

# ICHTYOSARCOTOXISMES

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2002  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Pascale CANIVENC**

Née, le 25 juillet 1966 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

---

**Directeur de thèse : M. le Docteur Hubert BRUGERE**

---

## JURY

PRESIDENT :

**M. Jean-Paul THOUVENOT**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :

**M. Hubert BRUGERE**

**Mme Frédérique MESSUD-PETIT**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	:	M.	<b>P. DESNOYERS</b>
Directeurs honoraires.....	:	M.	<b>R. FLORIO</b>
		M.	<b>J. FERNEY</b>
		M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	:	M.	<b>A. BRIZARD</b>
		M.	<b>L. FALIU</b>
		M.	<b>C. LABIE</b>
		M.	<b>C. PAVAU</b>
		M.	<b>F. LESCURE</b>
		M.	<b>A. RICO</b>
		M.	<b>A. CAZIEUX</b>
		Mme	<b>V. BURGAT</b>
		M.	<b>D. GRIESS</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **CHANTAL Jean**, *Pathologie infectieuse*
- M. **DARRE Roland**, *Productions animales*
- M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **GUELFY Jean-François**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **EECKHOUTTE Michel**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*
- M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

**INGÉNIEUR DE RECHERCHES**

- M. **TAMZALI Youssef**, *Clinique équine*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRE DE CONFERENCES HORS CLASSE**

- M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**MAITRES DE CONFERENCES 1<sup>ère</sup> CLASSE**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **BOUCRAUT-BARALON Corine**, *Pathologie infectieuse*  
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*  
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme **BRET-BENNIS Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*  
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **MESSUD-PETIT Frédérique**, *Pathologie infectieuse*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
Mme **RAYMOND-LETRON Isabelle**, *Anatomie pathologique*  
M. **SANS Pierre**, *Productions animales*  
Mlle **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. **VALARCHER Jean-François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*  
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

**MAITRES DE CONFERENCES 2<sup>e</sup> CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*  
Mme **CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme **COLLARD-MEYNAUD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie du Bétail*  
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Productions animales*  
M. **MARENDA Marc**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*

**MAITRES DE CONFERENCES CONTRACTUELS**

- M. **DESMAIZIERES Louis-Marie**, *Clinique équine*  
M. **REYNOLDS Brice**, *Pathologie chirurgicale*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS**

- Mme **MEYNADIER-TROEGELER Annabelle**, *Alimentation*  
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*  
M. **MONNEREAU Laurent**, *Anatomie, Embryologie*

A monsieur le professeur THOUVENOT  
Professeur des Universités  
Praticien hospitalier  
Nutrition

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux

A monsieur le docteur Hubert BRUGERE  
Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale

qui a été l'initiateur de ce travail.

Qu'il veuille bien accepter ici le témoignage de notre reconnaissance

A madame le docteur Frédérique MESSUD-PETIT  
Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Pathologie infectieuse

qui nous a fait l'amitié de prendre en considération ce travail

Sincères remerciement



A Quentin, lui exactement que j'espérais,

A Muriel, en miroir et pas tant,

A Gilles, qui est là quand et puis s'en va,

A mes parents, la source d'une judicieuse inspiration,

A Hubert, qui fut inspiré,

A tous mes amis, qui ont su contenir le flux,

A Dominique Thomas, qui eût le mot de la faim.



## SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	4
-------------------	---

<b>PREMIÈRE PARTIE : L'INTOXICATION HISTAMINIQUE.....</b>	<b>6</b>
---	----------

<b>A. GÉNÉRALITÉS.....</b>	<b>7</b>
A.1. DÉFINITION.....	7
A.2. HISTORIQUE, FRÉQUENCE, RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE.....	7
<b>B. LE TABLEAU CLINIQUE.....</b>	<b>9</b>
B.1. LES SYMPTÔMES.....	9
B.2. DIAGNOSTIC.....	10
B.3. LES TRAITEMENTS.....	11
<b>C. LES POISSONS INCRIMINÉS.....</b>	<b>13</b>
C.1. CLASSIFICATION.....	13
C.2. CARACTÉRISTIQUES COMMUNES.....	16
<b>D. AGENT PRINCIPAL DE L'INTOXICATION: L'HISTAMINE.....</b>	<b>18</b>
D.1. CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES ET RÔLE DANS L'INTOXICATION.....	18
D.2. CONDITIONS DE PRODUCTION DE L'HISTAMINE.....	20
D.3. L'HISTAMINE ET LES AUTRES AMINES BIOGÈNES.....	23
D.4. DÉTECTION ET DOSAGE DES AMINES BIOGÈNES.....	26
D.5. RÉGLEMENTATION.....	32
<b>E. LES BACTÉRIES HISTAMINOGENÈS.....</b>	<b>34</b>
E.1. LES PRINCIPALES ESPÈCES.....	34
a. <i>La famille des Enterobacteriaceae</i> .....	34
b. <i>La famille des Vibrionaceae [27]</i> .....	36
c. <i>La famille des Pseudomonadaceae [27]</i> .....	37
d. <i>La famille des Bacillaceae</i> .....	38
e. <i>La famille des Lactobacillaceae [56]</i> .....	39
f. <i>La famille des Micrococcaceae [56]</i> .....	39
E.2. MICROFLORE BACTÉRIENNE ET ENVIRONNEMENT.....	41



<b>F. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INTOXICATION .....</b>	<b>43</b>
F.1. FACTEURS PRÉDISPOSANTS DU CONSOMMATEUR.....	43
F.2. FACTEURS PRÉDISPOSANTS DANS L'ALTÉRATION DU POISSON .....	45
F.3. MESURES PROPHYLACTIQUES.....	49

<b>DEUXIÈME PARTIE : L'INTOXICATION CIGUATÉRIQUE.....</b>	<b>52</b>
---	-----------

<b>A. GÉNÉRALITÉS .....</b>	<b>53</b>
A.1. DÉFINITION.....	53
A.2. HISTORIQUE, RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE, PRÉVALENCE.....	54
<b>B. LA CIGUATERA : ASPECTS CLINIQUES.....</b>	<b>59</b>
B.1. LES SYMPTÔMES .....	59
B.2. FACTEURS DE SENSIBILITÉ DU CONSOMMATEUR. IMPORTANCE DU NIVEAU TROPHIQUE DES POISSONS .....	63
B.3. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS [58].....	65
B.4. LES TRAITEMENTS [58, 19, 40, 43, 5] .....	67
<b>C. LES POISSONS TOXIQUES.....</b>	<b>69</b>
C.1. LES DIFFÉRENTES ESPÈCES.....	69
C.2. FACTEURS BIO-ÉCOLOGIQUES À L'ORIGINE DE LA TOXICITÉ DES POISSONS .....	75
<b>D. LES DINOFLAGELLÉS TOXINO-PRODUCTEURS ET LEURS TOXINES .....</b>	<b>79</b>
D.1. A L'ORIGINE DU PHÉNOMÈNE CIGUATERA : GAMBIERDISCUS TOXICUS [24, 22].....	79
D.2. UN ENSEMBLE COMPLEXE DE TOXINES : LES CIGUATOXINES .....	82
D.3. MODE D'ACTION DES CIGUATOXINES .....	85
D.4. AUTRES TOXINES PHYTOPLANCTONIQUES .....	86
D.5. MODE DE DÉTECTION.....	96
<b>E. PREVENTION DU RISQUE CIGUATERIQUE .....</b>	<b>99</b>

<b>TROISIÈME PARTIE : L'INTOXICATION PAR LA TÉTRODOTOXINE.....</b>	<b>101</b>
--	------------

<b>A. DÉFINITION.....</b>	<b>102</b>
<b>B. HISTORIQUE, RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE, IMPORTANCE .....</b>	<b>102</b>

<b>C. LES FORMES CLINIQUES, LES TRAITEMENTS .....</b>	<b>106</b>
C.1. SYMPTÔMES CLINIQUES .....	106
C.2. LES TRAITEMENTS .....	108
<b>D. LES POISSONS TOXIQUES ET QUELQUES AUTRES .....</b>	<b>109</b>
D.1. PRINCIPALES ESPÈCES DE POISSONS RESPONSABLES DE TÉTRODOTOXICOSES .....	109
D.2. LA TOXICITÉ : VARIATIONS .....	111
D.3. POISSONS-BALLON : RECHERCHES ET PRATIQUES .....	115
<b>E. LA TÉTRODOTOXINE.....</b>	<b>117</b>
E.1. CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES, CHIMIQUES ET STRUCTURALES .....	117
E.2. DOSE TOXIQUE ET MODE D'ACTION .....	119
E.3. LES ORIGINES DE LA TÉTRODOTOXINE .....	121
E.4. LES DIFFÉRENTS MODES DE DÉTECTION DE LA TÉTRODOTOXINE.....	124
<b>F. PROPHYLAXIE ET RÉGLEMENTATION .....</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>132</b>
ANNEXES PREMIÈRE PARTIE.....	133
ANNEXES DEUXIÈME PARTIE.....	143
ANNEXES TROISIÈME PARTIE.....	147
<b>INDEX TABLEAUX .....</b>	<b>150</b>
INDEX TABLEAUX PREMIÈRE PARTIE .....	151
INDEX TABLEAUX DEUXIÈME PARTIE .....	152
INDEX TABLEAUX TROISIÈME PARTIE.....	152
<b>INDEX FIGURES.....</b>	<b>153</b>
INDEX FIGURES PREMIÈRE PARTIE .....	154
INDEX FIGURES DEUXIÈME PARTIE .....	154
INDEX FIGURES TROISIÈME PARTIE.....	155
<b>BIBLIOGRAPHIES .....</b>	<b>156</b>
BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE .....	157
BLBLOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE.....	168
BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE .....	177

## INTRODUCTION

Les intoxications survenant après la consommation de poissons marins sont connues depuis les temps les plus reculés : les Egyptiens reconnaissaient déjà la toxicité du tétrodon, et les intoxications provoquées par la consommation de poissons des pays tropicaux sont signalées dès le 17<sup>e</sup> siècle, par les premiers explorateurs européens de ces contrées.

L'intoxication survient, alors même que le poisson mis en cause, ne présente absolument aucun signe repérable d'altération.

L'on définit ainsi les ichtyosarcotoxismes, intoxications alimentaires faisant suite à l'ingestion de poissons, ayant accumulé dans leur chair des toxines parfois mortelles pour l'homme, mais ne modifiant en rien les qualités organoleptiques de ces derniers.

Trois formes principales d'ichtyosarcotoxismes sont actuellement décrites et seront exposées dans cet ouvrage.

Il s'agit du scombrotisme ou intoxication histaminique, consécutive à la consommation de poissons appartenant à différentes familles téléostéens, parmi lesquels les scombridés, qui fournissent les représentants les plus fréquemment incriminés dans cette intoxication.

C'est une intoxication mondialement répandue, bien que sous-estimée, provoquée par les poissons les plus largement consommés à travers la planète, aussi bien à l'état frais qu'après transformation. Son impact socio-économique est donc particulièrement important. Nous lui consacrerons notre première partie.

La Ciguatera ou intoxication par les ciguatoxines fera l'objet de notre deuxième partie.

Largement répandue dans les pays tropicaux et subtropicaux, c'est la plus fréquente des intoxications (elle touche en effet des populations, dont le régime alimentaire est essentiellement basé sur les produits de la pêche), encore mal connue en Europe. Néanmoins son impact tend à s'étendre, du fait de l'augmentation croissante des importations, et du développement du tourisme vers ces régions.

Le syndrome ciguatérique se classe par ailleurs, parmi les intoxications alimentaires humaines provoquées par les algues phytoplanctoniques toxiques, que nous évoquerons donc brièvement au cours du chapitre consacré à la Ciguatera.

En dernière partie, nous évoquerons la tetrodointoxication, beaucoup plus anecdotique du fait de son contexte culturel particulier, mais par contre largement plus mortelle, et qui tend à s'exporter de son pays d'origine (le Japon), en fraude dans la plupart des cas, tant le fugu suscite de convoitises mêlées d'effroi.

Deux autres formes mineures d'ichtyosarcotoxisme sont décrites, l'intoxication clupéode, provoquée par une toxine non identifiée occasionnellement présente dans la chair des clupéidae (sardines, harengs, anchois) et l'intoxication ébrio-hallucinatoire, d'un pronostic bénin et dont l'agent causal est inconnu (nous l'évoquerons au cours de la deuxième partie, dans le chapitre consacré aux diagnostics différentiels). L'une et l'autre sont sporadiques et ne feront pas l'objet d'une étude dans les pages qui vont suivre.

Nous ferons par contre l'étude clinique, épidémiologique et pathogénétique des trois grands syndrômes évoqués, qui suscitent depuis ces deux dernières décennies l'intérêt le plus vif de la part des pouvoirs publics et du monde scientifique.

En effet, l'augmentation de la consommation des produits de la pêche dans les pays industrialisés (le poisson étant de plus préféré à la viande, pour des raisons diététiques, entre autres) liée au développement des importations en provenance des pays tropicaux et subtropicaux, font des ichtyosarcotoxicoses un véritable problème de santé publique et un frein au développement économique de toute une région du monde.

Par ailleurs l'étude et la compréhension de la flore et de la faune marine, des différents rapports qui s'établissent entre elles, pourraient déboucher sur une exploitation intelligente des ressources marines, qui viendraient à point nommé, pallier l'amenuisement du potentiel alimentaire terrestre.



**PREMIÈRE PARTIE**  
**L'INTOXICATION HISTAMINIQUE**

## A. GÉNÉRALITÉS

### A.1. Définition

L'intoxication histaminique est une intoxication alimentaire, que l'on classe parmi les ichthyosarcotoxismes [28] puisqu'elle fait suite, dans la plupart des cas, à l'ingestion de poissons marins, présentant des concentrations musculaires élevées en histamine, sans par ailleurs avoir subi d'altérations particulières en ce qui concerne leurs qualités organoleptiques. Pour une grande majorité d'entre eux, ces poissons appartiennent à la famille des scombridés, d'où la dénomination de scombrotaxisme ("scombroid fish poisoning" en anglais) fréquemment employée pour désigner cette intoxication.

D'autres préparations alimentaires peuvent être à l'origine d'une intoxication histaminique (charcuterie, fromages, boissons fermentées) pour peu qu'elles présentent la concentration requise, en acides aminés appropriés, après contamination par des bactéries spécifiques, dites "histaminogènes" [64].

### A.2. Historique, fréquence, répartition géographique

Les premières intoxications histaminiques sont décrites dès le début des années 40. En 1941, on incrimine un plat de thon, apparemment frais, comme ayant été à l'origine, chez 22 personnes, d'un ensemble de symptômes évocateurs de l'intoxication. [10].

En 1970, 40 enfants sont atteints, après avoir consommé, au cours d'un repas scolaire, du thon en boîte. Aux Etats-Unis, au cours de l'année 1973, plus de 200 consommateurs en sont également victimes.

De 1979 à 1980, on rapporte plus de 200 cas, suite à la consommation de filets surgelés, de Grande Coryphène ("Mahi-mahi") d'importation.

Sur une période s'étendant de 1968 à 1980, sont notifiés, aux Etats Unis, 103 épisodes d'intoxication, impliquant 827 individus ; au Japon, pour la même période, on repère 42 foyers concernant 4.122 personnes [64].

En fait, avec la généralisation des importations, et la consommation croissante de poisson (que la médecine, désormais, s'accorde à préférer à la viande, notamment dans la prévention des affections cardio-vasculaires), des foyers d'intoxication histaminique sont déclarés à travers le monde entier : Japon, Etats-Unis, Canada, Nouvelle-Zélande, Allemagne, France, Norvège, Suède, Australie, Angleterre, Pologne, URSS, Portugal... Chaque état tient un récapitulatif des cas déclarés, dont le nombre, néanmoins, s'avère vraisemblablement très en deçà du nombre de cas réels, en raison d'une part, de la fugacité des symptômes, qui rétrocedent généralement spontanément, et d'autre part, d'une formation insuffisante du personnel médical [64] qui n'est pas toujours à même de diagnostiquer une intoxication histaminique.

C'est aux Etats-Unis, en Grande Bretagne et au Japon, que les registres sont les plus précis. Aux Etats-Unis, l'intoxication histaminique occupe le second rang des ichthyosarcotoxismes, après la ciguatera [5].

Depuis 1978, deux mesures, mises en place par la FDA, ont néanmoins réduit la fréquence des intoxications liées à quelques produits spécifiques : renforcement des contrôles de qualité au niveau de la fabrication industrielle de thon en boîte, limitation des importations de Grandes Coryphènes.

Cependant, malgré les programmes d'épidémiologie-surveillance, et les différentes réglementations adoptées par de nombreux pays, le scombrotisme demeure encore particulièrement difficile à contrôler, et dans sa fréquence, et dans ses effets.

**Tableau I :** Nombre de cas d'intoxication histaminique répertoriés aux Etats Unis de 1978 à 1986 [5, 59]

Année	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	Total
Nb de foyers	7	14	28	9	18	13	12	14	20	22	157
Nb de cas	30	134	151	93	58	271	53	56	60	95	757

## **B. LE TABLEAU CLINIQUE**

### ***B.1. Les symptômes***

Les symptômes cliniques se déclarent de 10 à 30 minutes, voire 1 à 3 heures après l'ingestion du poisson contaminé. Ils rétrocedent en général spontanément en quelques heures [64] mais peuvent persister plusieurs jours.

Le tableau clinique est assez varié, certaines personnes étant plus sensibles que d'autres. Dans la majorité des cas, un individu ne présentera qu'une partie des symptômes décrits. Initialement, le sujet perçoit un picotement, voire une brûlure, dans la bouche [64], associé ou non à la perception d'une saveur poivrée ou métallique [55]. Certains vont présenter des céphalées violentes (crises migraineuses pulsatiles), accompagnées de vertiges, bouffées de chaleur, sueurs.

On note souvent un érythème de la face et du cou, dû à une intense vasodilatation, avec sensation de brûlure ou de prurit. On observe des manifestations cutanées, de type urticaire, plus ou moins étendues, parfois un œdème de la face important, avec perte de conscience [71]. Un cas d'œdème de la glotte, après consommation de "Buffalo fish" a également été rapporté comme faisant suite, vraisemblablement, à une intoxication histaminique.

Très régulièrement, les patients présentent des symptômes cardiovasculaires avec hypotension, pouls rapide et faible, tachycardies paroxystiques (jusqu'à 150 battements par minute) [55, 64].

Les symptômes digestifs, nausées, vomissements, diarrhée sont parfois d'apparition plus tardive [37], voire absents, ou sont seuls présents.

Exceptionnellement, dans le cas de personnes particulièrement sensibles (asthmatiques), on observe des difficultés respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation.

Sur les 200 individus atteints, au cours de l'année 1973, aux Etats-Unis, 86 % ont présenté des nausées, 55 % de la diarrhée, 44 % des céphalées et 32 % un rash cutané.



## ***B.2. Diagnostic***

Le diagnostic s'appuie largement sur un ensemble de symptômes cliniques fortement évocateurs (rapidité d'apparition, symptômes cutanés, cardio-vasculaires, neurologiques, digestifs) ainsi que sur l'anamnèse : ingestion d'un plat de poisson, juste avant l'apparition de troubles caractéristiques, chez tout ou partie des personnes en ayant consommé. D'autres aliments peuvent être en cause : fromages, boissons fermentées, saucisses.

Concernant le ou les poissons incriminés, il y a lieu de rechercher une éventuelle rupture de la chaîne du froid, lors de la conservation ou de la préparation du met en cause [37].

En général, l'administration d'anti-histaminiques ou de gluco-corticoïdes amène une sédation rapide du malaise. Le diagnostic est, de ce fait, aussi, souvent thérapeutique. Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par dosage de l'histamine dans l'aliment suspecté.

Actuellement, la méthode de dosage la plus utilisée est celle proposée par l'I.F.R.E.M.E.R., sur la base de travaux de LERKE et BELL (1976), préconisé par l'A.O.A.C. (Association of Official Analytical Chemists). Il s'agit de la fluorimétrie, dont nous exposerons le principe ultérieurement, rappelant brièvement, à cette occasion, les diverses autres méthodes utilisées ou en voie de l'être.

En fonction de l'espèce de poisson incriminée, la dose toxique actuellement retenue varie de 5 à 20 mg/ 100 g d'aliment (10 à 50, en fonction du pays). Il semblerait qu'un homme de 70 kg puisse ingérer, sans aucun malaise, 6 mg d'histamine, et jusqu'à 70 mg, ne présenter qu'un très léger syndrome d'intoxication. De 70 mg à 1 g, les troubles s'aggravent, et c'est au-delà de 1 g que l'on observe les accidents majeurs.

Ainsi, les risques d'intoxication semblent élevés, pour des concentrations dépassant le seuil de 100 mg/100 g. Des accidents mortels ont été constatés pour des valeurs voisines de 1 g/100 g de chair [29].

L'intoxication histaminique semble d'un diagnostic aisé dans la mesure où tous les éléments sont réunis, et principalement l'aliment ayant suscité les troubles.

Il faut cependant la distinguer d'autres syndromes, dont les manifestations ne sont pas sans évoquer un scombrotisme, en particulier l'allergie alimentaire vraie ou anaphylaxie, que l'on observe fréquemment, après consommation de poisson, chez les personnes atopiques (la teneur en histamine du met en cause est alors normale).

L'intoxication histaminique doit également être différenciée des autres ichthyosarcotoxismes [28] (ciguatera, térodointoxication pour les formes les plus graves) ainsi que des toxi-infections (toxi-infection à *S. aureus*, résultant d'un défaut d'hygiène de la part des manipulateurs, suite à un portage cutané ou oro-pharyngé).

### ***B.3. Les traitements***

Dans la plupart des cas d'intoxication histaminique, la rémission est rapide et totale, sans qu'une intervention médicale ne soit nécessaire [55]. Quand les troubles sont plus sérieux, l'administration d'antihistaminiques H<sub>1</sub> s'avère tout à fait efficace [37]. Ce sont des molécules présentant comme l'histamine le fragment – C – C =, grâce auquel elles vont garnir spécifiquement les sites récepteurs de l'histamine, entravant son action dans l'organisme : bronchoconstriction, vasodilatation périphérique, hypotension, contraction de la musculature lisse, augmentation de la perméabilité vasculaire.

Les antihistaminiques H<sub>1</sub> sont des compétiteurs sélectifs de l'histamine : ils s'opposent aux effets H<sub>1</sub> de l'histamine. Ils n'empêchent pas, par contre, la dégranulation des mastocytes qui s'accompagne de la libération d'histamine endogène (ce que l'on observe dans les manifestations allergiques). Pour cette raison, ils sont surtout efficaces contre l'histamine exogène, exception faite de composés récents tels le kétotifen (Zaditen ND, 2 mg/j vo/vp) ou l'oxatomide (Tinset ND, 1 mg/j vo) [10].

Dans les cas les plus sérieux, lorsque l'on observe une détresse respiratoire (chez les sujets asthmatiques notamment) on a recours aux corticoïdes d'urgence, voire aux β-sympathomimétiques directs (adrénaline) lors d'arrêt cardiaque.

Les différents antihistaminiques les plus couramment utilisés sont indiqués ci-après, avec la famille à laquelle ils appartiennent.

**Tableau II :** Antihistaminiques présentant un effet anti-H<sub>1</sub> [10]

Famille chimique	Dénomination commune	Dénomination commerciale	Posologie (mg/j)	Voies d'administration
<i>Ethanolamine</i>	Diphenhydramine	ALLERGA, NAUTAMINE	45-250	Orale-,rectale
	Carbinoxamine	ALLERGEFON	6-12	Orale
	Doxylamine	MEREPRIME	13-25	Orale
	Clémastine	TAVEGYL	1-4	Orale
<i>Ethylènediamines</i>	Mépyramine	PYRILAMINE, NEOANTERGAN		
	Histapyrrodine	DOMISTAN	50-150	Orale
<i>Propylamines</i>	Dexchlorphéniramine	POLARAMINE	6-12	Orale, parentérale
	Bromphéniramine	DIMEGAN	12-32	Orale
	Tripolidine	ACTIDILON	5-10	Orale
<i>Phénothiazines</i>	Prométhazine	PHENERGAN	50-150	Orale, rectale Parentérale
	Oxoméazine	DOXERGAN	10-40	Orale
	Méquitazine	PRIMALAN	5-10	Orale
	Alimémazine	THERALENE	5-40	Orale, parentérale
	Isothipendyl	ANDATOL	12-24	Orale
	Dimétiotiazine	MIGRISTENE	20-80	Orale
<i>Pipérazines</i>	Chlorcyclizine	DIPARALENE	50-100	Orale
	Buclizine	LOGIFENE, APHILAN	25-100	Orale
	Cinnarizine	STUGERON, MIDRONAL	20-60	Orale, rectale
	Cyclizine	MARZINE	50-300	Orale
	Hydroxyzine HCl	ATARAX	50-100	Orale, parentérale
	Méclozine	POSTAFENE		
<i>Pipéridines</i>	Cyproheptadine	PERIACTINE	4-16	Orale
	Azatadine	IDULIAN	1-2	Orale

**Tableau III :** Antihistaminiques présentant un effet anti-H<sub>2</sub> [10]

Dénomination commune	Dénomination commerciale	Posologie (mg/j)	Voies d'administration
Cimétidine	TAGAMET	1000	Orale, parentérale
Ranitidine	RANIPLEX, AZANTAC	150-300	Orale- parentérale
Mizatidine	NIZAXID	150-300	Orale- parentérale
Famotidine	PEPDINE	20-80	Orale- parentérale

## C. LES POISSONS INCRIMINÉS

### C.1. Classification

Les poissons le plus souvent mis en cause lors d'intoxication histaminique appartiennent à trois grandes familles, régulièrement évoquées dans la littérature :

- famille des Scombridae (les genres *Thunnus* et *Scomber* fournissant à eux deux la plupart des substrats toxiques).
- famille des Scomberesocidae.
- famille des Clupeidae [37].

Citons également les Coryphaenidae (la "grande Coryphène" ou "Mahi-Mahi" est largement pointée du doigt et des lois, aux Etats-Unis), et les Pomatomidae (le "Bluefish" ou Tassergal est signalé par le CDC comme étant à l'origine des nombreux foyers d'intoxication) [64]. Mais d'autres espèces, n'appartenant pas à ces familles, sont également citées, à l'origine de scombrotisme (terme, à l'évidence, trop restrictif), comme le saumon australien (*Arripis truttaceus*) [55], la sériole (*Seriola Lalandii*) [43] ou l'espadon [11].

En fait, les poissons incriminés seront très variables, en fonction des pays, et dépendront, à la fois de la situation géographique du pays considéré, ainsi que des habitudes alimentaires de sa population (poisson consommé frais, cru, mariné, séché, confit, cuit ou en conserve).

A noter que des intoxications histaminiques sont survenues aussi bien après consommation de produits frais que de conserves. Il ne faut parfois que quelques heures (3 ou 4 h), à température ambiante, pour obtenir des concentrations d'histamine toxiques dans un poisson cru [13].

Nous présenterons brièvement, sous forme d'un tableau, les principales espèces toxiques et leur famille, avant d'aborder leurs caractéristiques communes, celles-là précisément qui en font des mets à risque [15, 18, 70, 52, 22].

**Tableau IV : Les principales espèces de poissons pouvant être à l'origine de scombrototoxicité**

Famille	Genre	Espèce (nom commun)	Distribution géographique	Habitat	Biologie	
Scombridae la plupart de ses membres étant l'objet d'une pêche industrielle	Thunnus	alalunga (Germon)	Eaux tropicales et tempérées de tous les océans (Méditerranée comprise)	Epi/mésopélagique océanique, 15 à 19 °C	Taille 1 à 1,25 m, petits bancs grandes migrations	
		albacares (albacore)	Eaux tropicales et subtropicales (sauf Méditerranée)	Epipélagique océanique, 18 à 31 °C	Taille 1,5 à 2 m, bancs migrations	
		atlanticus (thon à nageoires noires)	Océan Atlantique Ouest (Massachusetts à Rio de J.)	Epipélagique océanique, 20°C	Taille 0,7 à 1 m, bancs avec la bonne à ventre rayé	
		maccoyii (thon rouge du Sud)	Sud du 30ème parallèle Sud	Epipélagique océanique, 5 à 20 °C	Taille 1,6 à 2 m, migrations	
		obesus (thon obèse)	Eaux tropicales/subtropicales des océans Atlantique, Pacifique et indien	Epipélagique mésopélagique, 17 à 22°C	Taille 1,8 à 2 m, bancs monosp. ou avec la bonite (K. petamis)	
		Katsuwonus	pelamis (bonite à ventre rayé)	Eaux tropicales / tempérées (sauf Mer Noire)	Epipélagique océanique, 15 °C	Taille 0,8 m à 1 m, grands bancs avec requins, baleines et d'autres thons
		Euthynnus	3 espèces			
	Allothunnus	fallai (thon élégant)				
		Auxis	2 espèces (péchés à la ligne)			
	Sarda	4 espèces (pêche sportive)				
	Scomber	scombrus (maquereau commun)	Atlantique Nord-Est, Mer Baltique, Méditerranée, Mer Noire, et le long des côtes canadiennes	Pélagique, 11 à 14°C	Taille 30 à 50 cm, bancs	
	Scomberomorus	4 espèces (Thazard..) faisant l'objet de pêche sportive				

Famille	Genre	Espèce (nom commun)	Distribution géographique	Habitat	Biologie
Scomberesocidae	Scomberesox (pêche industrielle ligne à la main)	saurus (balaou de l'Atlantique)	Atlantique Nord, Méditerranée eaux tempérées de (hémisphère Sud	Epipelagique océanique	Taille 25 à 40 cm, bancs migrations
	Cololabis	saira (scomberesoce)	Pacifique Nord, Alaska à Basse Californie à l'Est, Iles Kouriles au Japon à l'Ouest	Océanique épipelagique	Taille 36 cm, bancs
Pomatomidae	Pomatomus	saltratrix (Tassergal)	Atlantique Est, du Portugal à (Afrique du Sud, Méditerranée, Mer Noire	Pélagique	Taille 20 à 60 cm (1,10 max)
Coryphaenidae	Coryphaena	hippurus (grande Coryphène)	Eaux tropicales/subtropicales du globe	Epipelagique océanique	Taille 50 cm à 1 m (2 m max)
	trachurus	trachurus (chinchard commun)	Atlantique Est, de la Norvège à l'Afrique du Sud, Mer Noire, Méditerranée, Mer de Marmara, Atlantique centre Ouest	Pélagique	Taille 15 à 45 cm
Carangidae	Seriola	lalandi (sériole chicard)	Eaux subtropicales des océans Indien, Pacifique et Atlantique	Pélagique océanique	Taille 1,5 m
	Seriola	rivoliana (sériole limon)	eaux subtropicales des océans Indien, Atlantique Ouest, Pacifique Est	Pélagique épibentique océanique	Taille 65 cm
	Clupea	harengus (hareng de l'Atlantique)	Atlantique Nord et mers du Nord adjacentes	Pélagique	Taille 40 cm, bancs
Clupeidae	Sardinops	sagax (sardine du Pacifique)	Océan Pacifique Est (Pérou ou Chili), îles Galapagos	Pélagique néritique	Taille 20 - 30 cm, bancs
	Sardina	pilchardus (sardine d'Europe)	Océan Atlantique Nord Est, de la Norvège au Sénégal, Méditerranée	Pélagique néritique	Taille 10 - 20 cm, bancs
Engraulidae	Sardinella	aurita (allache)	Océan Atlantique Est (détroit de Gibraltar jusqu'en Afrique du Sud) Méditerranée, Atlantique Ouest ( Etats-Unis à l'Argentine)	Pélagique néritique, 24° C	Taille 25 - 30 cm, bancs
	Engraulis	encrasicolus (anchois d'Europe)	Atlantique Nord-Est (de l'Ecosse au Maroc) mer du Nord, Méditerranée	Pélagique néritique	Taille 10 -15 cm, bancs
Xiphiidae	Xiphias	gladius (espadon)	Eaux tropicales et tempérées de tous tes océans (Méditerranée comprise)	Océanique épi et mésopélagique	Taille 80 - 220 cm (max 450 cm) petits groupes ou seuls

## **C.2. Caractéristiques communes**

Beaucoup de facteurs concourent à rendre ces poissons potentiellement toxiques, facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Ce sont tous des poissons marins pélagiques, particulièrement pourvus en muscles rouges, 15 à 25 % de leur musculature totale [69], lesquels présentent des taux élevés d'histidine. L'histidine est un acide aminé que l'on retrouve, le plus fréquemment, lié aux cytochromes, myoglobine bien sûr, hémoglobine surtout [29].

Ainsi, dans le thon, on relève un taux de 2,4 % d'histidine dans le muscle, contre 8 % dans l'hémoglobine [37].

Les poissons les plus richement vascularisés seront donc les plus susceptibles de contenir des taux élevés d'histamine.

Paradoxalement, il semblerait que le muscle blanc de ces poissons présente les valeurs les plus fortes en histamine. 25 ppm dans le muscle blanc de *Scomber australasicus*, contre 3 ppm dans le muscle rouge (étude de PAN et SHIAN de 1980).

Par contre, la production d'amine biogène, essentiellement cadaverine, est beaucoup plus importante dans le muscle rouge de *Scomber japonicus*, après la première journée de conservation à 20°C (WENDAKSON et al.). Le muscle rouge serait plus sensible que le muscle blanc au processus d'altération, processus au cours duquel, précisément, l'histidine va subir une décarboxylation qui aboutira à la formation d'histamine. L'histidine-décarboxylase est l'enzyme présidant à cette transformation. Elle est produite par le poisson lui-même, mais c'est l'enzyme bactérienne, produite par une flore histaminogène, qui serait à l'origine de la présence d'histamine, à des concentrations toxiques [29].

L'environnement bactériologique du poisson dépend, d'une part de son milieu marin d'origine : température de l'eau, salinité (on admet généralement que les bactéries mésophiles sont de meilleures productrices d'histamine que les psychrotrophes, la plupart étant halotolérantes [29]) et, d'autre part, il sera directement influencé par les événements survenant lors de la capture et immédiatement après.

Ainsi, de la méthode selon laquelle les poissons sont récoltés dépendront le nombre et les espèces de bactéries présentes [33]. Le poisson de chalut a une charge bactérienne 10 à 100 fois plus élevée que le poisson de ligne (liée à la compaction du poisson dans le filet, causant une dispersion du contenu intestinal) [33]. La pêche à la senne entraîne un séjour prolongé dans le filet, ce qui, en plus de déclencher une production d'histamine endogène, liée au stress, occasionne des lésions tissulaires multiples, qui sont des voies de contamination importantes du poisson.

La plupart des espèces réputées toxiques sont l'objet d'une pêche industrielle (sauf quelques unes, qui rentrent dans le cadre de la pêche sportive) et vont donc subir, lors de leur capture et de leur transport jusqu'au port, une modification importante de la microflore initiale, favorisant l'émergence de bactéries histaminogènes.

Par ailleurs, la majorité de ces poissons seront consommés après transformation : surgelés, en conserve, salés, fumés, séchés. Pour une grande part d'entre eux, les produits transformés seront même exportés : au Sénégal, les exportations de ce type de denrées représentent 20 % des exportations du pays, la majorité étant constituée par les conserves de thon à destination de l'Europe, et surtout de la France [29]. Or, ces aliments transformés sont parmi ceux qui présentent les taux les plus élevés en histamine.

A titre d'exemple, voici quelques valeurs éloquentes [38, 50] :

- Conserves de thon : 2 mg/ 100 g (soit 3 à 4 fois plus que dans le thon frais).
- Conserves de filets d'anchois : 3,3 mg / 100 g.
- Conserves de maquereaux: 2 - 4 mg / 100 g.
- Conserves d'œufs de hareng fumé: 35 mg /100 g.

En conclusion, nous signalerons comme facteur favorisant de l'intoxication histaminique la présence en grande quantité dans la chair de ces poissons d'histidine (poissons à chair sombre), et comme facteur déterminant la prolifération de germes histaminogènes (intervenant lors de la capture, du transport et de la conservation) qui, dans des conditions favorables, seront à l'origine de la production d'histamine, ainsi que d'autre amines biogènes.



## D. AGENT PRINCIPAL DE L'INTOXICATION: L'HISTAMINE

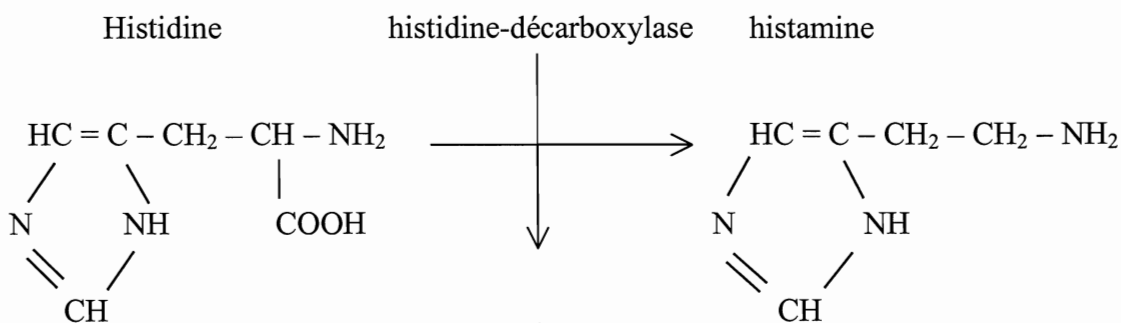
### D.1. Caractéristiques générales et rôle dans l'intoxication

L'histamine est une base soluble dans l'eau et dans l'alcool. Elle est stable à la chaleur après ébullition, rôtissage ou stérilisation (ce qui explique qu'on la retrouve dans le poisson frit ou en conserve). Elle peut avoir deux origines, endogène ou exogène.

L'histamine endogène est stockée dans les granulations des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Lors d'une allergie, réaction immunitaire de type hypersensibilité immédiate, on observe la dégranulation massive des mastocytes et, dans une plus faible mesure, des basophiles. Cette libération d'histamine s'accompagne de celle des prostaglandines D<sub>2</sub>. L'excrétion se fait par voie urinaire, de l'histamine elle-même, ainsi que de son métabolite, la N-méthylhistamine.

L'histamine exogène, provenant de la chair des poissons, est obtenue par décarboxylation de l'histidine, après action de l'histidine-décarboxylase [29].

**Figure I** : Schématisation de l'action de l'histidine-décarboxylase sur l'histidine



Per os, l'histamine seule n'est pas toxique !

L'inactivation de l'amine se produit essentiellement au niveau de la muqueuse intestinale, où elle est adsorbée sur la mucine, avant de subir une attaque enzymatique. Il semblerait qu'une très faible partie de l'histamine ingérée soit absorbée sous forme libre et active. Elle sera éliminée ensuite, ainsi que ses métabolites, par voie urinaire.

La confirmation d'une intoxication histaminique peut se faire en dosant les concentrations urinaires d'histamine. Or, dans le cas d'une intoxication histaminique, on retrouve dans l'urine des doses d'histamine beaucoup plus élevées que celles initialement ingérées ayant été à l'origine de l'intoxication.

Par ailleurs, cette excrétion urinaire d'histamine n'est pas accompagnée de l'excrétion du principal métabolite des prostaglandines D<sub>2</sub>, comme il est observé lors d'une réaction allergique. L'intoxication histaminique ne fait donc pas appel aux mécanismes mis en jeu lors d'une réaction allergique [42]. Cependant, l'histamine excrétée ne proviendrait pas en totalité de la chair du poisson ingéré.

Certains auteurs tiennent pour mineur le rôle de l'histamine alimentaire, et postulent l'existence d'un médiateur, responsable de la dégranulation des mastocytes [23] qui, dans le cas d'une intoxication histaminique, n'induirait pas le relargage de prostaglandines D<sub>2</sub> [14].

L'ensemble des symptômes d'une intoxication histaminique évoque en tout point un syndrome allergique. Il est reproductible sur un sujet sain, par l'administration IV d'histamine. Il résulte des actions pharmacologiques de cette dernière, interférant, dans l'organisme, avec deux types de récepteurs, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, présents sur les membranes cellulaires de nombreux tissus.

Le tableau, ci-après, en illustre la répartition et le rôle [3, 12].

**Tableau V :** Répartition et rôle des récepteurs de l'histamine, H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>

	Récepteur H <sub>1</sub>	Récepteur H <sub>2</sub>
Muscles lisses bronchiques	+	
intestinaux	+	
vasculaires	+	+
Perméabilité capillaire	+	+
Coeur : effet dromotrope négatif	+	
effet inotrope ventriculaire et chronotrope positifs		+
vasodilatation coronaire	+	+
Système nerveux central	+	+
Mastocytes et polynucléaires basophiles circulants		+
Sécrétions gastriques		+
salivaires	+	
médullo-surréaliennes	+	

Au niveau de la musculature lisse, l'histamine provoque des contractures. Elle provoque une vasodilatation capillaire et augmente la perméabilité vasculaire, à l'origine de l'érythème, des œdèmes et céphalées. Son action au niveau cardiaque entraîne une hypotension systémique et une hypertension artérielle pulmonaire.

En ce qui concerne le système nerveux central, elle jouerait un rôle dans la thermorégulation, le réveil, l'anorexie, les vomissements et l'apparition de migraines. Son action au niveau des neurones périphériques cutanés, sensitifs et moteurs, serait à l'origine des manifestations de douleurs et du prurit, associés à l'urticaire.

Elle exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre libération, en inhibant la dégranulation des polynucléaires basophiles circulant, ainsi que la libération de certains médiateurs de l'inflammation, et d'enzymes lysosomiales. Elle joue un rôle d'inhibiteur sur l'activité des lymphocytes T4. Elle augmente la sécrétion gastrique acide (risque d'ulcères), les sécrétions salivaires et médullo-surréaliennes.

Par voie orale, chez l'homme, de très fortes doses sont nécessaires (plus de 180 mg selon une étude de WEISS, ROBB et ELLIS) pour observer l'un ou l'autre des effets évoqués (alors que 7 mg IV entraînent vasodilatation et tachycardie).

Par contre, l'histamine mélangée à du poisson altéré provoque des troubles, parfois même à des doses infimes (une dose de 0,3 mg par kg de poids corporel peut suffire). Néanmoins, dans ce dernier cas, il semble impossible d'établir une corrélation entre dose et effet, la sensibilité des sujets étant très variable, sans que l'on puisse identifier précisément le facteur de variation [23]. Ainsi donc, il semblerait que l'histamine présente dans la chair de poisson altéré ne soit pas le seul agent responsable de l'intoxication, même si son rôle reste déterminant.

## ***D.2. Conditions de production de l'histamine***

Après la mort du poisson, les premières modifications du tissu musculaire sont dues aux enzymes tissulaires, avant toute intervention bactérienne (le muscle du poisson vivant est stérile). De ces digestions enzymatiques résulte ce que l'on nomme l'autolyse post-mortem.

Il semblerait qu'une part anecdotique de l'histamine soit formée, lors des processus d'autolyse. Toutefois, on note une histidine-décarboxylase tissulaire très active dans les chairs d'un albacore et d'un marlin [48]. Cependant, même dans des conditions d'autolyse optimales (pH 3,5 – 4,5, température 40 – 45 °C), la production d'histamine, observée chez l'auxide (*Auxis Thazard*) et le maquereau espagnol (*Scomber Japonicus*), ne s'élève qu'à 10-15 mg / 100 g (elle reste néanmoins plus élevée que dans les tissus des poissons à chair blanche) [6].

En fait, l'essentiel de la production d'histamine est le résultat de l'action d'une histidine-décarboxylase bactérienne, que seules possèdent certaines souches, dites histaminogènes, parmi lesquelles *Proteus*, *Escherichia*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio* [21].

Les conditions de synthèse et d'activité de l'enzyme ne coïncident pas toujours avec les conditions de croissance bactérienne, mais seront néanmoins plus ou moins étroitement liées aux caractéristiques de la souche productrice.

En ce qui concerne la synthèse de l'histidine-décarboxylase, elle est sous la dépendance d'un certain nombre de facteurs, notamment et avant tout, de la présence d'histidine dans le milieu de culture. A noter que son activité diminue si la concentration en histidine dépasse les 0,07 % [16]. La température est également déterminante, pour la synthèse enzymatique.

