

CONVENTIONS
SCIENCES DE LA VIE
PHARMACOLOGIE

N° 1

1992

Remèdes traditionnels contre la ciguatera
en Nouvelle Calédonie

Dominique LAURENT
Philippe AMADE

ACTION CORDET 90-457

CONVENTIONS
SCIENCES DE LA VIE
PHARMACOLOGIE

N° 1

1992

Remèdes traditionnels contre la ciguatera
en Nouvelle Calédonie

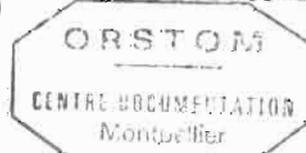
Dominique LAURENT
Philippe AMADE

ACTION CORDET 90-457

ORSTOM

L'INSTITUT FRANÇAIS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE
POUR LE DÉVELOPPEMENT EN COOPÉRATION

CENTRE DE NOUMÉA



Ø76
PLAMED Ø3
LAU

- 3 NOV. 1993

pas
NUMEROSE
h2 70814
FH 12ER Body
F 38.321

© ORSTOM, Nouméa, 1992

/Laurent, D.
/Amade, P.

Remèdes traditionnels contre la ciguatera en Nouvelle Calédonie
Nouméa : ORSTOM. Septembre 1992. 84 p.
Conv. : Sci. Vie : Pharmacol. ; 1

Ø76PLAMEDØ3

PHARMACOPEE ; PLANTE MEDICINALE ; CIGUATERA ; TEST BIOLOGIQUE / NOUVELLE
CALEDONIE

Imprimé par le Centre ORSTOM
de Nouméa
Septembre 1992

 ORSTOM Nouméa
REPROGRAPHIE

INTRODUCTION

<u>1) Le problème socio-économique et de santé publique</u>	7
<u>2) L'agent responsable</u>	7
<u>3) Les symptômes</u>	11
<u>4) Les toxines</u>	13
<u>5) Les traitements</u>	14
<u>6) Les études ethnobotaniques</u>	15

1ère PARTIE : LA CIGUATERA EN NOUVELLE CALEDONIE

<u>1) Echantillonnage</u>	16
<u>2) Questionnaire</u>	17
<u>3) Résultats</u>	18
3 - 1) Données épidémiologiques	18
3 - 2) Données sur la connaissance	20

2ème PARTIE : ETUDE SUR LES TOXINES CIGUATERIQUES

<u>1) Toxines extraites de poissons</u>	26
1 - 1) Murènes	26
1 - 2) Anglais	29
1 - 3) Gueule rouge	29
<u>2) Toxines extraites de microalgues (Dinoflagellés)</u>	30
2 - 1) Isolement des cellules	30
2 - 2) Mise en culture	32
2 - 3) Toxicité	33
2 - 3 - 1) Données expérimentales	34
2 - 3 - 2) Commentaires	37
2 - 3 - 3) Conclusions	39

3ème PARTIE : ETUDE DES REMEDES TRADITIONNELS

<u>1) Matériel et méthodes</u>	41
1 - 1) Préparation de l'extrait toxique	41
1 - 2) Préparation des traitements	42

1 - 3) Mise au point du test souris	42
1 - 3 - 1) Approvisionnement en souris	42
1 - 3 - 2) Méthodologie	42
* Administration de la toxine	
* Administration du traitement	
1 - 3 - 3) Analyse des résultats	43
2) Résultats	44
2 - 1) Mise au point du modèle	45
2 - 1 - 1) Caractérisation toxinique de l'extrait méthanolique	45
2 - 1 - 2) Double intoxication à 11 jours d'intervalle	45
2 - 2) Etude des substances chimiques utilisées dans la médecine occidentale	45
- <u>Mannitol</u>	45
* Usage courant	
* Résultats chez l'homme	
* Expérimentations (Intox 11, 15, 16 ,17, 18, 19 et 21)	
- <u>Tocainide</u>	46
* Usage courant	
* Résultats chez l'homme	
* Expérimentations (Intox 22, 23 et 24)	
2 - 3) Etude des plantes utilisées dans les remèdes de la médecine traditionnelle	46
- <i>Carica papaya</i>	46
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 7)	
- <i>Plectranthus parviflorus</i>	47
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 7)	
- Remède JLL	48
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 8, 9, 10 et 64)	
- <i>Polyscias scutellaria</i>	48
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 12, 13, 14, 26 et 65)	
- <i>Argusia argentea</i>	48
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 27, 28, 29, 30, 36, 38, 44, 48 et 49)	
- <i>Vitex rotundifolia</i> var. <i>subtrisecta</i>	50
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 31)	

