriments et autres substances par cette muqueuse. Il se peut aussi que les dinoflagellés se plaisent dans les zones turbulentes qui les nettoient des dépôts, sables et autres sédiments. La culture en laboratoire de spécimens de G. toxicus a indiqué que l'intensité de la lumière et la faiblesse de la salinité sont des facteurs de dissuasion qui peuvent agir sur la distribution de cet organisme. Par conséquent, son absence près de l'embouchure de fleuves ou dans les lagons d'eau peu profonde au sable clair peut être associée à la faible tolérance des facteurs susmentionnés par l'organisme.

Méthode de détection radioimmunologique de la ciguatoxine dans les tissus pisciaires : Absence d'immunsérum spécifique - F. Parc, S. Chanteau, R. Ducouso, M. Lafon, I. Lechat et R. Bagnis

38. Un certain nombre d'auteurs ont fait état d'une méthode de détection radioimmunologique de la ciguatoxine dans des échantillons pisciaires. Toutefois, nous n'avons pas pu obtenir les mêmes résultats en procédant à des expériences dans des conditions identiques. Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre la quantité respective de fixation aux immunoglobulines anti-ciguatoxines présumées spécifiques de mouton et aux immunoglobulines témoins de sérum de mouton normal. Il n'y a qu'une réaction physico-chimique non spécifique entre la ciguatoxine et la protéine, ce qui s'observe souvent avec les antigènes lipidiques de faible poids moléculaire.

Essai de détection de la ciguatoxine dans les tissus pisciaires par la méthode immunoenzymatique - S. Chanteau, I. Lechat, F. Parc et R. Bagnis.

39. La méthode ELISA a été utilisée pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-ciguatoxine dans les tissus de poissons toxiques. De fines lamelles de muscles pisciaires toxiques ont été mises en contact avec des anticorps obtenus après immunisation du lapin et de la souris par un conjugué de sérum-albumine humaine-ciguatoxine et avec du sérum humain d'un convalescent de la ciguatera. Ces différents anticorps ont été reconnus par des anticorps antiglobuline de lapin, antiglobuline de souris et antiglobuline d'homme marqués à la peroxydase. Il n'a pas été possible de démontrer les anticorps anti-ciguatoxine spécifiques dans les différents immunsérums testés grâce à cette méthode immunoenzymatique.

Etude préliminaire des toxines lipo-solubles de Lethrinus mahsena (Forsk.) - E. Chungue, I. Lechat et R. Bagnis.

40. Un cas d'empoisonnement par ingestion de cette variété de poisson prélevé en Nouvelle-Calédonie a été signalé par le Dr Bagnis et al<sup>1)</sup>. Le malade présentait les mêmes symptômes cliniques que les cas d'empoisonnement par le poisson perroquet aux Iles Gambier.

41. La toxine pure a été fractionnée par chromatographie sur colonne avec de l'acide silicique, de la cellulose DEAE et du Sephadex LH20. Deux toxines ont été obtenues. Les toxines de Lethrinus (toxine 1 et toxine 2) ont donné des valeurs Rf sur plaque de Silicagel G 60 F 254 nm (Camag). Ces valeurs se rapprochent de celles de la ciguatoxine et la scaritoxine.<sup>2)</sup>

42. La principale toxine (toxine 2) est identique à la ciguatoxine et la toxine mineure (toxine 1) à la scaritoxine par son comportement chromatographique. La présence de toxines identiques à la scaritoxine dans des poissons autres que Scarus et dans des cultures monoalgales de dinoflagellés toxiques consacrées à l'étiologie de la ciguatera (Gambierdiscus, Prorocentrum) est remarquable et peut nous amener à comprendre la biosynthèse des composants ciguatériques.

- 
1. R. Bagnis, J.A. Bronstein, G. Jouffe, R. Forrestier, JL Meunier, J. Lejan, D. Brulefer, F. Parc et C. Tetaria (1977). Bull. Soc. Path. Exot., 70 (1) 89-93.
  2. E. Chungue, R. Bagnis, N. Fusetani et T. Yasumoto (1977). Biochimie No. 59, 739-741.