Les valeurs permettant une synthèse optimale varient d'une souche à l'autre. *Proteus Morganii* nécessite une température de 24-25°C, la synthèse enzymatique diminuant pour des températures plus élevées. Pour d'autres souches, et des températures inférieures à 30°C, la synthèse ne se fait qu'à l'arrêt des divisions cellulaires.

L'activité de l'histidine-décarboxylase est, elle aussi, conditionnée par la température. Les germes mésophiles, dont l'optimum de croissance se situe au-delà de 20°C, présentent une activité enzymatique optimale, dans la même échelle de température. C'est le cas de *K pneumoniae* et *Hafnia alvei* à 30°C, *Escherichia coli* et *Citrobacter freundii* à 37°C, *Proteus morganii* à 20°C. Globalement l'activité enzymatique augmente avec la température [17] jusqu'à un certain seuil, au-delà duquel l'enzyme est dénaturé. Par contre, elle reste active, faiblement, même à très basses températures (0 à 5°C pour *P.Morganii* et *K. pneumoniae*), alors que la croissance bactérienne est inhibée [26, 49].

L'histidine-décarboxylase présente encore une activité enzymatique après la mort des souches bactériennes, à température de congélation par exemple [57].

A une température donnée, le temps nécessaire à une production maximale d'histamine sera variable en fonction de la souche contaminante. Ainsi, à 24°C, il faut 12 h à *P. Morganii* (forte production d'histamine) pour produire jusqu'à 520 mg d'histamine / 100 g. A 30°C, après 12 h, on enregistre des taux de 6008 mg / 100 g (étude d'Eitenmiller et al. de 1982, réalisée à partir de chair d'albacore). A 15°C par contre, il faudra attendre 24 h pour obtenir la production maximale d'histamine.

Celle-ci sera également sous la dépendance du pH qui va influencer à la fois la synthèse de l'enzyme ainsi que son activité.

La synthèse est optimale à pH 5. Notons qu'à cette valeur, la croissance bactérienne est inhibée. Pour des valeurs de pH plus élevées, la synthèse enzymatique diminue, alors que la croissance bactérienne, en revanche, est favorisée.

Le pH optimal d'activité de l'histidine-décarboxylase se situe, en fonction des souches, entre 2,5 et 6,5. Il est de 6-6,5 pour *P. Morganii*, condition par ailleurs défavorable à sa croissance.

La plupart des germes d'altération du poisson sont des aérobies strictes [33], mais certains peuvent se développer également en anaérobiose. La tension en oxygène du milieu sera un facteur plus ou moins favorable à l'activité enzymatique, en fonction de la souche considérée et de son type respiratoire.

*P. Morganii* présente une activité plus réduite en présence d'oxygène, alors qu'*Hafnia* sp. est plus performante en aérobiose. A 10 et 2°C, après un jour de conservation sous vide, certaines souches psychrotrophes sont capables de produire de l'histamine, notamment *K. Oxytoca*, *P. Morganii*, *H. Alvei*.

En fait, l'histidine-décarboxylase demeure active, même dans certaines conditions extrêmes (à la mort des corps bactériens, à température de congélation) et aucun paramètre évident n'apparaît comme absolument préventif d'une production d'histamine, si ce n'est de limiter la contamination bactérienne post-mortem, de façon à ce que la formation d'amines biogènes reste en deçà d'un seuil toxique.


### D.3. *L'histamine et les autres amines biogènes*

Lors de la dégradation de la chair des poissons soumis à l'action d'une flore microbienne de contamination, apparaissent, en plus de l'histamine, d'autres aminés de putréfaction. Elles proviennent de la décarboxylation d'acides aminés par différentes bactéries, telles Enterobactéries, *P. Morganii*, *E. Cloacae*, *Citrobacter sp*, *Serratia sp*... etc.

Ainsi, l'ornithine sera l'acide aminé à l'origine de la formation de putrescine, la lysine fournira la cadavérine, la tyrosine donnera la tyramine [60].

Voici, ci-dessous, les formules moléculaires des différentes amines biogènes

**Figure II** : Structure moléculaire des différents amines biogènes

Putrescine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$
Cadavérine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH}_2$
Spermidine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$
Spermine	$\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH}_2$
Tyramine	 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$

Il semblerait actuellement que la présence de ces diverses amines, concouramment à celle de l'histamine, soit un facteur non négligeable, sinon déterminant de la toxicité des substrats, entraînant une intoxication histaminique. Les amines biogènes seraient potentialisatrices de l'histamine, agissant, tant au niveau de l'absorption intestinale de celle-ci qu'en majorant ses actions physiologiques.

L'adsorption de l'histamine par la mucine, sécrétée par le tube digestif, serait considérablement diminuée, en présence d'autres diamines (putrescine, cadavérine, spermine), lesquelles occuperaient préférentiellement les sites de fixation spécifiques de l'histamine. Son absorption s'en trouverait ainsi largement favorisée.

Dans ces conditions, l'ingestion de faibles quantités d'histamine pourrait déclencher une intoxication histaminique, l'amine étant faiblement métabolisée, et sa demi-vie s'en trouvant prolongée.

C'est ce que démontre l'expérience, in vitro, réalisée par LYONS et al. [63] : un iléon de rat est perfusé avec de l'histamine tritiée ( $^3\text{H}$ ), seule ou en mélange équimolaire avec une autre amine, non radioactive. On mesure ensuite la radioactivité du fluide de la séreuse iléale après séparation des amines par chromatographie sur couche mince.

Après 24 h, et comme on peut le constater d'après les résultats exposés ci-dessous, le pourcentage de radio-activité de la séreuse iléale (dépendant de l'absorption d'histamine radioactive) est plus important, quand on ajoute à la perfusion luminale de la cadavérine ou de l'aminoguanidine. L'anserine ne semble pas modifier, pour une grande part, le passage de l'histamine à travers la barrière intestinale.

**Tableau VI** : Rôle des amines biogènes dans l'absorption intestinale de l'histamine

<b>Amines ajoutées à la perfusion luminale (a)</b>	<b>% histamine (b)</b>
Histamine	22,9 ± 5,9
Histamine + Cadavérine	67,0 ± 11,9
Histamine + Aminoguanidine	60,4 ± 5,1
Histamine + Anserine	30,6 ± 6,4

(a) concentration initiale en chaque amine de 5,4 mmole

(b) moyenne ± écart-type moyen calculé sur 4 tests.

La présence de ces amines biogènes, tout comme celle de l'histamine, est essentiellement liée à la multiplication bactérienne (ainsi que nous l'avons signalé en début de chapitre) ; leur teneur exprime assez fidèlement le niveau d'altération, mais uniquement au-delà d'un certain seuil de contamination (en deçà, l'évolution du muscle, qui peut être observée par des méthodes sensorielles, est le résultat de l'action des enzymes tissulaires) [33].

Les travaux de MIETZ [35, 36] et de KARMAS [24, 25] proposent, pour l'évaluation d'un état de fraîcheur, de s'attacher à la quantification d'un ensemble d'amines biogènes, soit histamine, putrescine, cadavérine, spermine, spermidine.

Actuellement, la définition d'un critère de qualité, en fonction du profil en amines biogènes, suscite le plus vif intérêt, mais se heurte encore à un problème de méthodologie [33].

Les teneurs relatives de ces amines de putréfaction semblent liées par ailleurs à la température à laquelle le poisson se décompose. Selon MIDDLEBROOKS et al., les rapports cadavérine/histamine et putrescine/histamine sont supérieurs à 20/1, dans toute section des filets, pour une température de 0°C ; à 15°C, ils sont inférieurs à 1/1 ; à 30°C, le rapport putrescine/histamine est de 8/1, puis de 3/1 au bout de 48 h, alors que le rapport cadavérine/histamine est de 5/1 [34].

YAMANAKA et al.[72] ont également étudié l'incidence de la température sur l'évolution des proportions s'établissant entre les différentes amines. Leurs travaux se sont effectués sur deux poissons en particulier, la sardine (*Sardinops melanosticta*), et le scomberesoce (*Cololabis saira*).

Dans le poisson très frais, ils ne détectent que de l'histamine (8,5 mg/100g) et de la spermidine. A 20 °C, au bout de 2-3 jours, la teneur en cadavérine augmente fortement, surpassant largement la teneur en tyramine, et ce dans les deux espèces.

A 5°C, il faut attendre le sixième jour pour enregistrer des valeurs notables de cadavérine, l'amine restant prépondérante dans les deux espèces, si l'on fait exception de l'histamine. La cadavérine pourrait s'avérer être un paramètre fiable dans l'évaluation de la fraîcheur du poisson, les teneurs enregistrées étant régulièrement 3 à 4 fois plus importantes qu'en ce qui concerne la tyramine ou la putrescine.

YAMANAKA propose d'ailleurs l'échelle des valeurs suivantes :

- état passable                      cadavérine (CAD) < 15 mg/100g
- décomposition débutante    15 < CAD < 20 mg/100g
- décomposition avancée      CAD > 20 mg/100g.

A savoir si cette échelle peut être retenue pour tous les poissons.

Les diverses amines, présentes dans la chair altérée des poissons, semblent, en plus de favoriser l'absorption de l'histamine, en modifier les actions physiologiques.

Chez le cobaye [59], la triméthylamine, l'oxyde de triméthylamine, l'agmatine, la choline ont un effet potentialisateur de l'effet contractile de l'histamine (HAYASKI 1954).



La cadavérine semble agir sur les contractions de la trachée et de l'utérus, elle potentialise les contractions de l'iléon (à l'instar de la putrescine), via l'histamine, et augmente la létalité de cette dernière, per os, chez le cobaye (MANGAR 1957).

La tyramine intensifie la toxicité de l'histamine (TAYLOR et LIEBER 1979, HUI et TAYLOR 1983).

Quand elle est présente en grandes quantités dans la nourriture, elle est d'ailleurs à l'origine de fortes céphalées (CROCK 1981).

Cadavérine et putrescine sont, en outre, responsables de crises d'hypotension, suite à leur interaction avec les IMAO (antidépresseurs) [66].

En conclusion, il apparaît que l'intoxication histaminique soit le point de concours d'un certain nombre de facteurs, et non pas le résultat de la seule ingestion d'une quantité supposée toxique d'histamine. En effet, l'histamine seule ne présente pas de toxicité.

Ce n'est que lorsqu'elle est ingérée, dans un certain contexte, soit la chair altérée de certains poissons, qu'elle sera à l'origine d'une intoxication histaminique. Et encore faudra-t-il que le consommateur se classe parmi les sujets sensibles.

#### ***D.4. Détection et dosage des amines biogènes***

Les premières méthodes de dosage de l'histamine qui furent utilisées sont les méthodes biologiques, simples, rapides et peu coûteuses. Elles utilisent la sensibilité de certains organismes vivants à l'histamine, le cobaye étant un sujet de choix.

On injecte à l'animal 1 ml d'extrait musculaire purifié et on évalue la quantité d'histamine présente en fonction des symptômes observés. Une méthode plus précise consiste à utiliser les propriétés contractiles de l'histamine sur les fibres musculaires lisses d'un iléon de cobaye, avec des résultats quantitatifs comparables à ceux des méthodes chimiques. C'est la méthode biologique actuellement la plus utilisée [2, 44, 6].

Plus anecdotique, mais d'une réalisation aisée, le test daphnies consiste à rajouter au milieu de vie de ces crustacés planctoniques un extrait du poisson suspecté lors d'une intoxication histaminique. On enregistre alors un taux de létalité de 90 à 100 %, en 20 à 50 mn, en cas de présence d'histamine dans l'extrait.

Les méthodes chimiques sont actuellement les plus utilisées, plus précises et plus sensibles. Le principe en est simple : il s'agit dans un premier temps d'extraire les différentes amines du substrat tissulaire par un solvant, une résine échangeuse d'ions ou l'HPLC, puis dans un deuxième temps d'en réaliser le dosage.

La chromatographie sur couche mince, toujours très utilisée pour l'étude des amines biogènes, fut développée, notamment, par LIN et al. (1977). Les amines sont extraites par le méthanol, puis le filtrat, déposé sur un gel de silice, est maintenu dans un solvant de migration (mélange méthanol, ammoniac), 70 mn, à température ambiante. Le dosage de l'histamine se fait par colorimétrie, après révélation par la ninhydrine (front de migration coloré en violet), puis comparaison de l'intensité de la coloration obtenue avec un témoin.

Cette méthode est semi-quantitative. Elle peut devenir quantitative si on lui adjoint la densitométrie [6, 7].

Le seuil de détection est de 2 mg d'histamine pour 100 g d'échantillon.

Une variante de cette méthode consiste à extraire l'histamine du filtrat initial par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions ; la révélation se fait à l'aide d'un réactif organique diazoté, la quantification se fait par absorption dans le spectre infra-rouge, à une longueur d'ondes de 495 nm. La méthode est rapide (les résultats sont obtenus en 15 mn environ) et précise, elle devint même la méthode officielle AOAC dans les années 60 [7].

La méthode enzymatique utilise la DAO (diamine oxydase), enzyme du catabolisme de l'histamine, transformant celle-ci, en midazole acétaldéhyde, après désamination. Lors de la réaction, il y a, d'une part consommation d'oxygène, d'autre part production de peroxyde d'oxygène.

On révèle donc l'activité de la DAO, soit en mesurant la baisse de la teneur en O<sub>2</sub> (OHASHI 1994), soit en mettant en évidence la quantité de peroxyde d'hydrogène produit (réaction colorimétrique après oxydation du leuco-crystal violet), méthode développée par LERKE en 1983 et applicable à toutes les amines biogènes.

La méthode enzymatique, quelle que soit la variante choisie est simple, rapide, peu coûteuse, sensible et spécifique. Ce n'est cependant pas la méthode préconisée par l'AOAC, dont nous allons exposer le principe ci-après. Il s'agit de la fluorimétrie, dont le principe consiste à coupler l'amine à un réactif, donnant ensuite un composé fluorescent.

La chair du poisson à analyser est homogénéisée dans le méthanol, chauffée à 60°C, filtrée puis passée dans une colonne échangeuse d'ions (des variantes utilisent comme solvant l'acide trichloracétique avec colonne échangeuse de cations, d'autres emploient une colonne échangeuse d'anions). L'histamine est ensuite décrochée de la résine par élution à l'aide d'acide chlorhydrique. On réalise enfin la réaction de condensation avec l'orthophtaldialdéhyde. Les mesures de fluorescence sont effectuées aux longueurs d'onde d'émission de 450 nm et d'excitation de 360 nm, par comparaison avec une solution étalon d'histamine à 20 mg/l, contre un témoin sans histamine [29].

C'est une méthode relativement longue et ne permettant le dosage que d'une seule amine à la fois, à la différence de la chromatographie en phase liquide.

Dans ce cas, plusieurs amines peuvent être séparées et dosées simultanément en raison de la spécificité du dosage. Cette étape est associée au dosage par fluorimétrie, après obtention de dérivés fluorescents.

C'est le principe de la méthode utilisée sur le marché de Rungis (selon le procédé de MIETZ et KARMAS 1977). C'est la méthode actuellement la plus fiable, la plus fine, mais elle nécessite un appareillage sophistiqué [67].

La chromatographie en phase gazeuse s'applique, quant à elle, à détecter les amines biogènes, auparavant converties en composés volatils. Les réactifs les plus utilisés à l'heure actuelle sont, d'une part, le perfluoropropionyl (STARUSZKIEWICZ et BOND 1981) pour la détection d'amines, dans le poisson ou les fromages, d'autre part, le trifluoroacétyl (RENON et CONTONI en 1979) mieux adapté au dosage de ces toxiques dans le thon.

Avec la méthode radio-enzymatique, il est désormais possible, étant donné un seuil de détection très faible (1 ng/ml), de réaliser des dosages urinaires ou plasmatiques. Le principe en est simple, repose sur la fixation, grâce à l'histamine-méthyl-transférase d'un groupement méthyl, marqué radioactivement. Le radio-isotope retenu à l'heure actuelle est la \*Sadénosylméthionine (SAME) tritiée. Le dosage revient alors à mesurer la radioactivité du sang ou des tissus. C'est donc une méthode simple et particulièrement précise, son seul inconvénient résidant dans l'emploi de substances radioactives.

Avec l'apparition des anticorps monoclonaux antihistaminiques (HAMMAR 1985, CHEVRIER 1986, GUESDON 1988, MOREL 1988), nous abordons, depuis une dizaine d'années, des techniques de dosage exceptionnellement fiables et pointues, permettant de mettre en évidence des quantités infimes d'histamine.

La méthode immunologique consiste à coupler l'histamine à une protéine pour ensuite réaliser un dosage de type compétitif. Le seuil de détection en est de 0,3 ng/ml (CHEVRIER et GUESDON 1988).

La méthode immuno-enzymatique, développée par le laboratoire TRANSIA en 1994, fait intervenir un conjugué histamine-peroxydase révélé par colorimétrie. C'est un test semi quantitatif, permettant de situer des échantillons, entre deux seuils du 50 et 100 ppm, en une heure et très simplement.

Des méthodes radio-immunologiques sont également décrites (MOREL et DELAGE, IMMUNOTECH<sup>TM</sup>) avec un seuil de sensibilité de 0,01 ng/ml. HAMMAR (1985, PHARMACIA<sup>TM</sup>) propose, quant à lui, un test permettant de doser la méthylhistamine urinaire avec une sensibilité de 2 ng/ml.

Plus récemment (début des années 1990), s'est développée une technique particulièrement rapide et sensible, l'électrophorèse sur capillaire (CZE) qui pourrait bien être une alternative intéressante à la fluorimétrie AOAC. L'histamine est extraite des tissus suspects par le méthanol, et l'on réalise la migration de l'amine entre deux électrodes (la différence de potentiel étant de 375 V/cm), à l'intérieur d'un capillaire en silice, rempli d'une solution tampon, à pH 2,5.

La migration s'effectue pendant 4 minutes.

La détection se fait, dans le spectre UV, à 210 nm. La quantité d'amine est obtenue par la mesure de l'aire du pic observé [39].

Plus anecdotique et moins fiable reste la spectrophotométrie qui permet le dosage des amines, après leur isolement par chromatographie. Après extraction, l'amine est couplée au diazonium, puis la solution, injectée dans le spectrophotomètre. La lecture s'opère à une longueur d'onde de 475 nm. Le témoin blanc est obtenu à l'aide d'une solution d'acide sulfurique. Le témoin d'histamine (Hm) est réalisé grâce à une solution de 10 µg/ml d'histamine dans de l'acide sulfurique 0,4 N. On mesure la densité optique (DO) de l'échantillon, et la quantité d'histamine contenue dans l'échantillon se calcule selon l'équation :

$$\text{Hm (mg/100 g)} = \frac{\text{DO échantillon} - \text{DO blanc} \times 20}{\text{DO témoin Hm} - \text{DO blanc}}$$

Malheureusement, cette technique s'avère d'une spécificité toute relative, et n'exclut pas la probabilité de faux négatifs [1].

Comme nous venons de le voir, il existe de très nombreuses méthodes de détection des amines biogènes, plus ou moins simples dans leur mise en œuvre, plus ou moins rapides ou encore spécifiques, les méthodes d'avenir, vraisemblablement, étant celles utilisant les anticorps monoclonaux (méthodes immunologiques).

Voici, pour conclure, un récapitulatif des diverses techniques employées pour le dosage des amines de « putréfaction » avec un rappel de leurs avantages et inconvénients [10].

**Tableau VII :** Les différentes techniques de dosage des amines biogènes - Avantages et inconvénients

METHODE	PRINCIPE DE LA METHODE	SEUIL DE DETECTION	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<i>Méthodes biologiques : contraction de l'iléon de Cobaye injection au cobaye - test daphnies</i>	Mise en évidence d'effets physiologiques de l'histamine sur un organe ou un organisme vivant		Simplicité et rapidité de réalisation - faible coût	Résultats semi-quantitatifs - sensibilité variable
<i>Chromatographie sur couche mince</i>	Extraction de l'amine et migration sur phase solide à (aide de solvants - visualisation par réaction colorimétrique	2 à 5 mg d'histamine pour 100 g d'échantillon selon les méthodes	Simplicité et rapidité - couramment utilisée en dosage de routine	quantitatif si couplage à une autre méthode - spécificité passable
<i>Chromatographie par colonne échangeuse d'ions</i>	Extraction de l'amine par échange d'ions visualisation et dosage après réaction colorimétrique	De l'ordre du mg pour 100 g	Simplicité et rapidité et spécificité meilleure que lors de chromatographie sur couche mince - utilisable en dosage d'expertise	Dosage d'une seule amine seulement
<i>Méthode enzymatique</i>	Oxydation de l'histamine par la DAO - dosage colorimétrique ou volumétrique	1-2 mg /100 g	Simplicité, rapidité et faible coût - bonnes sensibilité et spécificité - utilisable pour des contrôles de routine	
<i>Fluorimétrie</i>	Couplage de l'amine à un réactif donnant un composé fluorescent associé à une méthode de chromatographie	Dépend de la méthode de chromatographie employée	Simplicité - spécificité variable, dépend du réactif fluorogène utilisé	Méthode longue - instabilité de fortho-phthalaldéhyde, généralement employé
<i>Chromatographie en phase liquide</i>	Migration des amines sur phase mobile avant ou après la formation de composés fluorescents	< 1 mg/1 kg soit 1 ppm	Simplicité - sensibilité - spécificité, plusieurs amines peuvent être séparées et dosées en même temps - utilisable lors d'expertise	Nécessite un appareillage sophistiqué
<i>Chromatographie en phase gazeuse</i>	Conversion de l'amine en composé volatil			Méthode rarement employée
<i>Méthode radio-enzymatique</i>	Détection d'un composé radio-actif après alkylation enzymatique de l'histamine	de l'ordre de 1 n ml	Dosage de l'histamine plasmatique ou urinaire	Emploi de radio-isotopes
<i>Méthode immunologique</i>	Fixation de l'histamine à un anticorps monoclonal - dosage immuno-enzymatique ou radio-immunologique	de 0,1 à 2 ng/ml d'échantillon	Simplicité - spécificité	
<i>Electrophorèse sur capillaire</i>	Migration de l'amine entre deux électrodes - détection dans le spectre UV	1 ppm	Simplicité - sensibilité - spécificité	Nécessite un appareillage sophistiqué
<i>Spectrophotométrie</i>	Mesure de la densité optique après couplage de l'amine au diazonium	1 mg/100 g		Spécificité variable, risque de faux négatifs

### D.5. Réglementation

Il est impératif de protéger les consommateurs, de plus en plus nombreux, d'un risque d'intoxication histaminique, non seulement dans un souci de santé publique, mais également pour protéger l'économie de certains pays exportateurs, pour lesquels l'industrie de la pêche est très importante [29].

Malheureusement, il est fort malaisé d'établir une norme stricte en ce qui concerne la dose d'histamine minimum susceptible de n'engendrer aucun malaise, les symptômes étant très mal corrélés à la quantité d'histamine ingérée.

C'est pourquoi il n'existe pas de normes internationales, mais une multitude de réglementations, extrêmement variables d'un pays à l'autre, comme le résume le tableau suivant édité par la FAO, d'après un relevé de 1988 [61].

**Tableau VIII** : Variation des réglementations en fonction des pays

Pays	Poissons	Seuil (mg%)	Interprétation
Etats-Unis	Germon, albacore, bonne à dos rayé, grande coryphène	50	Hazard Action Level : teneur représentant un danger
		20	Defect Action Level : teneur représentant un défaut d'hygiène
Suède	Tous poissons destinés à la vente	20	Teneur maximale admise
Suisse	Poissons en conserve	10	Limite provisoire
Canada	Tous poissons	10	Teneur indicatrice de décomposition
R.F.A.	Tous poissons	20	Teneur indicatrice de décomposition
Finlande	Tous poissons	10	Seuil proposé pouvant être remonté à 20
Tchécoslovaquie	Tous poissons	40	Seuil réglementaire pouvant être abaissé à 20
	Maquereau congelé et thon	20	
	Poisson en conserve	30	
	Poissons confits (anchois...)	40	
Danemark	Tous poissons	30	Teneur maximale admise

La réglementation européenne, portant sur les règles sanitaires régissant la production et la mise sur le marché des produits de la pêche, s'édicte, selon la directive CEE 91/493 (Journal Officiel de la Communauté Européenne du 24.09.91), ayant fait l'objet en France d'un arrêté ministériel, publié au Journal Officiel de la République Française du 29.12.92.

La qualité chimique des poissons proposés à la vente, dans les marchés de gros, s'établit d'après le dosage de l'ABVT (Azote Basique Volatil Total), de l'azote-triméthylamine (NTMA), et de l'histamine.

Selon la directive européenne, l'histamine devra être dosée dans neuf échantillons, prélevés au hasard :

- la moyenne de la totalité des échantillons doit être inférieure à 10 mg/100 g de chair de poisson,
- aucun échantillon ne doit présenter un taux supérieur à 20 mg/100 g,
- seuls deux échantillons peuvent avoir un taux supérieur à 10 mg/100 g mais inférieur à 20 mg/100 g [29].

Cependant ces limites ne sont fixées que pour les poissons appartenant aux familles des Scombridae et Clupeidae. Néanmoins, le seul dosage de l'histamine ne permet pas l'évaluation du degré de putréfaction du poisson, et donc ne prémunit pas d'une éventuelle intoxication. En effet, la présence d'autres amines biogènes, notamment tyramine et cadavérine (cf. le paragraphe sur les amines), peut entraîner, à elle seule, des troubles cliniques (crises hypotensives et céphalées en ce qui concerne la tyramine), voire induire une intoxication histaminique par potentialisation de doses même infimes d'histamine.

Il devient incontournable, en l'état des connaissances actuelles, de définir avec précision un ensemble d'amines biogènes en plus de l'histamine, qui rendrait compte, quelle que soit l'espèce pisciaire considérée, de son état d'altération, qu'il s'agisse de poisson frais ou en conserve (il peut y avoir production de tyramine dans des conserves, placées à température de réfrigération, en l'absence de signes de dégradation) [54].

Il apparaît donc que la réglementation mise en œuvre pour l'instant soit encore insuffisante pour enrayer complètement le risque d'intoxication histaminique, celle-ci étant le résultat de la convergence d'un nombre important de paramètres, sans corrélation évidente.



## E. LES BACTÉRIES HISTAMINOGENES

Seules certaines souches bactériennes synthétisent l'histidine-décarboxylase en grande quantité et sont dites, de ce fait, histaminogènes.

En leur absence, le risque d'intoxication histaminique est quasi nul, l'histamine produite par les seules enzymes tissulaires lors des modifications post-mortem étant anecdotique.

### *E.1. Les principales espèces*

Nous ferons un exposé rapide des espèces mises en cause, rappelant essentiellement leurs caractéristiques physiologiques, celles-là même qui vont déterminer les conditions de répartition de ces bactéries dans le milieu extérieur, ainsi que leur multiplication.

#### a. La famille des *Enterobacteriaceae*

C'est la plus représentée parmi les souches histaminogènes. Ce sont des bacilles Gram -, aéro-anaérobies facultatifs, ils fermentent le glucose et réduisent les nitrates en nitrites. Ils ne sont pas halophiles.

Parmi le genre *Proteus*, la bactérie la plus fréquemment incriminée est *Proteus Morganii* (ou *Morganella morganii*), germe mésophile, produisant de la cadavérine en plus de l'histamine. C'est une bactérie forte productrice d'histamine : plus de 100 mg pour 100 g de chair (KAWABATA 1956).

Elle est ubiquiste, on la retrouve dans le sol, l'eau et le tractus digestif.

Elle est peu représentée sur le poisson frais, mais devient vite majoritaire sur du poisson altéré [26] (après plusieurs heures à plus de 10°C).

C'est la bactérie la plus couramment retrouvée dans les semi-conserves d'anchois salés (40 % de la flore) devant *Enterobacter cloacae* (18 %), *Bacilles* sp. (14 %) et *Clostridium* sp. (12 %).

Parmi le genre *Klebsiella*, on ne citera que *K. pneumoniae* [5, 62] seule mise en cause dans une intoxication histaminique, pouvant produire plus de 300 mg/100 g d'histamine dans du thon rouge après 18 heures à 37°C [32].

C'est un germe mésophile, saprophyte des voies aériennes et digestives, que l'on retrouve également dans le milieu extérieur.

Il est également producteur de cadavérine.

Concernant le genre *Enterobacter*, on rencontre *Enterobacter cloacae* dans l'eau, les eaux usées, le sol, la viande, et l'environnement hospitalier. C'est un commensal de la peau et du tube digestif de l'homme et de l'animal. *E. Cloacae* est forte productrice d'histamine, elle synthétise également la putrescine [30, 32]. *E. aerogenes* se retrouve dans l'eau, le sol, les produits laitiers et les fèces. C'est une bactérie forte productrice d'histamine, qui produit aussi *la cadavérine et la putrescine*.

Dans le genre *Hafnia*, *Hafnia alvei* est une bactérie faiblement productrice d'histamine, également productrice de cadavérine et de putrescine. On la trouve dans les fèces humaines et animales (oiseaux compris), dans les eaux d'égouts, le sol et l'eau [31, 32].

Le genre *Citrobacter*, avec *Citrobacter freundii* regroupe des germes faiblement producteurs d'histamine que l'on retrouve dans l'eau, le sol, les eaux d'égouts et la nourriture. Probablement un hôte normal du tube digestif, *C. freundii* est souvent cité comme pathogène opportuniste [30].

Le genre *Serratia* [27] regroupe des bactéries pathogènes opportunistes pour l'homme que l'on retrouve dans l'eau, l'eau de mer, le sol et à la surface des végétaux. Les deux espèces, *S. liquefaciens* et *S marcescens* sont productrices de cadavérine et de putrescine, faiblement productrices d'histamine.

Le très connu commensal du tube digestif, *Escherichia Coli*, plus rarement isolé dans la chair altérée des scombridés, est un faible producteur d'histamine [32]. De nombreuses souches synthétisent la cadavérine et la putrescine.

### **b. La famille des Vibrionaceae [27]**

Ce sont des bacilles Gram -, aéro-anaérobies facultatifs. Ils utilisent le glucose selon un mode fermentatif ou oxydatif.

Ils ne sont pas capables de dénitrifier.

La plupart ont des besoins en chlorure de sodium (2 à 3 %) où vivent dans l'eau de mer, associés aux animaux marins.

Parmi le genre *Vibrio* [27], on compte *V. harveyi*, *V. alginolyticus* et *V. fischeri* qui sont des germes mésophiles nécessitant la présence de sodium. *V. logei*, quant à lui, est psychrophile et halophile [40].

Toutes les bactéries du genre *Vibrio* sont halotolérantes (jusqu'à 10 à 15 % de NaCl) et faibles productrices d'histamine. Elles n'ont jamais été impliquées dans une intoxication histaminique.

Les bactéries du genre *Photobacterium* [27] sont communes dans l'environnement marin et à la surface du tube digestif des animaux de mer.

Parmi elles, citons *Photobacterium phosphoreum*, isolé pour la première fois sur le maquereau espagnol, conservé à 5°C [46].

Ce germe se développe bien à 4°C, il est classé parmi les bactéries psychrophiles, "qui aiment le froid" (psukhros : froid, philein : aimer), et halophiles. OKUZUMI et al. les nomment bactéries du groupe N. Elles sont faibles productrices d'histamine (moins de 500 ppm après 5 jours), mais pourraient être néanmoins à l'origine d'intoxication histaminique : on les a mis en évidence sur différentes espèces de poissons frais (sardine, scomberesoc) conservés dans la glace [48], et elles représentent un tiers de la flore, dans la peau de maquereaux, conservés à 0°C et à 10°C.

Par ailleurs, OKUZUMI les retrouve sur des poissons frais ou avariés, achetés chez un détaillant à Tokyo (*Scomber japonicus*, *Cololabis saira*, *Sardina melanosticta*), pour lesquels un échantillon sur cinq de *Cololabis saira* présente une quantité d'histamine supérieure à 100 mg/100 g [47].

Le risque d'intoxication histaminique semble cependant peu important du fait de la faible prévalence de ces bactéries (moins de 1 % de la flore totale du poisson).

*Photobacterium leiognathi*, quant à lui, présente une croissance optimale à 35°C, il produit de la cadavérine [45] et est faiblement producteur d'histamine.

Appartenant au genre *Plesiomonas*, on rencontre *Plesiomonas shigelloïdes*, qui sont des bactéries plutôt mésophiles (optimum de croissance à 37-38°C avec des extrêmes de 8 et 40°C) dont la croissance est stoppée en présence de 7,5 % de NaCl. Elles synthétisent la cadavérine, la putrescine et l'agmatine. On les trouve sur les poissons et les autres animaux aquatiques. Elles sont faibles productrices d'histamine [27].

Abordons maintenant le genre *Aeromonas*, dont la croissance est optimale à 22-28°C, et que l'on retrouve dans es eaux fraîches ou usées. Ce sont donc des contaminants primaires des poissons, mais les membres de ce groupe ne produisent que de faibles quantités d'histamine. Parmi eux, citons *Aeromonas hydrophila* et *Aeromonas caviae*.

### c. La famille des Pseudomonadaceae [27]

Seules certaines espèces appartenant à cette famille sont responsables d'intoxication histaminique, regroupées dans le genre *Pseudomonas*.

Ce sont des bactéries Gram -, aérobies strictes, métabolisant le glucose par voie oxydative strictement.

Elles sont mésophiles, c'est-à-dire que leur optimum de croissance se situe vers 35°C, avec en températures extrêmes 10 et 45°C. On en a isolé des représentants dans du thon cru après décongélation à 8°C, produisant de faibles quantités d'histamine. Laissés 48 heures à 21°C, ils synthétisent un maximum de 3,4 mg d'histamine pour 100 ml, ce qui ne semble pas constituer un danger pour la santé publique.

Ajoutons enfin que les germes de la famille des Pseudomonadaceae sont capables de synthétiser de la cadavérine et de la putrescine dans les sardines (*S. pilchardus*), laissées à température ambiante pendant 21 heures [4].

#### **d. La famille des Bacillaceae**

Le **genre Clostridium** uniquement présentera pour nous un intérêt dans le cadre de cet exposé.

Ce sont des germes Gram +, anaérobies, avec un optimum de croissance à des températures comprises entre 30 et 37°C, le pH idoine se situant entre 6,5 et 7.

Parmi les membres de ce groupe, l'on retrouve ***Clostridium perfringens***, qui est un germe largement répandu, présent dans le sol, les sédiments marins, le lait cru, le tube digestif et les semi-conserves de viande. On répartit les différentes souches en cinq groupes (A, B, C, D, E), à l'origine de toxines variées.

***Clostridium perfringens*** tolère dans son milieu de culture des concentrations de NaCl de 2 %, mais sa croissance est stoppée si l'on dépasse les 6,5 %. Sa présence sur le poisson est considérée comme pouvant être aussi bien une contamination primaire que secondaire, vu son extrême ubiquité et les conditions nécessaires à sa croissance [34].

C'est une bactérie forte productrice d'histamine, et ce donc, même en condition anaérobie (condition existant au milieu des filets de poisson), mais qui pousse mal dans une infusion de chair de thon, le pH étant légèrement trop acide (pH = 6) [76].

On cite également dans la littérature des représentants du genre *Bacillus*, isolés dans des semi-conserves d'anchois salés. Ces bactéries halotolérantes ne produisent que de l'histamine.

#### *e. La famille des Lactobacillaceae [56]*

Le genre *Lactobacillus* apparenté à cette famille est composé de bacilles Gram +, microaérophiles, dont le métabolisme fermentatif donne du lactate. Ils poussent à des températures s'étendant de 2 à 53°C, avec un optimum de croissance de 30 à 40°C, en condition de pH acide, soit de 5,5 à 6,2.

On les trouve dans les denrées alimentaires (produits laitiers, grains, produits carnés ou poissons, la bière, le vin, les fruits, les jus de fruit, les légumes marinés au vinaigre, la choucroute... ), mais aussi dans l'ensilage, l'eau et les eaux d'égouts. Ce sont des commensaux de la bouche, du tube digestif et du vagin de nombreux animaux homéothermes.

On rencontre *Lactobacillus buchneri* et *Lactobacillus 30a* dans les poissons fermentés [58, 62].

#### *f. La famille des Micrococcaceae [56]*

Les membres de cette famille sont des germes Gram +, aérobies ou anaérobies facultatifs, et toutes les espèces nécessitent du NaCl pour se développer (au moins 5 % pour l'ensemble, la majorité réclamant des concentrations de 10 à 15 % de sel). Ils constituent une flore mésophile et halophile que YAGUSHI et al. ont repérée sur le maquereau et le chinchard que l'on pêche durant les mois d'été au Japon.

Les bactéries, mises en évidence à cette occasion, sont dites "bactéries du groupe C" et sont productrices de quantités importantes d'histamine (jusqu'à 120 g/100 g à 25°C après 24 heures) [75].

YATSUNAMI et ECHIGO, quant à eux, isolent des bactéries mésophiles et halotolérantes, fortes productrices d'histamine (100 mg d'histamine pour 100 ml d'un bouillon contenant de l'histidine et 10-12 % de NaCl) dans des conserves de sardines au vinaigre.

Ces bactéries appartiennent au genre *Staphylococcus* [53] et se retrouvent, en rangs serrés, dans de nombreux poissons à chair rouge (maquereau, chinchard, sardine, scomberesoce), quel que soit le mode de conservation (salés, séchés, assaisonnés ou non, fumés, au miso), surpassant en nombre les souches de *Vibrio*, également halotolérantes [73].

En conclusion, il apparaît que les bactéries productrices d'histamine sont nombreuses et variées, avec néanmoins une prédominance certaine des entérobactéries, ce qui nous renvoie, concernant les conditions de survenue d'une intoxication histaminique, au problème des contaminations secondaires, lors de la manipulation et de la conservation des poissons.

On trouvera ci-dessous un tableau récapitulant les **diverses souches, productrices d'histamine** :

**Tableau IX** : Les bactéries histaminogènes

	<b>Entérobactéries</b>	<b>Autres bactéries</b>
Bactéries fortes productrices	<i>Proteus morganii</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Staphylococcus sp.</i>
Bactéries faibles productrices	<i>Hafnia alvei</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Plesiomonas shigelloïdes</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Vibrio spp.</i> <i>Photobacterium phosphoreum</i> <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Lactobacillus sp.</i> <i>Bacillus sp.</i>
Bactéries potentiellement productrices	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Streptococcus faecalis</i> <i>Acinetobacter Iwoffii</i> <i>Aeromonas sp.</i>

## ***E.2. Microflore bactérienne et environnement***

Comme on l'a vu précédemment, le risque d'intoxication histaminique est étroitement lié à la présence sur le poisson d'une flore bactérienne histaminogène. Or, certaines souches appartenant à ce groupe font partie de l'environnement naturel du poisson, environnement qui va conditionner la composition de la microflore de ce dernier.

Lorsque le poisson évolue dans son milieu naturel, qu'il respire et se nourrit, les micro-organismes de l'eau sont absorbés par le mucus de la peau, par les branchies et se retrouvent en quantités particulièrement importantes au niveau du tractus digestif. C'est ce dernier qui constitue la source de contamination principale avec une charge microbienne pouvant aller jusqu'à  $10^8$  par g de contenu intestinal (charge extrêmement variable néanmoins, le tractus digestif pouvant devenir quasiment stérile dans la période de jeûne qui précède la fraie) [33].

La charge microbienne du tractus digestif dépend à la fois de l'alimentation du poisson, et de l'environnement dans lequel il évolue, celui-ci influençant de la même façon la composition de la microflore de surface.

Les dénombrements en surface vont de  $10^2$  à  $10^3$  par  $\text{cm}^2$  selon SHEWAN [33], mais peuvent se trouver réduits à 10 ou 100 par  $\text{cm}^2$ , sur des poissons capturés dans des eaux froides et propres [33]. A l'inverse, les poissons provenant d'eaux polluées ou de régions chaudes tropicales présenteront une microflore de surface très importante.

La zone de pêche ainsi que la saison, dans la mesure où elles conditionnent la température des eaux, sont donc des facteurs pouvant majorer le risque d'intoxication.

La température, tout comme la salinité et la concentration en oxygène dissous, contribue à déterminer la composition bactérienne du milieu naturel des poissons [33].

SHEWAN a montré que la microflore du poisson pêché dans des eaux froides ou tempérées ( $0^\circ\text{C}$  à  $15^\circ\text{C}$  Mer du Nord, Norvège et Canada) est dominée par des psychotrophes et des germes Gram -, appartenant aux genres *Pseudomonas*, *Moraxella*/*Acinetobacter*, *Flavobacterium*/*Cytophaga* et *Vibrio* [33], en ce qui concerne la microflore de surface ; les bactéries prédominantes parmi la flore intestinale se classent au sein des genres *Vibrio*, *Aeromonas* ou *Clostridium* [33].



Par contre, pour les poissons pêchés en eaux tièdes (20°C à 30°C Océan Indien et Pacifique, plus quelques eaux australiennes), ce sont les mésophiles et les Gram + que l'on va trouver en priorité parmi les genres *Micrococcus*, *Bacillus* et les Coryneformes.

5 % seulement de la flore des poissons de la Mer du Nord peuvent se développer à 37°C contre 55 % de celle des poissons pêchés au large des côtes mauritaniennes [33].

Or, les bactéries histaminogènes les plus redoutables se retrouvent en priorité par les germes mésophiles [29]. Il semblerait, au vu de cet exposé, que les poissons des mers chaudes soient plus susceptibles que les espèces des eaux froides de fournir des denrées toxiques. L'environnement bactérien naturel du poisson n'est cependant pas le seul facteur de prédisposition aboutissant à rendre sa chair dangereuse.

Il faut en effet tenir compte des mécanismes d'altération, lesquels seront influencés en grande partie par la technique de capture du poisson, ainsi que par les mesures de conservation et de préparation mises en œuvre, depuis le moment de sa capture jusqu'au moment où il sera consommé.

C'est dans le paragraphe suivant que nous étudierons en quoi ces différents facteurs peuvent concourir à favoriser la fabrication de substrats alimentaires toxiques.

## F. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INTOXICATION

La survenue d'une intoxication histaminique suppose l'existence d'un met toxique, mais également une prédisposition particulière du consommateur.

En effet, on observe des variations de la sensibilité des individus à cette intoxication.

### *F.1. Facteurs prédisposants du consommateur*

Observons, à partir du relevé de sept cas cliniques réalisé en Australie au cours de l'année 1992 par l'unité de médecine de l'hôpital de Freemantle, les variations de la sensibilité des consommateurs [55]. Sept individus sont signalés comme souffrant d'intoxication histaminique à la suite de l'ingestion d'un plat de saumon australien (*Arripis truttaceus*) pêché en mars au large des côtes australiennes. On met en évidence une grande quantité d'histamine dans la denrée tenue pour responsable.

Le tableau de l'intoxication est tout à fait classique par ailleurs. Chez tous les patients, les symptômes débutent environ une demi heure après la consommation de l'aliment mis en cause. Deux patients présentent des symptômes mineurs ayant rétrocedé spontanément avant même l'arrivée du personnel médical. Deux autres sont victimes d'un malaise léger, rapidement soulagé au bout de deux heures en l'absence d'un traitement particulier. Les trois derniers patients présentent des signes majeurs, traités avec succès par l'administration parentérale de prométhazine. Une femme, parmi ces trois patients, est hospitalisée durant une nuit et reçoit des injections réitérées de prométhazine, pour une rémission totale de ses symptômes.

On avance un certain nombre d'hypothèses visant à expliquer les différences de sensibilité observées. Certains auteurs évoquent l'indice de masse corporelle, voire le sexe (les femmes semblent plus sensibles à l'intoxication), comme facteurs de variation [23].

On remarque par ailleurs que le nombre d'intoxications est plus élevé parmi les sujets présentant une forte cholestérolémie (et qui, de ce fait, consomment aussi plus de poisson).

Chez les sujets atopiques, en particulier les asthmatiques, le tableau de l'intoxication est régulièrement aggravé [2].

L'altération de la muqueuse intestinale, limitant l'adsorption de l'histamine sur la mucine, permettrait une plus grande absorption de celle-ci, majorant les effets de la toxine dans l'organisme.

Ainsi, l'abus d'alcool (qui provoque irritation locale et vasodilatation), la consommation régulière d'AINS (entraînant l'effondrement des synthèses de mucoprotéines), de laxatifs ou d'antibiotiques (modifiant la composition de la flore) seraient autant de facteurs contribuant à aggraver les effets d'une intoxication histaminique.

