



CIGUATERA ET REMEDES TRADITIONNELS

Philippe AMADE et D. LAURENT

ORSTOM, B.P. A5, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.

Résumé: une liste de plantes utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement de la ciguatera a été établie sur la base des études ethnobotaniques réalisées par l'ORSTOM dans les années 1980 au Vanuatu et en Nouvelle-Calédonie, et de quelques données récentes.

Afin d'identifier et d'évaluer l'activité de ces remèdes traditionnels, nous avons mis au point un test sur souris qui consiste à traiter ces animaux, préalablement intoxiqués par de la ciguatoxine (extraite de foies de murènes), et à étudier leurs courbes pondérales.

La méthodologie utilisée et les premiers résultats obtenus seront discutés ici.

Le but de ce programme, après avoir sélectionné les remèdes actifs et testé leur éventuelle toxicité, est d'isoler et identifier le ou les principes actifs de ces préparations.

Abstract: plants used in treating ciguatera poisoning in the Western Pacific region have been listed by way of general ethnopharmacological surveys conducted by ORSTOM over a period of ten years (1980-1990) in the Vanuatu archipelago and in New Caledonia.

In order to determine whether or not these plants indeed have direct "detoxifying" action on the ciguatoxin itself, we use a pharmacological test to evaluate these remedies' therapeutic potential by observing their effects on mice intoxicated with liver extracts from carnivorous fish (moray eels) containing ciguatoxin.

Methodology and first results are discussed here. Our program's goal is to select active remedies in order to chemically isolate the active components.

Introduction

Situation générale : L'intoxication ciguatérique grève la Santé et l'Economie de nombreux pays où se trouvent des récifs coralliens. A ce jour, plus de 900 personnes ont été intoxiquées en 1991 à Hawaï où habituellement on compte 100 cas par an (Tsai, 1991). On compte de 800 à 1000 cas par an en Polynésie.

En Calédonie, on parle de 120 à 150 cas /an, mais ces chiffres semblent largement sous-estimés car un grand nombre de faibles intoxications ne sont pas recensées, les médecins n'en ayant pas connaissance.

La CPS (Commission du Pacifique Sud) parle de 3400 à 4700 cas par an dans le Pacifique Sud et signale qu'ils ne représentent que 10 à 20 % de l'incidence actuelle de cet empoisonnement.

Symptômes de l'intoxication ciguatérique : Le syndrome typique de la ciguatera inclut à la fois des symptômes gastrointestinaux et neurologiques, voire cardiovasculaires, qui apparaissent habituellement 6 heures après avoir mangé un poisson ciguatérique et dont l'importance dépend de la quantité des toxines ingérée (relation dose-réponse). Les symptômes de cette intoxication ainsi que leurs fréquences observés en Polynésie Française et en Nouvelle-Calédonie de 1964 à 1977 pour plus de 3000 cas (Bagnis *et al.*, 1979) et en Nouvelle-Calédonie de 1984 à 1989 pour plus de 600 cas (com. perso., 1990) sont indiquées dans le graphique I. On peut remarquer la similitude des réponses lors des deux enquêtes (quelques symptômes n'ont pas été notés dans l'enquête la plus récente) qui indique la constance du syndrome de la ciguatera.