Etudes pharmacologiques des toxines ciguatériques - A.M. Legrand et M. Galonnier

43. Les trois principales toxines de la ciguatera, la ciguatoxine (CTX), la scaritoxine (STX) et la maïtotoxine (MTX), ont été étudiées lors d'épreuves pharmacologiques in vivo et in vitro. Leurs effets ont été comparés sur chats et rats anesthésiés, sur les oreillettes isolées du rat et sur le muscle intestinal lisse du lapin.

A la recherche d'une protection pharmacologique contre les toxines ciguatériques :  
Etude d'une plante médicinale, Ximania elliptica, appartenant à la famille des  
Olacacens - M. Galonnier et A.M. Legrand

44. On a fait des expériences sur des chats et des souris pour étudier les propriétés thérapeutiques de la plante médicinale Ximania elliptica.

45. Donnée par voie orale aux souris, Ximania elliptica présente des effets toxiques lorsque les doses dépassent 10 mg/g (une D.L 50 contient environ 15 mg/g).

46. Avec des doses D.L 50/5 et D.L 50/10, administrées en une ou plusieurs injections, Ximania elliptica a des effets protecteurs contre une dose mortelle de CTX extraite du foie d'une murène Pymnothorax javanicus et contre une dose mortelle de CTX extraite d'un muscle de Lethrinus mahsena. En revanche, Ximania elliptica n'a eu aucun effet contre une intoxication expérimentale par la MTX.

47. Chez les chats intoxiqués après l'ingestion d'un poisson perroquet Scarus gibbus, une administration orale quotidienne (4 g/kg) de Ximania elliptica semble réduire les effets toxiques, sans toutefois qu'une différence statistique significative apparaisse entre le groupe témoin et le groupe d'animaux traités.

V. MISE AU POINT DE METHODES DE DETECTION DE LA CIGUATERA

48. L'absence d'une méthode rapide, pratique, fiable et simple de détection de la ciguatera a considérablement gêné les travaux dans de nombreux domaines de l'empoisonnement ciguatérique ainsi que la mise au point de mesures de lutte appropriées. S'il existe une méthode de détection radioimmunologique, elle est onéreuse et son application ainsi que sa rentabilité sont mises en doute.

49. Les chercheurs australiens ont récemment expérimenté des épreuves cliniques et diagnostiques sur les venins de serpents mortels et il semble qu'une approche semblable permettrait de reconnaître rapidement la ciguatoxine.

50. La technique de réaction au venin est un test ELISA qui consiste à enrober par une fixation covalente la surface interne d'un tube capillaire de IgG antivenins. Le matériel utilisé (de nombreux matériels bruts, tels que le sang, l'urine, etc. suffisent) est ensuite versé dans le (ou les) tube(s) capillaire(s). Ensuite, l'antigène (venin) et l'anticorps se combinent. On ajoute alors dans le tube un deuxième antivenin multivalent marqué par un enzyme, qui se lie au venin du complexe venin-antivenin. Puis un substrat de l'enzyme est versé dans le tube après lavage du deuxième antivenin. La réaction du substrat et de l'enzyme produit un changement de couleur qui est le signe d'un test positif.

51. Les chercheurs ont réussi ce test parce qu'ils ont pu produire (chez le lièvre) un antivenin à très fort pouvoir protecteur. Il sera possible de mettre au point un test satisfaisant de détection de la ciguatoxine lorsque l'on pourra produire des anticorps anti-CTX, soit chez le lapin, soit chez d'autres animaux ou chez des individus qui ont été plusieurs fois exposés à la toxine.

52. Le Dr S.K. Sutherland, Chef de la Section de recherche immunologique des Commonwealth Serum Laboratories (Parkville, Victoria, 3052, Australie) est chargé de la mise au point du test ELISA de détection des venins de serpent et a commencé des travaux préliminaires visant à établir une épreuve identique pour la ciguatera. Sa réussite permettrait d'envisager avec espoir la mise en oeuvre efficace de programmes pratiques de lutte contre la ciguatera et de faciliter les recherches dans de nombreux domaines de l'empoisonnement ciguatérique.