On a mis en cause également l'irrégularité des horaires des repas, ainsi que le bouleversement du cycle nycthémeral [2].

Certains médicaments agissent en potentialisant les actions physiologiques de l'histamine. Chez les tuberculeux, soignés à l'aide de l'isoniazide, l'ingestion d'une très faible quantité d'histamine amène rapidement un tableau clinique évocateur. L'isoniazide est, en effet, un inhibiteur des diamines-oxydases, enzymes du catabolisme histaminique [59, 61].

D'autres substances médicamenteuses s'opposent à l'action de l'histamine – N – méthyltransférase (HMT) ou de la monoamine-oxydase (MAO), avec pour conséquence de majorer l'action de l'histamine, celle-ci n'étant plus inactivée.

Voici, ci-après, une liste non exhaustive des substances pouvant interférer avec l'histamine lors d'une intoxication histaminique [59, 58, 63, 60].

#### Inhibiteurs de l'HMT :

- analogues de la S-adénosylméthionine donneurs de groupement méthyl,
- médicaments antipaludéens (chloroquine, amodiaquine),
- quelques agents antihistaminiques,
- une forte quantité d'histamine,
- agonistes H<sub>2</sub> (dimaprit, imopridine),
- amines présentes dans les denrées alimentaires (tyramine, cadavérine, putrescine, tryptamine, agmatine, -phényléthylamine... ).

#### Inhibiteurs de la DAO :

- aminoguanidines, bases telles les amidines, les guanidines,
- nombreux antihistaminiques,
- isoniazide (antituberculeux) fréquemment incriminé autrefois (URAGODA et KOTTEGODA 1977, URAGODA et LOHDA 1979),
- agents carbonyl,
- hydrazines substituées,
- agents chélateurs,
- fortes quantités d'histamine,
- amines des denrées alimentaires (ansérine, carnosine, agmatine, thiamine, cadavérine, tyramine, putrescine).

#### Inhibiteurs de la MAO (IMAO) :

- médicaments antidépresseurs.

L'individu et son mode de vie sont donc des facteurs déterminants de l'incidence d'une intoxication histaminique, partageant les consommateurs en groupes sensibles, peu ou pas.

Nous étudierons maintenant la nature des divers paramètres s'attachant au poisson, pour qu'au fond de nos assiettes, il s'entache d'un poison.

### ***F.2. Facteurs prédisposants dans l'altération du poisson***

Les mécanismes de dégradations bactériennes interviennent après la phase d'autolyse post-mortem. Ils dépendent, d'une part de la charge bactérienne du poisson vivant, d'autre part, et plus encore, des conditions de capture et de conservation du poisson.

La composition de la microflore des poissons diffère en fonction de la provenance de ceux-ci, eaux froides ou eaux chaudes, ce qui pourrait laisser supposer des évolutions différentes lors de la conservation.

Or, on retrouve la même microflore d'altération dans les deux cas. Ce sont les membres des genres *Pseudomonas* et *Acinetobacter* qui sont responsables de l'altération du poisson frais, conservé sous glace.

Divers auteurs indiquent que le poisson pêché dans les eaux tropicales se conserve plus longtemps dans la glace que les espèces semblables pêchées dans les eaux froides ou tempérées [33]. L'explication retenue est que le poisson tropical ne contient pas de flore bactérienne dominante psychrotrophe lors de la pêche, contrairement aux poissons des eaux froides.

Rappelons ici que la flore psychrotrophe, dont fait partie *Pseudomonas* sp., est constituée de bactéries faiblement productrices d'histamine.

Seule l'évolution de la flore mésophile est donc susceptible d'entraîner la production de fortes quantités d'histamine. Or, elle ne pourra se développer que dans une échelle de températures de 20 à 40°C.

En milieu tropical, la contamination des poissons par des bactéries mésophiles résulte donc des conditions de conservation du poisson, qui bien souvent n'est glacé à aucun moment du stockage, c'est-à-dire de la pêche jusqu'à la consommation. Or, les pêches tropicales représentent environ 60 % des prises mondiales [33]. C'est pourquoi tous les auteurs insistent sur le fait que les poissons doivent être conservés au froid, et ce tout de suite après leur mort, dès le transport sur les bateaux de pêche. En effet, il importe de limiter la multiplication bactérienne dès la capture du poisson.

Rappelons rapidement ce qui se passe après la mort du poisson. Les foyers naturels de contamination bactérienne sont le mucus et les branchies d'une part, le tractus digestif d'autre part. La pénétration des bactéries s'effectue en partie par la peau, mais surtout par le système vasculaire, à partir des branchies et de la cavité abdominale. Les bactéries de l'intestin peuvent par ailleurs investir directement les muscles de la paroi abdominale, cette pénétration étant préparée par l'action des enzymes digestives. Il pourrait y avoir également une diffusion des bactéries à travers la peau, mais tous les auteurs s'accordent sur le fait que cette pénétration est lente et ne constitue par un élément majeur de la contamination du poisson [33]. Il est donc impératif de réaliser une réfrigération rapide du poisson, dès sa mort.

Or, en ce qui concerne les nombreuses espèces pêchées à la senne ou au chalut, le poisson ne monte à bord qu'après avoir agonisé plusieurs heures dans l'eau. La congélation sera donc nettement différée de l'heure de la mort, dans ce type de pêche industrielle.

La pêche sportive, qui se pratique à la ligne, devrait donc permettre d'obtenir des poissons de bonne qualité bactériologique, si ce n'était la négligence habituelle des pêcheurs de loisir qui laissent bien souvent leurs prises exposées au soleil. Ceci explique la survenue de foyers de scombrototoxicité parmi des pêcheurs amateurs [20].

Par ailleurs, beaucoup de captures effectuées au cours des pêches sportives aux Etats-Unis sont vendues ensuite sur les marchés, restaurants, grands distributeurs. Ces ventes représenteraient 20 à 25 % de l'ensemble du poisson vendu aux Etats-Unis [19].

Comme nous venons de le voir, la contamination bactérienne du poisson intervient très souvent lors du stockage qui fait suite à sa capture. Or, de nombreuses espèces, parmi les scombridés et les clupéidés notamment, seront ensuite l'objet d'une transformation au cours de laquelle peuvent survenir de nombreuses contaminations secondaires, diminuant encore la qualité bactériologique et chimique du produit final.

Nous étudierons les divers problèmes que pose la transformation de ce type de denrées alimentaires à partir de la fabrication du thon en boîte [9, 29, 50]. Dès sa capture, le thon est congelé à bord, à sec ou dans la saumure, durant les 15 à 30 jours que dure la campagne de pêche (pêche à la canne ou à la senne). Dans les conserveries, il est décongelé en plein air pendant 15 à 24 heures, après avoir été douché à l'eau courante, jusqu'à ce que la température à cœur soit de 2 à 5 °C. Les temps d'attente sont fonction de la taille des poissons.

Il s'agit d'une étape clé pour la qualité hygiénique, et donc la teneur en histamine ultérieure du produit. Advient ensuite une étape de cuisson à la vapeur à 102°C, ou dans la saumure à 96°C, suivie d'un séchage à l'air ambiant pendant une douzaine d'heures. Ces deux opérations ne s'accompagnent pas de production d'histamine ou de bases volatiles azotées.

Le **parage** consiste à retirer tête, écailles, peau et nageoires, ainsi que les viscères, les arêtes et les muscles rouges. Il s'effectue à la main et doit être le plus rapide possible (30 minutes) de façon à limiter le développement des mésophiles, aérobies ou anaérobies. Il peut être suivi de **l'émiettage**, lors de la fabrication du thon en miettes, ce qui se traduit par une augmentation des surfaces de produit exposé à la contamination environnementale.

L'**emboîtage** est manuel ou automatique.

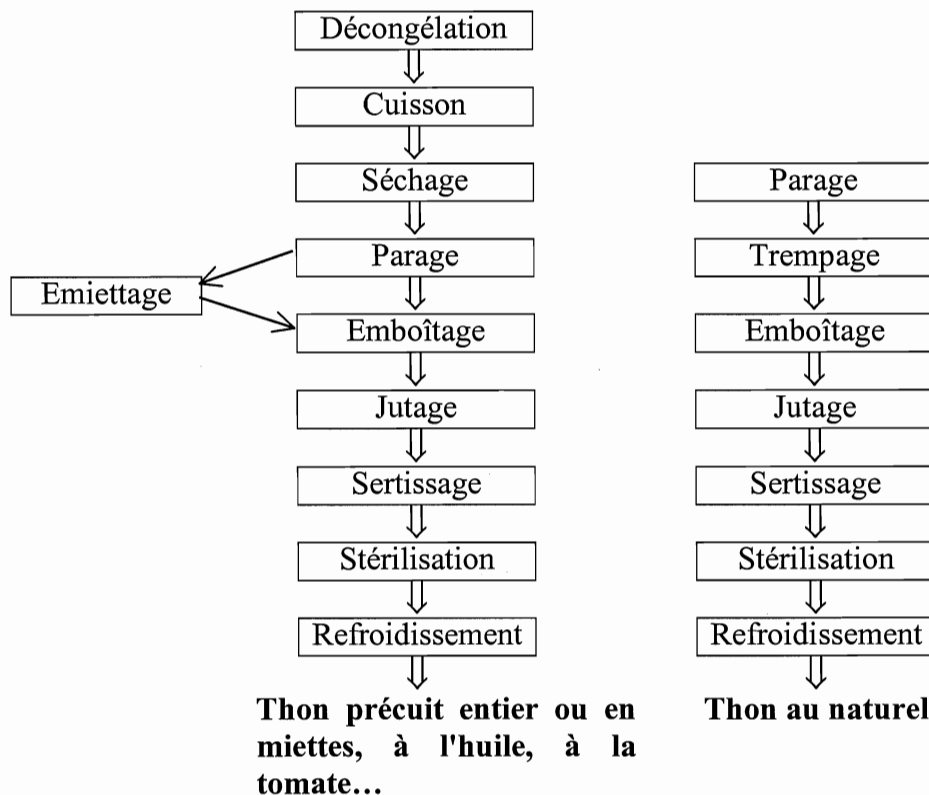
Suivant le produit fini, le **jutage** est réalisé à une température d'au moins 80°C avec :

- eau potable (thon au naturel et précuit),
- huile végétale (thon à l'huile),
- sauce tomate (eau, huile, tomate, sel) pour le thon à la tomate.

Après le **sertissage**, la **stérilisation s'effectue** en autoclave, les barèmes de stérilisation dépendant surtout du format des boîtes et du type de fabrication. Le refroidissement est réalisé avec de l'eau froide, pour obtenir une température à cœur de 45°C. Sa durée dépend du format des boîtes.

Voici, schématisées, les principales étapes de la transformation des divers types de fabrication à base de thon.

**Figure III** : Les différentes étapes dans la fabrication du thon en boîte



D'après l'étude réalisée par LAURENT et BENNASAR sur des conserveries de Dakar (Sénégal), il semblerait que la transformation du thon ne s'accompagne que d'une très faible hausse du taux d'histamine.

La teneur en histamine dans tous les produits finis reste inférieure à 5 mg/100 g et est très proche de la teneur initiale des différentes espèces débarquées à Dakar. Seules les boîtes de petit format (1/20) présentent des taux d'histamine un peu plus élevés du fait de l'augmentation de la surface relative et d'une production plus lente car moins débitée [29].

L'étude de YEANNES et CASALES en Argentine est moins optimiste quant à la transformation des anchois, thons et maquereaux (d'origine locale ou d'importation). Ils s'intéressent à des échantillons salés, congelés, fumés, marinés ou en conserve, fixant le seuil d'acceptabilité maximal à 200 ppm d'histamine. 0,6 % d'anchois salés (sur 642 échantillons) dépassent ce seuil, 50 % des maquereaux contiennent au moins 100 ppm, et certains plus de 100 ppm, 10 % des maquereaux congelés et 1/3 des thons congelés présentent plus de 200 ppm.

Les taux enregistrés ne répondent pas vraiment aux normes officielles de la majorité des pays, qui situe le seuil d'acceptabilité aux alentours de 100 ppm [74].

Le poisson, s'il est un met particulièrement recommandé à l'heure actuelle, semble cependant d'une commercialisation délicate, étant donné son caractère très altérable (lié à une hydratation élevée, une forte teneur en substances azotées non protéiques et une faible teneur en protéines de soutien) [33].

Cependant, il est possible de diminuer le risque d'intoxication histaminique en mettant en place un certain nombre de mesures prophylactiques.

### ***F.3. mesures prophylactiques***

Le risque d'intoxication histaminique apparaît enfin déterminé, plus par la qualité du produit de consommation que par la sensibilité du consommateur.



Il s'agit tout d'abord de contrôler le taux d'altération du poisson, et cela passe par la réfrigération, sans rupture de la chaîne du froid, depuis la capture du poisson jusqu'à son arrivée dans l'assiette du consommateur.

En effet, les basses températures inhibent la croissance des espèces mésophiles, fortement productrices d'histamine, sans par ailleurs empêcher le développement des bactéries psychrophiles ou psychrotrophes. Dans la peau de maquereau stocké à 10°C, *Photobacterium phosphoreum* constitue le tiers de la flore et le taux d'histamine devient non négligeable [41]. A 0°C, la teneur en histamine est anecdotique. A 2 ou 5°C, la croissance des entérobactéries (*Protéus*, *Klebsiella*) est quasiment nulle mais l'histidine-décarboxylase, elle, maintient son activité.

On peut enregistrer une augmentation de la production d'histamine, même aux conditions de réfrigération, si les conditions préalables de stockage du poisson sont favorables à la multiplication bactérienne. C'est ce que l'on observe en cas de rupture de la chaîne du froid [26, 49].

Certains auteurs (BENNOUR et al. [8]) insistent même sur la quantité de glace utilisée pour réfrigérer les poissons, en l'occurrence, dans l'étude proposée, des maquereaux (espèce se dégradant plus facilement dans la glace qu'un poisson tropical en raison d'une flore de contamination psychrotrophe). Le temps de conservation s'allonge de 30 %, quand le rapport entre la quantité de poisson et la quantité de glace passe de 1/4 à 1/2. L'auteur recommande donc un stockage en bacs plastiques lavables, contenant de la glace dans un rapport de 1/3 (les caisses sont en fait souvent en bois, avec un rapport de 1/10). OREJANA et al. [51] préconisent, quant à eux, pour l'auxide, pêché à la senne en Mer de Chine, un rapport de 1/2.

La provenance du poisson est évidemment à prendre en compte pour évaluer correctement les temps de conservation sous glace, mais aussi l'espèce à laquelle il appartient.

Il est en effet démontré que de nombreuses espèces tropicales et subtropicales présentent, sous glace, une durée de conservation six fois plus importante que celle des poissons de la Mer du Nord. Cependant, certains poissons tropicaux s'altèrent aussi vite que les poissons des eaux froides, et parmi les poissons de la Mer du Nord, certaines espèces s'altèrent trois fois plus vite que les autres [33].

Les techniques de réfrigération sont donc à adapter en fonction du type de poisson à conserver, ceci afin de limiter la croissance bactérienne, notamment celle des bactéries histaminogènes. Dans le même but, on recommande l'éviscération précoce et délicate (le tractus digestif étant la source de contamination la plus importante), en évitant de répandre le jus intestinal dans la cavité abdominale. Cette pratique est évidemment réservée aux gros formats.

Enfin, l'automatisation des diverses étapes de transformation en conserverie, en limitant les manipulations, diminue les risques de contamination secondaire.

Bien que l'intoxication histaminique soit, dans la plupart des cas, une intoxication bénigne, voire sous-estimée, elle concerne néanmoins les poissons les plus largement consommés au monde, et représente pour un certain nombre de pays une source de revenus indispensables.

Il est donc capital de multiplier les mesures prophylactiques et les contrôles sanitaires afin de réduire l'incidence de cette maladie alimentaire, mondialement répandue.



**DEUXIÈME PARTIE**  
**L'INTOXICATION CIGUATÉRIQUE**

## A. GÉNÉRALITÉS

### A.1. Définition

Il s'agit d'une forme d'ichtyosarcotoxisme, c'est-à-dire d'une intoxication alimentaire consécutive à la consommation de poissons habituellement comestibles, qui à la faveur de circonstances particulières modifiant leur habitat, ont accumulé dans leur chair de redoutables toxines, les ciguatoxines [4].

Le substantif ciguatera est dérivé du nom d'un mollusque gastéropode (*livona pica*) dont le nom vernaculaire à Cuba est "cigua", responsable dans cette île d'une intoxication à forme neuro-digestive. Par extension, on désigne sous le terme de ciguatera une affection du même type, sévissant dans les régions tropicales et subtropicales, faisant suite à l'ingestion de poissons vivant à proximité des récifs coralliens, que des conditions environnementales altérées vont rendre sporadiquement toxiques, alors même que leurs qualités organoleptiques demeurent inchangées [58].

La ciguatera est également connue en Nouvelle-Calédonie sous le nom de "gratte" en raison du prurit qui peut persister après la phase aiguë de l'intoxication et être ravivé par toute consommation ultérieure de poisson, même sain [10, 6, 7].

Les ciguatoxines constituent un groupe complexe de puissantes toxines synthétisées par divers microorganismes benthiques, dont notamment le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*, considéré comme le principal responsable de la toxicité des poissons [4].

C'est à la faveur d'une modification des écosystèmes coralliens que l'on assiste à la prolifération de certains éléments phytoplanctoniques qui, pour des raisons encore mal connues, synthétisent des toxines parmi les plus violentes [4, 51].

Jusqu'à très récemment, la ciguatera touchait une zone géographique s'étendant entre les latitudes 30° Nord et 30° Sud [58], épargnant le consommateur des régions tempérées.

Mais, avec l'accroissement des communications aériennes et le commerce "triangulaire" du poisson frais ou congelé, cette maladie devient de plus en plus perceptible à travers le monde entier, malgré les diverses réglementations mises en place, qui s'avèrent pourtant insuffisantes [45].

L'impact de la ciguatera sur la santé des populations locales demeure non négligeable et le risque ciguatérique hypothèque considérablement l'économie des pêches tropicales, en particulier celle du poisson de fond, de très haute valeur commerciale [45].

### *A.2. Historique, répartition géographique, prévalence*

Cette intoxication est connue depuis très longtemps et les premières mentions de ciguatera auraient été rapportées dès le 16<sup>e</sup> siècle aux Antilles. On décrit des cas par la suite dans L'Océan Indien, à l'île Maurice et dans le Pacifique, aux Nouvelles Hébrides en 1606. C'est là même qu'en 1774, plusieurs membres de l'expédition du Capitaine James COOK font l'expérience de l'affection [58].




Le phénomène, très bien connu par les habitants de Saint-Barthélemy, qui le nomment "mal poissons", a pendant fort longtemps été négligé par le monde scientifique. On se contentait d'en rapporter les signes cliniques, les espèces causales et les zones à risques, de façon très ponctuelle. C'est MORICE qui, le premier, se penche sur la biologie des poissons ciguatérigènes et propose une hypothèse concernant la toxicité de ces poissons, en 1964 [4].

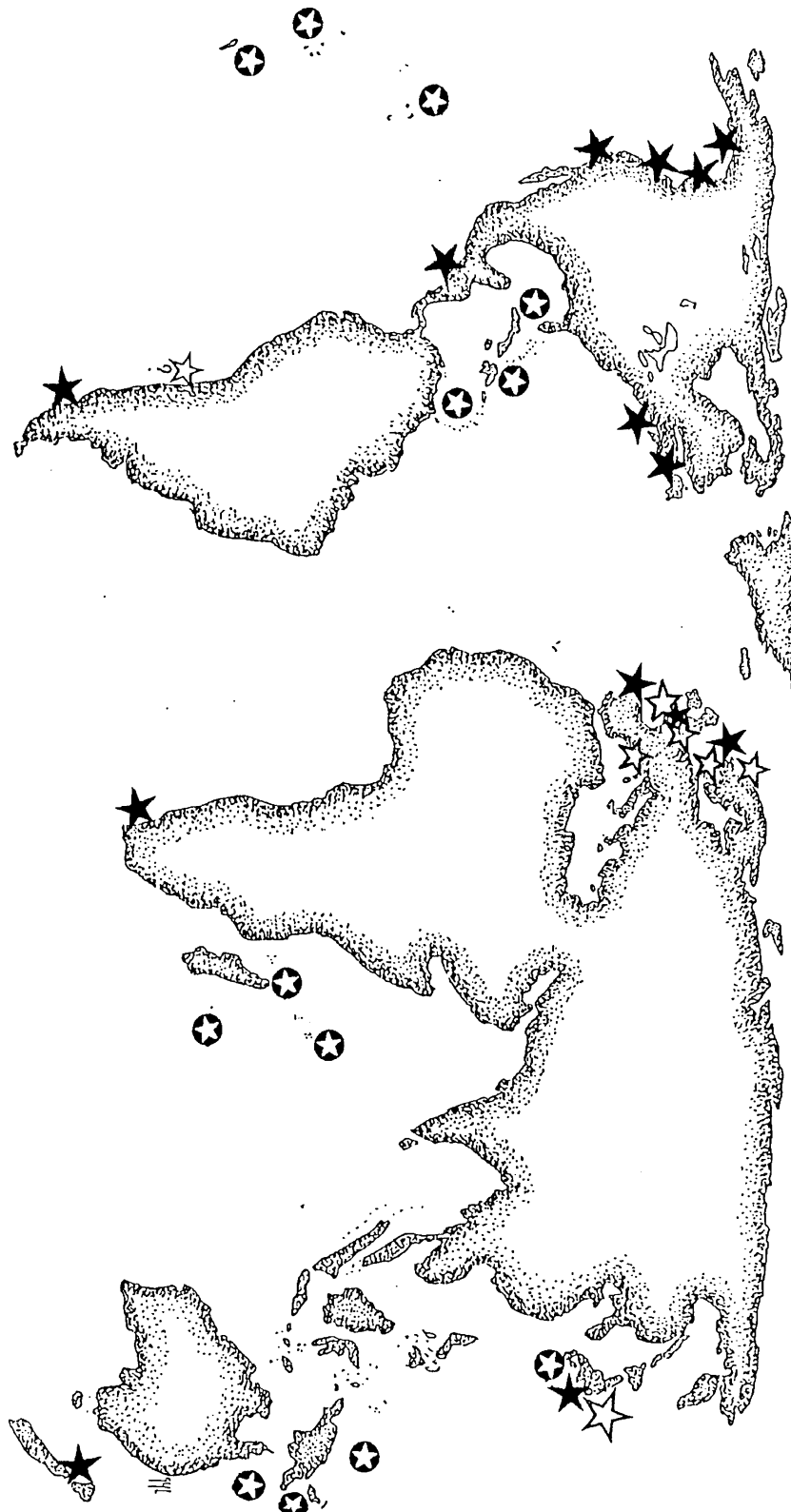
Plus récemment, VERNOUX relève quelques aspects épidémiologiques et toxicologiques de la ciguatera dans l'île de Saint-Barthélemy et en déduit des mesures préventives. C'est en fait depuis la découverte de BAGNIS en 1977, que l'on a élucidé la cause de l'intoxication ciguatérique. BAGNIS, lors d'une forte flambée de ciguatera dans l'Archipel des Gambiers, établit une relation de cause à effet entre la toxicité des poissons et l'abondance relative d'un nouveau dinoflagellé épiphytique, *Gambierdiscus toxicus* [1].

La ciguatera sévit largement à travers le monde, du fait de la vaste répartition de cette algue toxique, retrouvée dans la plupart des océans :

- Dans l'Océan Indien, citons les îles Mascareignes, en particulier l'île de la Réunion.
- Dans l'Océan Pacifique, sont touchés la Polynésie française, la Nouvelle-Calédonie, les îles Fidji, les Nouvelles Hébrides, les îles Marquises, Hawaï.
- Dans l'Océan Atlantique, la ciguatera concerne les îles Caraïbes, Cuba, la Jamaïque, Haïti, Porto Rico, les îles Vierges, les Antilles françaises [58].

On note également des cas dans le Golfe du Mexique, sur les côtes de Floride, le long des côtes de la Caroline du Nord [39], à Madagascar le long de la côte Est [15], et même en Israël, ce qui impliquerait le passage des algues toxiques à travers le canal de Suez, en provenance de la Mer Rouge [46]. En outre, de nombreux cas d'intoxication ciguatérique ont été décrits en dehors des zones tropicales citées plus haut, concernant soit des touristes en villégiature dans ces zones et déclarant l'intoxication à leur retour, soit des résidents des zones tempérées victimes de produits d'importation [58, 8].

[12] **Figure I** : Répartition des zones à risque pour le syndrome ciguatérique   
pour le syndrome paralysant   
pour le syndrome diarrhéique 



N.B. : Les syndromes paralysants et diarrhéiques seront évoqués ultérieurement, lorsque nous parlerons des toxines phytoplanctoniques.

La ciguatera est la cause, chaque année, en zone tropicale, de dizaines de milliers de cas, la mortalité étant faible (1 %) pour certains auteurs (HOKAMA 1988) ou pouvant atteindre 10 % pour d'autres (JALLAS 1986), voire plus [28].

A Madagascar, en 1994, un épisode ciguatérique impliquant 500 personnes provoque la mort de 98 d'entre eux, ce qui élève le taux de mortalité à 20 % [15].

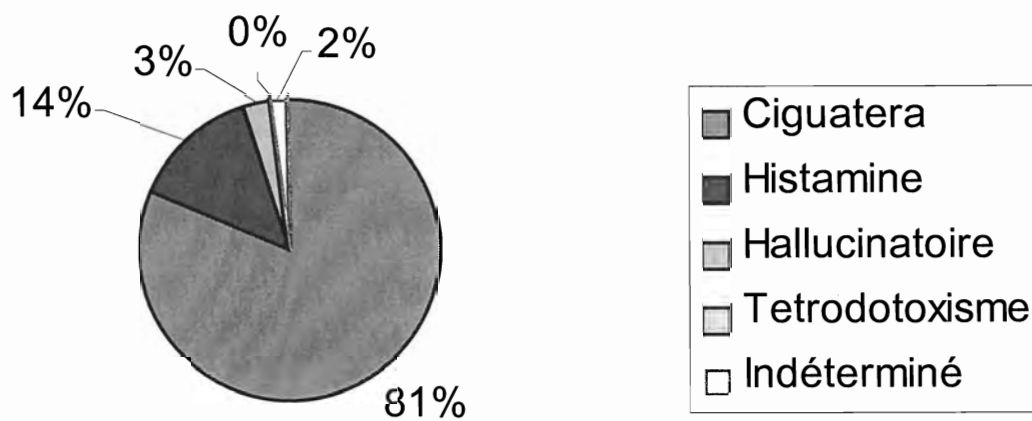
Les taux d'incidence ciguatérique sont particulièrement élevés dans plusieurs régions du globe : 1,5/10.000 à la Réunion, 3,65/10.000 dans le Pacifique Sud, 5/10.000 dans la zone des Caraïbes jusqu'à la Floride, 180/10.000 dans le Queensland, 300/10.000 en Nouvelle-Calédonie, 360/10.000 dans les îles Vierges, 500/10.000 en Polynésie française et jusqu'à 800/10.000 à Tahiti.

A noter que ces chiffres sont certainement inférieurs à la réalité, en raison des nombreux cas non diagnostiqués [28]. Par ailleurs, ces données sont à relier à l'importance relative qu'occupe le poisson dans l'alimentation des populations concernées qui, globalement, ont une alimentation monotone à base de poisson, ce qui accroît considérablement le risque individuel d'intoxication ciguatérique [45].

Ainsi, en raison de l'importance des populations exposées et de taux d'incidence particulièrement élevés, la ciguatera se classe en tête des ichtyosarcotoxismes [28].



**Figure II** : Les différents types d'intoxications rencontrés à la Réunion  
(données de 1986 à août 1998) [1]



## **B. LA CIGUATERA : ASPECTS CLINIQUES**

### ***B.1. Les symptômes***

La ciguatera est caractérisée par un grand polymorphisme clinique, tant dans la nature des symptômes observés que dans leur durée [58, 19].

Les manifestations cliniques peuvent néanmoins se classer en trois grands syndromes : un syndrome gastro-intestinal, le plus précoce en règle générale, un syndrome neurologique avec des signes sensitifs très caractéristiques, et un syndrome cardio-vasculaire, dans les cas les plus sévères [58]. L'asthénie persistante est souvent de règle [45].

L'étude des relations symptomatologie-espèce causale a mis en évidence qu'en Polynésie, par exemple, la survenue des diarrhées, des signes neuro-moteurs et cardio-vasculaires était notamment observée avec les poissons carnivores [45].

Le tableau clinique va en effet dépendre du type de toxines présentes (variables en fonction de l'espèce considérée), ainsi que de la dose ingérée [45, 26].

Les troubles surviennent entre trente minutes et trente heures après l'ingestion du poisson, avec, là encore, de grandes variations possibles : certains auteurs signalent le début des malaises, 10 minutes après consommation du substrat toxique, ou après 36 heures [19].

Le plus souvent, le délai de survenue des symptômes est néanmoins de 1 à 6 heures, voire 12 heures après le repas [58].

Les symptômes initiaux sont généralement des signes digestifs, avec nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, qui s'accompagnent fréquemment d'une grande faiblesse, voire de déshydratation. Ils peuvent persister un ou deux jours, la durée usuelle étant de 24 heures [58, 19].

D'après une étude réalisée par HOKAMA et al, la toxicité digestive des ciguatoxines dépendrait d'un "second messenger", le calcium. Les toxines stimulent la sécrétion des mucosités intestinales, sans provoquer d'altération, ni de ces dernières, ni des tissus digestifs [10].

En même temps que les signes digestifs, ou de façon différée, apparaissent des myalgies, ainsi que des paresthésies des lèvres, de la langue et de la gorge, qui peuvent par la suite atteindre les extrémités.

On peut noter une perturbation du goût (goût métallique dans la bouche), des sensations désagréables de picotements ou de fourmillements autour de la bouche, pouvant s'étendre jusqu'à la paume des mains et aux pieds, parfois accompagnées d'engourdissement. A ce stade, les patients rapportent souvent une asthénie intense.

Dans certains cas, les troubles sensitifs sont si intenses que le simple fait de prendre une douche peut s'avérer pénible, voire douloureux [58].

Un des signes caractéristiques de cette affection est l'apparition de sensations paradoxales, notamment l'inversion de la sensation de chaud et de froid, avec hyperesthésie douloureuse au froid, ressentie comme une brûlure. On rapporte classiquement cette observation d'un marin américain soufflant sur sa glace qui lui "brûlait" la langue [58].

Des boissons plates peuvent être perçues comme gazeuses, les dents du patient sont douloureuses et lui apparaissent branlantes.

Vers le deuxième ou troisième jour d'évolution, il n'est pas rare que se manifeste un prurit généralisé, qui a valu à l'intoxication ciguatérique son nom de "gratte", comme on la désigne en Nouvelle-Calédonie. Ce prurit peut persister pendant plusieurs jours [19].

D'autres symptômes neurologiques ont été relevés : des troubles de l'équilibre, une ataxie cérébelleuse, une faiblesse généralisée, des troubles moteurs à type de parésies, notamment au niveau des jambes [58].

Dans certaines formes graves, on observe également des troubles cardio-vasculaires, avec une bradycardie sinusale, accompagnée dans 10 à 15 % des cas d'une hypotension artérielle pouvant évoluer vers un état de choc. Chez certains patients, on enregistre également de fréquentes extra-systoles [58]. On a décrit aussi des troubles de la conscience et des fonctions supérieures, avec convulsions, agitation ou, au contraire, apathie pouvant déboucher sur un coma.

Une étude clinique de 1991 relève, sur deux patients sévèrement atteints, une polymyosite (après biopsie), vraisemblablement corrélée à l'intoxication [55].

D'autres auteurs observent une polyneuropathie démyélinisante (toujours après biopsie et électromyographie), secondaire à l'affection [54]. A l'EMG, on note des signes de dénervation aiguë, ainsi qu'un ralentissement diffus de la vitesse de conduction nerveuse. En outre, on objective un allongement des latences distales, compatible avec des lésions de la gaine de myéline.

A la biopsie, on met en évidence un œdème marqué de la couche périaxonale du cytoplasme des cellules de Schwann, avec compression de l'axone et distension de la gaine de myéline [58, 54].

Il semblerait que les toxines ciguatériques soient à même de traverser le placenta. On a décrit un cas d'une intoxication sévère chez une femme enceinte, survenant au cours du deuxième trimestre de grossesse. La patiente ressentit des mouvements fœtaux tumultueux et particuliers, en raison de leur caractère intermittent. Cependant, le développement fœtal se fit normalement. Cette observation contraste avec un relevé antérieur d'un cas de ciguatera sur une femme en fin de grossesse : l'enfant était né souffrant d'une paralysie faciale et d'une possible myotonie des mains. D'autres auteurs citent des cas d'accouchement prématuré ou d'avortement spontané après exposition maternelle aux ciguatoxines [58].

D'après une observation de 1989, il y aurait transmission possible des toxines au cours de l'acte sexuel : on mit en évidence, sur deux cas, un phénomène de parésie chez une femme saine, après rapport sexuel avec un homme ayant été exposé aux ciguatoxines. L'éjaculation, dans les deux cas, est rapportée comme douloureuse. Bien qu'il fût impossible d'isoler la toxine dans le sperme, les auteurs concluent en une vraisemblable contamination de ce dernier [29].

La plupart des cas d'intoxication ciguatérique sont des formes ambulatoires bénignes, cependant une évolution mortelle est possible, soit à la suite des troubles circulatoires (avec état de choc), soit par détresse respiratoire. Le taux de mortalité est évalué à 5 %, parfois à 10 % ; il semblerait globalement se situer aux alentours de 0,1 %.

La guérison survient en général au bout de cinq à dix jours après le début des signes cliniques. Mais, il n'est pas rare que les dysesthésies, les algies ou le prurit persistent plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'asthénie peut être très lente à disparaître [58]. L'évolution clinique dépend d'une part de la sensibilité du sujet, d'autre part du type de poisson en cause.

Avant d'étudier les facteurs aggravants en matière d'intoxication ciguatérique, nous résumerons sous forme d'un tableau les différents symptômes cliniques caractéristiques de l'affection.

**Tableau I** : Les différents symptômes ciguatériques et leur répartition par organe

Système organique	Symptômes
<b>Appareil digestif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées, souvent suivies de vomissements, diarrhée (aqueuse), coliques, crampes, douleurs abdominales. L'évolution se fait en général sur 24 heures, laissant un patient faible et déshydraté.</li> </ul>
<b>Appareil neurologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysesthésies (sensitivité exacerbée, principalement au froid).</li> <li>• Inversion de la sensation au chaud et au froid.</li> <li>• Paresthésies (fourmillements douloureux des extrémités).</li> <li>• Hyperesthésie (la peau devient sensible au toucher, avec sensation de brûlure ou décharge électrique).</li> <li>• Mydriase (souvent présente).</li> <li>• Perte des réflexes tibio-patellaires et du tendon d'Achille (augmentation du premier, absence du second).</li> <li>• Les symptômes neurologiques durent environ une semaine ; les dysesthésies peuvent persister un mois ou plus.</li> </ul>
<b>Appareil cardio-vasculaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouls faible, lent (35 à 50 battements/min) ou irrégulier.</li> <li>• Baisse de la tension artérielle (les battements du cœur sont atténués).</li> <li>• Bradycardie sinusale, extra-systoles ventriculaires ou supraventriculaires par intermittence.</li> <li>• Tachycardie. Parfois bloc auriculo-ventriculaire.</li> <li>• Les troubles cardiaques disparaissent en général en 48 à 72 heures et peuvent être confondus avec une crise cardiaque. Plus souvent rencontrés après consommation de poissons carnivores.</li> </ul>
<b>Symptômes généraux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asthénie (difficultés à se mouvoir, le patient doit s'aliter pendant plusieurs jours).</li> <li>• Arthralgies, plus particulièrement au niveau des genoux, coudes, chevilles, épaules.</li> <li>• Raideur dorso-lombaire.</li> <li>• Myalgies, notamment muscles des jambes.</li> <li>• Céphalée.</li> <li>• Frilosité marquée et constante.</li> <li>• Défaillance, vertige, troubles de l'équilibre.</li> <li>• Oligurie pendant les premières 48 heures.</li> <li>• Prurit, 2 à 3 jours après la phase initiale (probablement dû à une libération d'histamine) qui peut persister pendant des jours.</li> </ul>

## ***B.2. Facteurs de sensibilité du consommateur. Importance du niveau trophique des poissons***

Au cours de l'année 1991, une étude fut menée en Polynésie française pour déterminer la nature des facteurs prédisposant le patient à déclarer des formes sévères lors d'une intoxication ciguatérique.

551 cas furent répertoriés et détaillés par les médecins sur des formulaires standardisés prévus à cet effet (des exemples de formulaires sont présentés en annexe). La moyenne d'âge des patients était de 36,6 ans, la majorité d'entre eux ayant un âge compris entre 30 et 39 ans. La proportion homme/femme était de 1,6.

Les intoxications les plus sévères (33,2 % des cas) furent observées sur des hommes âgés de 30 à 39 ans, ayant déjà été exposés aux ciguatoxines, une ou plusieurs fois, et ayant consommé un poisson carnivore.

Ainsi, le "risque ciguatérique" apparaît d'autant plus élevé que le nombre d'expositions antérieures est grand. Il est également lié à la consommation de poissons carnivores.

Les résultats de cette étude conduisirent les auteurs à formuler l'hypothèse d'une possible accumulation des toxines dans l'organisme humain [13].

Cependant, il arrive que certains symptômes de l'intoxication ciguatérique réapparaissent ou soient exacerbés par toute nouvelle consommation de poisson, même sain. On voit alors s'installer un état d'hypersensibilité au poisson et à d'autres produits marins, avec malaise neuro-digestif chronique et prurit [58].

Par ailleurs, l'ingestion d'alcool est également mise en cause dans certaines épisodes de recrudescence de ciguatera [58]. Les symptômes semblent aussi s'exacerber lors d'activité sexuelle [30].

Le passage à la "chronicité" est, selon certains auteurs, à relier à la sévérité de l'atteinte, à la durée de la période "d'incubation" (plus elle est longue et plus l'accès est sévère), ainsi qu'à la durée de la phase aiguë (une phase aiguë prolongée est par ailleurs concomitante d'une atteinte sévère) [30].

Les intoxications ciguatériques pédiatriques, plus difficiles à diagnostiquer (l'enfant, s'il est très jeune, ne pouvant se plaindre des principaux signes sensitifs), sont cependant à classer parmi les plus sévères. Les enfants seraient préférentiellement touchés par les formes les plus graves [58].

Nous concluons ce paragraphe en rappelant que de plus en plus de touristes se trouvent confrontés à cette intoxication, au même titre que la population indigène, à ceci près que les habitants des régions où la ciguatera sévit de façon endémique sont, a priori, informés des risques liés à la consommation de certaines espèces, parmi lesquelles les poissons carnivores.

On ne devrait jamais consommer de barracuda dans cette partie de ce monde, et les curieux en villégiature devraient prêter une attention toute particulière aux plats de mérrou, "bourse blanche" ou "tête ronde" que l'on pourrait leur proposer [59, 4, 30].

### ***B.3. Diagnostics différentiels [58]***

Le polymorphisme clinique de la ciguatera rend son diagnostic assez malaisé, surtout dans nos régions où l'affection n'est pas connue.

Si l'on considère la symptomatologie digestive de l'intoxication, il convient de la différencier des gastro-entérites d'origine virale ou bactérienne (notamment chez l'enfant), ou bien des intoxications liées à la consommation de coquillages contaminés par d'autres toxines phytoplanctoniques, notamment l'IDFM (que nous évoquerons brièvement dans un chapitre ultérieur).

C'est l'apparition des signes neurologiques, tout autant que l'anamnèse, qui peuvent orienter correctement le diagnostic. Cependant, les signes nerveux peuvent aussi être évocateurs d'un certain nombre d'autres affections :

- **Intoxication aux organophosphorés.**

- Dans le cas d'une forme grave de ciguatera, avec ataxie, ophthalmoplégie, polyneuropathie, on peut évoquer le **syndrome de Miller – Fisher**.

- Il existe un certain nombre d'intoxications alimentaires, via des toxines phytoplanctoniques, dont la symptomatologie n'est pas sans rappeler la ciguatera. Il s'agit de l'IPFM (intoxication paralysante par les fruits de mer), de l'INFM (intoxication neurologique) et de l'IAFM (intoxication amnésique), dont nous reparlerons plus avant. L'anamnèse relèvera dans la plupart des cas un plat de fruits de mer à l'origine des troubles du patient.

- **Le botulisme** que l'on rencontre régulièrement au Japon, après consommation de poisson cru, présente une symptomatologie complexe, avec un certain nombre de signes nerveux (troubles oculaires, manifestations bucco-pharyngées, déficit de la force musculaire) qui pourraient évoquer ceux de la ciguatera. L'atteinte neurologique résulte ici de l'action des toxines botuliques, qui bloquent les synapses cholinergiques.

- **L'intoxication histaminique** présente, on l'a vu, plusieurs symptômes (notamment dans les formes graves) que l'on pourrait confondre avec ceux de la ciguatera.



- **La tétrodo intoxication** ,que nous étudierons dans la 3<sup>ème</sup> partie, possède nombre de caractéristiques communes avec le ciguatera, et plus encore avec l'IPFM (la tétrodo toxine et la saxitoxine sont structurellement et fonctionnellement très proches).

- **L'intoxication hallucinatoire**, dont la toxine n'est pas identifiée, survient après consommation de poissons appartenant prioritairement aux familles des Mugilidae, Mullidae, Acanthuridae, Signanidae, plus rarement aux familles des Ostracionidae, Pomacentridae et Serranidae. Cette intoxication, caractérisée par des hallucinations effrayantes et une dépression, qui ont parfois été comparés aux effets de l'ivresse alcoolique, présente en outre des symptômes neurologiques et digestifs (dans une moindre mesure), éventuellement comparables à ceux de la ciguatera. L'intoxication hallucinatoire sévit dans les îles Hawaï et l'île Norfolk, elle est connue également à la Réunion. Les symptômes, qui apparaissent généralement quelques minutes, voire dans les deux heures qui suivent le repas, sont bénins et n'ont jamais entraîné de décès [58, 28].

En ce qui concerne le diagnostic positif de la ciguatera, il se base entièrement sur la symptomatologie et sur l'anamnèse, au cours de laquelle on recherchera le plat de poisson éventuellement responsable, pouvant avoir entraîné un malaise similaire chez les autres consommateurs [59].

On ne dispose pas encore de moyens rapides et fiables pour détecter la présence des toxines au sein des fluides organiques des patients.

Néanmoins, un test immuno-enzymatique, adapté à la mise en évidence des toxines, dans un contexte assez large, est actuellement en cours d'évaluation auprès de l'AOAC [59] et serait susceptible, à l'avenir, d'assurer une meilleure protection des consommateurs, dont certains, rappelons-le, garderont des séquelles de l'affection, s'ils n'en meurent pas et ce malgré les traitements mis en œuvre.

#### ***B.4. Les traitements [58, 19, 40, 43, 5]***

Le traitement de la ciguatera est symptomatique, car il n'existe pas d'antidote spécifique de la toxine. Un certain nombre de remèdes traditionnels issus de la phytothérapie locale ont été répertoriés et semblent présenter quelques intérêts. Citons parmi ceux-là l'arbre à pain (dont on utilise les bourgeons et le latex), le cocotier (dont on utilise les fruits), le lys sauvage (dont le bulbe présente une activité thérapeutique), le châtaignier de Tahiti (dont on utilise les feuilles) [58].

En ce qui concerne le traitement classique, il consiste dans un premier temps, et si le patient est conscient, à vider l'estomac puis à administrer du charbon activé.

L'administration d'anti-diarrhéiques ou de réhydratants est parfois suffisante dans les formes les moins graves. Dans les cas plus sévères, on a proposé, avec plus ou moins d'efficacité, les traitements suivants [58] :

- le gluconate de calcium,
- l'atropine pour lutter contre les symptômes digestifs ainsi qu'en cas d'hypotension, bradycardie,
- les antihistaminiques H<sub>1</sub> contre le prurit,
- des thérapeutiques anticholinestérasiques,
- un complexe vitaminique B (Vit. B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>),
- les benzodiazépines, telles le diazépam (Valium<sup>ND</sup>) pour lutter contre l'anxiété et les convulsions éventuelles,
- éventuellement des amines vasopressives (Dopamine) en cas de défaillance cardio-circulatoire.