- <i>Terminalia catappa</i>	50
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 31, 35, 37 et 39)	
- <i>Artocarpus altilis</i>	51
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 32)	
- <i>Erythrina variegata var. fastigiata</i>	52
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 33)	
- <i>Xylocarpus granatum</i>	52
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 40, 42 et 45)	
- <i>Cocos nucifera</i>	53
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 41 et 42)	
- <i>Ximenea americana</i>	53
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 41 et 42)	
- <i>Syzygium malaccense</i>	54
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 43, 44, 45, 53, 55 et 56)	
- <i>Pandanus tectorius</i>	54
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 46 et 47)	
- <i>Morinda citrifolia</i>	55
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 47)	
- <i>Acacia spirorbis</i>	56
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 48 et 49)	
- <i>Schinus terebenthifolius</i>	56
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 49, 51, 57, 58, 59, 60 et 61)	
- <i>Davallia solida</i>	57
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 50)	

- <i>Scaevola sericea</i>	57
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 51 et 52)	
- <i>Euphorbia hirta</i>	58
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 52)	
- <i>Ipomea pes-caprae</i>	58
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 62 et 63)	
- <i>Punica granatum</i>	59
* Botanique	
* Usages traditionnels	
* Expérimentations (Intox 66)	
<u>3) Conclusion</u>	59
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES	67

INTRODUCTION

La ciguatera ou "gratte" est un type particulier d'intoxication lié à l'ingestion de poissons tropicaux associés aux récifs coralliens et habituellement consommables ; le terme "gratte" n'est employé populairement qu'en Nouvelle Calédonie.

Elle est largement répandue dans l'ensemble des régions intertropicales où l'on trouve des récifs coralliens. Ainsi sont concernés le Pacifique Sud (Polynésie Française, Australie, Vanuatu,...), le Pacifique Nord (Hawaï), l'Océan Indien (en particulier l'Ile Maurice), les Antilles et la Floride (figure 1).

1) Le problème socio-économique et de santé publique

La ciguatera est un grave problème socio-économique ; outre le fait que cette intoxication est un frein pour la pêche artisanale et l'économie locale (certaines espèces sont interdites à la vente ; certaines régions comme l'archipel des Gambier sont interdites à la pêche), c'est aussi un problème de santé publique (plus de 10 000 journées par an d'arrêt de travail en Polynésie Française sont estimées être dues à cette intoxication).

On compte plus de 500 cas d'intoxications par an à Tahiti (Bagnis *et al.*, 1991), de 120 à 150 cas par an sont déclarés en Nouvelle Calédonie. Toutes ces données sont largement sous estimées car un grand nombre de faibles intoxications ne sont pas signalées aux médecins (ces derniers par ailleurs ne transmettant pas obligatoirement leurs données aux services concernés par les études épidémiologiques).

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

2) L'agent responsable

C'est en 1977 que l'équipe de R. Bagnis découvrit l'agent responsable de la ciguatera, dans les Iles Gambier, alors atteinte d'une formidable flambée de toxicité. Il s'agit d'une algue unicellulaire benthique, *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo (Yasumoto *et al.*, 1977, Adachi et Fukuyo, 1979, Bagnis *et al.*, 1980), initialement dénommée *Diplopsalis* sp. nov. (Bagnis *et al.*, 1977), qui est ingérée par les poissons herbivores lorsqu'ils broutent les algues macrophytes qui lui servent de support (figure 2). Par bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire, les toxines initialement produites