#### VI. PROBLEMES LIES AUX TRAVAUX DE RECHERCHE DE LA CIGUATERA

53. Le principal obstacle rencontré par les chercheurs tient à la difficulté de détecter la ciguatoxine. On s'est contenté jusqu'à présent, de donner des poissons ciguatoxiques à des mangoustes ou des chats. Mais aucune des approches adoptées ne peut être considérée comme une méthode fiable de détection de la toxicité des poissons.

54. On a mis au point une méthode de détection biochimique de la ciguatoxine en administrant des injections intra-péritonéales à des souris afin d'évaluer la puissance des extraits contenant de la ciguatoxine. Une souris représente environ 0,0005 mg de CDX.

55. Les chercheurs ont eu du mal à se fournir en ciguatoxine et à obtenir de la toxine pure. Le poids moléculaire de la CTX est de quelque 1100 daltons mais l'on ne connaît pas encore avec certitude sa composition chimique exacte (on a proposé  $C_{53}H_{77}O_{24}N$ ) et des hypothèses ont été formulées à cet égard, mais les travaux se poursuivent.



56. L'absence d'une méthode rapide, fiable et simple de détection de la toxine reste au coeur du problème. Bien qu'un laboratoire ait réussi à mettre au point une méthode de détection radioimmunologique, on rencontre de hauts niveaux d'activité non spécifique et l'on doit encore trouver les moyens d'appliquer cette méthode pour résoudre les problèmes pratiques de la lutte contre l'ichtyosarcotoxisme.

57. Etant donné que la seule source de ciguatoxine actuellement reconnue est le dinoflagellé Gambierdiscus toxicus, les chercheurs se sont efforcés de comprendre l'écologie de cet organisme, les facteurs de sa multiplication sur les algues bleu-vert et les facteurs probables qui sont liés à la présence de cet organisme et à la capture de poissons toxiques. Désormais, il est généralement accepté que les poissons herbivores consomment les algues et accumulent la toxine avant d'être à leur tour ingérés par des poissons carnivores, processus par lequel les toxines remontent la chaîne alimentaire.

58. Des facteurs tels que la destruction artificielle ou naturelle des récifs sont dans une certaine mesure - mais pas invariablement - responsables de l'apparition de l'ichtyosarcotoxisme. Les chercheurs continuent d'essayer d'établir la corrélation de ces phénomènes avec la floraison de G. toxicus et l'apparition subséquente de poissons toxiques. Toutefois, les possibilités de prévoir les flambées d'ichtyosarcotoxisme à partir de ces phénomènes sont actuellement incertaines.

59. La documentation sur le nombre de cas humains d'empoisonnement ciguatérique et leur distribution géographique est assez pauvre, en raison d'une part du large éventail de la symptomatologie clinique, d'autre part de l'absence de collecte systématique des données et de notification des cas, et aussi du fait qu'il n'existe aucune définition normalisée de cette affection. En outre, le caractère localisé et dispersé du problème, dans le temps et dans l'espace, limite l'intérêt des données nationales rassemblées actuellement dans la région océanienne.

## VII. SOURCES ET QUANTITES DISPONIBLES DE CIGUATOXINE

### Ciguatoxine obtenue à partir de Gymnothorax

60. Les chercheurs ont beaucoup de mal à s'approvisionner en ciguatoxine et à extraire cette toxine. Une dizaine de kilos de foie de murène toxique (Gymnothorax spp.) est nécessaire pour préparer 0,1 mg de toxine.

61. Il faut environ une tonne de murène pour extraire 1 mg de toxine du foie et 1 mg de toxine de la chair. Les groupes de chercheurs du Dr Banner et du Dr Bagnis ont traité respectivement une à deux tonnes de Gymnothorax spp. chaque année pour obtenir les quantités de toxines nécessaires pour assurer la poursuite des travaux de leurs groupes et approvisionner d'autres chercheurs.

62. Aucune autre source de toxine n'existe pour l'instant.

Toxine obtenue à partir des cultures de *Gambierdiscus toxicus*

63. La culture de quelque 175.000 cellules de *G. toxicus* permet de produire environ 1 US (Unité souris) de toxine avec une densité de 1.000 cellules/ml (4 à 5 semaines de culture).