L'utilisation de stéroïdes, d'opiacés et de barbituriques ne semble pas être souhaitable [58].

Un progrès notable a été réalisé en 1988 avec la découverte fortuite de l'action favorable et spectaculaire du Mannitol, administré par voie veineuse, notamment sur les formes graves avec troubles de la conscience ou coma, voire même sur les patients en état de choc.

Les malades récupèrent dans les minutes qui suivent l'administration et évoluent vers une guérison rapide et sans séquelles.

Les atteintes musculaires sont rapidement améliorées également, seuls les symptômes digestifs semblent rétrocéder plus lentement [40]. L'administration intra-veineuse de Mannitol 20 % (à raison de 1g/kg sur 3 à 4 heures) dans les premières 48 heures suivant une intoxication, amène une sédation rapide des troubles neurologiques et neuromusculaires, en limitant vraisemblablement les œdèmes axoniques et l'œdème cérébral [43].

Le traitement semble par ailleurs prévenir le passage à la chronicité. Bien plus, il s'est même révélé efficace sur des symptômes "chroniques", administré jusqu'à 8 semaines après la phase initiale [5].

Dans le traitement des symptômes chroniques, notamment en ce qui concerne les paresthésies, les myalgies, les arthralgies, le prurit et l'asthénie, citons l'amitriptyline, à la dose de 25 à 75 mg par jour, qui semble soulager les patients [19].

Les médicaments à base d'indométacine ou de paracétamol semblent également apporter quelques bénéfices aux malades [58]. Pour éviter les récurrences de la ciguatera, certains auteurs préconisent un régime alimentaire hyperprotidique et hyperglucidique, supplémenté en vitamines B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> et C, en évitant la consommation de poisson, de noix ou autres sources oléagineuses (qui semblent raviver le malaise), ainsi que de boissons alcoolisées et ce, jusqu'à six mois après la disparition des derniers symptômes [58, 19].

S'il s'avère certain que le Mannitol représente une avancée considérable dans le traitement de la ciguatera, il arrive encore que des patients en décèdent. La prévention de l'intoxication demeure donc indispensable, et l'un des aspects de cette prévention réside dans la connaissance précise des espèces, sûrement toxiques, si tant est que l'on puisse les désigner.

## C. LES POISSONS TOXIQUES

### *C.1. Les différentes espèces*

Il est pratiquement impossible d'établir une liste exhaustive de toutes les espèces de poissons toxiques (plus de 400 dont la toxicité est notoire) [28, 45]. Il est également impossible pour une espèce donnée d'établir son degré de toxicité, puisque celui-ci peut varier d'un individu à l'autre, dépendant du lieu de pêche, de la saison et pour un même lieu et une même saison, des événements climatiques (tempêtes, ouragans, cyclones) et des actions humaines susceptibles d'endommager son milieu naturel [4].

Par ailleurs, les espèces réputées toxiques ne sont pas les mêmes d'une région du monde à l'autre, ainsi que le montre le tableau ci-dessous.

**Tableau II** : Principaux poissons responsables d'intoxications humaines. Comparaison des fréquences observées dans le Pacifique et aux Antilles [4]

Famille	Pacifique 1	Antilles			
		2	3	4	5
Acanthuridae	15,2 p. 100 <i>Ctenochaetus striatus</i> <i>Ctenochaetus strigosus</i>				
Balistidae	3 p. 100		4 p. 100 <i>B. vetula</i>		<i>B. vetula</i>
Carangidae	8,6 p. 100 <i>C. melampygus</i> <i>C. ignobilis</i> <i>C. lugubris</i>		19 p. 100	38,8 p. 100 <i>A. crinitus</i> <i>C. lugubris</i> <i>Seriola sp</i>	<i>C. crysos</i> (?)
Labridae	4 p. 100 <i>Cheilinus undulatus</i> <i>C. trilobatus</i>	+ + <i>Lachnolaimus maximus</i>			
Lethrinidae	9,2 p. 100 <i>Lethrinus mashena</i> <i>Lethrinus miniatus</i>	Famille non représentée			
Lutjanidae	12 p. 100 <i>Aprion virescens</i> <i>Lutjanus bohar</i> <i>Lutjanus gibbus</i> <i>Lutjanus monostigmus</i> <i>Lutjanus rivulatus</i> <i>Monotaxis grandoculis</i>	+ <i>L. vivanus</i>	15 p. 100	13 p. 100 <i>L. buccanella</i> <i>O. chrysurus</i>	<i>E. oculatus</i> <i>L. analis</i> <i>L. apodus</i> <i>L. buccanella</i> <i>L. vivanus</i> <i>Pristipomoides macropthalmus</i>
Mugilidae	2,7 p. 100				
Muraenidae	+ <i>Gymnothorax javanicus</i>		4 p. 100	6,4 p. 100 <i>G. funebris</i> <i>G. moringa</i>	<i>G. funebris</i> <i>G. moringa</i>
Scaridae	13,8 p. 100 <i>Scarus ghobban</i> <i>S. gibbus</i> , <i>S. harid</i> <i>S. rubroviolaceus</i>				
Scombridae			8 p. 100 <i>A. solandri</i> <i>bonites</i> (?)		
Serranidae	23,7 p. 100 <i>Cephalopholis argus</i> <i>Epinephelus tauvina</i> <i>Plectropomus leopardus</i> <i>P. melanoleucus</i> <i>Variola iouti</i>	+ +	11 p. 100 <i>Epinephelus adsencionis</i> <i>E. guttatus</i>	22,6 p. 100 <i>E. adsencionis</i> <i>E. morio</i>	<i>E. morio</i> <i>E. itajara</i> <i>M. venenosa</i>
Sparidae			4 p. 100		
Sphyraenidae	1,3 p. 100 <i>Sphyraena barracuda</i> <i>S. forsteri</i> , <i>S. picuda</i>	18 p. 100	4 p. 100	19,3 p. 100	+
		<i>Sphyraena barracuda</i>			

1 : Bagnis et collab. ; 2 : Porto Rico, Escalona de Motta et collab. ; 3 : Saint-Thomas, Morris et collab. ; 4 : Saint-Martin, Monachon ; 5 : intoxications sur Saint-Barthélemy et Saint-Martin répertoriées pendant la période de l'enquête en 1985 et 1986.

La toxicité d'une espèce donnée dépend de ses habitudes alimentaires, ainsi que de son mode de vie (celui-ci se modifiant au cours du stade évolutif).

Les espèces vectrices de ciguatera sont inféodées à l'environnement récifal, qui, sous certaines conditions favorables, va se trouver colonisé par le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus* et quelques autres. C'est la présence de ces derniers qui va conditionner la toxicité de la faune récifale [45].

Les herbivores et détritivores (Acanthéridés, Scaridis notamment), poissons sédentaires, benthiques ou épibenthiques, dont le régime alimentaire est constitué des algues ayant proliféré sur les détritiques coralliens, sont vraisemblablement toxiques dans les zones contaminées, mais en raison de leur petite taille, ils sont généralement peu consommés sauf en quelques régions. Ils ne représentent donc pas pour l'homme un risque majeur. Par contre, ils servent d'hôtes de transfert des ciguatoxines [28].

En effet, la toxicité d'une espèce est généralement liée à l'étage qu'elle occupe dans la pyramide alimentaire. Ainsi, les gros carnivores (mérus, carangues, lutjans, barracudas) sont plus fréquemment empoisonnés et régulièrement rejetés par les pêcheurs dans les zones d'endémicité [45].

A priori pour une espèce donnée le risque de toxicité est souvent proportionnel à la taille et au poids, sachant que pour un poisson donné, les viscères (foie) et la tête sont plus nocifs que la chair [45].

Ce n'est malheureusement pas une règle absolue : certains individus de petite taille vont se révéler toxiques (dans une espèce donnée), alors que des carnivores plus imposants seront parfaitement atoxiques. C'est ce que tend à prouver l'étude de BAGNIS et BOURDEAU, menée aux Antilles au cours des années 1985 et 1986. BAGNIS et BOURDEAU montrent qu'aux Antilles, l'espèce *Mycteroperca Venenosa*, appartenant à la famille des Serranidés, carnivores sédentaires est régulièrement toxicophore, y compris des spécimens de 700 g seulement [4].

En fait, le niveau de toxicité est propre à chaque espèce et est fonction de ses habitudes alimentaires.

Certains carnivores se nourrissent essentiellement d'invertébrés marins et peuvent devenir toxiques pour l'homme. On trouve dans ce groupe les Malacanthidés avec l'espèce *Malacanthus plumieri*. Il est possible que, dans ce contexte évolutif, les toxines ciguatériques soient véhiculées par les invertébrés marins (Annelides, mollusques, crustacés...) [4, 45].

Les carnivores les plus toxiques sont plutôt parmi les ichtyophages, dont le régime alimentaire est plus spécifique. Par ailleurs, on observe chez ces derniers une bio-accumulation et une bio-amplification des toxines [4, 45], d'autant plus importante qu'ils sont plus âgés [53].

Les Serranidés sédentaires (*Mycteroperca venenosa*, *Epinephelus morio*) ou les Muraenidés (qui ont un régime alimentaire plus varié) dessinent en général des zones ciguatérigènes stables, que les populations indigènes se gardent d'exploiter.

Les Lutjanidés, dont *Lutjanus buccanella*, ont un habitat plus vaste et permettent avec d'autres espèces le déplacement des zones de toxicité. Les Carangidés (*Caranx bartholomaei*, *C. Latus*, *C. Lugubris* et *C. Ruber*) et les Sphyraenidés (*Sphyraena barracuda*) sont des carnissiers voraces, de surcroît pélagiques, capables d'étendre considérablement les plages de ciguatoxicité [4].

Ils constituent pourtant des prises de grande taille, fort appréciées, mais dont la chair est très souvent contaminée quel que soit le lieu de pêche.

Un autre risque toxique apparaît actuellement, lié à l'exploitation de nouvelles zones de pêche, par grand fond [4, 28].

En effet, pour certaines espèces, il existe une modification de l'habitat au cours du cycle biologique. Les poissons les plus gros, pour lesquels le risque toxique est accru, sont également ceux que l'on trouve dans les eaux plus profondes. Ainsi, certaines espèces consommées généralement sans occasionner de troubles majeurs ont provoqué des accidents ciguatériques sérieux lorsqu'elles provenaient de ces zones de pêche à grande profondeur [28].

Par ailleurs, y sont capturés de nouvelles espèces méconnues qui, malheureusement, s'avèrent très souvent toxiques.

En résumé, et ce en fonction de la région concernée, il existe une liste restreinte d'espèces signalées comme dangereuses, quelle que soit la taille des individus, espèces qui sont en général interdites à la vente.

Ainsi, aux Antilles, *Mycteroperca venenosa* est interdite à la vente. Pour d'autres espèces, on tente d'établir un seuil de toxicité : les spécimens de plus de 1,5 kg appartenant à l'espèce *Lutjanus buccanella* ne doivent pas être commercialisés aux Antilles. Néanmoins, des individus pesant 1,2 kg ont été à l'origine d'une intoxication.

Il semble en fait presque impossible d'établir des critères précis et fiables, à même de mesurer le degré de toxicité d'un individu, en particulier : ni la provenance, ni les conditions climatiques, pas plus la taille que l'examen organoleptique.

Il serait par ailleurs impossible d'interdire la commercialisation, voire l'importation, de toutes les espèces potentiellement ciguatérogènes, car, d'une part les listes établies sont loin d'être exhaustives, d'autre part l'économie de certaines régions du globe s'en trouverait ruinée, et leur population affamée.

Voici, présentées sous la forme d'un tableau, la plupart des espèces toxiques associées à la nature du risque qu'elles font encourir aux consommateurs.






**Figure III** : Liste non exhaustive des principales espèces de poissons ciguatérigènes dans les DOM-TOM [45]

Famille et espèces ichtyologiques	O. PACIFIQUE		ATLANTIQUE	O. INDIEN
	Polynésie	N. Calédonie	Antilles	
Acanthuridae				
<i>Acanthurus lineatus</i>				
<i>A. bahianus</i>				
<i>A. chirurgus</i>				
<i>A. coeruleus</i>				
<i>A. triostegus</i>				
<i>A. xanthopterus</i>				
<i>Ctenochaetus striatus</i>				
<i>C. strigosus</i>				
<i>Naso unicornis</i>				
Balistidae				
<i>Balistoides viridescens</i>				
<i>Balistes caprisucus</i>				
<i>B. vetula</i>				
<i>Canthidemis sufflamen</i>				
<i>Pseudobalistes flavomarginatus</i>				
<i>P. fucus</i>				
Carangidae				
<i>Alectis ciliaris</i>				
<i>Carangoides fulvoguttatus</i>				
<i>Caranx ignobilis</i>				
<i>C. bartholomaei</i>				
<i>Caranx crysos</i>				
<i>C. ruber</i>				
<i>C. latus</i>				
<i>C. lugubris</i>				
<i>C. melampygyus</i>				
<i>C. sexfasciatus</i>				
<i>Seriola dumerili</i>				
<i>S. falcata</i>				
Carcharinidae				
<i>Carcharhinus amblyrhynchus</i>				
<i>C. plumbeus</i>				
<i>Isurus paucus</i>				
Labridae				
<i>Triaenodon obesus</i>				
<i>Cheilinus undulatus</i>				
<i>Halichoeres radiatus</i>				
Lethrinidae				
<i>Lachnolaimus maximus</i>				
<i>Gymnocranius griseus</i>				
<i>Lethrinus conchyliaius</i>				
<i>L. harak</i>				
<i>L. mashena</i>				
<i>L. miniatus</i>				
<i>L. nebulosus</i>				
Lutjanidae				
<i>Monotaxis grandoculis</i>				
<i>Aprion virescens</i>				
<i>Lutjanus apodus</i>				
<i>L. argentimaculatus</i>				
<i>L. bohar</i>				
<i>L. buccanella</i>				

Famille et espèces ichtyologiques	O. PACIFIQUE		ATLANTIQUE	O. INDIEN
	Polynésie	N. Calédonie	Antilles	
Lujanidae				
<i>L. fulviflamma</i>				
<i>L. gibbus</i>				
<i>L. jocu</i>				
<i>L. monostigmus</i>				
<i>L. rivulatus</i>				
<i>L. sebae</i>				
<i>L. vivanus</i>				
<i>Symphorus nematophorus</i>				
alacanthidae				
<i>Malacanthus plumieri</i>				
Mugilidae				
<i>Crenimugil crenilabris</i>				
<i>Parapeneus porphyreus</i>				
Mullidae				
<i>Mulloidichthys martinicus</i>				
<i>Upeneus arge</i>				
Muraenidae				
<i>Gymnothorax flavimarginatus</i>				
<i>G. funebris</i>				
<i>G. moringa</i>				
<i>G. javanicus</i>				
Priacanthidae				
<i>Priacanthus arenatus</i>				
Scaridae				
<i>Scarus rubroviolaceus</i>				
<i>S. gibbus</i>				
<i>S. harid</i>				
<i>S. vetula</i>				
Scombridae				
<i>Acanthocybium solandri</i>				
<i>Gymnosarda unicolor</i>				
<i>Scomberomorus cavalla</i>				
<i>S. regalis</i>				
<i>S. commerson</i>				
Serranidae				
<i>Anyperodon leucogrammicus</i>				
<i>Alphestes afer</i>				
<i>Cephalopholis argus</i>				
<i>Diagramma pictor</i>				
<i>Epinephelus areolatus</i>				
<i>E. cylindricus</i>				
<i>E. microdon</i>				
<i>E. morio</i>				
<i>E. morrhua</i>				
<i>E. mystacinus</i>				
<i>E. tauvina</i>				
<i>Mycteroperca bonaci</i>				
<i>M. venenosa</i>				
<i>Plectropomus maculatus</i>				
<i>P. melanoleucus</i>				
<i>P. leopardus</i>				
<i>Variola louti</i>				
Sphyraenidae				
<i>Sphyraena barracuda</i>				
<i>S. jello</i>				

-  Risque élevé en tout secteur
-  Risque à caractère régional surtout limité aux gros spécimens
-  Risque faible et localisé

La toxicité des poissons est en fait étroitement liée à la colonisation par *Gambierdiscus toxicus* des récifs coralliens et les recherches actuelles s'attachent à la surveillance des densités algales [24], afin d'éventuellement prévenir des flambées ciguatérigènes.

## ***C.2. Facteurs bio-écologiques à l'origine de la toxicité des poissons***

L'algue causale principale à l'origine de la toxicité des poissons est le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*, découvert en 1977 par BAGNIS dans l'Archipel des Gambiers. On a depuis découvert d'autres organismes susceptibles d'être toxino-producteurs à l'instar de *Gambierdiscus toxicus* et donc de participer à la diffusion des ciguatoxines à travers la faune marine. YASUMOTO et Col. isolent dans *Prymnesium parvum* et *Prorocentrum lima* des toxines du même type [53].

D'autres auteurs citent également des dinoflagellés appartenant aux genres *Ostréopsis* et *Amphidinium* [45].

BOURDEAU et BAGNIS, au cours de l'étude menée en 1985-1986, découvrent plusieurs Dinophycées associées à *Gambierdiscus toxicus* au sein des recouvrements coralliens. Il s'agit de spécimens appartenant aux genres *Ostréopsis* et *Codia*, qui sont également toxino-producteurs [4].

On a également évoqué le rôle des invertébrés benthiques dans la transmission des toxines mais le mécanisme en reste fort mal connu [45].

Des toxines similaires aux ciguatoxines ont été également isolées à partir de cyanobactéries, *Oscillatoria erythraea* et *Trichodesmium erythraeum*, d'où le postulat des auteurs, à savoir que les deux, voire plus, peuvent être impliquées dans la transmission des toxines à travers le biotope marin [16, 9].

Les flambées de ciguatera sont restées longtemps inexplicables, bien qu'on ait observé une relation avec les perturbations susceptibles d'enrichir le milieu en matières organiques : typhons, travaux portuaires, souvent suivis d'une efflorescence d'algues bleues monocellulaires [53].

Dans le Pacifique, l'incidence de la maladie a été associée aux activités militaires perturbant l'écologie des récifs coralliens [52].

A Porto Rico, on observe une augmentation significative des barracudas toxiques (jusqu'à 60 à 70 %) à la fin de l'hiver et au début du printemps et en automne (de fin août à novembre). Les fréquences de toxicité les plus faibles sont enregistrées de juin à juillet et en décembre (de 0 à 10 % de poissons toxiques).

Ces variations saisonnières peuvent être, selon les auteurs, un reflet de la toxicité des proies, associée ou non à une modification saisonnière des peuplements des dinoflagellés toxiques au sein des récifs coralliens, ou encore le résultat d'une modification des capacités d'élimination de la toxine par les barracudas [57].

Plus récemment, WINTER et TOSTESON s'appliquent à retracer le cheminement des ciguatoxines depuis le premier niveau trophique (dinoflagellés associés ou non à des bactéries) jusqu'aux plus gros carnivores, en l'occurrence des barracudas. Pour ce faire, ils mesurent les taux de carbone et d'azote, d'une part au niveau du dinoflagellé mis en cause localement dans la diffusion des toxines, *Ostréopsis lenticularis*, d'autre part dans le contenu stomacal des barracudas. Les dinoflagellés présumés vecteurs présentent un taux extrêmement faible de carbone et, plus encore, d'azote, taux que l'on retrouve comparables en ce qui concerne le contenu stomacal, des barracudas toxiques seulement. Il apparaît donc vraisemblable que ces dinoflagellés fassent partie de la chaîne trophique des sujets toxiques et, qu'a contrario, les spécimens atoxiques disposent d'un mode de nutrition différent [61].

Par ailleurs, le dosage de ces différents composés organiques pourrait être un moyen très utile pour suivre le tracé des ciguatoxines au travers de la chaîne trophique, ainsi que pour identifier les poissons ciguatoxiques [61].

Ainsi, les toxines ciguatériques, synthétisées par les dinoflagellés, remontent le long de la pyramide alimentaire, par le biais des espèces herbivores qui se nourrissent des gazons algaux, porteurs des dinoflagellés en question.

Les poissons vecteurs de la ciguatera ne paraissent pas affectés par les neurotoxines qu'ils véhiculent, ils seraient même capables de les métaboliser (la scaritoxine, isolée à partir du poisson-perroquet *Scarus gibbus*, serait un métabolite de la ciguatoxine [53]), en tout cas de les accumuler (la toxicité augmente avec l'âge du poissons [53]).

La présence accrue de *Gambierdiscus toxicus* au sein des récifs coralliens fait suite à la destruction massive de ces derniers. Les surfaces nécrosées sont alors recouvertes par des algues abritant un complexe de dinoflagellés épiphytes [45].

Selon ROUGERIE et BAGNIS, ces destructions coralliennes entraîneraient l'apparition de strates d'eaux remontant des niveaux plus profonds, particulièrement riches en nutriments, lesquels ne pourront être utilisés par l'écosystème corallien perturbé. Ces nutriments vont donc profiter aux micro-algues épibenthiques, soit *Gambierdiscus toxicus*, dont la population va flamber [51].

Ce phénomène est à rapprocher de ce que les Anglais nomment "red tide", que l'on préfère appeler actuellement "eaux colorées". La couleur anormale de l'eau est due à la multiplication soudaine d'organismes pigmentés qui ont le plus souvent des teintes allant du jaune au rouge vermillon ; on en rencontre aussi des verts et des blancs. Les organismes en question sont en fait des bactéries, cyanophycées, diatomées, phytoflagellés, ciliés, voire des organismes du zooplancton, entre autres des copépodes.

Ces eaux colorées surgissent dans les eaux superficielles peu salées, par temps calme, lorsqu'un fort ensoleillement succède à une période froide, soit dans les eaux stratifiées comportant à la fois un taux suffisant de sels nutritifs et de vitamines et portées à une température assez élevée en surface.

Les eaux colorées sont en général monospécifiques. On observe plus souvent une succession des espèces. Tout d'abord se développent des diatomées, qui, ayant épuisé le milieu, disparaissent, réalisant les conditions de prolifération idoines pour les dinoflagellés. Signalons que la plupart des organismes composant les eaux colorées sont toxino-producteurs, synthétisent des toxiques voisines des ciguatoxines, touchant préférentiellement les coquillages qui les accumulent (elles seront étudiées ultérieurement) [53].

En ce qui concerne *Gambierdiscus toxicus*, il est vraisemblable que sa prolifération réclame des conditions similaires à celles observées au cours des eaux colorées, voire même qu'il succède à des efflorescences de ce type. Une interaction est sûrement envisageable. Les fluctuations de peuplement en dinoflagellés toxiques du récif corallien sont à l'origine des modalités évolutives de la ciguatera.

La première, la plus fréquente, est de type endémique. Le risque d'intoxication est lié, de façon isolée et diffuse, à la contamination, stable dans l'espace et le temps, de certains poissons carnivores de grande taille.

Le mode endémo-épidémique, sur fond d'endémicité ciguatoxique, est caractérisé par des recrudescences périodiques de morbidité liées à la consommation de poissons carnivores moins gros (échelon trophique inférieur). Il résulte d'atteintes environnementales d'origine naturelle (cyclones, fortes pluies...) ou humaine (pollutions, épaves...). Le mode épidémique ou paroxysmique se traduit par l'apparition soudaine de poissons herbivores toxiques dans une zone géographique précise, considérée jusqu'alors comme non ciguatérique. Cette contamination est suivie en quelques mois d'une atteinte de toute la chaîne alimentaire. Elle résulte d'une colonisation massive et durable du biotope corallien et la durée du phénomène peut s'étendre sur 15 à 30 ans ; il semble lié à des agressions des récifs de corail par l'homme (aménagement du littoral, activités militaires...) [45, 58].

Les études écologiques menées dans les différents DOM-TOM mettent en évidence aux îles Gambiers (Polynésie) des densités en *Gambierdiscus toxicus*, de 40.000 cellules par gramme d'algues support, au plus fort de la flambée [45].

Dans les autres îles, les valeurs sont beaucoup plus faibles : 0 à 580 pour la Réunion ; 1 à 250 pour Tahiti ; 0 à 780 en Nouvelle-Calédonie ; 5 à 65 pour Saint-Barthélemy, aux Antilles [45].

Dans un tel contexte, il apparaît indispensable, d'une part, d'approfondir les connaissances actuelles sur l'écologie de ces systèmes complexes qui réalisent les dinoflagellés toxino-producteurs au sein des récifs coralliens, d'autre part, d'élucider les conditions de cette synthèse toxinique.

## D. LES DINOFLAGELLÉS TOXINO-PRODUCTEURS ET LEURS TOXINES

Il existe un certain nombre d'algues microscopiques capables de synthétiser des toxines dites phytoplanctoniques (ou phytotoxines), qui vont s'accumuler dans l'organisme des coquillages ou de certains poissons, à l'origine d'intoxications humaines [58].

Parmi celles-ci, la ciguatera demeure la forme d'intoxication la plus fréquente. Nous étudierons en détail le dinoflagellé désigné comme étant à l'origine de l'intoxication, *Gambierdiscus toxicus*. Néanmoins, la présence dans le milieu récifal d'autres organismes phytoplanctoniques, synthétisant des neurotoxines (en particulier) voisines des ciguatoxines, ne doit pas être négligée, et il n'est pas impossible que ces toxines interfèrent au plan clinique avec les ciguatoxines [45, 27, 7].

Nous consacrerons donc un paragraphe, dans lequel seront décrits les principaux dinoflagellés toxino-producteurs et leurs toxines.

### *D.1. A l'origine du phénomène ciguatera : Gambierdiscus toxicus [24, 22]*

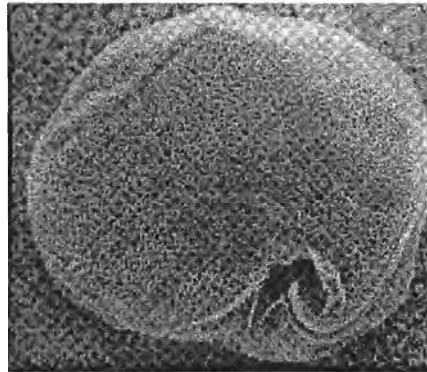
*Gambierdiscus toxicus* est une Dinophycée péridiniale appartenant à la famille des Heteraulacaceae. La cellule mesure 80 à 80 µm de grand diamètre et 40 et 45 µm de diamètre vertical, avec des valeurs extrêmes respectivement de 40 à 140 µm, et de 20 à 60 µm [4].

Découvert aux îles Gambiers en 1977 par YASUMOTO et BAGNIS, c'est une algue unicellulaire qui vit accrochée aux substrats macro-algaux colonisant les coraux morts.

**Figure IV** : Photo de *Gambierdiscus toxicus*. Vue antapicale. Cliché au microscope (grossissement x 400) [4]



**Figure V** : *Gambierdiscus toxicus* au microscope photonique [24]



Depuis 1991, le Laboratoire de Recherches Algales de l'Institut Malardé a axé ses recherches sur une meilleure connaissance de cette micro-algue, à la fois dans son milieu naturel et au laboratoire. Une algothèque riche d'une trentaine de souches d'origine géographique variée a ainsi été constituée au fil des ans. Le genre *Gambierdiscus* se caractérise par une très large répartition géographique (entre 30° N et 30° S) et se divise en trois espèces distinctes : *G. toxicus*, *G. belizeanus* Faust et *G. yasumotoi* Holmes [24].

Trois nouvelles espèces polynésiennes sont actuellement en cours de description au Laboratoire de Recherches Algales de l'Institut Malardé, à savoir *G. polynésiensis* Chinain & Faust, *G. australes* Faust & Chinain et *G. pacificus* Chinain & Faust.

Le suivi des populations naturelles de cette algue, mené de 1993 à 1997, indique que leur production toxinique subit de fortes variations annuelles, sans liaison directe avec les variables saisonnières (température, salinité, etc...) [24].

Afin de mieux appréhender les facteurs contrôlant sa toxinogénèse, ce dinoflagellé a donc fait l'objet d'études de laboratoire. La culture *in vitro* des différentes lignées de ce dinoflagellé a permis de mettre en évidence l'existence d'une grande variabilité génétique au sein du genre *Gambierdiscus*.

On observe ainsi des tailles cellulaires, des vitesses de croissance, des profils isoenzymatiques extrêmement variables.

Le potentiel toxinique est de même fort différent d'une souche à l'autre. En fait, il semblerait que seules certaines d'entre elles soient génétiquement aptes à synthétiser les toxines ciguatières. Ces résultats confirment les observations réalisées in situ, au niveau de la toxicité des souches sauvages. Par ailleurs, la caractérisation génétique des souches isolées au sein d'un même "bloom" (flambée) a mis en évidence la présence de lignées génétiquement distinctes. Ceci témoigne du caractère multiclonal et/ou multispécifique des populations naturelles de Gambierdiscus. Il est possible que coexistent dans la nature des lignées cellulaires ciguatoxiques et atoxiques. Ce n'est donc pas la simple présence de fortes densités de cette algue qui crée la ciguatera, mais bien plutôt celle de souches fortement toxigènes [24, 22].

C'est pourquoi actuellement la recherche s'applique à identifier les gènes directement impliqués dans la synthèse des ciguatoxines.

La mise au point de sondes génétiques spécifiques des lignées ciguatoxiques permettrait ainsi le criblage systématique des populations de Gambierdiscus présentes à chaque instant dans le milieu naturel, afin d'en déterminer la proportion de cellules toxiques.

De tels outils devraient faciliter la surveillance et le contrôle rigoureux des risques associés aux proliférations saisonnières entre autres, de Gambierdiscus dans les zones concernées [24].

Certains auteurs émettent l'hypothèse, à propos de la toxigenèse de Gambierdiscus, du rôle possible, voire probable, des bactéries marines (comme cela a été démontré pour la tétrodoxine) [45, 34]. La toxigenèse de certaines souches serait le résultat d'une interaction de type symbiotique entre bactéries et organismes phytoplanctoniques [56].

Toutefois, à l'heure actuelle, on ne connaît pas encore les mécanismes vraisemblablement complexes procédant à la sélection de ces souches de dinoflagellés toxino-producteurs [56].

Peut-être, à terme, sera-t-il envisageable d'agir à l'échelle bactérienne, afin de se prémunir des souches toxiques, comme on l'a envisagé pour les "fugus".



## ***D.2. Un ensemble complexe de toxines : les ciguatoxines***

Historiquement, on appelle "ciguatoxine", la toxine isolée dès 1967, à partir de poissons toxiques. Cependant, la variabilité symptomatologique et l'isolement de toxines mineures dans des poissons de niveaux trophiques différents, confirment l'hypothèse d'un complexe toxinique à l'origine de la ciguatera [45, 37].

On isole en fait trois types de toxines apparentées :

- **La ciguatoxine**, composé huileux, est obtenue à partir de la murène *Gymnothorax javanicus* Bleeker [53].

Elle est présente dans la chair des poissons à de très faibles concentrations (quelques ppb), ce qui a rendu extrêmement difficile son obtention pour la réalisation d'études chimiques et pharmacologiques [45].

Sa structure chimique, élucidée en 1989 (par l'équipe du Pr T. YASUMOTO, Université de Tohoku, Sendai, Japon) [24], n'a pu être obtenue, que grâce à la capture de 5 tonnes de murènes, dont on a extrait 0,3 mg de ciguatoxine pure [45].

- **La maïtotoxine**, isolée à partir du poisson-chirurgien *Ctenochaetus strictus*, appelé "maïto" en tahitien [53], est une molécule complexe, hydrosoluble, dont la structure n'a été établie que récemment et qui semble être le principal poison ciguatoxique produit par le plancton. On la retrouve dans les viscères des poissons, mais pas dans les muscles.

Sa toxicité n'a été prouvée que de manière expérimentale. Il s'agirait en fait d'un précurseur des ciguatoxines [58].

C'est à ce jour la plus puissante des toxines marines connues.

C'est un activateur du canal calcique, doué en outre d'une action de promoteur tumoral [45].

- **La scarotoxine** serait un dérivé de la ciguatoxine, retrouvé dans les tissus des poissons-perroquet, *Scarus gibius* (famille des Scaridae) [53, 58].

Les trois types de toxines ont été retrouvées dans des cultures de *Gambierdiscus toxicus* et ont présenté les mêmes propriétés biologiques et biochimiques, qui les extraits de poissons vénéreux [53].

La dose létale par voie intra-péritonéale est, pour la ciguatoxine, 1 à 2 µg/kg de souris, pour la maïtotoxine, 0,17 µg/kg ; par voie orale, respectivement 10 et 100 fois moins [53, 58].

Cependant, à partir des travaux les plus récents, on démontre que :

1. Il existe une grande diversité des profils toxiques chez les poissons, qui dépendent d'une part des lignées ciguatoxiques de Gambierdiscus et de la quantité de toxines qu'elles synthétisent, d'autre part du mode alimentaire de l'espèce (herbivore brouteur d'algues, carnivore ichtyophage ou omnivore) et peut-être aussi de son métabolisme digestif (bio-transformation, dégradation, élimination) [24].

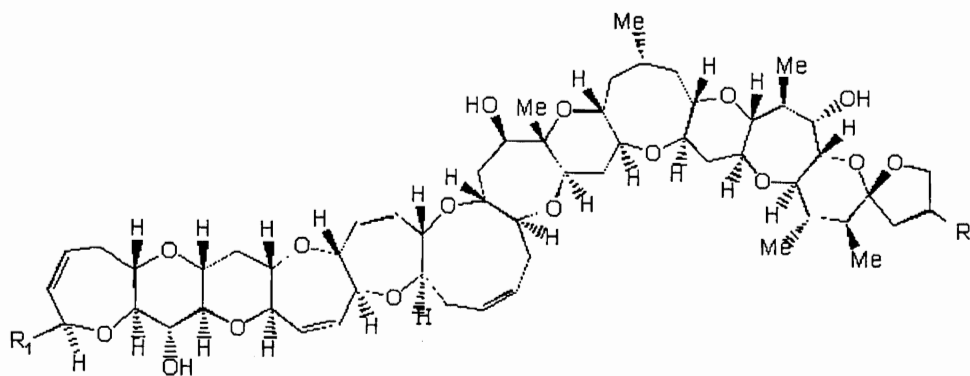
2. Il existe une grande diversité de toxines produites à la "source" par Gambierdiscus [24].

Les chercheurs de l'Institut Malardé ont isolé huit analogues toxiques majoritaires à partir d'extraits toxiques de poissons se répartissant en deux types structuraux.

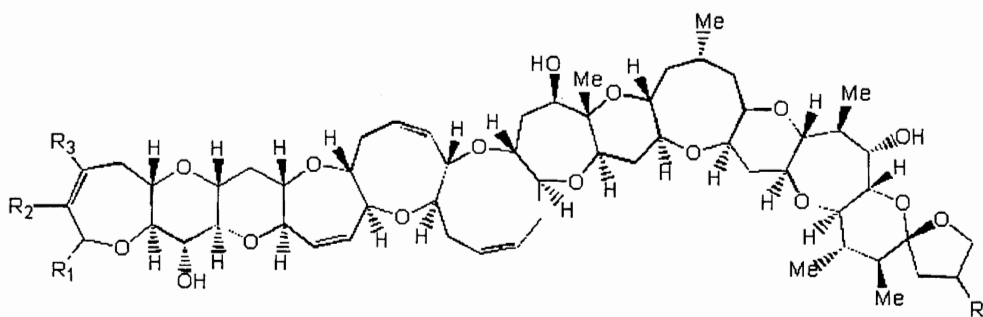
L'analyse des profils toxiques de quatre espèces pisciaires met en évidence plus de vingt fractions toxiques.

Voici les formules développées des deux grands types structuraux :

**Figure VI** : Ciguatoxines de type 1 (type CTX - 1B) et ciguatoxines de type 2 (type CTX - 3C) [24]



**A. Ciguatoxines de type 1 (type CTX-1B)**



**B. Ciguatoxines de type 2 (type CTX-3C)**

Les CTXs sont des molécules polyéthers polycycliques liposolubles, solubles dans les solvants organiques polaires mais insolubles dans l'eau et l'hexane.

Elles sont thermostables, résistent à la congélation et à la dessiccation, sont stables en milieu alcalin, mais se dégradent rapidement en milieu très acide, à l'air et à la lumière [24].

Les molécules les plus polaires sont retrouvées dans les poissons carnivores, ce qui laisse supposer des oxydations successives à partir des précurseurs (synthétisées par Gambierdiscus), tout au long de la chaîne alimentaire [48].

A partir de souches sauvages de Gambierdiscus, l'équipe scientifique de l'institut Malardé isole cinq fractions toxiques différentes.

A partir des souches développées in vitro, sept composés toxiques sont obtenus [24].

L'ensemble des fractions toxiques ainsi purifiées constitue une banque de ciguatoxines "standards", qui permettra ultérieurement l'identification précise des différentes toxines impliquées dans l'intoxication ciguatérique.

La possibilité de produire des quantités appréciables de toxines "standards", à partir de culture de Gambierdiscus représente indéniablement une avancée considérable pour la connaissance des ciguatoxines et de leur évolution au cours de leur transfert le long de la chaîne trophique [24]. C'est par ailleurs un matériel de choix pour la mise au point d'un test de détection immunologique, actuellement en cours [24].

### ***D.3. Mode d'action des ciguatoxines***

La ciguatoxine est une neurotoxine activatrice du canal sodium rapide.

Elle est vingt fois plus puissante que la tétrodotoxine et à la saxitoxine, son action physiologique résultant d'une action plus générale sur l'excitabilité membranaire des cellules nerveuses et musculaires [45].

Son action s'apparente à celle de la brevetoxine, autre neurotoxine marine produite par le dinoflagellé planctonique *Ptychodiscus brevis*, à l'origine d'accidents neurologiques. Le site actif est le même pour les deux toxines, la différence entre les deux intoxications apparaît sur l'intensité et la durée des symptômes [32].

L'interaction des ciguatoxines avec la protéine qui constitue le canal sodium transmembranaire a pour conséquence l'activation de ce dernier à des potentiels proches du potentiel de repos (potentiels auxquels il est normalement fermé) et, d'autre part une modification des caractéristiques de l'inactivation. Il en résulte une ouverture persistante du canal, qui induit un flux entrant d'ions  $\text{Na}^+$  durable [24].

A cet égard, les ciguatoxines sont antagonistes des tétrodotoxines et des saxitoxines [53].

Le flux permanent d'ions  $\text{Na}^+$  provoque diverses perturbations neurophysiologiques : la dépolarisation membranaire occasionne des décharges spontanées de potentiel d'action, on observe une augmentation importante de la concentration intracellulaire en ions  $\text{Na}^+$ . Un influx d'eau intervient alors pour tenter de rétablir l'équilibre osmotique.

Les conséquences de l'action des ciguatoxines sur les canaux  $\text{Na}^+$ , tant au niveau axonal qu'au niveau synaptique, sont les suivantes [24] :

1. hyperexcitabilité membranaire,
2. activation de l'échangeur  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  en faveur d'un influx de  $\text{Ca}^{2+}$ ,
3. libération accrue de neurotransmetteurs,
4. mobilisation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire,
5. augmentation du volume cellulaire consécutif à un mouvement d'eau.

A noter que les ciguatoxines présentent une grande affinité pour leur récepteur membranaire, ce qui a été mis à profit pour élaborer un test de dosage de la toxicité d'un extrait de poisson (test sur synaptosomes). Ce test, régulièrement pratiqué à l'Institut Malardé en 1998, s'est révélé particulièrement précis et sensible, et pourrait être l'objet d'une utilisation en routine, pour le dosage des ciguatoxines [24].

#### ***D.4. Autres toxines phytoplanctoniques***

Nous l'avons vu, la ciguatoxine n'est pas la seule toxine présente en milieu marin. D'autres phycotoxines ont été mises en évidence, et même citées, pour certaines d'entre elles (acide okadaïque notamment [7]), comme pouvant jouer un rôle dans les intoxications ciguatériques.

Elles sont produites, comme pour les ciguatoxines, par des algues unicellulaires du phytoplancton, parmi lesquelles on compte une trentaine d'espèces algales toxinogènes, dont la plupart appartiennent à la classe des dinoflagellés [32].

Lorsque certaines conditions, dans leur milieu naturel, sont réunies, on assiste à la multiplication intensive de ces organismes (au cours des eaux colorées), jusqu'à plusieurs dizaines de millions par litre [53].

La prolifération excessive du phytoplancton entraîne rapidement la diminution de l'oxygène dissous, provoquant la mort de ces algues, aussi brutale que leur croissance, ainsi que celle de nombreux autres organismes, par anoxie. Ainsi, les eaux colorées sont-elles fugaces, durant de quelques heures à quelques jours au plus.

Néanmoins, les toxines synthétisées par les espèces toxinogènes, relarguées dans le milieu marin à la mort de celles-ci, peuvent y persister plusieurs jours, alors même que l'efflorescence planctonique est passée inaperçue.

Les toxines planctoniques sont souvent sélectives dans leurs effets ; elles touchent par exemple les poissons ou les coquillages, mais pas l'homme, et vice-versa [53].

Nous évoquerons brièvement celles qui vont être fixées dans la chair des coquillages et qui seront responsables d'intoxications parfois graves pour l'homme, intoxications qui ne sont pas sans évoquer l'intoxication ciguatérique (cf. "diagnostics différentiels").

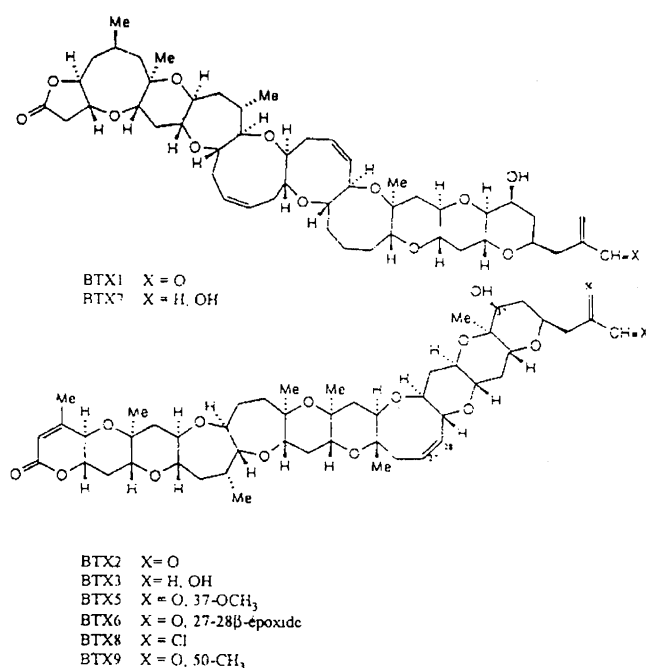
Les intoxications causées par les coquillages sont au nombre de quatre :

- intoxication neurologique par fruits de mer (INFM),
- intoxication amnésique par fruits de mer (IAFM),
- intoxication diarrhéique par fruits de mer (IDFM),
- intoxication paralysante par fruits de mer (IPFM).

L'INFM sévit essentiellement aux Etats-Unis, dans le Golfe du Mexique, plus sporadiquement en Nouvelle-Zélande. Les fruits de mer incriminés sont particulièrement les clams et les huîtres, mais on cite également d'autres mollusques bivalves. Les toxines en cause sont synthétisées par une algue microscopique **Gymnodinium breve**, que l'on a rebaptisée récemment **Ptychodiscus brevis**, appartenant à la famille des Dinoflagellés [32, 58].

Les INFM sont dues aux Brevetoxines, toxines thermostables et liposolubles, qui forment un groupe de neuf phycotoxines, dont la structure moléculaire est dérivée, suivant la toxine de l'un des deux squelettes polyéther polycycliques complexes à 42 - 47 atomes de carbone [32]. Ce sont des molécules très proches des ciguatoxines.