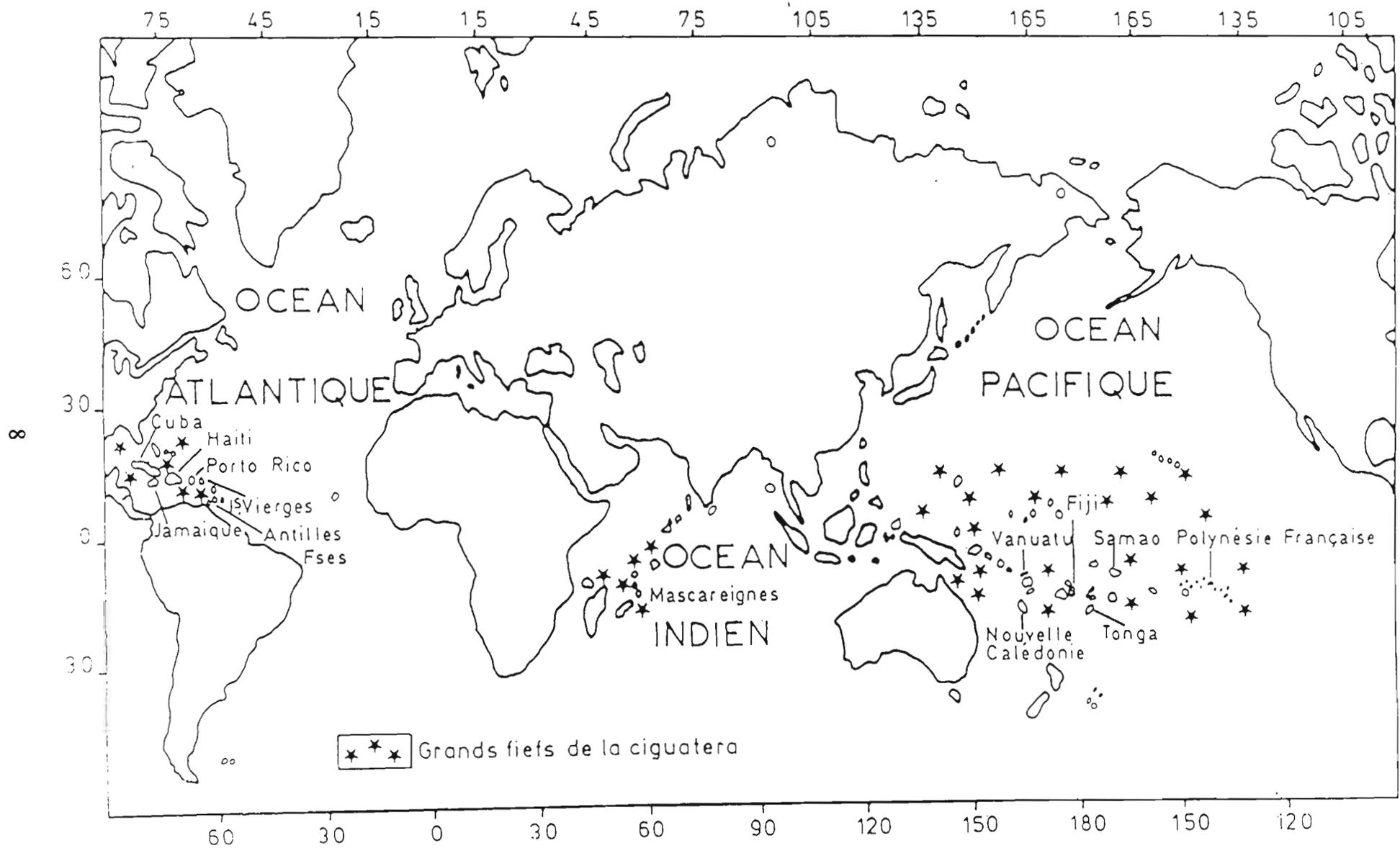


Figure 1 : Distribution géographique de la ciguatera (d'après Bagnis, 1981)

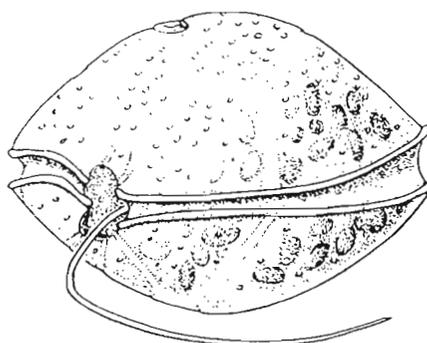


Figure 2 : *Gambierdiscus toxicus* (grossissement : x 450)

par la microalgue, vont se concentrer dans les poissons pour atteindre dans les plus âgés des taux susceptibles d'intoxiquer les consommateurs.

Tous les grands poissons des récifs coralliens sont susceptibles d'être toxiques et plus particulièrement les poissons carnivores en bout de chaîne alimentaire (barracudas, loches, gueules rouges, anglais, carangues, murènes, requins, etc...). Dans les régions hautement toxiques, les poissons de bas de chaîne alimentaire (herbivores et brouteurs) peuvent être aussi dangereux (perroquets ou chirurgiens). Les poissons du large (thons, tazards du large , ...) ou de profondeur (vivaneaux, ...) sont très rarement ciguatériques.

A Tahiti, ce sont les poissons chirurgiens et les mullets qui sont incriminés dans plus de la moitié des cas des intoxications.

A l'inverse, en Nouvelle-Calédonie, les poissons les plus dangereux semblent être les carnivores. Les dernières données épidémiologiques concernant la Nouvelle-Calédonie proviennent de la DTASS après dépouillement de 614 fiches recensant les cas de ciguatéra répertoriés de 1984 à 1989 ; elles montrent que la grande majorité des cas sont dus à la consommation de poissons carnivores (80%), les brouteurs étant impliqués pour 6 % des cas et les herbivores pour 1 % (les 13 % restants n'étant pas ou mal déterminés) (tableau 1).