64. Bien qu'à l'heure actuelle cette méthode ne suffise pas à produire de la toxine en quantité voulue, la mise au point de nouvelles méthodes de culture devrait se poursuivre.

65. Il est indispensable d'assurer la production continue de ciguatoxine si l'on veut poursuivre les recherches chimiques, immunologiques et pharmacologiques pour mener à bien la lutte effective contre l'ichtyosarcotoxisme.

66. Du fait de ces considérations, le Comité a rédigé une proposition à ce sujet qu'elle soumet à l'examen de la Commission. Ce projet de proposition figure en annexe.

VIII. MESURES DE LUTTE EVENTUELLES

67. Le Comité a examiné les différentes stratégies applicables dans le domaine de la lutte contre l'ichtyosarcotoxisme, notamment :

- a) surveillance accrue des cas d'empoisonnement chez l'homme sur le plan national et régional;
- b) surveillance du milieu propice à *G. toxicus* dans les zones de toxicité connues et dans celles où les activités de développement sont à l'origine de la perturbation de l'écosystème récifal;
- c) restriction des ventes et des captures de poissons d'une espèce donnée provenant de zones géographiques données, qui présentent un risque pour la santé publique;
- d) possibilité de prélever des échantillons pour analyser la toxicité des poissons dans le but de surveiller les prises de poissons toxiques et leur localisation et de faciliter les décisions visant à autoriser ou interdire la commercialisation et la vente de poissons. Cette action pourrait être menée à l'aide des tests-souris actuellement utilisés ou, peut-être, comme à Hawaï, de la méthode de détection radioimmunologique. Toutefois, la mise au point d'une méthode simple et rapide de détection de la ciguatoxine faciliterait la mise en pratique de ce plan.

68. Faute de connaissances plus approfondies, les experts sont convenus qu'il est encore trop tôt pour présenter des recommandations générales relatives à la mise en oeuvre d'un programme de lutte, si ce n'est sur une base expérimentale.

69. En attendant la découverte d'un système de détection efficace, il faut encourager les populations locales à éviter, comme elles le font déjà actuellement, de consommer certains poissons toxiques à haut risque - en général, les gros barracudas et les murènes.

---

## IX. RECOMMANDATIONS

Le Comité d'experts exprime sa gratitude à la Commission du Pacifique Sud qui n'a cessé de lui apporter son soutien. Il approuve les recommandations du Groupe de travail de l'OMS sur les aspects de l'ichtyosarcotoxisme intéressant la santé publique (voir Annexe). Il présente à la Commission les recommandations suivantes qui définissent les domaines dans lesquels l'apport et le soutien de la Commission seraient les plus appropriés et les plus efficaces.

### Recommandations du Comité d'experts

#### Recommandation No.1

Il est indispensable de disposer de ciguatoxine pour poursuivre les recherches chimiques, pharmacologiques et immunologiques sur la ciguatera et mettre au point des méthodes d'analyse satisfaisantes. Le Comité invite instamment la Commission à rechercher des fonds, sans exclure les sources de financement extérieures, qui permettraient de poursuivre et d'augmenter la production de la toxine à cet effet et d'en organiser la répartition entre les chercheurs compétents.

#### Recommandation No.2

La surveillance épidémiologique de l'ichtyosarcotoxisme dans la région du Pacifique Sud doit se poursuivre et même s'intensifier puisque l'on sait que tous les cas ne sont pas déclarés. Il faut faire appel à la collaboration active des Directeurs des services de santé et bien informer les personnels des services de santé et des pêches.

#### Recommandation No.3

Avant d'instituer un programme de lutte, il faut connaître l'organisme qui produit la toxine, être capable de l'identifier et avoir un certain nombre d'éléments sur l'écologie du dinoflagellé Gambierdiscus toxicus. Aussi est-il recommandé de rédiger et de publier à l'intention du personnel des services des pêches un document d'information technique sur cette algue.

#### Recommandation No.4

La Commission devrait encourager l'élaboration d'une épreuve fiable, simple et pratique pour la mise en évidence de la toxine ciguatérique. Cette épreuve apporterait une véritable révolution dans l'identification pratique de la ciguatera et dans la lutte contre l'intoxication ciguatérique en facilitant la détection des poissons toxiques et de l'intoxication humaine. Le test ELISA et les tests histochimiques de mise en évidence de la ciguatoxine offrent des perspectives prometteuses dans ce domaine.