**Figure VII : Structure moléculaire des Brevetoxines [32]**



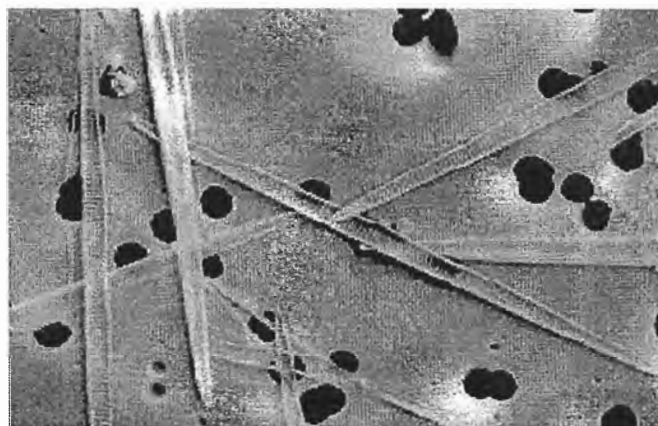
Le mode d'action des brevetoxines est tout à fait comparable à celui des ciguatoxines, ayant probablement le même site récepteur [58].

L'**IAFM** a été décrite pour la première fois au Canada en 1987, touchant une centaine de personnes, toutes victimes d'une perte de mémoire immédiate après avoir consommé des moules provenant de la côte Est de l'île du Prince Edward. D'autres cas ont été signalés sur le littoral Nord-Ouest des Etats-Unis [58].

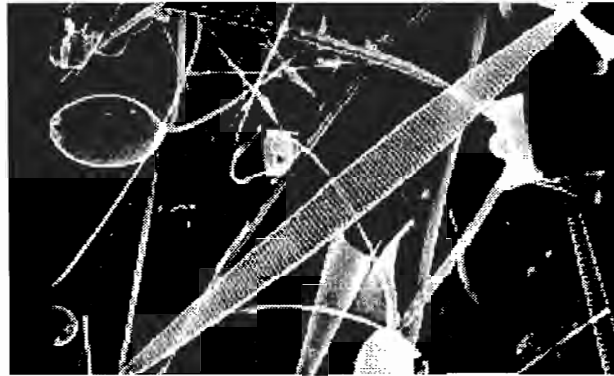
Les moules sont particulièrement mises en cause dans cette intoxication, mais aussi les coqueaux.

C'est une algue unicellulaire, appartenant à la classe des Diatomées et au genre **Pseudonitzschia**, qui est à l'origine de la contamination de ces mollusques. Sept espèces différentes ont été identifiées comme des sources confirmées de la toxine responsable de l'**IAFM**, l'**acide domoïque**.

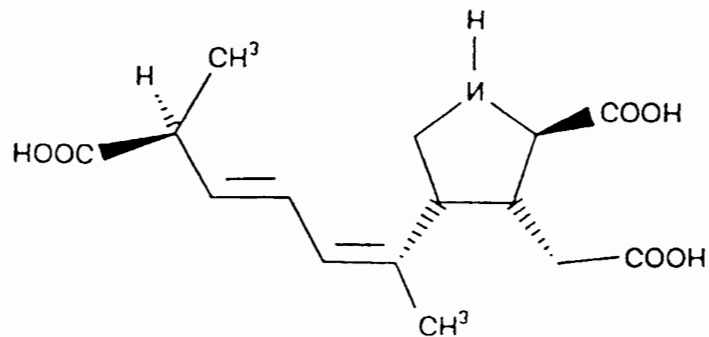
**Figure VIII** : Cellules de *Pseudonitzschia pungens*, d'une longueur de 55 - 78  $\mu\text{m}$ , vues à l'aide d'un microscope électronique à balayage [23]



**Figure IX :** Cellules de *Pseudonitzschia australis* au microscope électronique [50]



**Figure X :** Structure moléculaire de l'acide domoïque [32]



L'acide domoïque, toxine thermostable, est un acide aminé neuro-excitateur structurellement proche de l'acide glutamique (un des neurotransmetteurs les plus abondants du cerveau) et de l'acide kaïnique (neuro-toxine du type des acides aminés neuro-excitateurs, ligand d'un des trois sous-types de récepteurs post-synaptiques du glutamate) [58].

L'acide domoïque est un agoniste d'un sous-type de récepteur post-synaptique au glutamate, connu sous le nom de récepteur de l'acide kaïnique, qui induit une dépolarisation de la membrane des neurones, favorisant l'action excitatrice du neuro-transmetteur [58].



L'**IDFM**, longtemps méconnue en raison de sa symptomatologie uniquement digestive (souvent considérée comme une affection bactérienne ou virale), sévit dans de nombreux pays :

- en Europe (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Portugal, Suède),
- en Asie (Inde, Japon, Thaïlande),
- en Amérique (Chili, Canada).

En ce qui concerne la France, les espèces phytoplanctoniques responsables prolifèrent en Bretagne Sud, en Normandie, en baie d'Arcachon et, depuis 1987, dans les Charentes et le Golfe du Lion [58].

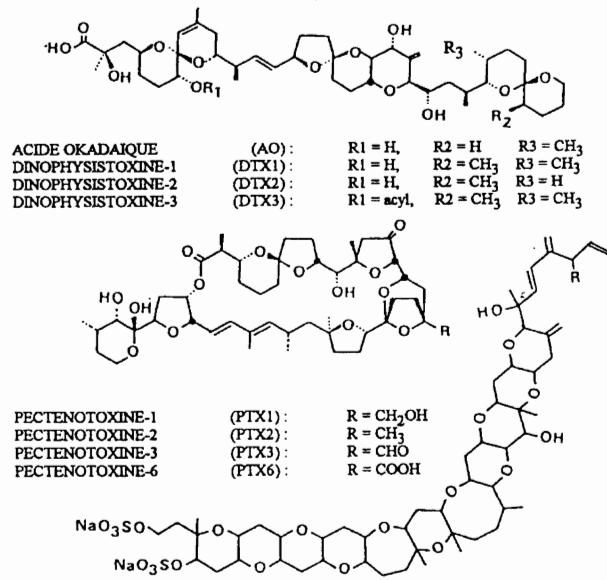
On incrimine surtout les moules, dans une moindre mesure les palourdes roses, les praires et les pectinidés (coquille St-Jacques).

Les espèces phytoplanctoniques produisant les toxines diarrhéiques sont des Dinoflagellés des genres **Dinophysis** et **Prorocentrum**. Les côtes françaises sont le site d'efflorescences de quatre espèces toxigènes : *Dinophysis sacculus*, *D. norvegica*, *D. acuminata* et *D. skagi*. Ces quatre algues produisent essentiellement l'acide okadaïque, sur lequel repose principalement la toxicité diarrhéique [32].

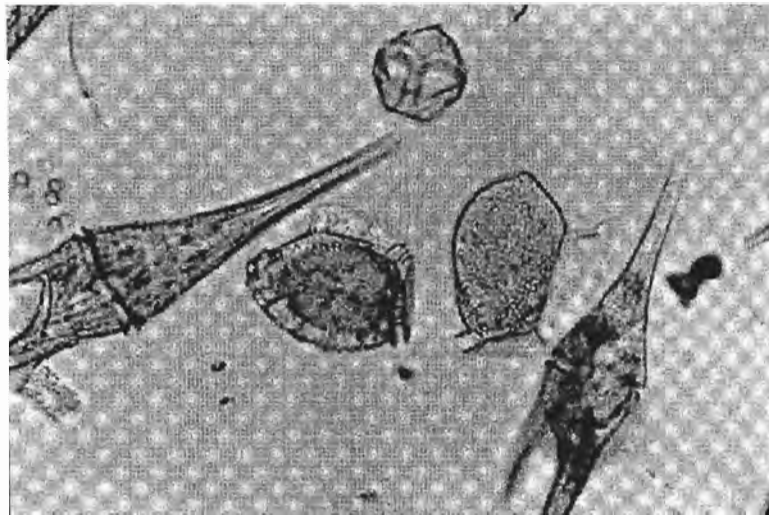
Les toxines diarrhéiques impliquées dans les IDFM sont en fait classées en trois groupes structuraux :

- **acide okadaïque** et ses dérivés, les dinophysistoxines, acides gras polycycliques complexes en C38 à C40,
- **les pectenotoxines**, polyéthers lactoniques, peu toxiques,
- **les yessotoxines**, polyéthers polycycliques dont la structure est proche de celle des brevetoxines et des ciguatoxines. Il semblerait qu'elles soient à classer parmi les neurotoxines.

**Figure XI** : Structure moléculaire des phycotoxines diarrhéiques [32]



**Figure XII** : Cellules de *Dinophysis acuminata* et *D. norvegica* au microscope [48]



**Figure XIII** : Cellule de *Prorocentrum lima* au microscope électronique à balayage [49]



Les phycotoxines diarrhéiques augmentent d'une manière analogue à la toxine cholérique, la phosphorylation des protéines par inhibition de la sérine/thréonine phosphatase, enzyme responsable de la déphosphorylation, ce qui perturbe le flux d'ions  $Na^+$  dans les cellules intestinales. Des études récentes ont mis en évidence leur rôle de promoteur tumoral [32, 58].

**L'IPFM**, connue également sous le nom de "mytilisme", (particulièrement causée par les moules) est la plus anciennement repérée, ses symptômes étant particulièrement invalidants et pouvant provoquer le décès.

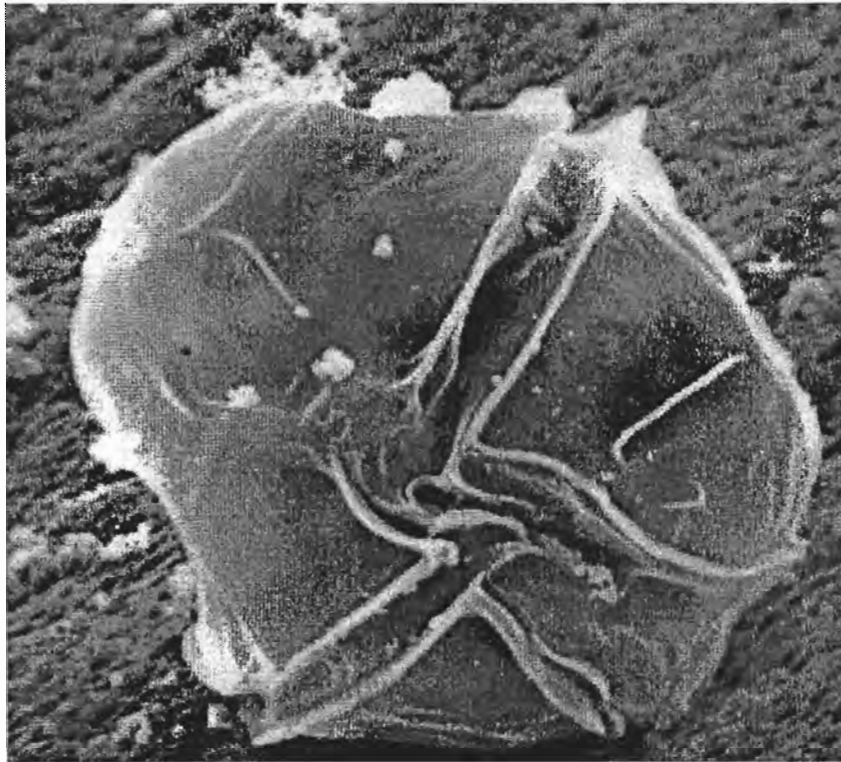
Les Indiens d'Alaska l'avaient déjà identifiée, et les récits des premiers explorateurs européens dans ces contrées font état d'un certain nombre de tabous alimentaires concernant la consommation des moules [58]. En Europe, on la décrit dès le 17<sup>e</sup> siècle. Des algues appartenant au genre *Gonyaulax*, rebaptisé *Alexandrium*, Dinoflagellés nageurs, sont mis en évidence comme produisant les toxines paralysantes.

On met en cause également, *Gymnodinium catenatum* et *Pyrodinium bahamense* var. *compressa*, deux espèces de morphologie et de physiologie relativement proches du genre *Alexandrium* [32].

Au Japon, on retrouve une des toxines paralysantes, la saxitoxine, dans une algue géante, *Jania* sp, ainsi que dans une algue d'eau douce, *Aphanizomenon flos-aquae* [32].

Le littoral français connaît depuis quelques années, des efflorescences épisodiques d'*Alexandrium minutum*, notamment en Bretagne Nord (région des abers et baie de Morlaix) et en rade de Toulon.

**Figure XIV** : Cellule d'*Alexandrium tamarense* au microscope photonique



La première phycotoxine paralysante identifiée fut isolée d'un clam *Saxidomus giganteus*. Elle fut dénommée saxitoxine. La découverte d'un deuxième composé toxique.

La néosaxitoxine précéda la purification de seize autres principes actifs à partir d'algues du genre *Gonyaulax*. On parle alors des gonyautoxines.

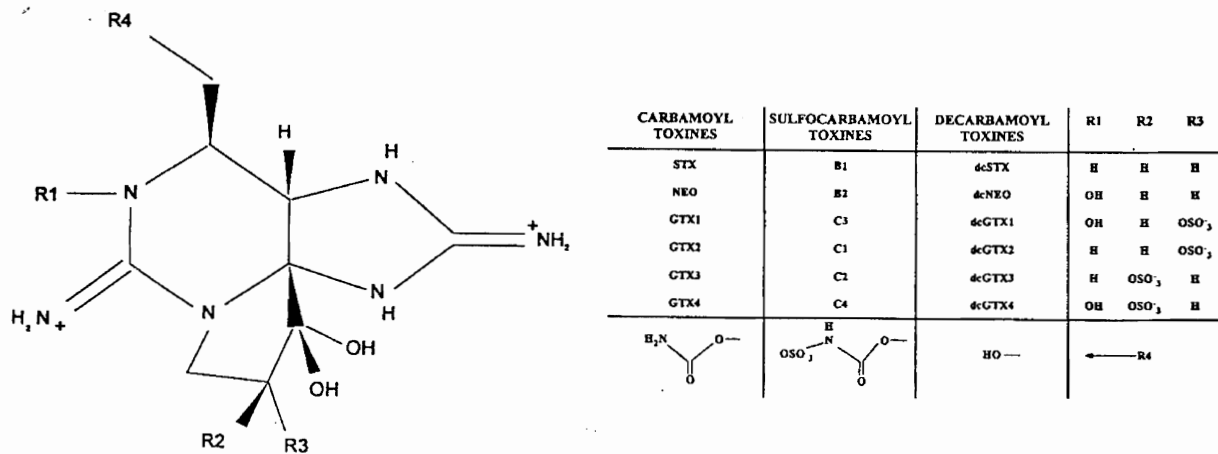
La saxitoxine est une tétrahydropurine de faible poids moléculaire, substituée d'un cycle pyrrole, d'un bras carbamoyl et de deux radicaux guanidinium.

Les autres toxines sont dérivées de la saxitoxine par combinaisons de substitutions de radicaux hydroxylés et soufrés et de l'hydrolyse du bras carbamoyl.

Ce sont des toxines polaires, hydrosolubles, thermorésistantes. Chaque toxine est pourvue d'une activité biologique propre, dite toxicité spécifique. La saxitoxine présente la toxicité spécifique la plus élevée, l'activité biologique de ses dérivés diminuant avec le nombre et la nature des substituants [32].

La saxitoxine a des effets comparables à l'aconitine, au curare et à la tétrodotoxine, dont elle est très proche. La dose mortelle de saxitoxine est 1/50 de celle du curare [53].

**Figure XV :** Structure moléculaire des phycotoxines paralysantes [32]



La saxitoxine opère de la même façon que la tétrodotoxine, au niveau des canaux  $\text{Na}^+$  transmembranaires. Les deux toxines semblent partager le même site de fixation (cf. chapitre sur la tétrodotoxine).

Saxitoxine et tétrodotoxine sont parmi les poisons les plus puissants connus à l'heure actuelle [53].

Pour conclure ce paragraphe, nous résumerons sous forme d'un tableau, les principales intoxications provoquées par les phycotoxines marines.

**Tableau III : Principales intoxications phytoplanctoniques [58]**

<b>Intoxication</b>	<b>I.P.F.M.</b>	<b>I.A.F.M.</b>	<b>I.N.F.M.</b>	<b>I.D.F.M.</b>	<b>Ciguatera</b>
Toxines	Saxitoxine Néosaxitoxines Gonyautoxines	Acide domoïque	Brevetoxines	Acide okadaïque Dinophysistoxines Yessetoxines Pectenotoxines	Maitotoxine Ciguatoxines
Sources des phycotoxines	- <i>Alexandrium spp</i> - <i>Gymnodinium catenatum</i> - <i>Pyrodinium bahamense var. Compressa</i>	<i>Nitzschia pungens</i> ( <i>Pseudonitzschia spp.</i> )	<i>Gymnodinium breve</i>	<i>Dinophysis spp.</i> <i>Prorocentrum spp.</i>	<i>Gambierdiscus toxicus</i>
Vecteurs de l'intoxication	- Mollusques bivalves (moules, palourdes, huîtres, coquilles Saint-Jacques) - Certains gastéropodes - Certains crustacés	- Mollusques bivalves (moules, couteaux)	- Mollusques bivalves (clams, huîtres)	- Mollusques bivalves (moules, palourdes, praires, coquilles Saint-Jacques)	- Poissons des zones tropicales et subtropicales - Poissons herbivores (poisson-perroquet, poisson-chirurgien) - Poissons carnivores (murènes, mérours, barracudas)
Distribution géographique des cas	Sur tous les continents (zones tempérées et tropicales)	- Canada - Littoral Nord-Ouest des Etats-Unis	- Etats-Unis, Golfe du Mexique, Caroline du Nord - Nouvelle-Zélande	- Europe - Asie - Amérique (Chili, Canada)	Zones tropicales et subtropicales
Délai d'apparition des symptômes	5 à 30 min. après consommation des coquillages toxiques	5 à 6 h.	30 min. à 3 h.	30 min. à 12 h. (dans 70 % des cas, inférieur à 4 h.)	Quelques heures (1 à 6 h.)
Signes cliniques	- Premiers signes : paresthésies péri-buccales puis engourdissement des extrémités progressant vers les bras et les jambes ; - Paralysie respiratoire pouvant survenir dans les 12 premières heures	- Syndrome digestif survenant dans les 24 premières heures - Syndrome neurologique dans les 48 premières heures : céphalées, troubles de la mémoire - Dans les cas graves : convulsions, confusion mentale, coma	- Syndrome digestif (douleurs abdominales, vomissements, diarrhée) - Syndrome neurologique avec paresthésies péri-buccales atteignant peu à peu le tronc, les membres. Incoordination motrice Sensation paradoxale de chaud et de froid. Pas de paralysie respiratoire	- Diarrhée (92 % des cas) - Vomissements (80 % des cas) - Douleurs abdominales Absence de fièvre. Parfois céphalées, vertiges	- Signes digestifs initiaux : syndrome neurologique, engourdissement et dysesthésies, sensation paradoxale de chaud et de froid, ataxie, faiblesse générale - Syndrome cardiovasculaire : bradycardie, hypotension artérielle Etat de choc dans les cas graves
Taux de mortalité	8 à 10 %	3,5 %	--	--	0,1 à 5 %

### ***D.5. Mode de détection***

Les ciguatoxines sont sans odeur, sans saveur et généralement indétectables par des tests chimiques simples. Les tests traditionnels (couleur des poissons, dentition, odeur, répulsion des mouches ou des fourmis, oxydation de pièces d'argent ou fil de laiton [41], couleur de l'eau de cuisson) font partie du folklore des zones à ciguatera, mais n'offrent malheureusement aucune garantie sanitaire [28].

Les méthodes expérimentales sur animaux sont largement utilisées et présentent plus d'intérêt. Le chat est extrêmement sensible aux toxines, mais régurgite souvent tout ou partie des échantillons suspects, rendant ainsi le calcul des doses toxiques impossible [41, 25].

On utilise également les mangoustes, mais ces dernières sont généralement porteuses de nombreuses affections, parasitaires entre autres, ce qui complique singulièrement l'évaluation des tests [25].

Par ailleurs, les délais d'apparition des troubles cliniques sont souvent de plusieurs jours, ce qui rend ces méthodes assez lourdes [28].

D'autres tests sont encore décrits, utilisant le poussin, les crevettes, l'écrevisse, le cochon d'Inde, mais toutes les procédures qu'ils nécessitent sont longues et peu reproductibles. Par ailleurs, tous manquent de spécificité et sont, au mieux, semi-quantitatifs [25].

Le test souris est le plus utilisé jusqu'à aujourd'hui pour déceler la toxicité d'un poisson ou d'un échantillon. La DLM (Dose Létale Minimale) est la dose d'extrait tissulaire minimum tuant en moins de 24 heures une souris de 20 g, après injection intrapéritonéale [28].

La définition de l'unité-souris varie cependant selon les auteurs et traduit soit la toxicité par gramme de souris, soit la toxicité pour 20 g de souris [28].

De plus, la souris étant relativement peu sensible aux ciguatoxines, il y a nécessité de purifier la toxine, ce qui rend le procédé long et coûteux [41].

Le test moustique (*Aedes aegypti*) a été proposé par CHUNGUE et POMPON (Institut de Recherches Médicales Malardé à Tahiti, en 1984) pour remplacer le test souris qui ne répond pas aux critères de rapidité, simplicité et fiabilité recommandés par l'OMS [28]. Ce test permet d'obtenir en 3 à 4 heures des résultats comparables à ceux du test souris. Après préparation des échantillons à tester, on réalise leur inoculation à des lots de dix moustiques anesthésiés, par voie intra-thoracique. Les moustiques sont ensuite placés en salle de réanimation. Il y a enfin comptage des survivants après 1 heure [4].

La dose létale 50, exprimée en mg, est la quantité de chair dont l'extrait tue la moitié d'une population de moustiques de 1,6 mg en 1 heure. Le poisson est considéré comme non toxique si la DL 50 est supérieure à 10 mg de chair [28].

Parmi tous les tests biologiques, le test moustique semble le plus performant, mais néanmoins ne s'avère pas compatible avec les contraintes commerciales des marchés de distribution, pas plus que les tests in-vitro réalisés sur organes isolés (cerveau ou rate de chat ou de souris) ou sur cultures cellulaires, par ailleurs peu fiables [28].

C'est pourquoi les recherches récentes se focalisent sur les techniques d'analyses physico-chimiques et immunologiques. On utilise la chromatographie pour purifier et caractériser les différentes toxines, et la chromatographie liquide haute pression (HPLC) est appliquée avec succès pour la détection et le dosage de la ciguatoxine et des toxines apparentées (notamment acide okadaïque) [41]. Il s'agit cependant de techniques nécessitant d'importants moyens matériels et humains [58].

Les méthodes immunologiques sont les plus prometteuses à l'heure actuelle et l'on dispose maintenant de techniques immuno-enzymatiques qui semblent performantes :

- RIA (radio-immuno assay),
- EIA (competitive enzyme immuno assay),
- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

De toutes ces techniques, l'EIA est le test le plus simple, le plus rapide, le plus spécifique et sensible et ne demande pas d'instrumentation sophistiquée [39].



Plus récemment, on a développé une technique dérivée de ces dernières, la technique par réaction immunologique en phase solide (SPIA : solid phase immunobead assay), que l'on peut utiliser directement sur les lieux de commercialisation.

Le kit mis au point à partir de cette technique, le Ciguatetect (Hawaï Chemtect International, Pasadena, California) a été optimisé pour répondre aux exigences du marché économique, mise en œuvre simple et moindre coût [41]. Il semble néanmoins manquer de spécificité [28].

La recherche actuelle s'oriente vers la production d'acides monoclonaux (notamment anti-ciguatoxine et anti-brevetoxine) de plus en plus sensibles et spécifiques (utilisant des toxines de mieux en mieux purifiées et caractérisées) pour détecter les ciguatoxines dans les cellules de dinoflagellés, l'eau de mer et les liquides vitaux humains (sang, urine). On envisage aisément les applications ultérieures de ce type de tests : aide au diagnostic de la ciguatera chez l'homme, surveillance du niveau de contamination des récifs coralliens, détection des dinoflagellés toxino-producteurs, autant de données précieuses à l'approfondissement de l'étude épidémiologique de la ciguatera et à la mise en place d'une protection efficace du consommateur [11, 2, 28].

## **E. PREVENTION DU RISQUE CIGUATERIQUE**

A l'issue de cet exposé, on comprendra aisément toute la difficulté présidant à la mise en place d'une prévention efficace ainsi que d'une réglementation stricte et internationale.

Nous l'avons déjà dit, une part de plus en plus importante de consommateurs est concernée par l'intoxication ciguaterique.

Il s'agit bien sûr des populations indigènes des zones classiquement touchées par la ciguatera, mais également des nombreux touristes transitant en ces zones. Certains auront l'occasion de consommer des poissons toxiques ayant échappé aux réglementations plus ou moins lâches régissant les marchés locaux de commercialisation. D'autres, faute d'information, vont s'exposer au risque toxique, via la consommation de leurs prises personnelles, la pêche sportive étant une activité particulièrement prisée dans les zones contaminées.

Plus récemment, le consommateur européen se trouve lui aussi confronté au syndrome "ciguatera", du fait des importations accrues de produits frais ou conditionnés.

Or, à l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen fiable à 100 % de prévenir le risque toxique.

On ne peut pour l'instant agir à la source même des toxines, c'est-à-dire au niveau des dinoflagellés producteurs. Trop de facteurs président à l'achèvement d'une efflorescence et la connaissance que nous avons actuellement des espèces toxigènes est loin d'être aboutie.

On ne peut pas plus intervenir au niveau de la chaîne trophique, aboutissant à la concentration des toxines dans la chair du poisson qui sera finalement consommée par l'homme.

On ne peut qu'intervenir au stade de la commercialisation en écartant les produits toxiques.

Les produits français et européens doivent répondre aux exigences de la directive 91/493/CEE du 22.07.91, retranscrite en droit français (arrêté du 29.12.92, art. 18a et annexe II), qui interdit la mise sur le marché des produits de la pêche contenant des ciguatoxines [32]. Pour les produits importés de pays hors CEE, la législation française continue de s'appliquer, qui interdit ou autorise l'importation de certaines espèces pisciaires sur l'ensemble du territoire national. Une liste positive figure dans la nomenclature annexée à l'AM du 16.03.82, relative aux noms français officiels et dénominations admises des poissons marins servant de référence à la réglementation des conditions d'importation en France des produits de la mer destinés à la consommation humaine [32].

Cependant, cette liste concerne des espèces considérées comme certainement contaminées, mais ne peut, ni ne doit, englober toutes les espèces potentiellement dangereuses [28].

En effet, d'une part on ne possède probablement pas la liste exhaustive de toutes les espèces pouvant un jour ou l'autre représenter un risque toxique pour l'homme. Par ailleurs, les espèces actuellement connues comme éventuellement dangereuses ne le sont pas régulièrement, leur toxicité dépendant de la zone d'où elles sont importées ainsi que de facteurs saisonniers et environnementaux. Ce serait donc nuire gravement aux intérêts économiques de nombreux pays de la zone tropicale exportateurs de produits de la pêche que d'interdire à la commercialisation les quelques 400 espèces actuellement répertoriées passibles de toxicité.

Il est donc fondamental d'approfondir notre connaissance de l'écologie des dinoflagellés producteurs de toxines, de façon à définir précisément des zones à risques dans l'espace et dans le temps, et surtout, il est nécessaire de disposer d'une méthode analytique standardisée, simple, fiable et rapide, pour mettre en évidence la toxicité éventuelle des poissons en provenance de ces zones [28].

Reste à préciser les critères auxquels doit répondre un échantillonnage pour être représentatif d'un lot mis à la consommation. Il va sans dire que pour aboutir à ce résultat, il est indispensable de pouvoir disposer de financements importants, à la mesure du manque à gagner, voire à survivre, dont la ciguatera est responsable [36].

**TROISIÈME PARTIE**  
**L'INTOXICATION PAR LA TÉTRODOTOXINE**

## **A. DÉFINITION**

Les intoxications par la tétrodoxine font partie des ichtyosarcotoxismes, puisqu'elles surviennent, suite à la consommation d'un certain nombre de poissons de la famille des Tétrodontidae, dont le célèbre Fugu.

Celui-ci, et quelques autres (poisson globe, poisson lune, poisson coffre, mola, poisson porc-épic) [9], présentent dans la peau, le tube digestif, le foie et les ovaires, une neurotoxine appelée tétrodoxine, qui, si elle vient à contaminer la chair du poisson, provoque la mort du consommateur, dans environ 60 % des cas.

Malgré le risque mortel qu'encourt le consommateur, on continue à servir du fugu, notamment au Japon, où le fugu est réputé pour être un plat des plus goûteux, sa chair étant l'une des plus fines, des plus fermes et des moins grasses, jamais dégustée, de mémoire de gourmets.

Son prix est forcément en conséquence, d'autant que sa préparation requiert les compétences toutes particulières d'un cuisinier "assermenté", possédant une licence d'état l'autorisant à officier sur le poisson "vénéneux". Il est possible de l'importer dans certains pays (U.S.A) sous couvert de conditions draconiennes ; il fait aussi l'objet d'un trafic difficile à contrôler [10], c'est pourquoi sa notoriété tend à se mondialiser.

Nous allons maintenant en juger dans le paragraphe suivant.

## **B. HISTORIQUE, RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE, IMPORTANCE**

Il semblerait que de tout temps l'on eut connu la toxicité du Tétrodon. Les Egyptiens le mentionnent déjà comme un met particulièrement dangereux [9].

C'est un plat très apprécié au Japon, où il est consommé sous forme de sashimi (poisson cru) ou de kabemono (le poisson est cuit directement à table), et ce malgré son coût exorbitant [4]. C'est dans le marché couvert de Shimonoseki, capitale du fugu, que des mandataires sont priés d'acheter aux enchères ce poisson de luxe.

Pour un poisson entier d'environ deux kg, il faut compter entre 2.000 et 4.000 Francs le kg.

Dans les restaurants spécialisés, on le retrouve ensuite à déguster en fines portions, pour la modique somme de 300 F [10].

Le prix du fugu est fonction de l'espèce que l'on désire. Le Torafugu (Takifugu rubripes) s'achète environ 3.000 yens dans les marchés locaux, contre 1.500 yens pour le Mafugu (Takifugu porphyreus) tout aussi populaire néanmoins [4].

Aux Etats-Unis, où il peut être importé sous condition d'être servi dans des restaurants japonais, préparé par des cuisiniers qualifiés pour des occasions spéciales, il peut être consommé à raison de 400 US \$ le plat de fugu.

En France, où son importation est interdite, il semblerait néanmoins accessible, en toute illégalité, en offrant quelques 2.000FF pour une micro-portion de sashimi [10].

Malgré son coût prohibitif et les risques liés à sa consommation, il reste un plat très prisé au Japon, où il tue environ 50 personnes par an [14], ce nombre variant en fonction des années, 75 morts en 1950 contre seulement 6 en 1985 [10]. Depuis le début du siècle, on compte près de 7.000 cas d'intoxication dont 59 % mortels.

La Chine, à l'instar du Japon, est une adepte tout aussi passionnée à l'égard du fugu, et enregistre, de même, des cas mortels d'intoxication.

En 1977, on signale plusieurs cas en France (7 cas dont 1 mortel) en Suisse (5 cas), et en Italie (13 cas dont 3 mortels). Ces cas ont été provoqués par des filets de Tétrons (*Isocephalus lunaris*) mélangés à un lot de filets et de queues de lotte importés de Taiwan [9].

Le fugu peut être exporté également de Chine, Japon, bien sûr, du Mexique, et des Philippines.

Tous ces pays sont évidemment touchés par l'intoxication à la tétrotoxine.

A Taiwan, de juillet 1988 à décembre 1995, on dénombre 20 cas d'intoxication concernant quelques 52 patients, avec un taux de mortalité de 13,5 % [39].

Les USA enregistrent, eux aussi, quelques foyers sporadiques (suite notamment à des importations en fraude) : 3 cas d'intoxication en avril 1996 en Californie, après consommation d'un fugu contaminé acheté au Japon sous la forme d'un produit "ready to eat" et passé en fraude à la frontière.

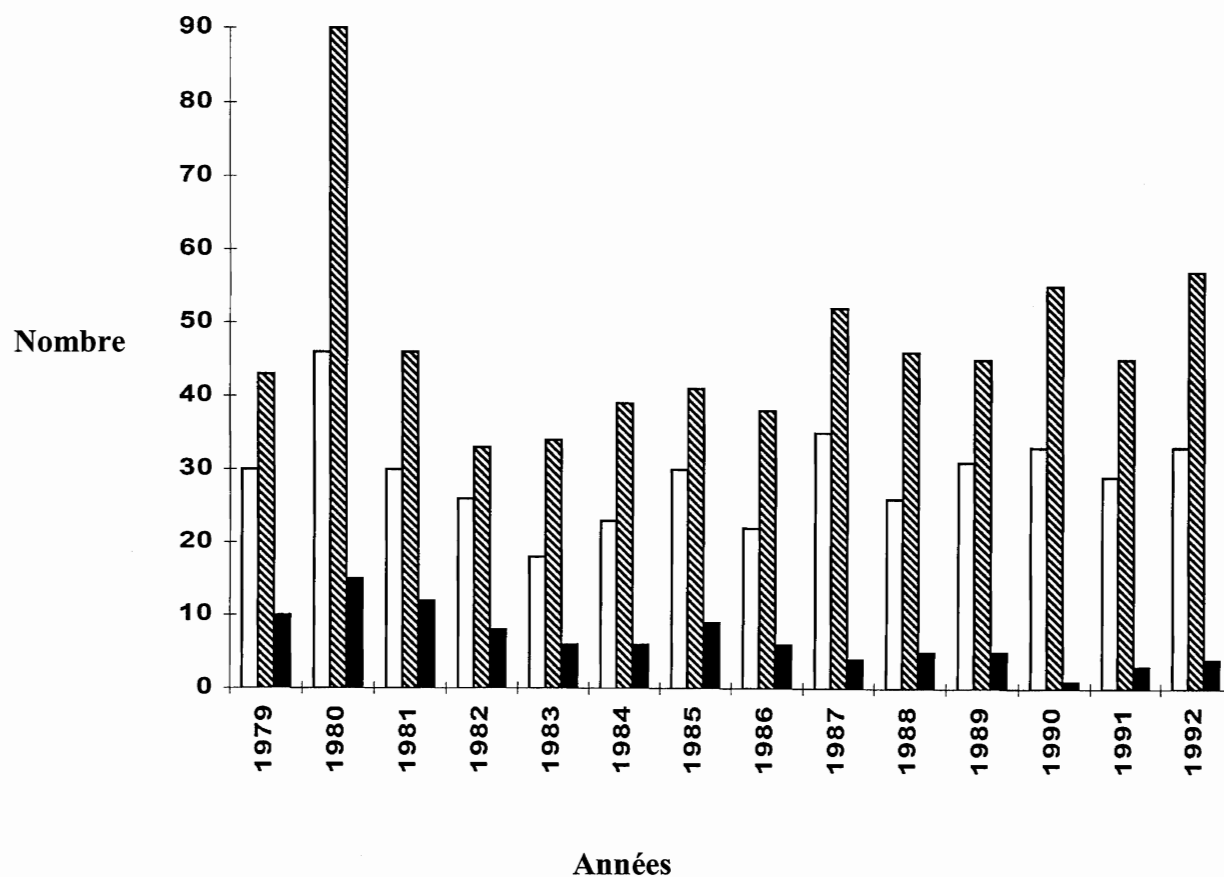
Le fugu reste néanmoins une cause d'intoxication anecdotique du fait, d'une part de son prix et, d'autre part, de sa toxicité, qui en fait une denrée dont l'importation est généralement interdite, sauf conditions particulières et très restrictives. Il demeure par contre un plat traditionnel au Japon, occasionnant toujours, malgré les mesures préventives mises en œuvre, un trop grand nombre de décès.

Voir ci-dessous le graphique recensant le nombre de personnes intoxiquées depuis 1979 jusqu'à 1992 [4].

**Tableau I :** Nombre de personnes intoxiquées au Japon de 1979 à 1992

Année	Nombre de foyers	Nombre de patients
1979	30	43
1980	46	90
1981	30	46
1982	26	33
1983	18	34
1984	23	39
1985	30	41
1986	22	38
1987	35	52
1988	26	46
1989	31	45
1990	33	55
1991	29	45
1992	33	57

**Figure I :** Nombre de foyers, de patients et de décès au Japon,  
de 1979 à 1992 après térodointoxication.



- Nombre de foyers
- Nombre de patients
- Nombre de décès



## C. LES FORMES CLINIQUES, LES TRAITEMENTS

### C.1. *Symptômes cliniques*

L'intoxication par la tétrodoxine survient rapidement après consommation d'un poisson contaminé. En moyenne, les symptômes apparaissent 2 à 3 heures après le repas [4], pouvant entraîner la mort en 4 à 6 heures, dans 60 % des cas. Néanmoins, on observe de grandes variations dans ces chiffres, reflétant sans doute la quantité de toxine ingérée. Dans certains cas, les symptômes surgissent dans les 3 à 20 mn après l'ingestion, l'évolution se poursuivant sur 24 h [12].

On décrit des accidents au cours desquels les symptômes d'intoxication ne sont apparus qu'après 18 h, alors que d'autres sujets ayant consommé le même plat ont présenté un malaise 2 h après [36].

La palette des symptômes évoqués est très large, ils sont d'emblée sévères et particulièrement douloureux [4]. Les symptômes nerveux semblent dominer et apparaissent généralement en premier. Les sujets ressentent un engourdissement généralisé, sont pris de vertiges, céphalées, le tout accompagné plus ou moins d'un sentiment d'anxiété [12].

Les sensations de picotements des lèvres et de la bouche sont signalées comme précédant en général les autres symptômes.

Ce sont d'ailleurs les effets que recherchent les consommateurs habituels de fugu [13] ainsi qu'une agréable sensation d'étourdissement [8]. On peut observer aussi, parmi les symptômes les plus frappants, une inversion de la sensation chaud-froid, comme précédemment évoqué dans les intoxications ciguatériques.

Survient rapidement une paralysie progressive, qui va s'étendre à travers tout le corps.

Les sujets atteints évoquent une sensation de constriction de la gorge, des difficultés à parler, une sensation de constriction de la poitrine, évoluant généralement vers une détresse respiratoire, accompagnée d'hypotension [14] et de bradycardie. On observe une faiblesse musculaire généralisée, certains individus tombent dans le coma [12].

A ce stade, l'œil est bloqué en mydriase, les réflexes cornéens absents. Des symptômes digestifs sont également décrits avec salivation, dysphagie, nausées et vomissements, mais sont inconstants [14]. De même, certains intoxiqués présentent un érythème facial ; il semblerait, au cours des intoxications les plus sévères, que la tétrodoxtine soit à l'origine d'hémorragies internes [8].

On peut observer également des crises convulsives [14].

On décrit récemment une autre forme d'intoxication à la tétrodoxtine, apparemment moins violente dans ses effets, qui ferait suite à l'ingestion de mollusques. Deux espèces ont été mises en cause : *Nassarius castus* et *Nassarius conoidalis* [27].

On cite également *Gobius criniger* pour être responsable de quelques cas d'intoxication [39].

Au cours de ces intoxications après consommation de mollusques gastéropodes, et en plus des symptômes neurologiques habituellement rencontrés, on note une hypertension relativement constante (47 % des cas) [27].

Le Poison Control Center (PCC) de Taiwan, quant à lui, relève en plus de l'hypertension (24% des cas) un myosis dans 4 % des cas, et une bronchorrhée [39] inusuels.

En ce qui concerne l'hypertension, l'explication proposée est soit une réponse exagérée aux stimuli du système sympathique, soit un ensemble de réponses variées des centres vasomoteurs à une faible dose de tétrodoxtine [27].

Ces intoxications par ingestion de mollusques contaminés apparaissent pour l'heure d'une issue plus favorable. Sur 17 cas étudiés, 16 ont présenté des symptômes légers et ont récupéré rapidement et sans séquelles [27]. Ce n'est que rarement le cas lors d'intoxication au fugu, malgré la qualité des traitements que l'on peut proposer à l'heure actuelle.

## ***C.2. Les traitements***

Malheureusement, il n'existe pas encore de traitement spécifique de l'intoxication.

Les traitements seront donc symptomatiques en fonction de la gravité de la pathologie développée.

Le premier geste d'urgence à recommander est le lavage gastrique. Il vise à éliminer le plus de substrat toxique dans les meilleurs délais ; on emploie également à cet effet du charbon activé.

Un traitement de réanimation est souvent nécessaire, avec réhydratation intraveineuse et assistance respiratoire.

L'assistance respiratoire est même considérée comme le seul traitement vraiment efficace dans les cas d'intoxications sévères [4].

La récupération complète intervient en général en 24 à 48 h [29,12] sans séquelles. Ou bien le patient décède, tout dépend de la dose ingérée, qui est liée en partie à l'espèce consommée, ce que nous allons étudier dans le paragraphe suivant.

## D. LES POISSONS TOXIQUES ET QUELQUES AUTRES

Les poissons mis en cause dans l'intoxication à la tétrodoxine sont, dans la majorité des cas, des spécimens appartenant à la famille des tétraodontidae.

### *D.1. Principales espèces de poissons responsables de tétrodoxicoses*

La particularité de cette famille, en plus d'être composée de poissons toxiques, tient dans un détail anatomique qui lui confère son nom. Tous ses membres possèdent quatre dents particulièrement dures, presque fusionnées les unes aux autres pour former un bec, utilisé pour ouvrir des coquillages ou pour mâcher [17]. Parmi eux, on retrouve les "poissons ballons" ou fugu, qui doivent leur appellation à leur possibilité de se gonfler d'eau afin d'intimider d'éventuels prédateurs [8].

Les espèces toxiques sont surtout localisées dans les mers des régions tropicales, mais on en signale également en Mer Rouge, sur la côte pacifique des Etats-Unis, dans les mers tempérées de l'hémisphère Nord et même en région arctique (*Diodon hystrix*) [9].

En ce qui concerne les "poissons ballons", la plupart des pêcheurs connaissent bien les différentes espèces marines, ainsi que les espèces pêchées en eaux saumâtres (que l'on trouve généralement dans les estuaires). Par contre, peu de personnes savent qu'il existe un certain nombre de "poissons ballons" d'eau douce, dont le poisson ballon géant du Congo, *Tetraodon mbu* [50].

On a retrouvé également la présence de tétrodoxine dans deux espèces d'eau douce en Thaïlande : *Tetraodon fangi* (à l'origine de cas d'intoxication) et *Tetraodon palembangensis* [31].

La famille des *Tetraodontidae* n'a pas le monopole en matière de tétrodoxine. On la retrouve dans une salamandre californienne [17]. Un certain nombre d'animaux marins présentent eux aussi des quantités plus ou moins importantes de toxine, distribuée diversement dans leur organisme : des vers (*Planocera* spp), des coquillages (*Charonia sauliae*), des mollusques gastéropodes, des crabes (*Carcinioscorpius rotundicauda*), une pieuvre retrouvée dans les mers australiennes (*Hapalochlaena, maculosa*) [4]. En ce qui concerne cette dernière, elle stocke la toxine dans une glande salivaire spéciale, qu'elle injecte ensuite à sa proie lors de la morsure [54].

A noter que parmi certaines espèces de crabe prélevées d'un même lieu, on a retrouvé à la fois de la tétrodontoxine et une toxine paralysante, usuellement présente dans les coquillages [54].

Après cet aparté, nous présenterons sous forme d'un tableau l'organisation de la famille des Tétrodontidae [9] ainsi que leur répartition géographique.