Les *symptômes gastrointestinaux* sont les plus fréquents et comportent des

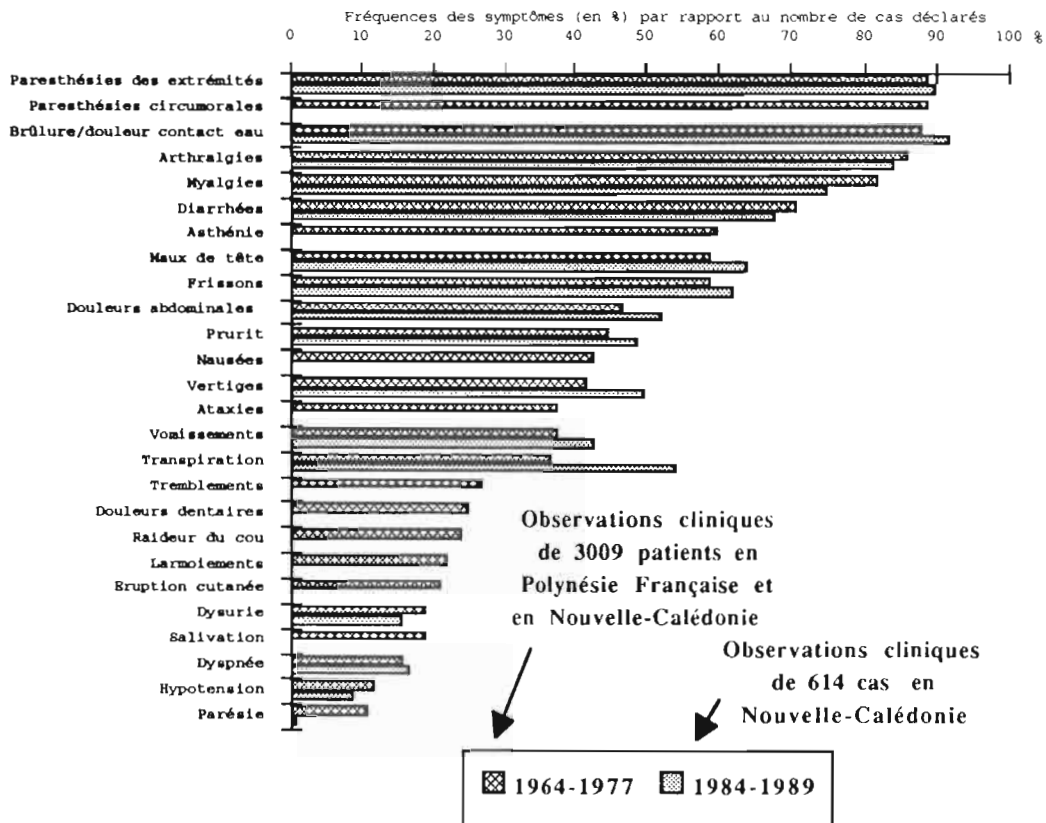


vomissements, des diarrhées aqueuses et des crampes abdominales qui s'estompent généralement en 24 à 48 heures.

Les *symptômes neurologiques* caractérisent cette intoxication et peuvent apparaître très tôt ou plusieurs heures après que les symptômes gastrointestinaux aient disparu. Ils comportent des troubles des sensations (paresthésies) : engourdissement, picotement des lèvres et des extrémités, inversion des sensations chaud-froid (dysesthésies), odontalgies, démangeaisons (prurit). Pour de plus fortes intoxications, un patient pourra présenter des vertiges, des céphalées, une hypersalivation, des troubles de la vision, des arthralgies, des myalgies, des tremblements, être atteint d'ataxies, de paralysies, voire tomber dans le coma. Les symptômes neurologiques peuvent persister quelques mois et sont souvent aggravés par la consommation d'alcool ou le stress. Pour prévenir leur réapparition, il est conseillé d'éviter la consommation de poisson, de noix et d'alcool pendant 3 à 6 mois après disparition des symptômes.

L'hypotension et la bradychardie interviennent dans 10 à 15% des cas, plus fréquemment chez les individus ayant déjà été intoxiqués.

L'état de choc et la détresse respiratoire sont décrites pour quelques cas, la mort est exceptionnelle.



Graphique I : Symptômes de la ciguatera dans le Pacifique sud.

Facteurs de variabilité: Ces symptômes varient d'un individu à un autre, entre groupes ethniques (régimes alimentaires différents) et sont fonctions du lieu géographique.

La sensibilisation est fréquente, cette maladie ne produisant pas d'immunité et des empoisonnements successifs provoquent des symptômes de plus en plus graves (Sims, 1987). Il semble qu'il existe un seuil propre à chaque individu, fonction de ses antécédents, correspondant à la quantité de toxine nécessaire à l'apparition des premiers symptômes de l'intoxication.

Traitement : Le meilleur traitement reste la prévention : ne pas consommer les viscères, ne



manger que les petits poissons de chaque espèce et faire attention à la conservation du poisson.

Dans la médecine "occidentale", le traitement reste symptomatique, à base de vitamines (B1, B6, B12), d'aspirine, de gluconate de calcium, d'antihistaminiques, etc...

Dans les îles du Pacifique, il est probable que de nombreux cas soient traités par la médecine traditionnelle qui utilise une grande variété de plantes.