Recommandation No.5

Le Comité félicite la Commission du Pacifique Sud pour la publication de la seconde édition du manuel sur l'ichtyosarcotoxisme et recommande que cet ouvrage soit distribué gratuitement aux directeurs des services des pêches et des services de santé de la région, et qu'il fasse l'objet d'une plus large publicité que l'édition précédente. La diffusion de ce manuel aux services de santé et de pêche devrait se traduire par une plus grande sensibilisation aux problèmes de l'intoxication ciguatérique et aux possibilités éventuelles de lutte.

Recommandation No.6

L'étude des facteurs conditionnant la croissance et le potentiel toxinoporteur de Gambierdiscus toxicus doit se poursuivre. Ceci pourrait déboucher sur la découverte d'autres moyens de produire la toxine, la connaissance des facteurs critiques de l'environnement qui sont liés aux flambées d'ichtyosarcotoxisme et la mise au point éventuelle de mesures de lutte.

Recommandation No.7

La Commission devrait apporter son soutien aux études menées sur la cigatoxine, notamment sa structure chimique, son action pharmacologique et ses propriétés immunologiques, car elles pourraient déboucher sur l'élaboration de mesures thérapeutiques spécifiques pour combattre les maladies causées par la ciguatera chez l'homme et amélioreraient les perspectives de mise au point de méthodes d'analyse et de mesures de lutte appropriées.

Recommandation No.8

Il est souhaitable d'organiser d'autres réunions du Comité et qui pourraient être coordonnées avec celles de l'OMS ou d'autres fondations ou organismes traitant du même sujet.

---

ANNEXE I

RECOMMANDATIONS DU GROUPE DE TRAVAIL DE L'OMS SUR LES ASPECTS DE  
L'ICHTHYOSARCOTOXISME INTERESSANT LA SANTE PUBLIQUE  
SUVA, FIDJI, 23 - 25 FEVRIER 1981

Le Groupe reconnaît que l'ichtyosarcotoxisme est un problème sérieux dans les régions tropicales et sub-tropicales. Toutefois, il faudra recueillir davantage de données et de résultats de recherche avant de pouvoir élaborer des mesures pratiques de lutte et mettre en place un système de surveillance efficace. Il est à noter que depuis la réunion FAO/OMS en 1973 portant sur ce sujet, on a identifié l'agent causal, Gambierdiscus toxicus. Aujourd'hui nous sommes en mesure d'isoler cette algue, ce qui ouvre des possibilités de recherche entièrement nouvelles. En fonction de l'état actuel des choses, le Groupe de travail présente les recommandations suivantes :

- 1) La surveillance de l'ichtyosarcotoxisme dans le Pacifique Sud indique à l'heure actuelle une incidence de 100 pour 100.000 habitants. Il est certain que ce chiffre se situe en dessous de la réalité, ce qui souligne la nécessité de renforcer le système de surveillance. Pour obtenir les données épidémiologiques nécessaires, il conviendrait d'organiser dès que possible, dans les zones d'endémie, des cours de formation à l'intention des ressortissants des pays intéressés.
- 2) Ces cours doivent s'adresser aux personnes travaillant dans les domaines suivants:
  - 2.1 Personnes chargées des enquêtes, notifications et relevés épidémiologiques
  - 2.2 Médecins et éducateurs sanitaires
  - 2.3 Personnes travaillant dans le secteur de la pêche
- 3) Un programme de surveillance et de contrôle régulier des populations de G.toxicus doit être mis en oeuvre dans les zones suivantes:
  - 3.1 Zones dont les poissons sont réputés toxiques
  - 3.2 Zones où s'exécutent des travaux de développement qui entraînent des perturbations de l'écosystème récifaire
  - 3.3 Mesurer également d'autres paramètres écologiques si possible
  - 3.4 Contrôle de la toxicité potentielle des poissons vendus dans le commerce par les tests actuellement disponibles pour fournir aux services de santé et de pêche des informations générales.