**Tableau II** : Les différentes espèces pouvant être à l'origine d'une tétrodontoxine

Famille	Genre	Espèce	Distribution géographique		
Diodontidae	Diodon Chilomycterus	D. hystrix	Toutes les mers chaudes		
		Ch. Triginus	Indo-Pacifique		
		Ch. Affinis	Sud Californie, Hawaï, Japon		
		Ch. Antenna	Atlantique tropical		
		Ch. Atinga	Floride, Bermudes		
		Ch. Orbicularis	Indo-Pacifique, côte Est Afrique		
		Ch. Schoepfi	Côte Est Etats-Unis		
		Ch. Spinusus	Brésil, Afrique du Sud		
		Tétrodontidae	Ablyrhynchotes Arothron Chélenodon Lagocephalus FUGU	7 espèces toxiques	Indo-Pacifique
9 espèces toxiques	Indo-Pacifique				
3 espèces toxiques	Indo-Pacifique				
7 espèces toxiques	Indo-Pacifique				
17 espèces toxiques	Indo-Pacifique				
Tétraadon	T. lineatus T. ocellatus T. psittaceus		T. lineatus	Zones tropicales, Océan Indien et Atlantique	
			T. ocellatus	Egypte, Chine, Japon	
			T. psittaceus	Eaux douces du Brésil	
	Sphaeroides		S. maculatus	Côte Atlantique USA à la Guyane	
			S. annulatus	Californie, Pérou, Galápagos	
			S. arilla	Australie, Tasmanie	
			S. greelegi	Antilles, Brésil	
			S. nephelus	Floride, Bermudes	
			S. sechurae	Mexique, Amérique centrale	
			S. spengleri	Golfe du Mexique, côte Ouest de l'Afrique	
			S. testudineus	Côte Atlantique USA au Brésil	
			+ espèces toxiques du Japon, par ordre décroissant, selon TANI (1945)		
			S. porphyreus	Japon	
			S. rubripes	"	
			S. pardalis	"	
			S. alboplumbeus	"	
			S. basilewskianus	"	
			S. vermicularis	"	
S. exanthopterus	"				
S. chrysops	"				
S. ocellatus	"				
S. pseudommus	"				
S. niphobles	"				
S. stictonotus	"				
S. rivulatus	"				
Molidae	Lujtedinermis				
	Orthogoriscus	O. mola	Océan Atlantique, Pacifique Océan Indien (zones tropicales), Méditerranée		
Canthigastridae	Canthigaster		Méditerranée		

## D.2. La toxicité : variations

La tétródotoxine est présente dans la peau et les viscères des poissons, mais chez certaines espèces, la chair elle-même peut s'avérer toxique. C'est le cas du "Kitamura" qui est considéré comme toujours mortel, la toxine dans cette espèce ne pouvant être éliminée "par le lavage ou n'importe quelle autre opération de nettoyage" (KAEMPFER 1727) [9].

Mis à part certains individus à éviter absolument, il existe de grandes variations de toxicité d'une espèce à l'autre, voire même d'un individu à l'autre [4] au sein d'une même espèce.

En ce qui concerne le "torafugu" (Takifugu rubripes), les ovaires et le foie sont modérément toxiques, alors que les intestins le sont faiblement. Par contre, chez le "Mafugu" (Takifugu porphyreus) les ovaires et le foie sont hautement toxiques, alors que la peau et les intestins le sont modérément.

Voici un tableau présentant les variations de toxicité d'une espèce à l'autre, d'un organe à l'autre [4].

**Tableau III** : Variation de la toxicité en fonction de l'espèce et de l'organe

Nom scientifique	Nom japonais	Ovaires	Testicules	Foie	Peau	TD	Chair
T. rubripes	Torafugu	#	o	#	o	+ o	
T. porphyreus	Mafugu	*	*	#	#	o	
T. poecilonotatus	Komofugu	O	*	#	*	#	+
T. pardalis	Higannfugu	*	+	O	#	# o	
T. stictonotatus	Gomafugu	#	#	O	#	+ o	o
T. Xanthopterus	Shimafugu	#	o	#	o	+ o	

\* hautement toxique, mortel à moins de 10g

# modérément toxique, pas de risque mortel à moins de 10 g

+ faiblement toxique, pas de risque mortel à moins de 100 g

o pratiquement atoxique, pas de risque mortel à moins de 1 000 g.

Des études similaires ont été menées sur *Tétraodon fangi* et *T. palembangensis*, qui sont des poissons-ballon d'eau douce, et sur lesquels la toxicité a été étudiée de décembre 1988 à octobre 1989. Les poissons sont toxiques tout au long de l'année, avec des variations saisonnières marquées (toxicité plus importante en période de reproduction, soit printemps et début d'été) et des fluctuations importantes d'un individu à l'autre, et d'une espèce à l'autre.

Les résultats sont exposés dans le tableau ci-dessous [31].

**Tableau IV** : Variation de la toxicité sur deux espèces d'eau douce

	<b>Peau</b>	<b>Oeufs</b>	<b>Muscle</b>	<b>Foie</b>	<b>Intestins</b>
T. fangi	813	336	331	209	159
T. palembangensis	907	332	282	225	143

Les résultats sont exprimés en unité souris par g.

Certains auteurs ont étudié la répartition de la tétrodotoxine tritiée dans les différents tissus d'un poisson-ballon, le torafugu après injection intrapéritonéale. Après avoir été injectée, la tétrodotoxine (dont on enregistre la radioactivité) se retrouve majoritairement dans la peau, suivie du foie, puis des intestins, et enfin du muscle. Graduellement, la radioactivité de ces organes décroît, sauf en ce qui concerne la peau et la vésicule biliaire [20].

Les poissons-ballons, quel que soit leur milieu naturel d'origine, présentent le plus haut niveau de toxines sur la peau. Il semblerait, en fait, qu'il s'agisse d'un ensemble de toxines pour une part paralysantes, d'autres ayant des propriétés hémolytiques.

Certains auteurs ont étudié la fraction toxique soluble dans l'eau secrétée au niveau de la peau de *Tétraodon cutcutia*, un poisson globe d'eau douce. Après un traitement au charbon activé, le substrat purifié partiellement est analysé par chromatographie sur colonne échangeuse d'ions. On détermine ensuite la nature des différentes fractions obtenues par électrophorèse et HPLC, couplée à la fluorimétrie. L'analyse met en évidence la présence de saxitoxine, de décarbamoysaxitoxine, de gonyautoxines 2 et 3, de décarbamoyl gonyautoxines 2 et 3, et de trois composants non identifiés qui pourraient, vraisemblablement, faire partie des toxines paralysantes des fruits de mer [44].

MALPEZZI et al., quant à eux, mettent en évidence des toxines paralysantes (tétrodotoxine et analogues) secrétées après stimulation, présentes dans le mucus de *Sphoeroides spengleri* (celles-ci, mélangées à de l'eau de mer, induisent des altérations cardio-respiratoires, après avoir baigné la cavité orobranchiale de certains poissons).

Ils étudient ensuite les sécrétions de la peau de *Ciclichthys spinosus*, *Sphoeroides spengleri* et *Diodon hystrix*, qu'ils testent sur des nerfs de crustacé, sur des œufs d'oursin et sur des érythrocytes de souris [19]. Les sécrétions de *Ciclichthys spinosus* et de *D. hystrix* induisent une dépolarisation au niveau des nerfs de crustacé, quand ceux-ci sont exposés à une dose de 0,16 mg. Après exposition prolongée, la conduction nerveuse est interrompue.

Les deux types de sécrétions ont des effets cytotoxiques : elles inhibent les divisions sur les œufs d'oursin, ou bien provoquent des anomalies lors de la division, ces deux types d'action étant dépendants de la dose à laquelle les œufs ont été soumis.

Par ailleurs, les deux sécrétions présentent un effet hémolytique sur les érythrocytes de souris en suspension (à 0,5 %). Par contre, elles ne semblent pas avoir d'effet léthal, même à la dose de 335 mg/ml de suspension. Les composants neurotoxiques sont thermolabiles, alors que ceux qui présentent une action hémolytique ne sont pas détruits après ébullition.

Les tests réalisés avec les sécrétions de *S. spengleri* n'ont pas mis en évidence d'effets cytotoxiques et ont été par contre positifs en ce qui concerne l'action neurotoxique (dépolarisation des cellules nerveuses de crustacé) et l'effet léthal sur souris.

Les sécrétions de *C. spinosus* n'ont pas d'action neurotoxique au niveau cardio-respiratoire, quand elles sont testées, mélangées à de l'eau de mer sur certains poissons.

Tous ces résultats mettent en évidence une grande variété de toxines (neurotoxines autres que la tétrodotoxine, cytotoxines) présentes au niveau de la peau des poissons globe, qui apparaissent différentes d'une espèce à l'autre [44, 19].

NAKAMURA et al. s'intéressent quant à eux à la toxicité du foie dans trois espèces de poisson globe, *Takifugu poecilonotus*, *T. Vermicularis* et *T. radiatus*. Ils confirment la présence de saxitoxine dans le foie, les ovaires et le tube digestif des deux premières espèces et non dans la troisième.



La présence de saxitoxine pourrait s'expliquer par le fait que les poissons examinés puissent accumuler cette toxine en se nourrissant des bivalves qui l'abritent habituellement (ces derniers deviennent contaminants après ingestion du dinoflagellé, producteur de la toxine, *Protogonyaulax tamarensis*).

Un autre composant toxique est mis en évidence dans le foie de *T. poecilonotus*, sans relation structurale apparente avec la tétrodoxine ou la saxitoxine [24].

Ces résultats confirment ceux de KODAMA et al., qui avaient retrouvé dans le foie d'un *T. pardalis*, la tétrodoxine, la saxitoxine ainsi qu'un troisième composé toxique, non identifié [26].

SHIOMI et col., eux, mettent en évidence trois composés très proches de la tétrodotoxine (réagissant de façon identique au réactif de Weber, à une solution à 10 % de KOH, mais présentant une réaction négative à l'eau oxygénée à 1 %), qu'ils nomment toxine A, toxine B et C. Les toxines A et B sont extraites, en plus de la tétrodotoxine (majoritaire à plus de 90 %), de la peau, des muscles et du foie du poisson globe *lagocephalus lunaris lunaris*. La toxine C est retrouvée dans la peau et le foie du Fugu *niphobles*. Après électrophorèse et chromatographie sur couche mince, les toxines A et C sont supposées identiques aux toxines AFT<sub>3</sub> et AFT<sub>1</sub> respectivement, fractions toxiques mineures présentes dans le crabe japonais de Chiba, *Atergatis floridus* [22].

En 1985, NAKAMURA et YASUMOTO mettent en évidence, après analyses fluorométriques, ce qui s'avère être en fait des dérivés de la tétrodotoxine, à savoir l'acide tétrodonique, la 4-épitérodotoxine et l'anhydrotétrodotoxine (l'identification est obtenue par la spectrométrie de masse, entre autres). Les deux dernières présentent toutes deux un effet léthal sur la souris, en injection intrapéritonéale, à la dose de 710 unités souris/mg et de 92 unités souris/mg, respectivement [23].

Les poissons globe s'avèrent en fait être une source d'étude inépuisable à l'heure actuelle, non seulement en ce qui concerne les toxines présentes en milieu marin (et terrestre !) mais en plus, du fait de leur utilisation récente, par le génie génétique, et de leur participation possible à certaines pratiques du "folklore" haïtien.

### ***D.3. Poissons-ballon : recherches et pratiques***

Les techniques actuelles de séquençage et de clonage permettent de caractériser les gènes précisément, en mettant en évidence leur teneur en bases, ainsi que la disposition dans le gène de ces différentes bases. C'est l'encodage.

Il s'agit, à la fin, d'obtenir l'encodage complet du génome humain. On utilise pour cela des génomes plus modestes quant à leur taille, à savoir le génome d'*Escherichia coli* (4,7 mégabases) de la levure (14 Mb) ou de la drosophile (165 Mb).

Après séquençage de ces génomes, on les couple à certaines portions du génome humain présentant une homologie.

Il faut bien sûr, pour cela, disposer d'un matériel qui ait quelques caractéristiques communes avec les gènes humains sans toutefois présenter le même inconvénient : le génome humain est d'une taille trop importante pour pouvoir être analysé par les techniques actuelles.

Il est certain que le génome d'un vertébré présentera plus d'homologie avec le génome humain que celui d'une bactérie ou d'une levure.

Encore faudrait-il d'un génome de taille modeste !

Ce sont exactement les conditions que réunit le génome du poisson-ballon, *Fugu rubripes* : un ADN de 400 Mb, d'une complexité minime, présentant plus de 90 % de séquences uniques, et disposant d'un répertoire de gènes d'une grande similitude avec le génome humain.

Le génome de *Fugu rubripes* est 7,5 fois plus petit que le génome humain, ce qui en fait un matériel accessible aux procédés contemporains, une véritable aubaine pour la connaissance de notre code génétique [28, 40].

Les poissons-ballon, non contents de surpasser les modèles génétiques actuels, advenant au centre des priorités du monde scientifique, font également parler d'eux, dans cette sombre histoire qui s'énonce à Haïti, à propos des pratiques vaudoues [9].

En effet, depuis déjà de nombreuses années, des ethnologues se sont penchés sur le phénomène des zombies haïtiens et ont proposé une base ethnopharmacologique préalable à l'occurrence de ces derniers.

L'apparition récente de trois d'entre eux, dont l'un est le premier cas tangible de l'existence des zombies, a focalisé l'attention des scientifiques sur la drogue responsable de la transformation, la "zombification".

La formule de cette potion particulière a pu être obtenue dans quatre localités distinctes de Haïti. Elle inclut, entre autres, une ou plusieurs espèces de poissons-ballon (*Diodon hystrix*, *Diodon holacanthus* ou *Sphoeroides testudineus*), qui contiennent, bien entendu, des quantités variables de tétrodotoxine, ainsi que d'autres neurotoxines parfaitement capables d'induire la « zombification » [25].

Celle-ci a, bien sûr, une base religieuse, qui organise toutes les pratiques vaudoues, et qui ont été, un tant soit peu élucidées, à la faveur de cette "rencontre avec un zombie". On a pu, du même coup, comparer la multitude des symptômes présentés par le sujet avec ceux survenant lors d'une intoxication à la tétrodotoxine ; ce fut l'occasion également de réaliser un certain nombre de tests scientifiques afin d'asseoir la responsabilité du poisson globe dans cette affaire.

A noter qu'au Japon, où les zombies ne font pas partie du patrimoine culturel, on utilise la toxine extraite du poisson globe, après purification, dans un contexte tout autre, qui pourrait contribuer à son utilisation plus large : la tétrodotoxine peut aussi faire office d'analgésique [8].

Le poisson globe apparaît ainsi dans tout son contraste et ses paradoxes. Un met raffiné pour certains, procurant de pétillantes sensations gustatives, en ivresse légère, chronique d'une mort annoncée, pour d'autres, livrés en atroces douleurs, à un trépas certain.

Le fugu rend éloquent et fantasque. Lire, pour s'en persuader, cet ouvrage goûté, qui lui est dédié : "le palais de la femme", par Elise Fontenaille.

Après cet intermède savoureux, nous reprenons le cours de cet exposé, nous focalisant sur la funeste tétrodotoxine.

## E. LA TÉTRODOTOXINE

### E.1. Caractéristiques physiques, chimiques et structurales

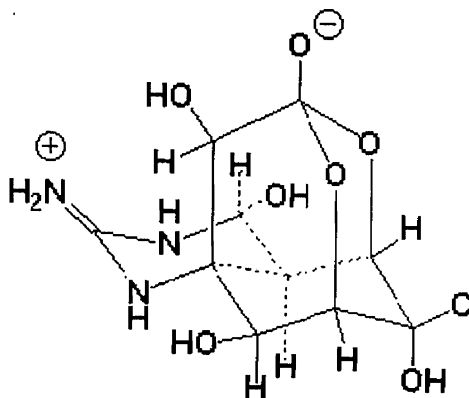
La tétrodotoxine est une neurotoxine, non protéique, thermostable [9] (elle n'est pas détruite à 200°C, elle brunit puis devient noire si on augmente la température [11]).

Elle fut obtenue à l'état pur par YOKOO (1948) et sa structure fut définie vers 1950 par plusieurs auteurs (TSUDA, HIROTO, WOODWARD, MOSHER et STANFORD). Elle se présente sous la forme de cristaux incolores [9] faiblement solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, insolubles dans les solvants organiques, solubles uniquement dans les milieux acides (acide acétique, acide sulfurique) [11].

Il s'agit d'une imino-hydroxy-quinazoline, de formule brute  $C_{11}H_{17}N_3O_8$ , de poids moléculaire 319,28.

La voici schématisée ci-dessous :

**Figure II** : Formule développée de la tétrodotoxine



Les trois atomes d'azote sont apportés par un groupement guanidine [9]. C'est ce dernier qui confère sa toxicité à la molécule. En effet, le radical guanidine présente une affinité spécifique pour les segments peptidiques situés à l'entrée des canaux  $Na^+$ , avec lesquels il établit des liaisons salines [16].

La toxine est stable à température ambiante, mais il est préférable de la stocker à 4°C.

Sous forme solide ou en solution, on peut la conserver très longtemps, aux températures de réfrigération, sans altération notable de son activité.

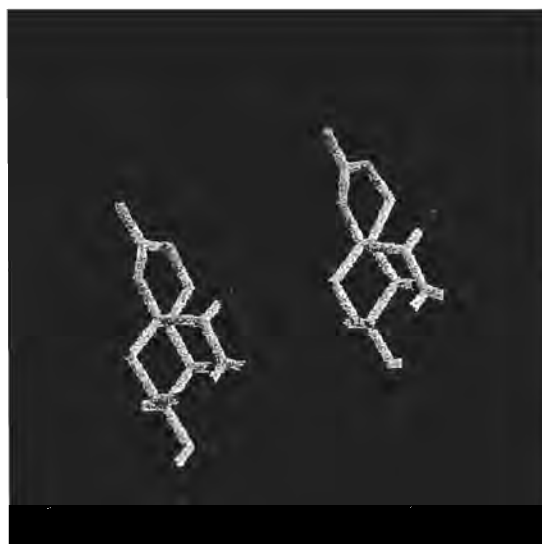
Les solutions utilisées sont obtenues après reconstitution à l'aide d'un tampon citrate ou acétate.

Le pH se situe aux alentours de 4,8 - 4,9 [11].

La structure tri-dimensionnelle de la toxine fut obtenue après analyse aux rayons X. C'est en fait un dérivé hydrobromé de formule brute ( $C_{11}H_{17}N_3O_8$  HBr) qu'utilisent Akio FURUSAKI et col. (Kwansei Gakuin University, Nishinomiya) pour parvenir à ce résultat [55].

En voici l'illustration [57] :

**Figure III** : Structure tridimensionnelle d'un dérivé hydrobromé de la tétrodotoxine



Nous évoquerons, pour finir ce chapitre, les prix qui se pratiquent actuellement sur le marché, en échange de cette "précieuse" toxine. Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau [11].

**Tableau V : La tétrodotoxine - Son prix**

<b>Quantité</b>	<b>US dollars</b>	<b>Francs</b>
1 mg	98	510
5 x 1 mg	392	2040
10 x 1 mg	615	3200

Fort heureusement, la tétrodotoxine est efficace, même à des doses infimes. C'est ce que nous allons étudier ci-après.

### ***E.2. Dose toxique et mode d'action***

La toxicité de la tétrodotoxine est extrêmement élevée. La dose minima mortelle chez la souris de 20 g est de 8  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (KAO,1966) [9]. Il existe cependant des variations en fonction de la voie d'administration.

Ainsi la dose létale 50, chez la souris de 20 g est de :

- 8,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$  en IV
- 8 à 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en IP
- 11,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en SC [11].

La toxicité de la tétrodotoxine est liée à l'inhibition de la perméabilité des membranes cellulaires aux ions  $\text{Na}^+$ [9].

C'est par son groupement guanidine que la toxine se fixe à son site récepteur qui est localisé à l'entrée des canaux sodium. Le reste de la molécule vient ainsi obturer le canal avec pour conséquence l'impossibilité d'obtenir un potentiel d'action [17].

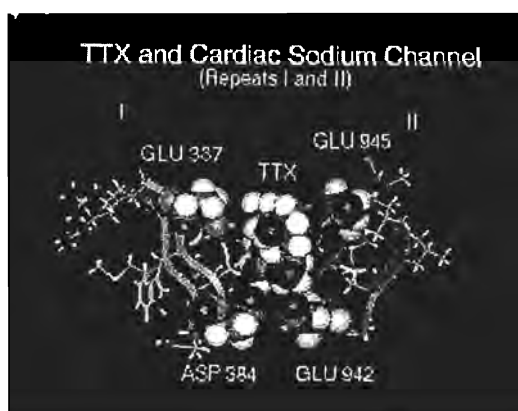
L'activité nerveuse est donc supprimée de la même façon que lors de l'utilisation d'un anesthésique local [13] (d'où les propriétés analgésiques de la tétrodotoxine).

La fixation de la toxine à son site récepteur est réversible [11] dans la mesure où celle-ci établit des liaisons salines d'une part (entre le groupement guanidine et trois radicaux carboxyl, entre deux radicaux hydroxyl C<sub>9</sub>-OH et C<sub>10</sub>-OH, et un quatrième radical carboxyl situés sur les séquences I et II du site récepteur de la toxine) et subit d'autre part une interaction hydrophobe au niveau des résidus aromatiques, phénylalanine ou tyrosine présents dans les fragments peptidiques composant le site.

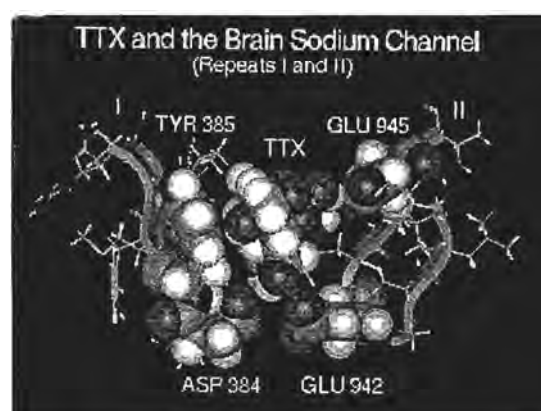
Une fois la toxine "décrochée", le canal Na<sup>+</sup> retrouve sa spécificité intacte [16].

Voici la modélisation du portage de la toxine au niveau de l'entrée du canal Na<sup>+</sup> étudié dans le tissu cardiaque et dans le tissu nerveux [16].

**Figure IV :** La tétrodotoxine au niveau de son site récepteur, à l'entrée du canal Na<sup>+</sup> (dans le tissu cardiaque et dans le tissu nerveux)



**Tissu cardiaque**



**Tissu nerveux**

A signaler que les poissons-ballon ne sont pas sensibles à la tétrodotoxine, du fait d'une mutation dans la séquence en acides aminés des fragments protéiques, organisant le site récepteur de la toxine sur les canaux Na<sup>+</sup>. Cette résistance à la tétrodotoxine est néanmoins variable d'une espèce à l'autre [56].

En 1996, FONG et CHOW réalisent des mesures électrophysiologiques sur un sujet victime d'une intoxication. Ils mettent en évidence une axonopathie généralisée des nerfs sensitifs et moteurs, la plaque de jonction neuro-musculaire étant épargnée [38].

KHORA et col., en 1997, étudient le pouvoir mutagène de la tétrodotoxine à partir des cellules de méristème de la racine d'oignon (*Allium cepa*).

Ils démontrent que la toxine inhibe les mitoses pour des concentrations supérieures ou égales à 30  $\mu\text{M}$ . Pour des concentrations de 0,1 à 0,5  $\mu\text{M}$ , ils observent l'augmentation significative des échanges entre les deux chromatides d'un même chromosome.

La tétrodotoxine pourrait donc jouer un rôle dans la réplication et les réparations de la molécule d'ADN [42].

Pour l'instant, cette activité particulière de la tétrodotoxine n'a pas encore trouvé d'application, la découverte en étant très récente. Nous retiendrons donc essentiellement ses propriétés paralysantes, voire analgésiques, du fait de son action au niveau des canaux  $\text{Na}^+$ .

### ***E.3. Les origines de la tétrodotoxine***

La toxicité des poissons globe, ainsi que nous l'avons vu, dépend de l'espèce, mais présente des variations saisonnières et régionales, tout à fait incontrôlables et imprévisibles [9], du fait de l'origine exogène de la toxine. Celle-ci est absorbée et accumulée dans l'organisme du poisson par le biais de la chaîne alimentaire [4].

Ce sont en fait des bactéries, vivant dans les eaux marines profondes (environ 200 m), qui sont productrices de la toxine. Ces bactéries constituent le substrat "alimentaire" usuel du plancton, lequel fait le régal des petits invertébrés que le poisson globe ingère à son tour [4].

C'est en 1987 que YOTSU et al. isolent pour la première fois sur la peau de *Fugu poecilonotus* une bactérie productrice de tétrodotoxine, soit un *Pseudomonas* [18].

En 1989, DO, KOGURE et SIMIDU isolent 49 souches bactériennes à partir de sédiments marins prélevés en eaux profondes. Parmi elles, 22 souches s'avèrent productrices de tétrodotoxine ou d'une toxine analogue.



Les résultats sont exposés dans le tableau ci-après [5].

**Tableau VI :** Espèces bactériennes isolées des sédiments marins et produisant la tétrodoxtine ou une toxine bloquant les canaux Na<sup>+</sup>

Espèces	N° des isolats		Total des isolats
	Toxique	Non toxique	
Bacillus	5	5	10
Micrococcus	4	3	7
Acinetobacter	3	3	6
Aeromonas	1	0	1
Alcaligenes	0	4	4
Alteromonas	5	4	9
Flavobacterium	0	1	1
Moraxella	2	1	3
Pseudomonas	0	2	2
Vibrio	1	0	1
Non identifiée	1	4	5

Pour certaines souches, la tétrodoxtine fut formellement identifiée par HPLC.

Il est clair que la capacité d'une bactérie à produire la tétrodoxtine n'est pas l'apanage de quelques groupes taxonomiques. Des espèces variées, soit Gram ⊕ soit Gram ⊖, se sont révélées productrices de la toxine. Il semblerait même que certaines puissent produire, en plus de la tétrodoxtine, d'autres toxines telles saxitoxine ou gonyautoxine.

Vraisemblablement, ces bactéries productrices de toxines sont largement répandues dans les sédiments marins [5].

On en retrouve encore à la fois dans certaines algues (l'algue rouge, *Jania* sp. YASUMOTO et al. 1986), ainsi que dans les intestins d'un crabe, *Atergatis floridus* (NOGUCHI et al. 1986), et ensuite dans beaucoup d'organismes marins très divers (NARITA et al. 1987 ; YOTSU et al. 1987).

En. 1990, IMADA et al. s'interrogent sur l'éventuelle présence de tétrodoxtine dans les actinomycètes, généralement assez bien représentés dans les sédiments marins, et que l'on sait producteurs de nombreux composés bioactifs, ainsi que d'un certain nombre d'antibiotiques.

Ils isolent en effet neuf souches sur dix productrices de tétrodoxtine ou toxines apparentées, quelle que soit la provenance des sédiments dont furent extraites les souches, baie de Tokyo (par 17 m de profondeur), Océan Pacifique (3.569 m et 5.974 m) ou crique d'Aburatsubo (5 m).

Par ailleurs, ces actinomycètes semblent produire la tétrodoxtine en quantité bien plus importante que les bactéries marines productrices. Il serait envisageable, de ce fait, de les utiliser en tant que source de tétrodoxtine, au cours des études menées à son endroit pour élucider les caractéristiques biochimiques de la toxine.

Il serait intéressant, de plus, de savoir si les actinomycètes présents en milieu terrestre possèdent eux aussi cette capacité de produire la tétrodoxtine [7]. Néanmoins, d'une manière générale, les germes les plus fréquemment incriminés appartiennent aux genres *Pseudomonas*, *Alteromonas* et *Vibrio* [9].

SIMIDU et al. ont même isolé sur un poisson globe et sur une algue rouge, en plus d'un *Vibrio* (*Vibrio pelagius*), une nouvelle espèce d'*Alteromonas* pour laquelle ils proposent l'appellation "*Alteromonas tétraodonis*" [32].

D'autres auteurs, en 1993, mettent en évidence dans les sédiments d'eau douce, la présence de bactéries diverses productrices, elles aussi, de tétrodoxtine.

Les sédiments sont prélevés d'une part dans le lac Suwa (Japon), d'autre part dans l'étang Inokasira. Dix-sept souches de bactéries sont isolées appartenant à cinq genres différents.

Elles se sont révélées productrices de tétrodoxtine, voire d'autres toxines similaires (gonyautoxine ou saxitoxine).

Les résultats sont présentés sous forme d'un tableau [6].

**Tableau VII** : Espèces bactériennes isolées de sédiments d'eau douce, productrices de tétrodotoxines et analogues

	Nombre des isolats producteurs de TTX		
	Pond Inokasira	Lac Suwa	Total
Bacillus	5	2	7
Micrococcus	6	1	7
Alcaligenes	1	0	1
Caulobacter	0	1	1
Flavobactérium	0	1	1

Il est vraisemblable, là encore, que ces bactéries productrices puissent se rencontrer dans la plupart des environnements d'eau douce, sédiments et pourquoi pas organismes vivants autres que les poissons globe [6].

Ainsi les bactéries productrices de tétrodotoxines sont non seulement extrêmement diverses (même s'il existe des genres notoirement toxiques), mais en plus, extrêmement répandues, présentes à la fois en environnement marin et en eau douce.

Il conviendrait, dès lors, d'établir une exacte répartition de ces souches dans les milieux naturels et d'étudier jusqu'à quel point elles sont présentes le long de la chaîne alimentaire, ceci afin d'en protéger le dernier maillon potentiel, l'homme.

#### ***E.4. Les différents modes de détection de la tétrodotoxine***

Les premières méthodes d'analyse utilisées sont des méthodes biologiques. Le principe en est simple. Il repose sur les caractéristiques toxiques de la substance à doser, testée sur un organisme vivant sensible.

En l'occurrence, on apprécie la toxicité d'un substrat suspect en l'inoculant à des souris. On définit ainsi l'unité-souris, qui correspond à la dose mortelle en  $\mu\text{g/g}$  de souris au Japon et en  $\mu/\text{souris}$  de 20 g aux Etats Unis, sachant que la dose minime mortelle pour une souris de 20 g est de  $8 \mu\text{g/kg}$ . La toxicité des poissons est exprimée en unités-souris/1 g de poisson au Japon et en unités-souris/100 g de poisson aux Etats Unis.

Il convient donc de multiplier par 5 le nombre d'unités-souris japonaises pour les convertir en unités-souris américaines. Par ailleurs, il est parfois nécessaire d'appliquer un facteur de correction selon le poids des souris utilisées dans les tests de toxicité (ex:  $\times 0,75$  pour des souris de 15 g,  $\times 1,24$  pour des souris de 30 g).

OGURA propose, quant à lui, un autre test biologique, s'appuyant pour cela sur l'activité inhibitrice de la toxine sur la contraction des muscles lisses isolés. Cette méthode est particulièrement sensible, puisqu'elle permet de détecter de 5 à 25 ng de tétrodoxtine, par le test du muscle lisse isolé (OGURA, 1958), et de 1 à 10 ng par le test d'inhibition de la contraction vagale de l'estomac de rat (OGURA, 1963) [9].

L'inconvénient de ces tests biologiques réside dans leur manque de spécificité. En effet d'autres substances toxiques peuvent venir interférer sur les matériaux utilisés. Il est donc nécessaire de procéder à une purification préalable de l'extrait de poisson à tester, de façon à éliminer d'éventuels composants doués de caractéristiques susceptibles de contrarier l'action de la tétrodoxtine ou d'en majorer les effets.

Les méthodes biochimiques permettent de parer à ce défaut de spécificité des méthodes biologiques, tout en étant plus sensibles.

Nous décrivons d'abord la méthode sur culture tissulaire, très utilisée dans les études menées actuellement sur la tétrodoxtine. Elle permet la détection et la mesure quantitative des toxines inhibant la perméabilité des membranes cellulaires aux ions  $\text{Na}^+$ . Par contre, elle ne permet pas l'identification formelle de la tétrodoxtine, puisque d'autres toxines, telle la saxitoxine, ont-elles aussi une action de même nature sur les canaux  $\text{Na}^+$ . Cette méthode convient donc pour isoler les toxines paralysantes.

On utilise pour cela des neuroblastomes de souris que l'on met en présence de vératridine, un alkaloïde, qui provoque un flux sodium continu au niveau des membranes cellulaires, dont on a simultanément inhibé la fonction  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase. La présence massive de  $\text{Na}^+$  intracellulaire entraîne la turgescence puis la mort cellulaire.

La térodotoxine, ainsi que les autres toxines paralysantes contrarient l'action de la vératridine, et s'opposent donc à la destruction tissulaire. Le pourcentage de cellules vivantes permet d'estimer la concentration toxinique dans l'échantillon testé [7]. Le seuil de détection est de 200 pg [5].

On peut identifier, par la suite, la nature exacte des toxines par chromatographie liquide haute performance (HPLC) sur colonne échangeuse d'ions. Les composés sont couplés à un réactif fluorescent l'acide heptafluorobutyrique, et la révélation se fait par fluorimétrie, à une longueur d'onde d'excitation de 365 nm et une longueur d'onde d'émission de 510 nm [7].

Une autre méthode particulièrement sensible est utilisée pour la détection de la térodotoxine, notamment dans le sérum, l'urine ou le contenu stomacal humains. La térodotoxine présente dans l'échantillon étudié est préalablement purifiée à l'aide de charbon activé, puis transformée en 2-amino-6-hydroxyméthyl-8-quinazoline (C9-base) après traitement alcalin (KOH à 1 % en solution alcoolique).

Ensuite le composé est analysé par la chromatographie en phase gazeuse, couplée à la spectrométrie de masse (sous la forme d'un dérivé méthylé ou triméthylsilé) [58, 30].

Par cette méthode le seuil de détection est de 0,01  $\mu\text{g/g}$ .

On l'a utilisé pour mettre en évidence la présence de térodotoxine dans le contenu stomacal de sujets supposés avoir succombé à une intoxication par cette toxine avec des résultats concluants [30].

On pourrait à l'avenir la recommander pour les expertises médico-légales.

Les recherches actuelles se portent néanmoins vers les tests immunologiques, beaucoup plus faciles et rapides d'utilisation, qui permettraient de détecter la présence éventuelle de tétrodoxtine dans les denrées mises sur le marché.

Actuellement, c'est le test souris que l'on utilise à cet effet. Mais, on l'a vu, il n'est ni très spécifique, ni très simple à mettre en œuvre, et par ailleurs, fort coûteux [15]. Hawai Biotechnology Inc. ont donc travaillé pour obtenir des Ac. monoclonaux, antitétrodoxtine. Les Ac. sont obtenus après immunisation de la souris (BALB/C) à l'aide de tétrodoxtine, couplée à l'hémocyanine de patelle.

Les souris n'ont développé aucun symptôme durant l'immunisation (le groupe guanidine est masqué par le couplage avec l'hémocyanine). Les Ac produits se sont révélés hautement spécifiques et ne présentent pas de réaction croisée avec les dérivés de la toxine, avec les autres toxines paralysantes, avec l'hémocyanine, ni même avec les protéines ou les organes du poisson-ballon. Par ailleurs, ces Ac. neutralisent la toxine in vitro et protègent les souris contre une dose, même mortelle de tétrodoxtine.

On pense que l'Ac agit au niveau des groupements hydroxyls en C<sub>4</sub> ou en C<sub>9</sub> de la toxine. Il inhibe totalement la toxicité de la tétrodoxtine, même si l'un de ses sites actifs est masqué au sein d'un conjugué.

Les immuno-essais réalisés avec l'Ac. ont un seuil de détection de 30 ng/ml [15, 37].

L'obtention de ce type d'Ac représente, bien sûr, une avancée considérable dans la gestion du problème de santé publique posé par les poissons globe et quelques autres.

Il serait intéressant de savoir si ces Ac. sont protecteurs chez l'homme également. Pourrait-on les utiliser à des fins thérapeutiques, à la manière d'un sérum anti-tétanique ? Car enfin le poisson globe laisse les pouvoirs publics bien démunis, et la prophylaxie de l'intoxication, à l'heure actuelle, semble bien illusoire, tant ce met est convoité.

## F. PROPHYLAXIE ET RÉGLEMENTATION

Ce paragraphe sera court dans la mesure où la prophylaxie repose encore essentiellement sur l'habileté du cuisinier qui va préparer le poisson. Quant à la réglementation, elle se résume globalement en une interdiction à l'importation, avec quelques nuances toutefois en ce qui concerne les Etats Unis. Nous verrons cela plus loin.

Revenons aux cuisiniers. Ils doivent être en possession d'une licence d'Etat les autorisant à manipuler le fugu. Le processus de préparation comprenant une trentaine d'étapes [8] consiste à enlever méticuleusement tous les organes toxiques en prenant garde de ne pas contaminer la chair lors de l'éviscération [4]. Le Ministère de la santé au Japon exige également des cuisiniers qu'ils sachent faire la diagnose d'espèce [4]. En effet, certaines espèces doivent être évitées absolument, rappelons-le.

Les meilleurs cuisiniers savent ne laisser que juste ce qu'il faut de toxine pour procurer au consommateur les délicieux picotements des lèvres et le léger étourdissement que provoque la toxine, à dose infime [8]. Avis aux amateurs !

Cependant, il semble que le moyen le plus sûr de ne pas mourir pour ce plaisir particulier reste le "fugu d'élevage". En effet, les poissons élevés en bassin peu profonds (quelques dizaines de mètres), dans lesquels on contrôle la qualité bactériologique, ne contiennent pas de toxines. Les élevages se développent depuis plusieurs années au Japon de façon à fournir aux inconditionnels du fugu (nombreux dans ce pays) un met à peu près sauf [9].

Malgré cela, le fugu reste pointé du doigt.

L'importation individuelle de fugu aux Etats Unis est interdite. Sa déclaration en douane est obligatoire. Il existe cependant certaines dérogations. A New-York, sa consommation est autorisée [10].

Par ailleurs, la FDA autorise l'importation de fugu, sous condition qu'il soit servi dans un restaurant japonais spécialisé, pour certaines occasions particulières, et s'il est cuisiné par un personnel dûment diplômé.

De par un agrément spécial pris avec le Ministère de la santé japonais, les pièces devant transiter doivent avoir subi une préparation adéquate et bénéficier d'une certification assurant la comestibilité de la préparation par le gouvernement japonais avant exportation [14].

En France, son importation est rigoureusement interdite. Cependant un groupe de travail fut réuni pour que soit envisagée son éventuelle importation sous certaines conditions. Voici les différentes recommandations proposées par le Professeur LABIE, expert du Comité scientifique vétérinaire de la commission des CEE, rapporteur de ce groupe de travail [9] :

- Seules certaines espèces de Tétrons seraient autorisées à l'importation, la diagnose d'espèce impliquant que ne soient importés que des poissons entiers, avec tête et peau, accompagnés d'un certificat de provenance garantissant que les pièces importées ne proviennent que de zones exemptes de tétrotoxose (Afrique par exemple).

- Des tests de toxicité devront avoir été réalisés par le pays exportateur avant exportation.

- Des tests de toxicité seront réalisés à l'importation.

- Ces tests ne devront déceler aucune activité toxique.

- En ce qui concerne les "fugus d'élevage", une dérogation sous conditions pourra être accordée.

- Les poissons devront être accompagnés d'une certification d'origine (provenance d'élevages contrôlés par les autorités sanitaires du pays exportateur, et agréés par les autorités sanitaires du pays importateur).

- Ils devront être envoyés, entiers et éviscérés, ou sous forme de filets, préparés par un personnel spécialisé, contrôlés par les autorités sanitaires du pays.

- Celles-ci devront faire valoir des tests de toxicité négatifs avant exportation.

- Enfin, le destinataire final ne pourra être qu'un restaurateur spécialisé, disposant d'un personnel agréé par les autorités japonaises.

Peut-être pourra-t-on un jour manger du fugu en France, en toute légalité, mais à quel prix !

La meilleure prophylaxie de cette intoxication est peut-être son prix, ou tout simplement la raison.

Pourquoi ne pas se régaler, en toute sécurité, de l'une des si nombreuses espèces comestibles, à condition bien sûr, qu'elle soit fraîchement pêchée et d'une eau non polluée!



## CONCLUSION

Les ichtyosarcotoxismes, mieux appréhendés depuis une vingtaine d'années, sont des maladies alimentaires répandues à travers le monde entier. S'il est certain, que dans la plupart des cas, la guérison intervient spontanément et sans séquelle, un nombre non négligeable d'intoxications sera à l'origine d'un malaise chronique et invalidant, voire du décès de la personne exposée.

Or, l'incidence de ce type d'intoxication ne cesse de s'étendre, du fait de l'augmentation des importations notamment, mais aussi d'une industrialisation extensive de la pêche (les techniques de pêche industrielles sont en partie liées à l'incidence des intoxications histaminiques, de même que les transformations ultérieures que subiront les prises, pour être commercialisées sous la forme de conserves), ce qui, par ailleurs, a pour conséquence inéluctable l'épuisement des ressources mondiales de poisson.

Selon la Banque mondiale, la moitié des grandes zones de prise est en rapide déclin, ce qui pousse l'homme à exploiter de nouvelles zones de pêche par grands fonds, ramenant des abysses d'étranges poissons inconnus, qui, d'une part, peuvent se révéler toxiques, d'autre part, sont eux aussi menacés d'extinction (leur croissance est lente et leur reproduction difficile à cette profondeur). Néanmoins, c'est dans ces eaux très profondes que l'on trouve les plus gros prédateurs, qui constituent généralement les prises les plus dangereuses en ce qui concerne le risque ciguatérique.

La Ciguatera, à l'instar du scombrotisme, s'ils dépendent en partie, à l'heure actuelle, de la gestion (voire de la non-gestion) des ressources marines, sont malheureusement inféodés à d'autres contraintes du milieu naturel (présence de phycotoxines pour la première, de bactéries histaminogènes pour le second), qu'on ne pourra vraisemblablement jamais contrôler.

A moins d'envisager, comme on le fait désormais pour les poissons ballon, d'élever les espèces concernées en développant l'aquaculture, dans le respect, si c'est possible, de l'environnement (les élevages aquacoles, sont encore pour l'heure, massivement polluants).

La perspective est alléchante, mais les techniques aquacoles actuelles ne sauraient permettre la production des tonnages nécessaires à nourrir la planète.

Il reste donc indispensable, à l'heure actuelle, de développer nos connaissances des micro-organismes marins, des relations complexes qu'ils entretiennent, et entre eux et avec la faune, et de l'infinie variété des substances qu'ils synthétisent (antibiotiques, substances antivirales, jusqu'aux toxines les plus violentes, mais qui pourraient aussi s'avérer être des anti-cancéreux, des analgésiques, des anti-hypertenseurs...).

Le développement récent de techniques visant à produire des AC anti-clonaux, constitue à cet égard une avancée tout à fait remarquable, tant en recherche fondamentale (identification sensible et spécifique des diverses toxines en cause, dans leur substrat naturel) que dans la protection des consommateurs. Il est vraisemblable que dans un avenir très proche, l'on pourra ainsi détecter de façon fiable, la présence des toxines mise en cause au sein des substrats alimentaires.

Ceci étant, cela n'empêche pas l'homme de repenser son action vis à vis des océans (surexploitation, dégradation des fonds marins, destruction des barrières de corail, pollution...) et de se prémunir d'une éventuelle intoxication, en appliquant des règles d'hygiène élémentaires (glaçage de poisson dès sa capture) et certains préceptes sages hérités de temps reculés certes, mais éclairés sûrement : les Egyptiens reconnaissaient déjà la toxicité du tétraodon.