Remèdes traditionnels utilisés contre la ciguatera

<i>Achyranthes aspera</i> (Amaranthaceae)	Plante entière	Antidysentérique, diurétique
	Racine	Antispasmodique, antidysentérique
<i>Argusia argentea</i> (Boraginaceae)	Feuille	Antimyalgique, antirhumatismal, antipruritique, dépuratif
	Ecorce	Antipruritique
<i>Carica papaya</i> (Caricaceae)	Feuille	Tonicardiaque, dépuratif
<i>Cassia occidentalis</i> (Mimosaceae)	Feuille	Diaphorétique
<i>Cerbera manghas</i> (Apocynaceae)	?	Antirhumatismal
<i>Chenopodium ambrosioides</i> (Chenopodiaceae)	?	Antispasmodique, diaphorétique, antirhumatismal
<i>Citrullus lanatus</i> (Cucurbitaceae)	Peau	Purgatif
<i>Cocos nucifera</i> (Arecaceae)	Graine	Emétique
<i>Crinum spp.</i> (Liliaceae)	Bulbe	Purgatif, diurétique, émétique, diaphorétique
		Analgésique
<i>Davallia epiphylla</i> et <i>D. solida</i> (Davalliaceae)	Rhizome	
<i>Entada phaseoloides</i> (Mimosaceae)	Tige	Antirhumatismal, antimyalgique
<i>Erythrina variegata</i> et <i>E. fusca</i> (Papilionaceae)	Ecorce	Purgatif
<i>Euphorbia hirta</i> (Euphorbiaceae)	?	Antispasmodique, antidysentérique
<i>Morinda citrifolia</i> (Rubiaceae)	Fruit	Antidiarrhéique
<i>Pandanus sp.</i> (Pandanaceae)	Feuille	Emétique
<i>Pandanus tectorius</i> (Pandanaceae)	Racine aérienne	Antimyalgique, tonicardiaque
<i>Phymatosorus nigrescens</i> (Polypodiaceae)	Tige	Antispasmodique
<i>Phymatosorus scolopendria</i> (Polypodiaceae)	Rhizome	Purgatif, antipruritique
<i>Santalum austro-caledonicum</i> (Santalaceae)	Ecorce	Antidysentérique
<i>Schinus terebenthifolius</i> (Anacardiaceae)	Feuille	Antirhumatismal
<i>Sophora tomentosa</i> (Papilionaceae)	Graines	Antidiarrhéique, antidysentérique, antivomitif
<i>Spondias cytherea</i> (Anacardiaceae)	Feuille	Emétique
<i>Stachytarpheta indica</i> (Verbenaceae)	Racine	Diaphorétique
<i>Syzygium malaccense</i> (Myrtaceae)	Ecorce	Dépuratif, laxatif
<i>Terminalia catappa</i> (Combretaceae)	Ecorce	Tonicardiaque
<i>Thespesia populnea</i> (Malvaceae)	Ecorce	Antidysentérique
<i>Vitex rotundifolia</i> (Verbenaceae)	Feuille	Traitement d'allergies
<i>Wikstroemia foetida</i> (Thymeleaceae)	Feuille ou écorce	Purgatif, vomitif

Tableau I : Autres utilisations médicinales des plantes citées pour leur activité dans le traitement de la ciguatera

Sur la base d'études ethnobotaniques menées durant ces quinze dernières années par les chercheurs de l'ORSTOM, au Vanuatu (G. Bourdy et P. Cabalion) et en Nouvelle-Calédonie (D. Bourret, P. Amade, D. Laurent), plus de 80 plantes ont été répertoriées. Elles rentrent dans la composition de remèdes utilisés dans le traitement de la ciguatera ("Gratte" en Calédonie). Une des difficultés rencontrée est de connaître l'exacte préparation de chaque remède : partie de la plante utilisée, quantité nécessaire, mode de préparation (macération, décoction ou infusion le plus fréquemment) et posologie.

Le tableau I présente un extrait de la liste des plantes utilisées par la médecine traditionnelle pour soigner la "gratte" au Vanuatu et en Nouvelle-Calédonie. Ces travaux font l'objet d'une publication (Bourdy et al., à paraître dans Journal of Ethnopharmacology) et d'un



ouvrage didactique qui sera édité par l'ORSTOM (en préparation). Le grand nombre de plantes réputées actives contre la "gratte" est lié à la diversité des symptômes de l'intoxication. Sur cette liste se trouvent des plantes à activité antidiarrhéique ou antidysentérique, d'autres à propriétés dépuratives ou détoxifiantes, certaines analgésiques ou agissant sur le système cardiaque, etc...

Nos travaux au Centre ORSTOM de Nouméa s'attachent à tester l'activité de ces remèdes traditionnels sur des souris intoxiquées par des toxines ciguatériques.

Plusieurs paramètres ont guidé le choix des premières plantes à tester : popularité du remède traditionnel, facilité d'identification et de récolte de la plante, remède ayant une action sur le système nerveux.