- 4) Depuis un certain temps des recherches fondamentales concernant tous les aspects du problème posé par la ciguatera sont effectuées dans le Pacifique central par différents groupes de chercheurs, principalement en Polynésie française, à Hawaï et au Japon; ils bénéficient du soutien d'un certain nombre d'institutions internationales, régionales, nationales et privées. De nouveaux travaux ont débuté ou sont mis en train aux Caraïbes et en Australie. Les différents aspects du problème sont de mieux en mieux cernés et grâce à la découverte de G.toxicus, on pourrait obtenir de bien meilleurs résultats en moins de temps.

Le Groupe de travail souligne également l'urgente nécessité de resserrer la collaboration et la coordination entre les différents groupes de recherche. Ce rôle pourrait être assuré par le Bureau régional de l'OMS situé à Manille qui pourrait servir de centre de regroupement et de dissémination rapide des nouvelles informations aux différents chercheurs effectuant des travaux sur l'intoxication ciguatérique. De plus, il serait souhaitable d'organiser périodiquement des conférences sur ce sujet.

- 4.1 Il est indispensable de disposer de plus grandes quantités de toxine pour poursuivre les recherches chimiques, pharmacologiques, immunologiques, etc. Il est également essentiel de coordonner les travaux des équipes participant à cet effort et d'en tirer plus grand parti pour assurer un approvisionnement continu, ainsi que la répartition à l'échelon national, la normalisation et la comparabilité des résultats.
- 4.2 Il faut disposer d'urgence d'une méthode d'analyse pratique, simple et fiable pour les études en laboratoire et les contrôles sur le terrain.
- 4.3 La structure chimique de la ciguatoxine doit être déterminée car sa connaissance pourrait faire progresser la recherche et la lutte. Il faudrait également encourager l'étude chimique des toxines voisines.

Les études immunologiques actuelles peuvent déboucher sur la production d'anticorps de la ciguatoxine qui, à leur tour, seront employés pour des épreuves diagnostiques simples et éventuellement comme traitement spécifique, mais il est indispensable de mieux connaître la structure chimique de la toxine avant d'entamer des recherches immunologiques plus complexes.

- 4.4 Il faut poursuivre les études pharmacologiques et neurophysiologiques pour mieux comprendre l'action de la ciguatoxine. Ces travaux pourraient conduire à la découverte d'une thérapie plus rationnelle et plus spécifique.

- 4.5 Il est indispensable d'étudier les facteurs écologiques conditionnant la croissance et le potentiel toxicoproduteur de G. toxicus en laboratoire et en milieu naturel, pour expliquer et éventuellement prévoir et même combattre les flambées de ciguatera.
- 4.6 Outre les études portant sur la ciguatera, qui doivent garder la priorité, il faut encourager dans la mesure du possible les recherches sur les intoxications dues aux clupéiformes, aux coquillages tropicaux paralysants ou aux autres organismes marins.
- 5) Financement
- 5.1 Afin de démarrer les cours de formation prévus, le Groupe de travail demande au Directeur régional d'accorder un financement initial de 50.000 dollars E.-U. pour 1982-1983.
- 5.2 Il pourrait être fait appel au concours d'autres agences multilatérales, bilatérales, régionales, nationales et privées pour la production de toxines et pour la mise en oeuvre des autres recommandations formulées par le Groupe de travail en ce qui concerne les recherches écologiques et autres.
- 5.3 Les importants acquis résultant des différents travaux de recherche effectués jusqu'ici ont été réalisés en majeure partie grâce aux fonds accordés par des organismes nationaux, territoriaux, régionaux et privés; aussi le Directeur régional est-il instamment invité à encourager ces agences à maintenir, voire augmenter, leur financement.
-

## PRODUCTION DE CIGUATOXINE

### Introduction

La ciguatera est une maladie neurologique provoquée par la consommation de certains poissons tropicaux qui sont liés aux récifs coralliens par leurs chaînes alimentaires. L'apparition de poissons toxiques est sporadique et il est impossible de prévoir leur distribution dans l'espace et dans le temps. Les flambées de ciguatera présentent des problèmes économiques graves aussi bien pour la pêche commerciale dans les grands centres que pour la pêche de subsistance dans les petites îles; dans toutes les régions où elle se déclare, c'est une grave menace pour la santé publique. Bien que l'ichtyosarcotoxisme existe aussi dans les Caraïbes et certaines parties de l'Océan Indien où il constitue un problème sérieux à l'échelon régional, les principaux chercheurs concentrent leurs travaux dans le Pacifique, où des études intensives se poursuivent depuis environ 25 ans et ont été confiées au cours des quinze dernières années à une équipe tripartite de coopération internationale parrainée et financée en partie par la Commission du Pacifique Sud.