**AGREMENT ADMINISTRATIF**

Je soussigné, P. DESNOYERS, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

**Mlle CANIVENC Pascale**

a été admis(e) sur concours en : 1986

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 25 septembre 1991

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

**AGREMENT SCIENTIFIQUE**

Je soussigné, H. BRUGERE, Maître de conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

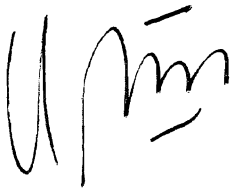
autorise la soutenance de la thèse de :

**Mlle CANIVENC Pascale**

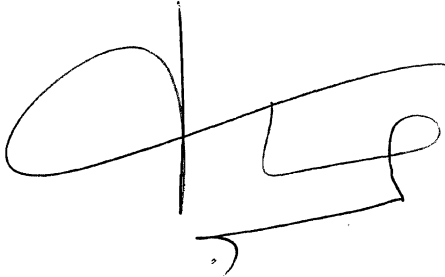
intitulée :

« *Ichtyosarcotaxisme* »

**Le Professeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Docteur Hubert BRUGERE**



**Vu :  
Le Président de la thèse :  
Professeur Jean-Paul THOUVENOT**

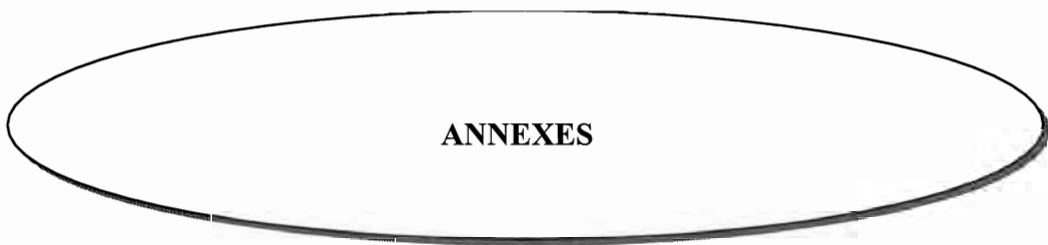


**Vu :  
Le Directeur  
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse  
Docteur Pierre DESNOYERS**



**Vu le : 14 OCT. 2002  
Le Président  
de l'Université Paul Sabatier  
Professeur Raymond BASTIDE**





**ANNEXES**

**ANNEXE I de la première partie (Intoxication histaminique)**

**Récapitulatif des espèces pouvant causer une intoxication histaminique.**

Nom scientifique	Nom français	Nom anglais
------------------	--------------	-------------

**Famille des *Scombridae***

<i>Thunnus albacares</i>	Albacore	Yellowfin tuna
<i>Thunnus atlanticus</i>	Thon noir de l'Atlantique	Blackfin tuna
<i>Thunnus maccoyii</i>	Thon rouge du sud	Southern bluefin tuna
<i>Thunnus obesus</i> ou <i>Parathunnus mebachi</i>	Thon obèse, Patudo	Big-eye tuna
<i>T. thynnus thynnus</i>	Thon rouge de l'Atlantique	Atlantic bluefin tuna
<i>T. thynnus orientalis</i>	Thon rouge du Pacifique	Pacific bluefin tuna
<i>Thunnus tongool</i>	Thon mignon	Longtail tuna
<i>Thunnus alalunga</i>	Thon blanc, Germon	Albacore
<i>Euthynnus pelamis</i> ou <i>Katsuwonus pelamis</i>	Bonite à ventre rayé, Listao	Skipjack tuna
<i>Euthynnus affinus</i>	Thonine orientale	Kawakawa
<i>Euthynnus alletteratus</i>	Thonine commune	Little tunny
<i>Euthynnus lineatus</i>	Thonine noire	Black skipjack
<i>Allothunnus fallai</i>	Thon élégant	Slender tuna
<i>Auxis rochei</i>	Bonitou, Melva	Bullet tuna, Bullet mackerel
<i>Auxis thazard</i>	Bonitou, Auxide	Frigate tuna, Plain bonito
<i>Sarda sarda</i>	Bonite à dos rayé	Atlantic bonito
<i>Sarda orientalis</i>	Bonite orientale	Indo-Pacific bonito
<i>Sarda chiliensis</i>	Bonite du Pacifique est	Eastern Pacific bonito
<i>Sarda australis</i>	Bonite bagnard	Australian bonito
<i>Scomber scombrus</i>	Maquereau	Atlantic mackerel
<i>Scomber japonicus</i>	Maquereau espagnol	Chub, Pacific mackerel
<i>Scomberomorus cavalla</i>	Thazard serra	King mackerel
<i>Scomberomorus maculatus</i>	Thazard de l'Atlantique	Spanish mackerel
<i>Scomberomorus regalis</i>	Thazard franc, Th.sauteur	Cero
<i>Scomberomorus sierra</i>	Thazard du Pacifique	Sierra

**Famille des *Scomberesocidae***

<i>Scomberesox saurus</i>	Saurel, Balaou de l'Atlant.	Atlantic saury
<i>Cololabis saira</i>	Scombérosoce	Pacific saury, Mackerel pike

**Famille des *Pomatomidae***

<i>Pomatomus saltatrix</i>	Tassergal	Bluefish
----------------------------	-----------	----------

## ANNEXE I de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite

### **Famille des Coryphaenidae**

<i>Coryphaena hippurus</i>	Grande coryphène	Mahi-mahi, Dolphin fish
<i>Coryphaena sexalatus</i>	Petite coryphène	

### **Famille des Carangidae**

<i>Trachurus trachurus</i> ou <i>Trachurus japonicus</i>	Chinchard commun, Saurel moyen	Horse mackerel
<i>Trachurus symmetricus</i>		Jack mackerel
<i>Seriola rivoliani</i> ou <i>S.</i> <i>colburni</i>	Sériole limon	Pacific amberjack ou Almaco jack
<i>Seriola dorsalis</i> ou <i>Seriola</i> <i>grandis</i>	Sériole chicard	Yellowtail amberjack
<i>Seriola dumerili</i>	Sériole couronnée	Greater amberjack

### **Famille des Clupeidae**

<i>Clupea harengus</i>	Hareng de l'Atlantique	Atlantic herring
<i>Clupea pallasii</i>		Pacific herring
<i>Clupea sprattus</i>	Sprat	Sprat, Bristling
<i>Sardinops sagax</i>	Sardine du Pacifique	Pacific sardine, Pilchard
<i>Sardinops melanostictus</i>		Japanese sardine
<i>Sardina pilchardus</i>	Sardine commune, Pilchard	Pilchard, Sardine
<i>Sardinella aurita</i>	Allache, Sardinelle	Golden sardine
<i>Sardinella anchovia</i>	Allache, Sardinelle	Spanish sardine.

### **Famille des Engraulidae**

<i>Engraulis encrasicolus</i>	Anchois commun	European anchovy
<i>Engraulis mordax</i>		Pacific anchovy
<i>Centengraulis mysticetus</i>		Anchoveta

### **Famille des Xiphiidae**

<i>Xiphias gladius</i>	Espadon	Swordfish
------------------------	---------	-----------

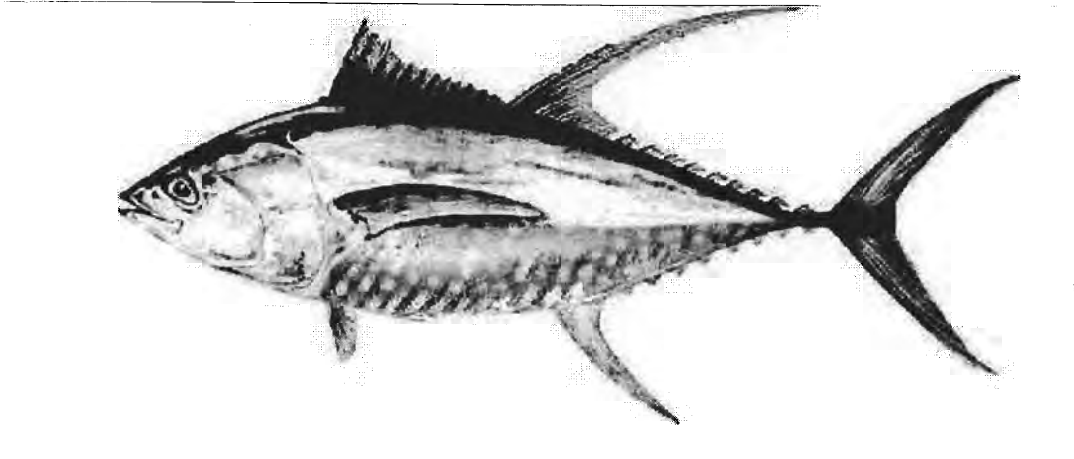
### **Famille des Istiophoridae**

<i>Istiophorus sp.</i>	Voilier	Sailfish
<i>Makaira sp.</i>	Makaire, Marlin	Marlin

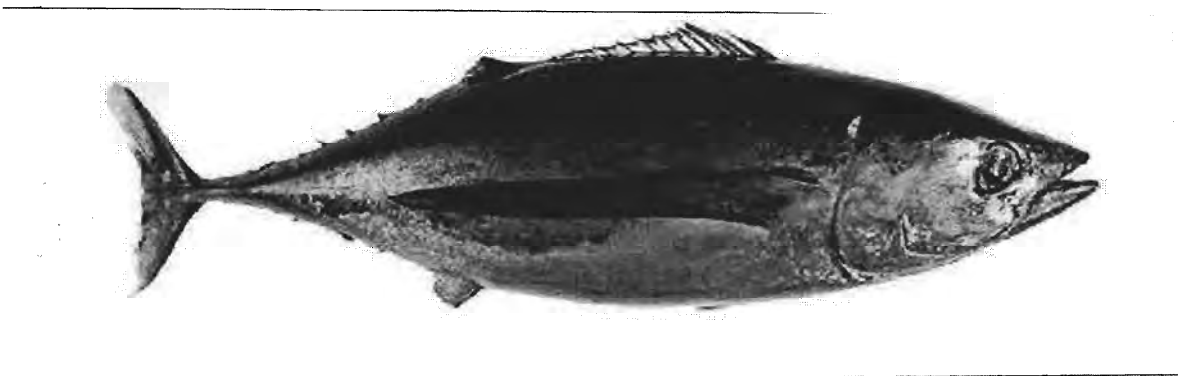
**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique)**

**Photographies et représentation des principaux vecteurs de l'intoxication [65]**

Thunnus albacares

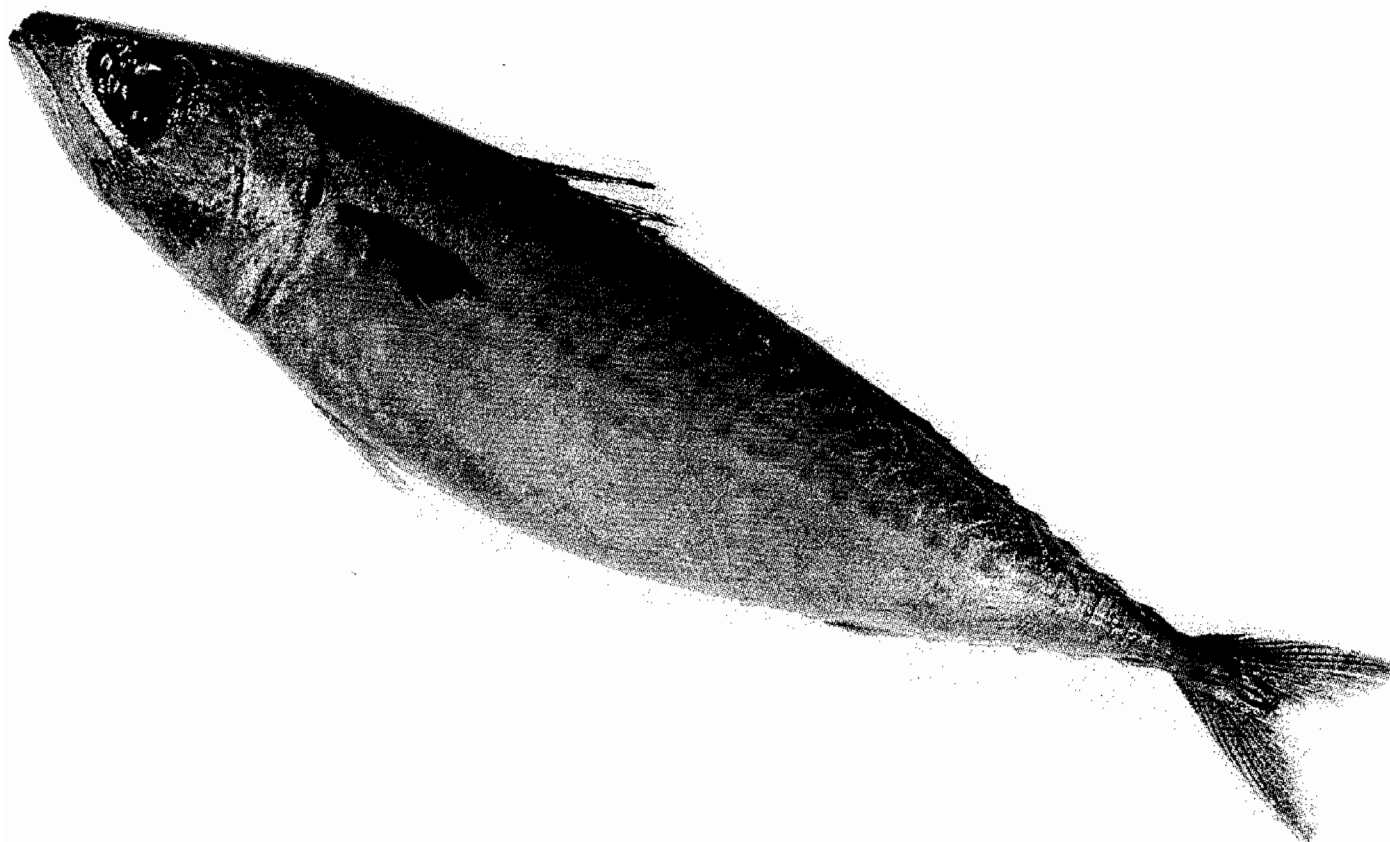


Thunnus alalunga

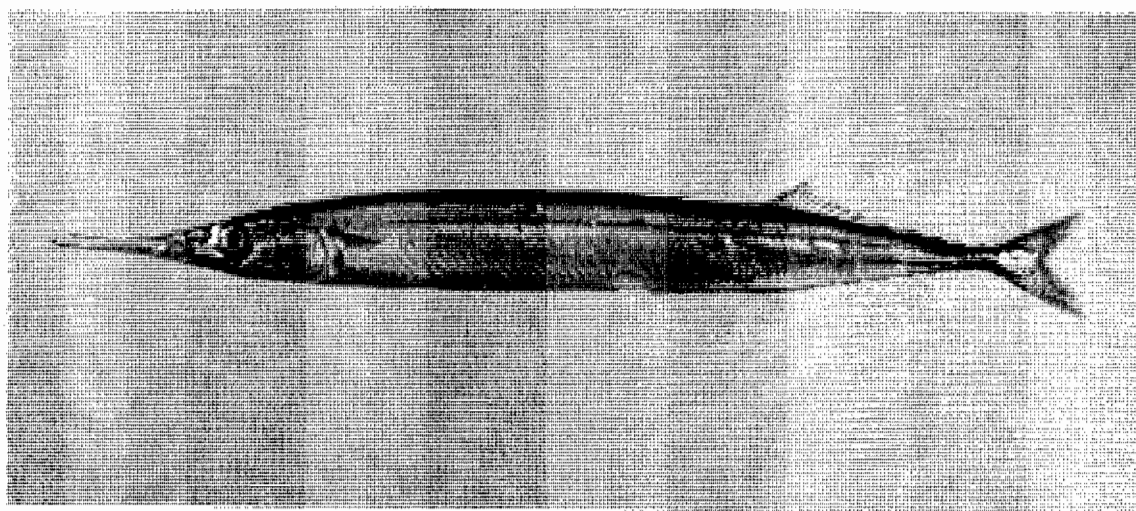


**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Scomber japonicus*



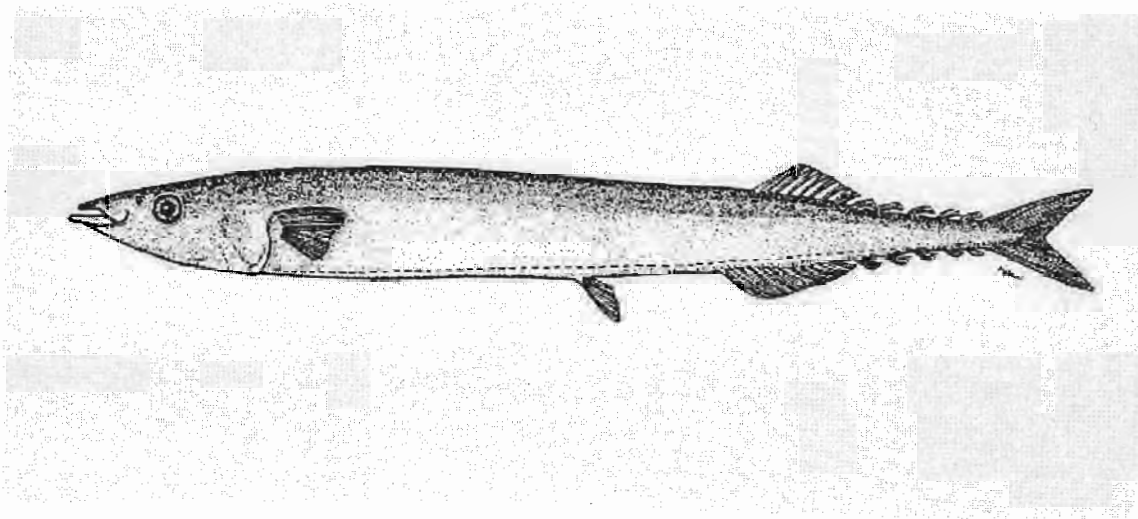
*Scomberesox saurus*



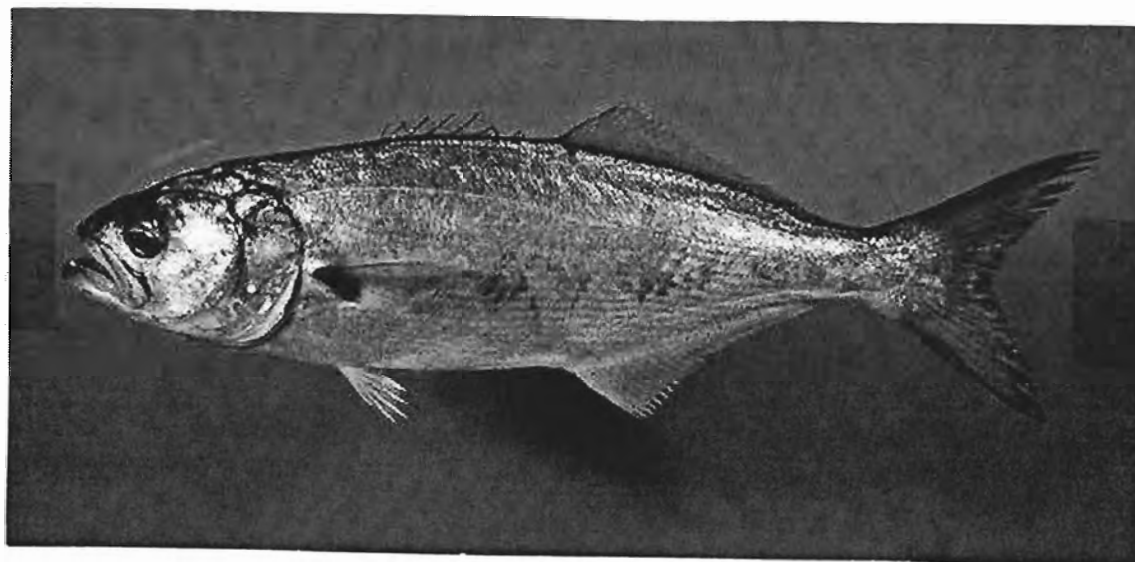


**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Cololabis saira*

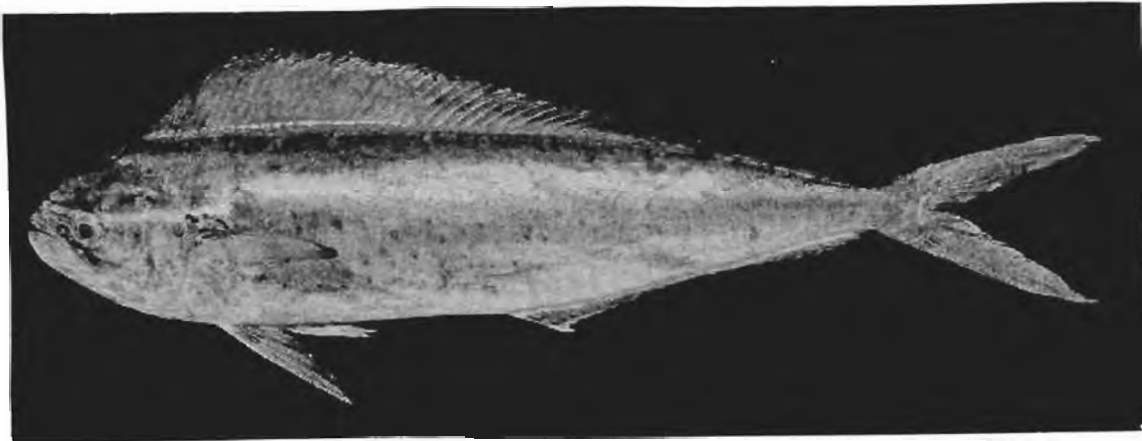


*Pomatomus saltatrix*

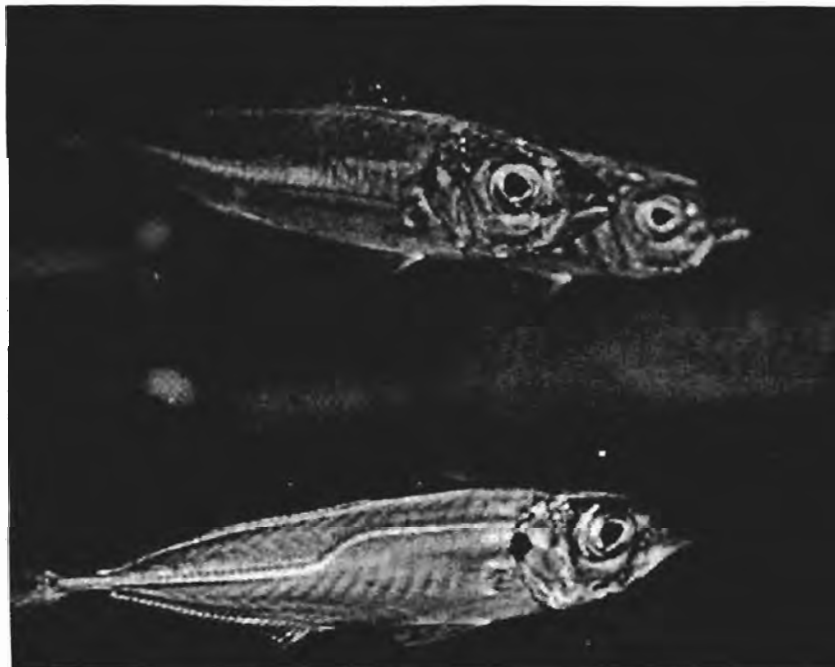


**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Coryphaena hippurus*

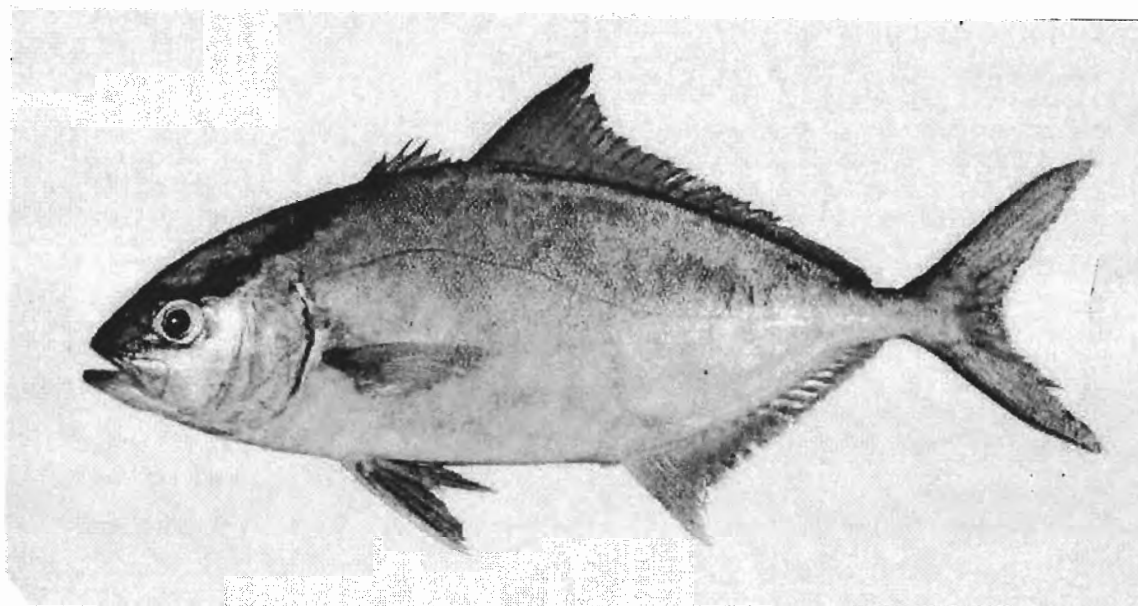


*Trachurus trachurus*



**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Seriola rivioli*



*Seriola dumerili*

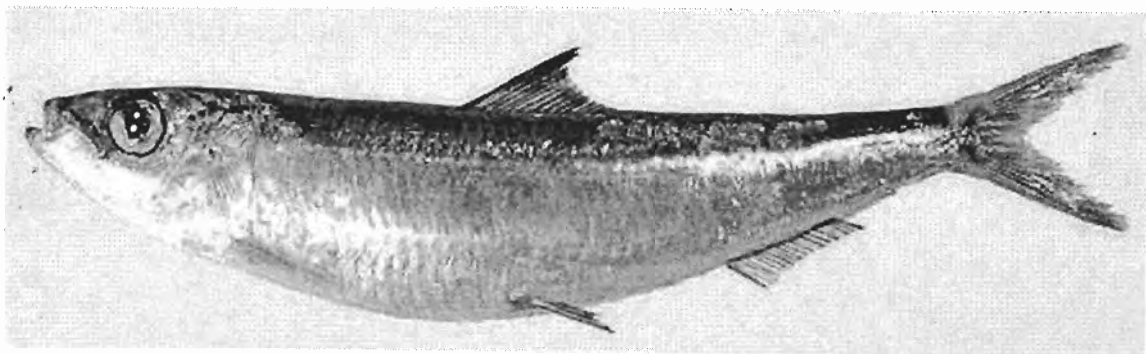


**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Clupea harengus*



*Sardina pilchardus*

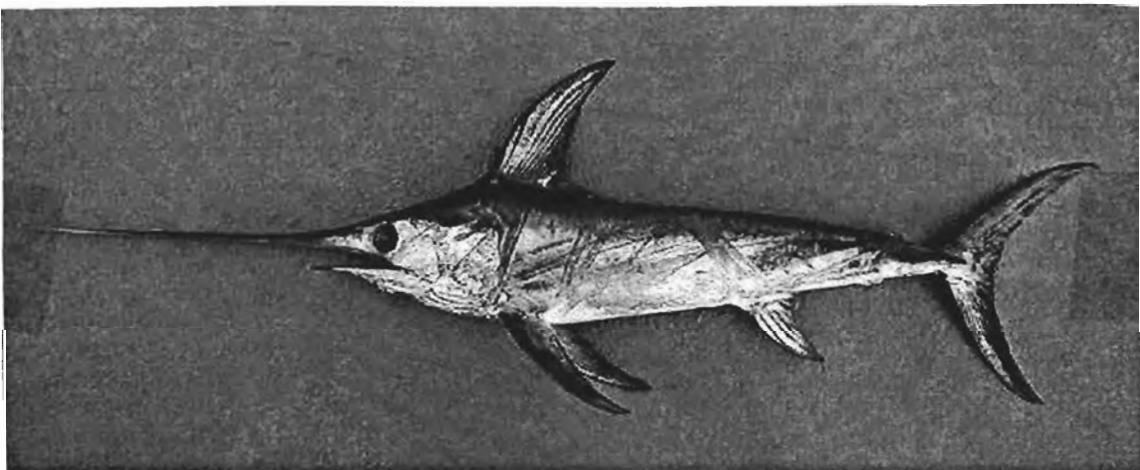


**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Engraulis mordax*

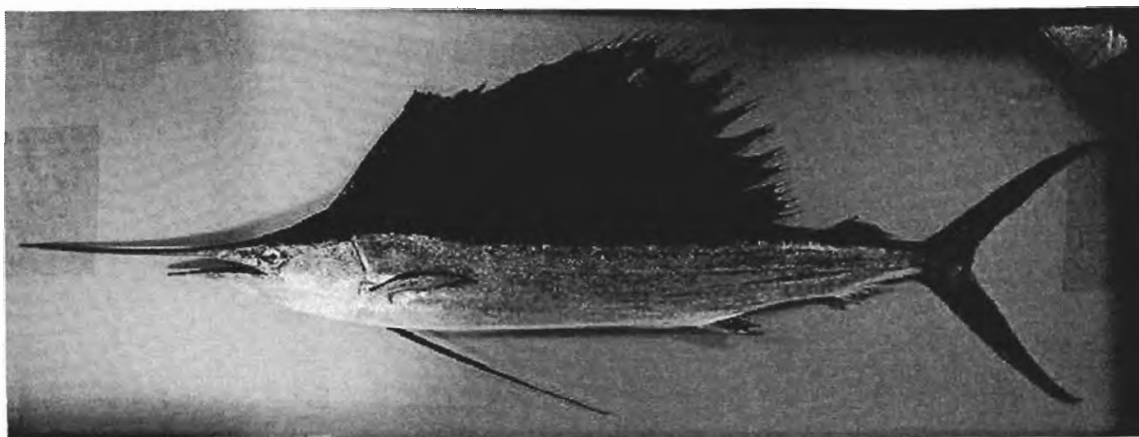


*Xiphias gladius*



**ANNEXE II de la première partie (Intoxication histaminique) - Suite**

*Istiophorus platypterus*



*Makaira nigricans*



**ANNEXE I de la deuxième partie (la Ciguatera)**

**Formulaire de déclaration d'une intoxication due à la consommation d'animaux marins. [5]**

<b>Apparition des premiers symptômes.</b> Date : ...../...../..... à ...../..... heures / minutes		
<p align="center"><b><u>SIGNES DIGESTIFS</u></b></p> <p>Nausées..... <input type="checkbox"/></p> <p>Vomissements..... <input type="checkbox"/></p> <p>Douleurs abdominales..... <input type="checkbox"/></p> <p>Diarrhées..... <input type="checkbox"/></p> <p>Dysphagie (difficulté pour avaler)..... <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>SIGNES NEUROLOGIQUES</u></b></p> <p>Paresthésies des extrémités (fourmillements)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Paresthésies buccales, péribucales (fourmillements)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Dysesthésies superficielles (picotements, brûlures, douleurs à la surface du corps)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Goût métallique ou amer..... <input type="checkbox"/></p> <p>Inversion de la sensibilité au chaud et au froid..... <input type="checkbox"/></p> <p>Céphalées (maux de tête)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Vertiges et troubles de l'équilibre..... <input type="checkbox"/></p> <p>Myalgies (douleurs musculaires)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Arthralgies (douleurs articulaires)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Diminution des réflexes..... <input type="checkbox"/></p> <p>Myosis (diminution de la taille de la pupille)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Mydriase (augmentation de la taille de la pupille)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Diplopie (vision double)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Convulsions..... <input type="checkbox"/></p> <p>Dysarthrie (difficulté d'élocution)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Somnolence..... <input type="checkbox"/></p> <p>Obnubilation..... <input type="checkbox"/></p> <p>Coma..... <input type="checkbox"/></p> <p>Hallucinations visuelles et auditives..... <input type="checkbox"/></p> <p>Sensations ébrieuses (ivresse, euphorie)..... <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>SIGNES GÉNÉRAUX</u></b></p> <p>Fièvre:.....°C <input type="checkbox"/></p> <p>Asthénie (fatigue)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Sueurs..... <input type="checkbox"/></p> <p>Frissons..... <input type="checkbox"/></p> <p>Pâleur..... <input type="checkbox"/></p> <p>Froider des extrémités..... <input type="checkbox"/></p>	<p align="center"><b><u>SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX</u></b></p> <p>Prurit (démangeaisons)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Urticaire (plaques rouge sur le corps)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Desquamations cutanées..... <input type="checkbox"/></p> <p>Ictère cutané et / ou conjonctival (jaunisse)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Stomatite, glossite (inflammation de la bouche, de la langue)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Ulcération buccale..... <input type="checkbox"/></p> <p>Hypersalivation..... <input type="checkbox"/></p> <p>Œdème facial (gonflement du visage)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Larmoiement, réaction conjonctivale..... <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>SIGNES CARDIO-VASCULAIRES</u></b></p> <p>Tachycardie (accélération du pouls)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Bradycardie (ralentissement du pouls)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Prise de la tension artérielle : ..... / ..... mmHg <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>SIGNES RESPIRATOIRES</u></b></p> <p>Dyspnée (respiration difficile)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Paralysie des muscles respiratoires..... <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>AUTRES SIGNES</u></b></p> <p>Dysurie (miction difficile ou douloureuse)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Douleur dentaire..... <input type="checkbox"/></p> <p>Douleur et raideur de nuque..... <input type="checkbox"/></p> <p>Autres signes (préciser)..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p>..... <input type="checkbox"/></p> <p align="center"><b><u>NOTION D'ALLERGIE ANTERIEURE</u></b></p> <p align="center"><b><u>PRÉLÈVEMENTS</u></b></p> <p>Sang..... <input type="checkbox"/></p> <p>Selles..... <input type="checkbox"/></p> <p>Vomissements..... <input type="checkbox"/></p> <p>Autres (préciser)..... <input type="checkbox"/></p> <p>Non réalisés..... <input type="checkbox"/></p>	
<b>Evolution des symptômes</b>	<b>Date et heure de début</b>	<b>Date et heure de fin</b>
1. signes digestifs.....	.....	.....
2. signes neurologiques.....	.....	.....
3. signes généraux.....	.....	.....
4. signes cutané-muqueux.....	.....	.....
5. signes cardio-vasculaires et respiratoires.....	.....	.....
<b>Traitements :</b> .....		
.....		
.....		
.....		
<b>Diagnostic évoqué:</b> .....	<b>Coordonnées du médecin traitant :</b> .....	





Annexe III de la deuxième partie (la Ciguatera)

Les principaux poissons vecteurs des ciguatoxines (d'après Westpac / I.O.C. / U.N.E.S.C.O.).

Cteno Chactus striatus



Naso unicornis



Naso brevirostris



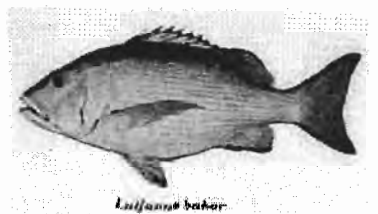
Lutjanus rivulatus



Gymnothorax undulatus



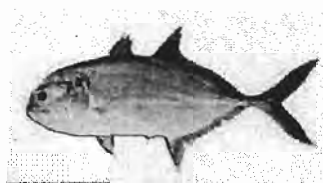
Lutjanus bohar



Cheilinus undulatus



Caranx fasciatus



Scarus gibbus



Lethrinus miniatus



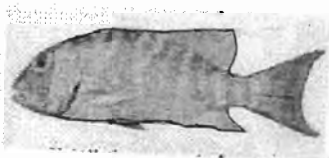
Lutjanus monostigma



Epinephelus fuscoguttatus



Lutjanus nimatophorus



Céphalopholis argus

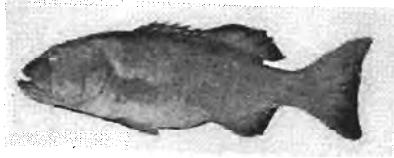


Sphyraena barracuda

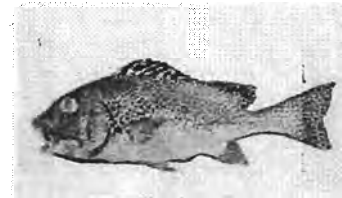


**Annexe III de la deuxième partie (la Ciguatera) - Suite**

*Plectropomus leopardus*



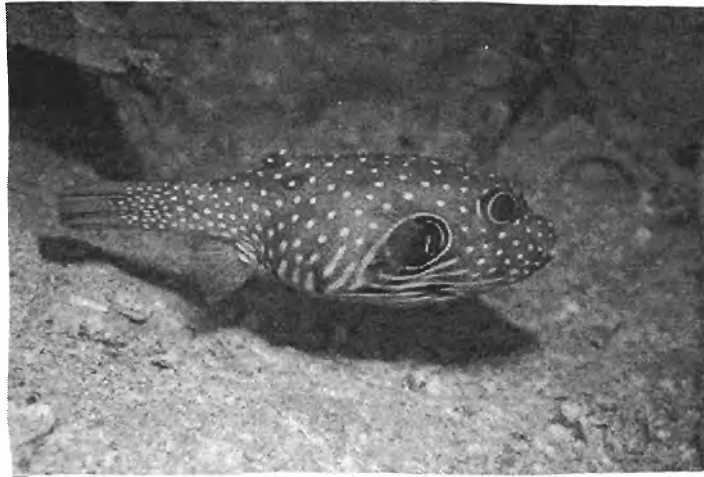
*Plectorhynchus punctatissimus*



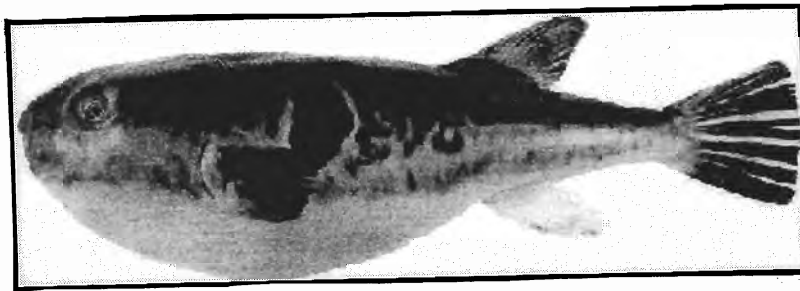
**ANNEXE I de la troisième partie (intoxication à la tetrodotoxine)**

**Quelques photographies des représentants les plus connus parmi les "Fugu".**

*Arothron hispidus* [46]



*Fugu rubripes* [47]



*Tetraodon lineatus* [48]

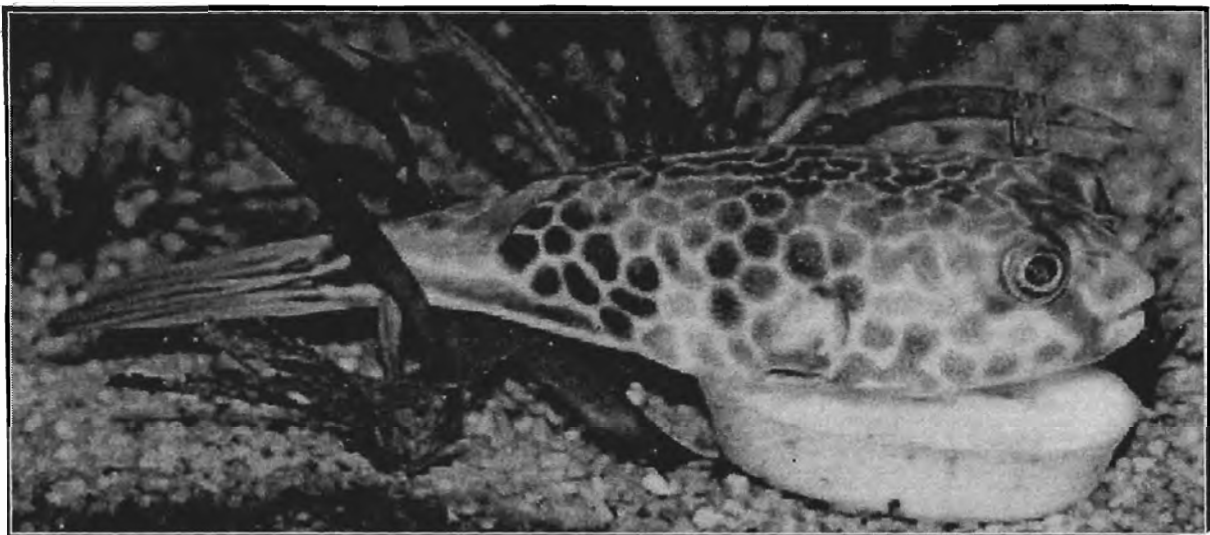


**ANNEXE I de la troisième partie (intoxication à la tetrodoxine) - Suite**

*Canthigaster valentinu* [49]

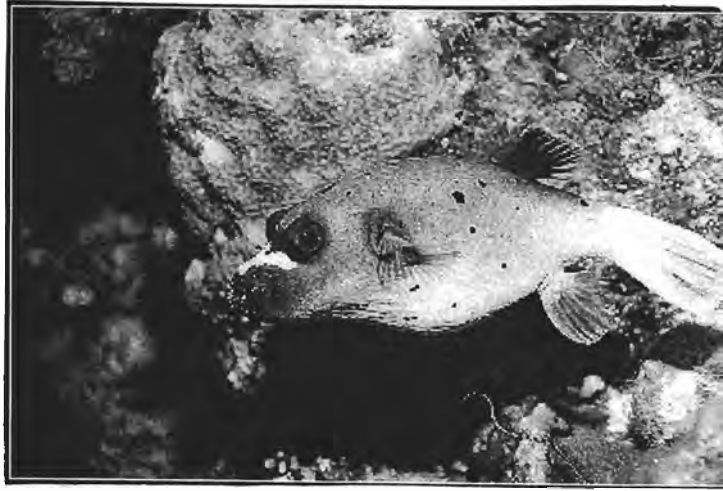


*Tétraodon mbu* [50]



**ANNEXE I de la troisième partie (intoxication à la tetrotoxine) - Suite**

*Arothron nigropunctatus* [51]



*Arothron diadematus* [52]



**INDEX TABLEAUX**

**Index des tableaux de la première partie ( intoxication histaminique).**

<b>Tableau I</b>	: Nombre de cas d'intoxication histaminique répertoriés aux Etats Unis de 1978 à 1986.....	8
<b>Tableau II</b>	: Antihistaminiques présentant un effet anti-H1 .....	12
<b>Tableau III</b>	: Antihistaminiques présentant un effet anti-H2 .....	12
<b>Tableau IV</b>	: Les principales espèces de poissons pouvant être à l'origine de scombrotisme .....	14 - 15
<b>Tableau V</b>	: Répartition et rôle des récepteurs de l'histamine, H1 et H2. ....	19
<b>Tableau VI</b>	: Rôle des amines biogènes dans l'absorption intestinale de l'histamine.....	24
<b>Tableau VII</b>	: Les différentes techniques de dosage des amines biogènes. Avantages - inconvénients .....	31
<b>Tableau VIII</b>	: Variation des réglementations en fonction des pays.....	32
<b>Tableau IX</b>	: Les bactéries histaminogènes.....	40

### Index des tableaux de la deuxième partie ( la Ciguatera)

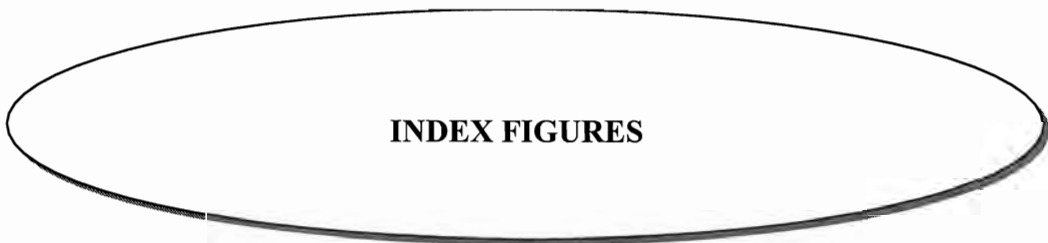
<b>Tableau I</b>	: Les différents symptômes ciguatériques et leur répartition par organe .....	62
<b>Tableau II</b>	: Principaux poissons responsables d'intoxications humaines. Comparaison des fréquences observées dans le Pacifique et aux Antilles. ....	70
<b>Tableau III</b>	: Principales intoxications phytoplanctoniques .....	95

### Index des tableaux de la troisième partie ( intoxication par la Tétrodotoxine)

<b>Tableau I</b>	: Nombre de personnes intoxiquées au Japon de 1979 à 1992.....	104
<b>Tableau II</b>	: Les différentes espèces pouvant être à l'origine d'une térodointoxication.....	110
<b>Tableau III</b>	: Variation de la toxicité en fonction de l'espèce et de l'organe .....	111
<b>Tableau IV</b>	: Variation de la toxicité sur deux espèces d'eau douce .....	112
<b>Tableau V</b>	: Le térodotoxine - Son prix .....	119
<b>Tableau VI</b>	: Espèces bactériennes isolées des sédiments marins et produisant la térodotoxine ou une toxine bloquant les canaux Na <sup>+</sup> .....	122
<b>Tableau VII</b>	: Espèces bactériennes isolées de sédiments d'eau douce, productrice de térodotoxines et analogues .....	124