Recherche de l'activité des remèdes traditionnels sur des souris intoxiquées par des toxines ciguatériques extraites de poissons carnivores toxiques.

En toxicologie, les souris sont utilisées depuis plus de quinze ans dans les études expérimentales des toxines ciguatériques et leurs symptômes sont bien connus. Aussi, nous les utilisons dans notre modèle toxicologique qui doit permettre une réalisation rapide compte tenu du grand nombre de plantes ou de "remèdes" à tester.

Toxines utilisées : Dans un premier temps, nous avons dû nous procurer des quantités suffisantes de toxines ciguatériques nécessaires à intoxiquer les souris que l'on veut soigner ensuite par des remèdes traditionnels.

113 kg de murènes (*Gymnothorax javanicus*), soit 12 individus pêchés, nous ont fourni 1380 g de foie frais. Après extraction selon la méthode de Legrand et al. (1989), nous obtenons 350 mg d'extrait méthanolique brut dont la dose létale minimale (DLM) est 1,75 µg/g de souris, soit la possibilité de tuer environ 10.000 souris de 20 g. Après séparations en chromatographie HPLC et par comparaison à la ciguatoxine pure (CTX) (collaboration R. Lewis), l'étude de cet extrait confirme la présence de CTX et montre, de plus, que la toxicité de l'extrait est due pour 56% à la CTX, le reste à des toxines inconnues.

Pour intoxiquer les souris, nous utilisons toujours ce même extrait afin d'éviter les problèmes de variabilité de la composition toxinique des extraits des poissons toxiques.

Intoxication des souris : Intoxiquées par la voie intrapéritonéale (i.p.) à la dose sub-léthale de 1,5 µg d'extrait de foie de murène par g de souris, une souris de 20 g est malade pendant 4 à 5 jours. La réponse des souris à l'intoxication étant fonction de leurs poids, deux doses sont utilisées : 25 µg (souris de 17 à 19,9 g) et 30 µg (souris de 20 à 22 g).

Les principaux signes d'intoxication d'une souris par la CTX à ces doses sub-léthales sont :

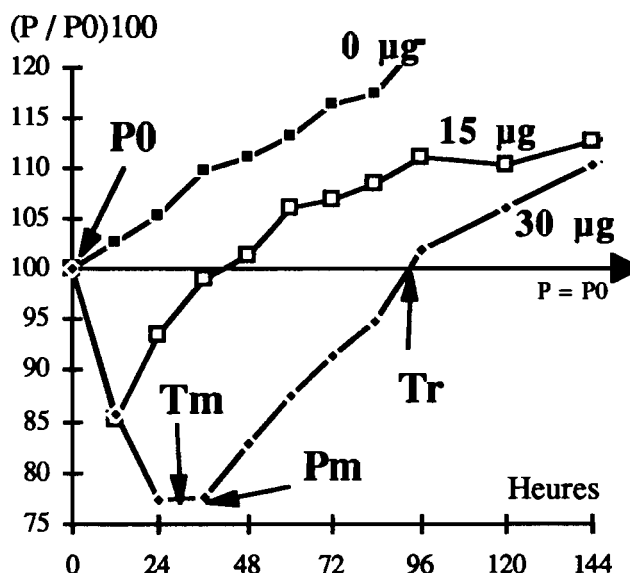
- état de choc (la souris ne mange ni ne boit pendant 24 à 48 heures),
- diarrhées profuses 5 mn après l'injection pendant environ 1 heure,
- transpiration,
- vasodilatation avec larmolement, se traduisant chez les mâles (mais pas tous) par une érection pouvant perdurer plusieurs jours :
- poil hérissé,
- hyperexcitabilité,
- difficultés de déplacement.

- Les paralysies et les difficultés respiratoires n'apparaissent qu'à des doses plus fortes. Une souris ainsi malade perd du poids pendant 48 heures puis, petit à petit, retrouve une activité normale 3 ou 4 jours après son intoxication. Cette perte de poids est fonction de la quantité de toxine injectée, comme le montre la comparaison des trois courbes du graphique II qui correspondent à deux intoxications à 15 et 30 µg et à 0 µg pour les témoins (0,3 ml de sérum + tween 0,5%, i.p.).

Mise au point et description du "modèle souris" : Après leur intoxication et/ou leur traitement, les animaux sont pesés régulièrement jusqu'à ce que chacun d'entre eux recouvre et dépasse son poids initial (PO).