Ces recherches ont atteint aujourd'hui un point crucial et l'application des résultats dans les domaines de la prévision et de la lutte éventuelle des flambées, du diagnostic clinique et du traitement, peut devenir une réalité au cours des dix prochaines années ou peut-être avant, sous réserve d'un approvisionnement suffisant en toxines.

Les chercheurs sont parvenus à isoler la toxine causale, la ciguatoxine, et s'efforcent actuellement d'en déterminer la structure. Ils ont identifié le producteur initial de cette toxine dans l'écosystème corallien, un dinoflagellé benthique, Gambierdiscus toxicus; les études qui sont effectuées en laboratoire et sur le terrain ont pour objet de déterminer les paramètres du milieu responsables de la reproduction des dinoflagellés en nombres suffisants pour provoquer une flambée ciguatérique à partir de la "floraison" toxigène. La principale action pharmacologique est connue. Les chercheurs ont commencé l'étude sur mammifère d'une réaction immunologique, réaction qui pourra être utilisée pour mettre au point une méthode fiable de détection de la toxine en laboratoire et pour surveiller les poissons sur les marchés commerciaux; cette immunologie pourra aussi déboucher à l'avenir sur une thérapie clinique spécifique.

La réussite du programme de recherches international dépend de l'approvisionnement des chercheurs des pays participants en quantités suffisantes de ciguatoxine (voir le paragraphe ci-après). Seul l'Institut de recherches médicales Louis Malardé de Tahiti est en mesure d'en produire une quantité suffisante car c'est la seule institution du programme qui se trouve dans une région où la ciguatera est chronique.



Un groupe de travail de chercheurs et de conseillers réunis sous les auspices de l'OMS en février 1981 à Suva (Fidji) a déclaré qu'il était essentiel d'assurer l'approvisionnement en ciguatoxine et sa distribution pour faire progresser les connaissances et réussir à combattre l'ichtyosarcotoxisme. Conscients qu'il s'agit d'une action internationale, non seulement au service du programme de recherches mais aussi de tous les petits pays océaniens en développement qui n'ont pas encore les compétences requises pour participer aux recherches, le groupe de travail estime que la production et la distribution de la ciguatoxine doivent être financées par une organisation internationale.

A l'heure actuelle, le monde dispose seulement d'environ 1 mg de toxine. La présente proposition a pour objet d'obtenir en l'espace de deux ans 5 ou 6 mg de toxine pure, quantité indispensable pour acquérir une connaissance complète de la structure chimique de la ciguatoxine, étudier son action pharmacologique et immunologique, et mettre au point des méthodes de détection simples et fiables du poison chez les poissons et les êtres humains.

#### Source de toxine

Les poissons toxiques seront capturés dans la plupart des zones toxigènes de la Polynésie française (principalement les Iles Gambier et, si possible, les Iles Marquises et d'autres îles où les taux de ciguatera sont élevés). Les principales espèces visées seront celles qui, dans ces régions, contiennent la plus grande quantité de toxine, à savoir : murènes, vivaneaux, loches, empereurs et carangues. Près de deux tonnes de poissons extrêmement toxiques appartenant aux espèces susmentionnées seront nécessaires pour obtenir la toxine.

Il serait souhaitable, mais non indispensable, que les agences des pêches d'autres pays apportent leur concours dans cette entreprise. Les prélèvements se limiteront au foie des poissons appartenant aux espèces susmentionnées ou de barracudas, tazards ou thons à dent de chien pouvant aussi concentrer de la ciguatoxine. Les foies seront conservés au froid jusqu'à leur expédition à Tahiti où l'on procédera à l'extraction de la ciguatoxine.