**INDEX FIGURES**

## Index des figures de la première partie ( intoxication histaminique)

<b>Figure I</b>	: Schématisation de l'action de l'histidine - décarboxylase sur l'histidine.....	18
<b>Figure II</b>	: Structure moléculaire des différentes amines biogènes .....	23
<b>Figure III</b>	: Les différentes étapes dans la fabrication de thon en boîte.....	48

## Index des figures de la deuxième partie (La Ciguatera)

<b>Figure I</b>	: Répartition des zones à risque pour le syndrome ciguatérique paralysant et diarrhéique.....	56
<b>Figure II</b>	: Les différents types d'intoxications rencontrés à la Réunion (données de 1986 à août 1998).....	58
<b>Figure III</b>	: Liste non exhaustive des principales espèces de poissons ciguatérigènes dans les DOM-TOM .....	74
<b>Figure IV</b>	: Vue antapicale de <i>Gambierdiscus toxicus</i> .....	79
<b>Figure V</b>	: <i>Gambierdiscus toxicus</i> au microscope photonique .....	80
<b>Figure VI</b>	: Ciguatoxines de type I et de type II (formules développées).....	83
<b>Figures VII</b>	: Structure moléculaire des brevetoxines .....	87
<b>Figure VIII</b>	: <i>Pseudonitzschia pungens</i> au microscope électronique.....	88
<b>Figure IX</b>	: <i>Pseudonitzschia australis</i> au microscope électronique.....	89
<b>Figure X</b>	: Structure moléculaire de l'acide domoïque .....	89

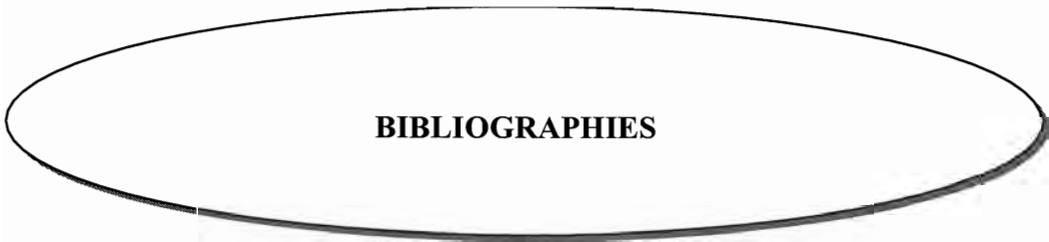
### Index des figures de la deuxième partie (La Ciguatera) (suite)

<b>Figure XI</b>	: Structure moléculaire des phycotoxines diarrhéiques.....	91
<b>Figure XII</b>	: Dinophysis sp. au microscope.....	91
<b>Figure XIII</b>	: Prorocentrum Lima au microscope électronique .....	91
<b>Figure XIV</b>	: Alexandrium tamarense au microscope photonique .....	93
<b>Figure XV</b>	: Structure moléculaire des phycotoxines paralysantes.....	94

### Index des figures de la troisième partie ( intoxication par la Tétrodotoxine)

<b>Figure I</b>	: Nombre de foyers de patients et de décès au Japon de 1979 à 1992, après tétrodointoxication .....	105
<b>Figure II</b>	: Formule développée de la tétrodotoxine.....	117
<b>Figure III</b>	: Structure tridimensionnelle d'un dérivé hydromé de la tétrodotoxine .....	118
<b>Figure IV</b>	: La tétrodotoxine au niveau de son site récepteur, à l'entrée du canal Na <sup>+</sup> (dans le tissu cardiaque et dans le tissu nerveux) .....	120





**BIBLIOGRAPHIES**

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine)

- 1 ABABOUCHE LH. et al.  
Identification of histamine-producing bacteria isolated from sardines (*Sardina pilchardus*) stored in ice at ambient temperature (25°C).  
Food Microbiology, 1991, 8 : p. 127 - 136
- 2 ABITAN G.  
L'histamine dans les denrées alimentaires.  
Th. Méd. Vét : Alfort 1986 : p. 50
- 3 ADVENIER C.  
Antihistaminiques.  
In GIROUD JP., MATHÉ G. et MEYNIEL G. Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique 2<sup>o</sup> tome, 1979 : p. 1833 - 1845
- 4 AFILAL ME. et ZLAJI E.  
Isolement de bactéries mésophiles productrices d'amines biogènes dans *Sardina pilchardus*.  
Industries Alimentaires et Agricoles, 1997, 114, mai : p. 274 - 297
- 5 AHMED FE. éditeur  
Seafood safety. Comitee on evaluation of the safety of fisheries products.  
Food and Nutrition Board. Institute of Medecine. National Academy Press,  
Washington D.C., 1991 : p. 93 - 96, 102 - 105
- 6 ARNOLD SH. et BROWN WD.  
Histamine toxicity from fish products.  
Advances in food research, 1978, 34 : p. 113 - 154
- 7 BARANOWSKI J.  
Methodology for histamine analysis.  
In (PAN BS. et PAN D. eds) Histamine in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of formation. FAO Fisheries Technical paper 252, Rome, Italy, 1985, p. 4 - 9

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 8 BENNOUR M. et al.  
Chemical and microbiological assessments of mackerel (*Scomber scombrus*) stored in ice.  
Journal of Food Protection. 1991, 54, (10) : p. 784, 789 – 792
  
- 9 BOIVERT J.  
Le thon : biologie et pêche, hygiène et transformation.  
Th. Méd. Vét. Toulouse, 1980 : p. 084
  
- 10 BOULAY Catherine  
Intoxications histaminiques : poissons en cause, conditions de survenue et mécanismes pathogéniques actuellement connus.  
Th. Méd. Vét. Nantes, 1999 – Faculté de Médecine de Nantes, p. 122
  
- 11 BOUTIN JP. Et al.  
A propos d'une toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à l'histamine survenue à Brest.  
Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 1997, (25) : p. 116 – 117
  
- 12 CATAU G.  
Les antihistaminiques H<sub>1</sub>.  
Actualités pharmaceutiques, 1995, 328 (fév.) : p. 37 – 45
  
- 13 CHEN KT. Et MALISON MD.  
Outbreak of scombroid fish poisoning, Taiwan.  
American Journal of Public Health, 1987, 77 (10) : p. 1335 – 1336
  
- 14 CLIFFORD MN. Et al.  
Scombroid fish poisoning. Correspondence.  
The New England Journal of Medicine, 1991, 325 (7) : p. 515 – 516



## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 15 COLLETTE BB. et NAUEN CE.  
FAO species catalogue. Vol. 2. Scombroids in the world. An annotated and illustrated catalogue of tunas, mackerels, bonitos, and related species known to date. Rome, Italy :  
FAO fisheries synopsis, 1983, 125, vol. 2 : p. 137
- 16 EITENMILLER RR. et al.  
Histamine formation in fish : microbiological and biochemical conditions.  
In (R.E. MARTIN ed) Chemistry and Biochemistry of marine Products, 1982 : p. 39 - 49
- 17 EITENMILLER RR. et DE SOUZA SC.  
Enzymatic mechanisms for amine formation in fish.  
In (E.P. RAGELIS ed) Seafood Toxins. ACS symposium series 262, Washington D.C.,  
1984, p. 431 - 442
- 18 FISHER W. et al.  
Fiches FAO d'identification des espèces pour les besoins de la pêche. Mer Méditerranée  
et Mer Noire. Vol 2, 1987 : p. 768
- 19 GELLERT GA. et al.  
Scombroid-fish poisoning. Correspondence.  
The New England Journal of Medecine, 1991, 325 (7) : p. 516
- 20 GELLERT GA. et al.  
Scrombroid fish poisoning. Underreporting and prevention among non commercial  
recreational fischers.  
West Journal of Medecine, 1992, 157 (6) : p. 645 - 647 (résumé)
- 21 GIORGIO B. et al.  
Mise au point d'une méthode de dosage des amines biogènes. Application aux conserves  
de sardines. Science des aliments. 1993, 13 : p. 737 - 750
- 22 HART JL.  
Pacific Fishes of Canada. Fisheries Research Board of Canada.  
Bulletin 180, Ottawa, Canada, 1973

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 23 IJOMAH P., CLIFFORD HN., WALKER R.  
The importance of endogenous histamine relative to dietary histamine in the actiology of scombroid toxicosis.  
School of Biological Sciences University of Surrey, Guildford, U.K.
- 24 KARMAS E.  
Biogenic amines as indicator of seafood freshness.  
Lebensm. Wiss. U. Tech., 1981, 11 : p. 333 - 337
- 25 KARMAS E., MIETZJL.  
Polyamine and histamine content of tuna fish and the relationship to decomposition.  
Lebensm. Wiss. U. Tech., 1978, 11 : p. 333 - 337
- 26 KLAUSEN NK. et HUSS DH.  
Growth and histamine production by *Morganella morganii* under various temperature conditions.  
International Journal of Food Microbiology, 1987, 5 : p. 147 - 156
- 27 KRIEG DR. éditeur  
Bergey's manual of systemic bacteriology. Vol. 1. Baltimore, M.D. : The Williams et Wilkins Co. 1984
- 28 LABIE CH.  
Ichtyosarcotoxisme.  
Microbiologie – Aliments – Nutrition, 1993, 11 p. 245 - 259
- 29 LAURENT G. et BENNASAR M.  
Teneur en histamine dans les thons frais et les conserves.  
Méd. et Nut., 1995, 31 (1) : p. 23 - 34

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 30 LOPEZ-SABATER EI. et al.  
Bacteriological quality of tuna fish (*Thunnus thynnus*) destined for canning : effect of tuna handling on presence of histidine decarboxylase bacteria and histamine level.  
Journal of Food Protection, 1994, 57 (4) : p. 318 - 312
- 31 LOPEZ-SABATER EI. et al.  
Incidence of histamine-forming bacteria and histamine content in scombroid fish species from retail markets in the Barcelona area.  
International Journal of Food Microbiology, 1996, 28 (3) : p. 411 - 418
- 32 LOPEZ-SABATER EI. et al.  
Sensory quality and histamine formation during controlled decomposition of tuna (*Thunnus thynnus*).  
Journal of Food Protection, 1996, 59 (2) : p. 167 - 174
- 33 HALLE P.  
Microflores bactériennes des poissons marins et évaluation de l'altération.  
Rec. Méd. Vét., 1994, 170 (2/3) : p. 147 - 157
- 34 MIDDLEBROOKS BL. et al.  
Effects of storage time and temperature on the micro-flora and amine development in Spanish Mackerel (*Scomberomorus maculatus*).  
Journal of Food Science, 1988, 53 (4) : p. 1024 - 1029
- 35 MIETZ JL., KARMAS E.  
Chemical quality index of canned tuna as determined by high pressure liquid chromatography.  
J. Food Sci., 1977, 42 : p. 155 - 158
- 36 MIETZ JL., KARMAS E.  
Polyamine and histamine content of rockfish, salmon, lobster and shrimp as an indicator of decomposition.  
J. Assoc. Off. Anal. Chem., 1978, 61, 1 : p. 139 - 145

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 37 Ministère de l'Agriculture, Direction de la qualité, service vétérinaire d'hygiène alimentaire. Intoxications histaminiques collectives consécutives à l'ingestion de thon frais, circulaire n°8.290 du 30 juin 1977, Issy Les Moulineaux.
- 38 MONERET-VAUTRIN DA.  
Allergènes alimentaires et fausses allergies alimentaires.  
In allergologie Flammarion, 1986 : p. 282 - 296
- 39 MOPPER B., SCIACCHITANO CJ.  
Capillary zone electrophoretic determination of histamine in fish.  
J. AOAC – Int., 1994, 77 (4) : p. 881 - 884
- 40 MORII H. et al.  
Formation of histamine by luminous bacteria isolated from scombroid fish.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1986, 52 (12) : p. 2135 - 2141
- 41 MORII H. et al.  
Histamine formation by luminous bacteria in mackerel stored at low temperature.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1988, 54 (2) : p. 299 - 305
- 42 MORROW JD., MARGOLIES GR., ROWLAND J.  
Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning.  
N. England J. Med., 1991, 324 (11) : p. 716 - 720
- 43 HULLER GJ., BARNES JM., DE VILLIERS RV.  
Scombroid poisoning. Case series of 10 incidents involving 22 patients.  
S.-Afr. Med. J., 1992, 81 (8) : p. 427 - 430
- 44 NICOLAS A.  
Améliorations techniques et hygiéniques de la filière produits de la mer : le port de Saint Guénolé (29) et sa nouvelle criée.  
Th. Méd. Vét. Lyon, 1990 : p. 57

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 45 OKUZUMI M. et al.  
Changes in bacterial flora and polyamine contents during storage of horse mackerel meat.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1990, 56 (8) : p. 1307 - 1312
- 46 OKUZUMI M. et al.  
Isolation of psychrophilic and halophilic histamine-forming bacteria from *Scomber japonicus*.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1981, 47 (12) : p. 1591 - 1598
- 47 OKUZUMI M. et al.  
Occurrence of psychrophilic and halophilic histamine-forming bacteria (N-group) on/in red meat fish.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1982, 48 (6) : p. 799 - 804
- 48 OKUZUMI M. et al.  
Occurrence of various histamine-forming bacteria on/in fresh fish.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1984, 50 (1) : p. 161 - 167
- 49 OLLEY J. et BARANOWSKI J.  
Temperature effects on histamine formation.  
In (PAN BS. et PAN D. eds) Histamine in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of formation. Rome, Italy : FAO Fisheries Technical Paper 252, 1985 : p. 14 - 17
- 50 PAN BS.  
Histamine content of canned scombroïd products. Histamine formation in canning processes.  
In (PAN BS. et PAN D. eds) Histamine in marine products production by bacteria, measurement and prediction of formation; Rome Italy : FAO Fisheries technical paper 252, 1985 : p. 40 - 44

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 51 PAN BS. et OREJANA F.  
Post harvest handling. Effect of icing conditions.  
In (PAN BS. et PAN D. eds) Histamine in marine products : production by bacteria, measurement and prediction of formation : Rome, Italy : FAO Fisheries Technical Paper 252, 1985 : p. 34 - 35
- 52 QUERO JC. et VAYNE JJ.  
Les poissons de mer des pêches françaises.  
IFREMER Brest : Edition DELACHAUX et NIESTLE, 1997
- 53 RODRIGUEZ JEREZ JJ. et al.  
Histidine, lysine and ornithine decarboxylase bacteria in spanish salted semi-preserved anchovies.  
Journal of Food Protection, 1994, 57 (9) : p. 784 - 787
- 54 SANTOS-BUELGA C. et al.  
Changes of tyramine during storage and spoilage of anchovies.  
Journal of Food Science, 1986, 51 (2) : p. 512 - 513
- 55 SMART DR.  
Scombroid poisoning. A report of seven cases involving the western australian salmon, *Arripis truttaceus*.  
Med. J. Aust., 1992, 157 (11-12) : p. 748 - 741
- 56 SNEATH PHA., éditeur  
Bergey's manual of systemic bacteriology. Vol. 2. Baltimore, MD : The Williams et Wilkins Co. 1986
- 57 SPREEKENS KJA.  
Histamine production by the psychrophilic flora.  
In (DE. KRAMER and J. LISTON eds). Seafood Quality Determination. Amsterdam : Elsevier Science Publishers BV, 1987 : p. 309 - 318

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 58 STRATTON JE. et al.  
Biogenic amines in cheese and other fermented foods : a review.  
Journal of Food Protection, 1991, 54 (6) : p. 460 - 470
- 59 STRATTON JE. et TAYLOR SL.  
Scombroid poisoning.  
In (D. WARD and C. HACKNEY eds) Microbiology of marine Food Products. New York : Spectrum Publ., 1990 : p. 331 - 351
- 60 TAYLOR SL. et SUMNER SS.  
Determination of histamine, putrescine, and cadaverine.  
In (DE. KRAMER and J.LISTON eds) Seafood Quality Determination. Amsterdam : Elsevier Science Publishers BV, 1986 : p. 235 - 245
- 61 TAYLOR SL.  
Histamine poisoning associated with fish, cheese, and other foods.  
Monograph, World Health Organization, 1985 : p. 1 - 47
- 62 TAYLOR SL.  
Marine toxins of microbiological origine.  
Food Technology, 1988, 42 (3) : p. 94 - 98
- 63 TAYLOR SL. et al.  
Toxicology of scombroid poisoning.  
In (EP. RAGELIS ed) Seafood toxins. Washington D.C. : ACS symposium series 262, 1984 : p. 417 - 430
- 64 US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook (page consultée le 13 octobre 1998).  
Scombrototoxin.  
Adresse : <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap38.html>

## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 65 US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition (page consultée le 25 juillet 2001).  
Vector fish of scombrototoxicosis (photographies).  
Adresse : <http://www.cfsan.fda.gov/~frf/rfeo.html>
- 66 VECIANAGA-NOGUES MT. et al.  
Histamine and tyramine in preserved and semi-preserved fish products.  
Journal of Food Science, 1989, 54 (6) : p. 1653 - 1655
- 67 VECIANAGA-NOGUES MT. et al.  
Liquid chromatographic method for determination of biogenic amines in fish and fish products.  
Journal of AOAC International, 1995, 78 (4) : p. 1045 - 1050
- 68 WEI CI. et al.  
Bacterial growth and histamine production on vacuum packaged tuna.  
Journal of Food Science, 1990, 55 (1) : p. 59 - 63
- 69 WENDAKOON CN. et al.  
Comparison of non-volatile amine formation between the dark and white muscles of mackerel during storage.  
Nippon Suisan Gakkaishi, 1990, 56 (5) : p. 809 - 818
- 70 WHITEHEAD PJP.  
FAO species catalogue. Clupeoid fishes of the world FAO Fisheries synopsis. 125, vol. 7, partie 1, Rome, 1985 : p. 303
- 71 WILSON RJ. et Mc ADAM JG.  
Acute cervico-facial oedema and loss of consciousness following ingestion of barracuda fish.  
J. R. Army Med. Corps, 1990, 136 (3) : p. 163 - 164



## BIBLIOGRAPHIE PREMIÈRE PARTIE (Histamine) - Suite

- 72 YAMANAKA H. et al.  
Changes in non volatile amine contents of the meats of sardine and saury pike during storage.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1986, 52 (1) : p. 127 - 130
- 73 YATSUNAMI K. et ECHIGO T.  
Occurrence of haloterant and halophilic histamineproducing bacteria in red meat fish products.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1992, 58 (3) : p. 515 - 520 (résumé)
- 74 YEANNES MI. et CASALES MR.  
Influence of processing on histamine in fish products. Alimentaria, 1995, 262 : p. 93 - 98 (résumé)
- 75 YOGUCHI R. et al.  
Seasonal variations in number of halophilic histamine-producing bacteria on marine fish.  
Nippon Suisan Gakkaïshi, 1990, 56 (9) : p. 1473 - 1479 (résumé)
- 76 YOSHINAGA DH. et FRANK HA.  
Histamine-producing bacteria in decomposing skipjack tuna (*Katsuwonu pelamis*).  
Applied and Environmental Microbiology, 1982, 44 (2) : p. 447 - 452

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera)

- 1 Agence pour la Recherche et la Valorisation Marines (ARVAM) (page consultée le 23 octobre 1998). Site de l'ARVAM, Ecotoxicologie.  
Adresse : <http://www.guetali.fr/home/arvam/toxfr.html>
  
- 2 BADEN D.G., MELINEK R., SECHET V.  
Modified immunoassays for polyether toxins : implications of biological matrixes, metabolic states, and epitope recognition.  
J. - AOAC - Int, 1995, 78 (2) : 499 - 508
  
- 3 BARTON ED., TANNER P., TURCHEN SG.  
Ciguatera fish poisoning. A southern California epidemic.  
West - J. - Med., 1995, 163 (1) : 31 - 35
  
- 4 BOURDEAU P., BAGNIS R.  
Facteurs de risque ciguatérique aux Antilles dans la région de Saint-Barthélemy, Saint-Martin et Anguilla.  
Revue Elev. Med. Vet. Pays trop., 1989, 42 (3) : 393 - 410
  
- 5 BLYTHE DG., DE SYLVA DP., FLEMING LE.  
Clinical experience with i.v. Mannitol in the treatment of ciguatera.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 425 - 426
  
- 6 Centers for disease Control and Prevention, Ciguatera fish poisoning.  
Florida, 1991. MHWR, 1993, 42 (21)
  
- 7 DICKEY RW., BOBZIN SC., FAULKNER DJ.  
Identification of okadaic acid from a Caribbean dinoflagellate, *Prorocentrum concavum*.  
Toxicon, 1990, 28 (4) : 371 - 377

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 8 DOBIS S., HOWATH A., PRINZ G., VARNAI F.  
Imported food poisoning caused by fish toxins (ciguatoxin).  
Orv. - Hetil, 1990, 131 (40) : 2201 - 2203
  
- 9 ENDEAN R., MONKS SA., GRIFFITH JK.  
Apparent relationships between toxins elaborated by the cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum* and those present in the flesh of the narrow-barred Spanish mackerel *Scomberomorus commersoni*.  
Toxicon, 1993, 31 (9) : 1155 - 1165
  
- 10 FASANO A., HOKAMA Y., RUSSELL R.  
Diarrhea in ciguatera fish poisoning : preliminary evaluation of pathophysiological mechanisms.  
Gastroenterology, 1991, 100 (2) : 471 - 476
  
- 11 FLEMING LE., BADEN DG., AYYAR RA.  
A pilot study of a new ELISA test for ciguatoxin in humans.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 508 - 509
  
- 12 FREMY JM., LEDOUX M., VAN NESTE E.  
Données toxicologiques récentes sur les toxines naturelles du milieu marin.  
Mises au point et synthèses sur les biotoxines marines, 1991, CNEVA, Maisons-Alfort, 33 - 39
  
- 13 GLAZION P., MARTIN PM.  
Study of factors that influence the clinical response to ciguatera fish poisoning.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 419 - 420
  
- 14 GOLLOP JH. , PON EW.  
Ciguatera : a review.  
Hawaii - Med. - J., 1992, 51 (4) : 91 - 99

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 15 HABERMEHL GG., KREBS HC., RASOANAIVO P.  
Severe ciguatera poisoning in Madagascar : a case report.  
Toxicon, 1994, 32 (12) : 1539 - 1542
  
- 16 HAHN ST., CAPRA MF.  
The cyanobacterium *Oscillatoria erythraea* : a potential source of toxin in the ciguatera food-chain.  
Food - Addit. - Contam., 1992, 9 (4) : 351 - 355
  
- 17 HAMBLIN PA., MELACHLAN EM., LEWIS RJ.  
Sub-nanomolar concentrations of ciguatoxin - 1 excite preganglionie terminals in guinea pig sympathetic ganglia.  
NAUNYN - SCHMIEDEBERGS - Arch. - Pharmacol., 1995, 352 (2) : 236 - 246
  
- 18 HOKAMA Y.  
Immunological studies using monoclonal antibodies for detection of low dalton marine toxins.  
Food - Addit. - Contam., 1993, 10 (1) : 83 - 95
  
- 19 HOKAMA Y., Seafood Poisoning : Ciguatera. Cigua-check : Fish Poison Test kit. (Honolulu, Hawaii) : SHIRAI JL, SHIRAI LK, HOKAMA Y., 1991 (cited 15 october 1998). Selected sections from the book. Available from World Wide Web : [http://www.cigua.com/cigua\\_book.htm](http://www.cigua.com/cigua_book.htm)
  
- 20 HOKAMA Y.  
Simplified solid-phase immunobead assay for detection of ciguatoxin and related polyethers.  
J. - Clin. - Lab. - Anal., 1990, 4 (3) : 213 - 217
  
- 21 HOKAMA Y., ASAHINA AY., SHANG ES.  
Evaluation of the Hawaïñ reef fishes with the solid-phase immunobead assay.  
J. - Clin. - Lab. - Anal., 1993, 7 (1) : 26 - 30

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 22 HOLMES MJ. , LEWIS RJ., POLI MA.  
Strain dependent production of ciguatoxin precursors (gambiertoxins) by *Gambierdiscus toxicus* in culture.  
Toxicon, 1991, 29 (6) : 761 - 775
- 23 Institut des biosciences marines (page consultée le 21 octobre 1998). Site du CNRC, Halifax.  
Adresse : [http://www.nrc.ca/imb/poison\\_f.html](http://www.nrc.ca/imb/poison_f.html)
- 24 Institut Malardé (page consultée le 25 juillet 2001). Site de l'Institut Malardé, la Ciguatera.  
Adresse : <http://www.ilm.pf/cigua-1f.htm>
- 25 JURANOVIC LR., PARK DL.  
Foodborne toxins of marine origin : ciguatera.  
Rev. Environ. Contam. Toxicol., 1991, 117 : 51 - 94
- 26 KODAMA AM., HOKAMA Y.  
Variations in symptomatology of ciguatera poisoning.  
Toxicon, 1989, 27 (5) : 593 - 595
- 27 KODAMA AM., HOKAMA Y., YASUMOTO T.  
Clinical and laboratory findings implicating palytoxin as cause of ciguatera poisoning due to *Decapterus macrosoma* (mackerel).  
Toxicon, 1989, 27 (9) : 1051 - 1053
- 28 LABIE CH.  
Ichtyosarcotisme.  
Microbiologie - Aliments - Nutrition, 1993, 11 : 245 - 259
- 29 LANGE WR., LIPKIN KM., YANG GC.  
Can ciguatera be a sexually transmitted disease ?  
J. - Toxicol. - Clin. - Toxicol., 1989, 27 (3) : 193 - 197

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 30 LANGE WR., SNYDER FR., FUDALA PJ.  
Travel and ciguatera fish poisoning.  
Arch. - Intern. - Med., 1992, 152 (10) : 2049 - 2053
- 31 LAWRENCE DN., ENRIQUEZ MB., LUMISH RM.  
Ciguatera fish poisoning in Miami.  
Journal of the American Medical Association, 1980, 244 (3) : 254 - 258
- 32 LEDOUX M., FREMY JM.  
Phytoplankton, phycotoxines et intoxications alimentaires.  
Rec. Med. Vet., 1994, 170 (2/3) : 129 - 139
- 33 LEGRAND AM., FUKUI M., CRUCHET P.  
Progress on chemical knowledge of ciguatoxins.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 467 - 469
- 34 LEVINE DZ.  
Ciguatera : current concepts.  
J. - Am. - Osteopath. - Assoc., 1995, 95 (3) : 193 - 198
- 35 LEWIS RJ.  
Ciguatoxins are potent ichthyotoxins.  
Toxicon, 1992, 30 (2) : 207 - 211
- 36 LEWIS RJ.  
Socioeconomic impacts and management ciguatera in the Pacific.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 427 - 434
- 37 LEWIS RJ., SELLIN M.  
Multiple ciguatoxins in the flesh of fish.  
Toxicon, 1992, 30 (8) : 915 - 919

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 38 LEWIS RJ., SELLIN M., POLI MA.  
Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Ilycodontis javanicus*,  
*Muraenidae*).  
*Toxicon*, 1991, 29 (9) : 1115 - 1127
- 39 MORRIS PD., CAMPBELL DS., FREEMAN JL.  
Ciguatera fish poisoning : an outbreak associated with fish caught from North Carolina  
coastal waters.  
*South. Med. J.*, 1990, 83 (4) : 379 - 382
- 40 PALAFOX NA., JAIN LG., PINANO AZ.  
Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous Mannitol.  
*JAMA*, 1998, 259 (18) : 2740 - 2742
- 41 PARK DL.  
Evolution of methods for assessing ciguatera toxins in fish.  
*Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 1994, 136 : 1 - 20
- 42 PARK DL., GAMBOA PM., GOLDSMITH CH.  
Rapid facile solid-phase immunobead assay for screening ciguatoxic fish in the market  
place.  
*Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1992, 85 : 504 - 507
- 43 PEARN JH., LEWIS RJ., RUFF T.  
Ciguatera and Mannitol : experience with a new treatment regimen.  
*Med. J. Aust.*, 1988, 151 (2) : 77 - 80
- 44 PESANDO D., GIRARD JP., DURAND-CLEMENT M.  
Effect of maitotoxin on sea urchin egg fertilization and on  $Ca^{2+}$  permeabilities of eggs  
and intracellular stores.  
*Biol. Cell.*, 1991, 72 (3) : 269 - 273

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 45 QUOD JP., BOURDEAU P., TURQUET J.  
La ciguatera dans les DOM-TOM : aspects épidémiologiques et physiopathologiques.  
Rec. Med. Vet., 1994, 170 (2/3) : 141 - 146
- 46 RAIKHLIN-EISENKRAFT B., FINKELSTEIN Y., SOPANIER E.  
Ciguatera-like poisoning in the Mediterranean.  
Vet. Hum. Toxicol., 1988, 30 (6) : 582 - 583
- 47 Red Tide and Harmful Algal Blooms (page consultée le 25 juillet 2001).  
Alexandrium tamarense (photographie).  
Adresse : <http://www.redtide.who.edu/hab/species/species.html>
- 48 Red Tide and Harmful Algal Blooms (page consultée le 25 juillet 2001).  
Dinophysis sp. (photographie).  
Adresse : <http://www.redtide.who.edu/hab/rtpotos/dinophysis.jpg>
- 49 Red Tide and Harmful Algal Blooms (page consultée le 25 juillet 2001).  
Prorocentrum lima (photographie).  
Adresse : [http://www.redtide.who.edu/hab/species/prorocentrum\\_lima.jpg](http://www.redtide.who.edu/hab/species/prorocentrum_lima.jpg)
- 50 Red Tide and Harmful Algal Blooms (page consultée le 25 juillet 2001).  
Pseudonitzschia australis (photographie).  
Adresse : <http://www.redtide.who.edu/hab/species/species.html>
- 51 ROUGERIE F., BAGNIS R.  
Bursts of ciguatera and endo-upwelling process on coral reef.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 464 - 466
- 52 RUFF TA.  
Ciguatera in the Pacific : a link with military activities.  
Lancet, 1989, 1 (8631) : 201 - 205



## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

53 SOUDAN F

Intoxications dues au phytoplancton transmises par les produits de la mer.

Med. et Nut., 1985, T XXI (1) : 37 – 43

54 SOZZI G., MAROTTA P., ALDEGHI D.

Polyneuropathy secondary to ciguatoxin poisoning.

Ital. - J. - Neurol. - Sci., 1988, 9 (5) : 491 - 495

55 STOMMEL EW., PARSONNET J., JENKYN LR.

Polymyositis after ciguatera toxin exposure.

Arch. Neurol., 1991, 48 (8) : 874 - 877

56 TOSTESON R.

The diversity and origins of toxins in ciguatera fish poisoning.

P. - R. - Health - Sci. - J., 1995, 14 (2) : 117 - 129

57 TOSTESON TR., BALLANTINE DL., DURST HD.

Seasonal frequency of ciguatoxic barracuda in southwest Puerto Rico.

Toxicon, 1988, 26 (9) : 795 - 801

58 TREGUER PY.

Les intoxications alimentaires humaines causées par les algues phytoplanctoniques toxiques.

Med. Nut., 1998, 4 : 145 - 159

Med. Nut., 1998, 5 : 181 - 192

59 US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook (page consultée le 13 octobre 1998). Ciguatera.

Adresse : <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap36.html>

## BIBLIOGRAPHIE DEUXIÈME PARTIE (Ciguatera) - Suite

- 60 Westpac/IOC/UNESCO (page consultée le 25 juillet 2001).  
Vector fish of ciguatera toxins (photographies).  
Adresse : [http://www.redtide.who.edu/hab/species/cfp\\_vectorfish.jpg](http://www.redtide.who.edu/hab/species/cfp_vectorfish.jpg)
- 61 WINTER A., TOSTESON TR.  
Ciguatera toxins in the food chain revealed by stable isotopes.  
Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992, 85 : 510 - 513
- 62 YASUMOTO T., NAKAJIMA I., BAGNIS R.  
Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera.  
Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries, 1977, 43 (8) : 1021 - 1026

## BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication)

- 1 Animal toxins (page consultée le 12 octobre 1998).  
Tetrodotoxin.  
Adresse : <http://www.agrenv.mcgill.ca/dietteic/staff/chan/420/420LECT8/tsld005.htm>
  
- 2 Audubon Aquarium (page consultée le 15 octobre 1998).  
Creature feature: The Fugu Puffer.  
Adresse : [http://www.auduboninstitute.org/html/creature\\_aq.html](http://www.auduboninstitute.org/html/creature_aq.html)
  
- 3 BRENNER S., ELGAR G., SANDFORD R.  
Characterisation of the puffer fish (Fugu) genome as a compact model vertebrate genome.  
Nature, 1993 Nov., 366 (6452) : p. 265 - 268
  
- 4 CAMMAS A.  
Mortel ! le Fugu.  
Nova Magazine, novembre 2001 : p. 100
  
- 5 CRNOGORAC-JURCEVIC T., BROWN JR., LEHRACH H.  
Tetradon fluviatilis, a new puffer fish model for genome studies.  
Genomics, 1997 Apr., 41 (2) : p. 177 - 184
  
- 6 DAVIS EW.  
The ethnobiology of the Haitian zombi.  
J. Ethnopharmacol., 1983 Nov., 9 (1) : p. 85 - 104
  
- 7 DO HK., HAMASAKI K., OHWADA K.  
Presence of tetrodotoxin and tetrodotoxin-producing bacteria in freshwater sediments.  
Applied and environmental Microbiology, 1993 Nov., vol. 59, n°11 : p. 3934 - 3937

## BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite

- 8 DO HK., HOGURE K., IMADA C.  
Tetrodotoxin production of actinomycetes isolated from marine sediment.  
Journal of Applied Bacteriology, 1991, 70 : p. 464 - 468
  
- 9 DO HK, KOGURE K., SIMIDU U.  
Identification of deep-sea-sediment bacteria which produce tetrodotoxin.  
Applied and Environmental Microbiology, 1990 Apr., vol. 56, n°4 :  
p. 1162 - 1163
  
- 10 ELGAR G.  
Quality not quantity: the puffer fish genome.  
Hum. Mol. Genet, 1996, 5 spec n° : p. 1437 - 1442
  
- 11 FONG VH., CHOW SY.  
Electrophysiological studies on acute tetrodotoxin poisoning : a case report.  
Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei), 1996 Oct., 58 (4) : p. 299 - 302
  
- 12 Home Earthlink (page consultée le 13 octobre 1998).  
Tetrodotoxin.  
Adresse : <http://home.earthlink.net/~zh32/ttx.html>
  
- 13 KANCHANAPONGKUL J., TANTRAPHON W.  
Pelagic paralysis from puffer fish poisoning.  
J. Med. Assoc. Thai, 1993, 76 (5) : p. 285 - 287
  
- 14 KHORA SS., PANDA KK., PANDA BB.  
Genotoxicity of tetrodotoxin from puffer fish tested in root meristem cells of  
*Allium cepa* L.  
*Mutagenesis*, 1997 Jul., 12 (4) : p. 265 - 269

### **BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite**

- 15 KODAMA M., OGATA T., NOGUCHI T.  
Occurrence of saxitoxin and other toxins in the liver of the puffer fish Takifugu pardalis.  
Toxicon, 1983, 21 (6) : p. 897 - 900
  
- 16 KOGURE K., TAMPLIN HL., SIMIDU U.  
A tissue culture assay for tetrodotoxin, saxitoxin and related toxins.  
Toxicon, 1988, 26 (2) : p. 191 - 197
  
- 17 LABIE CH.  
Ichtyosarcotoxisme.  
Microbiologie - Aliments - Nutrition, 1993, vol. 11 : p. 245 - 259
  
- 18 LANGE WR.  
Puffer fish poisoning.  
AM. FAM. Physician, 1990 Oct., 42 (4) : p. 1029 - 1033
  
- 19 LATOXAN (page consultée le 12 octobre 1998).  
L8503 Tetrodotoxin.  
Adresse : <http://www.latoxan.com/HTML/00000171.html>
  
- 20 LAU FL., WONG CK., YIP SH.  
Puffer fish poisoning.  
J. Accid. Emerg. Med., 1995 Sep., 12 (3) : p. 214 - 215
  
- 21 LIPKIND GM. and FOZZARD HA.  
A structural model of the tetrodotoxin and saxitoxin binding site of the Na<sup>+</sup> channel.  
Biophysical Journal, 1994, vol.66 : p. 1 - 13
  
- 22 MALPEZZI EL., de FREITAS JC., RANTIN FT.  
Occurrence of toxins, other than paralyzing type, in the skin of Tetraodontiformes fish.  
Toxicon, 1997, 35 (1) : p. 57 - 65

### **BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite**

- 23 MATSUMURA K.  
A monoclonal antibody against tetrodotoxin that reacts to the active group for the toxicity.  
Eur. J. pharmacol., 1995 May 26, 293 (1) : p. 41 - 45
- 24 HILLS AR., PASSMORE R.  
Pelagic paralysis.  
Lancet, 1988 Jan., 1 (8578) : p. 161 - 164
- 25 MORIYA F., MIYAISHI S., YAMAMOTO Y.  
The use of mass fragmentography for the detection of tetrodotoxin in human body fluids.  
Nippon Hoigaku Zasshi, 1992 Apr., 46 (2) : p. 117 - 120
- 26 NAKAMURA M., OSHIMA Y., YASUMOTO T.  
Occurrence of saxitoxin in puffer fish.  
Toxicon, 1984, 22 (3) : p. 381 - 385
- 27 NAKAMURA M., YASUMOTO T.  
Tetrodotoxin derivatives in puffer fish.  
Toxicon, 1985, 23 (2) : p. 271 - 276
- 28 SAITANU K., LAOBHRIPATR S., LIMPAKARNJANARAT K.  
Toxicity of the freshwater puffer fish *Tetraodon fangi* and *T. palembangensis* from Thailand.  
Toxicon, 1991, 29 (7) : p. 895 - 895
- 29 SHIOMI K. INAOKA H., YAMANAKA H.  
Detection of tetrodotoxin-like compounds in two species of puffer fishes (*Iagocephalus lunaris lunaris* and *fugu niphobles*).  
Toxicon, 1985, 23 (2) : p. 331 - 336

## **BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite**

- 30 SIMIDU U., KITA-TSUKAMOTO K., YASUMOTO T.  
Taxonomy of four marine bacterial strains that produce tetrodotoxin.  
Int. J. Syst. Bacteriol., 1990 Oct., 40 (4) : p. 331 - 336
- 31 SIMS JK., OSTMAN DC.  
Puffer fish poisoning : emergency diagnosis and management of mild human tetrodotoxication.  
Ann. Emerg. Med., 1986 Sep., 15 (9) : p. 1094 - 1098
- 32 TERASHIMA H., HURBUNGS MD.  
"Renseignements : les empoisonnements au fugu".  
Japan International Cooperation Agency et Albion Fisheries Research Center, 1998,  
20 Oct. : p. 8  
Adresse de TERASHIMA H. <yuki@internet.mu>
- 33 Tetrodotoxin (page consultée le 13 octobre 1998).  
Anti-tetrodotoxin antibody.  
Adresse : <http://www.hawaiiibiotech.com/tetrodotoxin.html>
- 34 The American Marinelife Dealers Association (page consultée le 15 octobre 1998).  
Ecolist : Puffer and Trunkfish.  
Adresse : <http://www.execpc.com/~jkos/amda/ecolist/puffer.html>
- 35 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
An underwater photo of a black spotted puffer fish *Arothron nigropunctatus*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arrothron\\_nigropunctatus.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arrothron_nigropunctatus.html)
- 36 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
An underwater photo of a sharpnose puffer fish *Canthigaster valentini*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/canthigaster\\_valentini.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/canthigaster_valentini.html)
- 37 The puffer fish web site (page consultée le 14 octobre 1998).  
A photo of Amos the giant freshwater Congo puffer fish *Tetraodon mbu*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetraodon\\_mbu.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetraodon_mbu.html)

### **BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite**

- 38 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
A photo of a Fahuka puffer fish *Tetraodon lineatus*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetraodon\\_lineatus\\_ak.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetraodon_lineatus_ak.html)
- 39 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
A photo of *Fugu rubripes*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/fugu\\_rubripes.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/fugu_rubripes.html)
- 40 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
A photo of a masked puffer fish *Arothron diadematus*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arothon\\_diadematus.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arothon_diadematus.html)
- 41 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
A photo of a white spotted puffer fish *Arothon hispidus*.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arothon\\_hispidus.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/arothon_hispidus.html)
- 42 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
Origins of the natural toxin : Tetrodotoxin.  
Adresse : <http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetrodoxin.html>
- 43 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
Puffer fish resistance to Tetrodotoxin.  
Adresse : <http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/resist.html>
- 44 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
3D structure of Tetrodotoxin.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tet\\_struc.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tet_struc.html)
- 45 The puffer fish website (page consultée le 14 octobre 1998).  
3D structure of Tetrodotoxin.  
Adresse : [http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetxhb\\_2\\_0.5.html](http://fugu.hgmp.mrc.ac.uk/fugu/pffp/tetxhb_2_0.5.html)



### **BIBLIOGRAPHIE TROISIÈME PARTIE (Tétrodointoxication) - Suite**

- 46 US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition (page consultée le 12 octobre 1998).  
Tetrodotoxin poisoning associated with eating puffer fish transported from Japan to California, 1996. MMWR, CDC 1996 May 17, 45 (19) : p. 389 - 390  
Adresse : <http://www.foodsafety.org/sf/sf213.htm>
- 47 WATABE S., SATO Y., NAKAYA M.  
Distribution of tritiated tetrodotoxin administered intraperitoneally to puffer fish.  
Toxicon, 1987, 25 (12) : p.1283 - 1289
- 48 YANG CC., HAN KC., LIN TJ.  
An outbreak of tetrodotoxin poisoning following gastropod mollusc consumption.  
Hum. Exp. Toxicol., 1995 May, 14 (5) : p. 446 - 450
- 49 YANG CC., LIAO SC., DENG JF.  
Tetrodotoxin poisoning in Taiwan : an analysis of poison center data.  
Vet. Hum. Toxicol., 1996 Aug., 38 (4) : p. 282 - 286
- 50 YATSU M., YAMAZAKI T., MEGURO Y.  
Production of tetrodotoxin and its derivatives by pseudomonas sp. isolated from the skin of a puffer fish.  
Toxicon, 1987, 27 (2) : p. 225 - 228
- 51 ZAMAN L., ARAKAWA O., SHIMOSU A.  
Occurrence of paralytic shellfish poison in Bangladeshi freshwater puffers.  
Toxicon, 1997 Mar., 35 (3) : p. 423 - 431





Toulouse, 2002

NOM : CANIVENC

PRENOM : Pascale

TITRE : ICHTYOSARCOTOXISMES

RESUME : Les ichtyosarcotoxismes sont des intoxications alimentaires survenant après consommation de poissons ayant accumulé dans leur chair des toxines parfois mortelles pour l'homme. La présence de ces toxines est absolument indétectable, les qualités organoleptiques des poissons restant inchangées. On décrit trois grandes formes d'ichtyosarcotoxismes : Le scombrotisme, la ciguatera, la tétrodo-intoxication. Le scombrotisme, aussi appelé intoxication histaminique, survient généralement après l'ingestion de scombridés, poissons à chair sombre, présentant un taux d'histamine particulièrement élevé lors de leur consommation. Il faut différencier cette intoxication d'une allergie vraie, qui présente beaucoup de similitudes avec le scombrotisme. La ciguatera est la forme d'intoxication la plus répandue, sévissant plus particulièrement dans les zones tropicales et sub-tropicales. Le principal vecteur de l'intoxication est une algue phytoplanctonique, Gambierdiscus toxicus qui synthétise les ciguatoxines, lesquelles s'accumulent tout au long de la chaîne alimentaire jusqu'à l'homme. Le dernier syndrome décrit, la tétrodo-intoxication, dont l'issue peut être mortelle, survient chez les consommateurs du célèbre Fugu, très particulièrement recherché au Japon. La tétrodo-toxine accumulée principalement au niveau du foie, des gonades, du tube digestif et de la peau du poisson, est synthétisée par des bactéries présentes dans les sédiments marins.

MOTS-CLES :

CIGUATERA/FUGU/HISTAMINE/ICHTYOSARCOTOXISME/INTOXICATION/POISSON/TETRODOTOXINE/TOXINE

ENGLISH TITLE : ICHTYOSARCOTOXISME