Le résultat des pesées est ensuite exprimé en pourcentages par rapport au poids initial P_0 et reporté sur un graphique qui permet de visualiser les variations de poids et de mesurer les points caractéristiques de chaque courbe (par lots, par sexes ou par souris). P_m est le poids minimum atteint au temps T_m et T_r le temps nécessaire pour retrouver le poids P_0 , comme indiqué sur la courbe "30 μg " du graphique II.



Graphique II : Modèle toxicologique

L'efficacité d'un traitement est évaluée en fonction des modifications des caractéristiques de l'intoxication (P_m , T_m et T_r) par rapport aux souris non traitées.

1- Mode d'administration du traitement

Plusieurs essais sur le mode et le moment de l'administration du remède ont été effectués : par injection intrapéritonéale (i.p.), par voie orale (biberon, gavage), à différentes concentrations, ceci avant ou après l'injection des toxines. Des injections intraveineuses (i.v.) et intrarétroorbitaires (i.r.o.) ont été testées pour des produits purs.

En définitive, les remèdes sont administrés par i.p. 1 heure après l'injection de la toxine. Des souris non intoxiquées reçoivent également le traitement à tester ("blancs").

Les doses sont établies par rapport à la dose humaine (DH) correspondant au traitement utilisé dans la médecine traditionnelle que l'on veut tester : une souris de 20 g reçoit 1 / 3500^{ème} de DH. Plusieurs dilutions de la préparation médicinale sont essayées : DH / 2, / 5, / 10, etc....

Chaque expérience comporte au moins 3 types de lots de souris : les souris intoxiquées par l'extrait CTX de murène, les souris intoxiquées puis traitées par un remède traditionnel (plusieurs doses) et les souris recevant uniquement le traitement utilisé. Ce dernier lot permet de déceler une éventuelle toxicité du remède à la dose utilisée.

2- Pesées

Chaque lot de souris comporte 12 individus (généralement 6 mâles et 6 femelles) qui sont pesés régulièrement : 3 fois par jour les 2 premiers jours, puis une fois par jour, jusqu'à ce que les souris aient dépassé le poids initial P_0 .

Afin de déterminer quels sont les résultats statistiquement significatifs, nous effectuons une analyse de variance sur les facteurs P_0 - P_m , T_r (temps de récupération) et T_m - T_r , en comparant les différents lots traités ou non traités et en différenciant éventuellement les sexes.



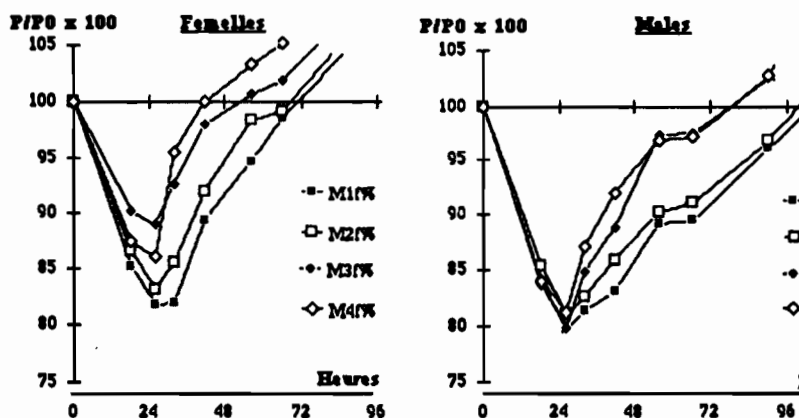
Résultats : Le graphique II est extrait des résultats obtenus lors d'intoxications de souris par l'extrait CTX brut de murène, en utilisant des doses croissantes de 5 en 5 µg, de 0 à 35 µg (DLM). A 0 µg (0,5 ml sérum +tween 0,5%, i.p.), il n'y a pas d'influence sur la courbe de croissance des souris, puis, plus la dose de toxine est importante, plus Pm baisse et plus Tm et Tr augmentent.

Ainsi, les souris sont capables d'éliminer les toxines ciguatériques en quelques jours. Pour le confirmer, nous avons réalisé deux intoxications à 6 jours d'intervalles de façon à ce que, pour chaque souris, la somme des deux intoxications correspondent à la DLM de notre extrait de toxines (35 µg). Les résultats montrent que la réponse des souris est alors uniquement dépendante de la quantité de toxine injectée à chacune des intoxications.