Les chercheurs de l'Institut Malardé vérifieront la toxicité des poissons à l'aide des techniques courantes de laboratoire, à savoir en donnant de la chair crue à des chats et des extraits liposolubles à des souris. La puissance des extraits produits sera déterminée par un test souris normalisé.

L'extraction chimique se fera sur la chair la plus toxique. Les foies seront systématiquement traités car ils contiennent toujours une quantité de ciguatoxine suffisante pour l'extraction.

#### Test

La détermination quantitative de la toxine se fera par injection intrapéritonéale sur souris de différentes doses de toxines en suspension dans du Tween 60 à 1%. Le volume minimum de toxines nécessaires pour tuer une souris de 20 g en 24 heures est de 20 unités souris (US).

Pour évaluer le niveau de toxicité, on extrait d'abord avec de l'acétone le tissu pisciaire à tester et en prépare le résidu méthanolique. On administre aux souris une série de dilutions de résidu méthanolique dans du Tween 60 à 1% par voie intrapéritonéale et l'on recherche la plus faible dilution de toxine qui amène la mort de la souris en 24 heures. La toxicité du tissu s'exprime en US/g de tissu.

#### Procédure d'extraction

La chair et le foie sont utilisés pour l'extraction à l'aide des mêmes techniques. L'extraction initiale se fait à l'acétone (3 fois). Après évaporation des solvants, les extraits sont fractionnés entre l'eau et le diéthyl éther pour supprimer les non-lipides contaminants de la phase aqueuse. Les extraits sont fractionnés entre des extraits aqueux à l'éther, puis entre le méthanol aqueux et l'hexane pour éliminer les lipides neutres non toxiques de la phase hexane. La toxine purifiée obtenue après l'évaporation de la couche aqueuse de méthanol est intitulée résidu méthanolique, matériel qui est distribué aux chercheurs dans d'autres domaines d'étude.

Les quantités approximatives de solvants requises pour traiter 1 kg de chair ou de foie sont les suivantes : 8 l d'acétone, 2,5 l de diéthyl éther, 1,5 l d'hexane et 0,5 l de méthanol.

#### Distribution de l'extrait de ciguatoxine

Il est proposé dans une phase initiale de distribuer la toxine aux fins suivantes et aux institutions et chercheurs énumérés ci-après :

Structure chimique de la ciguatoxine	1. Université d'Hawaï Honolulu	Dr Paul J. Scheuer
	2. Université de Tohoku Sendai	Dr Takeshi Yasumoto
Pharmacologie de la toxine	1. Université d'Hawaï Honolulu	Dr Martin D. Rayner
	2. Institut Louis Malardé Papeete	Dr Anne Marie Legrand
Réaction immunologique à la ciguatoxine	1. Commonwealth Serum Laboratories Melbourne	Dr Struan K. Sutherland

D'autres groupes peuvent être ajoutés à cette liste ou éliminés. Il est proposé de confier la répartition des quantités à un comité de conseillers désigné par la Commission du Pacifique Sud.

Financement requis

Budget annuel	en Dollars E.-U.
Colonies animales	2.000
Extractions chimiques et purification initiale	8.000
Moitié de traitement d'un technicien	10.000
Coût total afférent à la capture et l'extraction	20.000
Coûts administratifs	2.500
Durée opérationnelle du programme - 2 ans	
Coût total sur une période de deux ans - 45.000 Dollars E.-U.	

Les crédits destinés à financer les quantités nécessaires de poissons toxiques des Iles Gambier et des Iles Marquises seront octroyés par l'Institut Louis Malardé.

Dispositions administratives

La Commission du Pacifique Sud sera l'agent d'exécution du projet. Elle recherchera la collaboration et la coopération de l'Institut Louis Malardé pour la préparation et l'isolation des matériels, en présentant une demande au Haut-Commissaire de la Polynésie française et au Directeur de l'Institut. La CPS étudiera également les demandes de matériel qui seront présentées et indiquera aux parties et institutions intéressées de la région et d'ailleurs, les quantités mises à leur disposition, en consultation avec le Comité sur la distribution de la ciguatoxine.

---