Pour déceler l'activité d'un remède traditionnel il faut, après avoir intoxiqué des souris (courbe 30 µg du graphique II), pouvoir obtenir pour les souris traitées une courbe ayant des valeurs plus faibles pour Pm, Tm et Tr (ressemblant à la courbe 15 µg du graphique II, par exemple).

A ce jour, nous avons testé une douzaine de plantes, deux produits purs (tocaïnide et mannitol) ainsi qu'un remède préparé à partir de plusieurs plantes et de composition non révélée par l'auteur.

Deux remèdes préparés à partir des plantes PL7 et PL15 permettent aux souris de récupérer plus rapidement leur poids initial. Ces résultats sont encourageants et doivent être confirmés. Le graphique III présente les courbes les plus significatives de PL7 qui sont établies à partir des moyennes par lots de souris. La courbe M1 représente l'intoxication seule, les courbes M2, M3 et M4 le résultat des intoxications suivies de trois traitements à DH / 2 préparés à partir d'infusions de la même plante : écorce et feuilles (M2), écorce seule (M3) et feuilles seules (M4). On note une plus grande efficacité du remède sur les femelles avec l'infusion de feuilles (M4) aussi bien qu'avec la décoction de racines (M3).



Graphique III : Traitement de souris intoxiquées par la CTX par un remède traditionnel

Conclusion

Ce modèle donne des résultats prometteurs et nous continuons le screening de notre liste de plantes. Après confirmation des premiers résultats, nous commencerons le fractionnement chimique des remèdes actifs en vue d'isoler et d'identifier les structures chimiques des principes actifs. Par la suite, l'étude de leur mode d'action et la réalisation de tests biologiques sur d'autres modèles toxicologiques devraient permettre d'aboutir à l'élaboration d'un traitement spécifique de la ciguatera.



Remerciements : Ces recherches sont réalisées au Centre ORSTOM de Nouméa grâce au support financier du CORDET et de l'INSERM (contrat n° 892012).

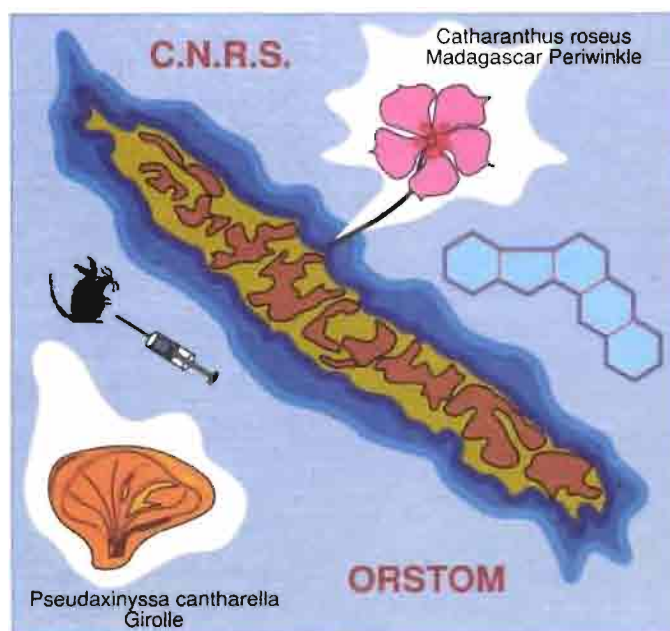
Bibliographie

- Bagnis R., Kuberski T. et Laugier S., *Am.J.Trop.Med.Hyg.* **28**(6), 1067-1073 (1979)
- Bourdy G., Cabalion P., Amade P et Laurent D. *Traditional remedies used in the western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. J. of Ethnopharm.*, to be published, (1991)
- Legrand A.M., Litaudon M., Genthon J.N., Bagnis R. et Yasumoto T., *J. of Appl. Physiol.* **1**, 183-189 (1989)
- Tsai M., *Fish-poison cases soar in Islands, record ciguatera outbreak this year. Honolulu Advertiser*, June 4th. (1991)
- Sims J. K., *Annals of Emergency Med.* **16**(9), 1006-1015 (1987)
- Communications personnelles :* Enquête auprès de 614 cas d'intoxication par la ciguatera de 1984 à 1989 en Nouvelle Calédonie. Résultats rassemblés et étudiés par la DTASS (Département Territorial des Actions Sanitaires et Sociales) de Nouméa, 1990.

Troisième Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie

Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 26-30 Août 1991

ACTES



Editeurs : Cécile DEBITUS, Philippe AMADE,
Dominique LAURENT, Jean-Pierre COSSON