- 38 % de Serranidae (loches ou loches saumonées)
- 14 % de Lethrinidae (bossus et becs de cane)
- 9 % de Lutjanidae (rougets, dorades et anglais)
- 8 % de Scombridae (tazards)
- 7 % de Carangidae (carangues)

Tableau 1 : Espèces de poissons responsables de ciguatéra en Nouvelle-Calédonie
 (source : - fiches D.T.A.S.S. de 1984 à 1989,
 - enquête ORSTOM, mars 1992)

Poissons en cause	D.T.A.S.S.		ORSTOM	
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence	Pourcentage
Loche	98	17,9	23	18,
Loche saumonée	81	14,8	9	7,3
Poisson non précisé	63	11,5	33	27
Bossu	38	6,9	4	3,3
Bec de cane	36	6,6	5	4
Tazard	35	6,4	10	8,1
Carangue	30	5,5	3	2,4
Rouget	27	4,9	2	1,6
Napoléon	23	4,2		
Perroquet	22	4,0	5	4
Dorade	9	1,6	1	0,8
Poisson ballon	9	1,6		
Grosse lèvres	9	1,6	2	1,6
Anglais	7	1,3	5	4
Barbillon	5	0,9	1	0,8
Saumonée rouge	5	0,9	3	2,4
Picot	4	0,7		
Loche crasseuse	4	0,7		
Autre produit	4	0,7		
Poite (Pouatte)	3	0,5		
Loche grise	3	0,5		
Bécune	3	0,5		
Loche bleue	3	0,5	1	0,8
Mère loche	3	0,5		
Loche rouge	3	0,5		
Loche noire	2	0,4		
Saumonée gros points	2	0,4		
Murène	2	0,4	1	0,8
Gueule rouge	1	0,2	2	1,6
Thon	1	0,2	1	0,8
Dawa	1	0,2		
Wiwa (ouioua)	1	0,2		
Loche truite	1	0,2		
Sardine	1	0,2		
Papillon	1	0,2		
Barracuda	1	0,2		
Vivaneau	1	0,2		
Mékoua	1	0,2		
Vieille	1	0,2		
Mulet	1	0,2		
Commissaire	1	0,2		
Truite saumonée	1	0,2		
Loche saumonée leopard			1	0,8
Saumonée point bleu			1	0,8
Saumonée hirondelle			1	0,8
Tazard du large			1	0,8
Casteix			1	0,8
Jaunet			1	0,8
Communard			1	0,8
Crabe			2	1,6
Langouste			1	0,8
Troca			1	0,8

- 5 % de Labridae (napoléons)
- 5 % de Scaridae (perroquets)
- 2 % d'Haemulidae (grosses lèvres)
- 2 % de Diodontidae (poissons ballons)
- 1 % d'Acanthuridae (picots)
- 1 % de Mulidae (barbillons)
- et quelques autres espèces

La microalgue *Gambierdiscus toxicus* est une espèce peu mobile, qui, dans un environnement riche en coraux vivants, existe en faible densité sans porter à conséquence sur la toxicité des poissons. En revanche, en cas de formation de grandes surfaces de coraux morts, il va y avoir installation de gazons mixtes (algues filamenteuses et calcaires, algues unicellulaires, macroalgues) qui vont devenir des supports privilégiés de microalgues toxiques.

Ainsi, toutes perturbations entraînant la formation de substrats dénudés, toutes dégradations du corail, risquent d'entraîner une prolifération en masse des microalgues, et en conséquence de provoquer une flambée ciguatérique. Ces perturbations peuvent être naturelles (tsunamis, cyclones, séismes, volcanismes sous-marins, ...) mais aussi artificielles (agressions de l'homme pour l'aménagement du littoral, la construction de digues ou de wharfs, le creusement d'un chenal, ...).

La ciguatéra peut être ainsi très localisée, à une portion de récif, à une passe, autour d'un bateau échoué.

Mais la présence de *Gambierdiscus toxicus* n'implique pas nécessairement un phénomène ciguatérique. En effet, il semble que toutes les souches ne soient pas potentiellement toxigènes et que seul un petit nombre d'entre elles puisse produire de la ciguatoxine (Holmes *et al.*, 1991). Ces données récentes nous ont incité à cultiver certaines souches calédoniennes et à étudier leur potentiel toxique.

3) Les symptômes

Les symptômes de l'intoxication se manifestent de 2 à 30 heures après l'ingestion du poisson toxique par un engourdissement accompagné de picotements des lèvres, de la langue et de la gorge, d'une faiblesse généralisée et d'une sensation nauséuse.

Le tableau clinique est ensuite rapidement dominé par plusieurs catégories de symptômes :

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

- neurologiques : prurit (démangeaisons), diesthésie (inversion des sensations chaud-froid) et paresthésies (engourdissement et picotements aux extrémités) ;
- cardio-vasculaires : pouls irrégulier, baisse de la tension artérielle
- généraux : faiblesse généralisée, douleurs articulaires et musculaires, maux de tête, étourdissements, frissons et transpiration abondante.

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

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

Ces symptômes peuvent varier selon les régions (différence de poissons consommés) (Bagnis *et al.*, 1991) et selon les ethnies (Bagnis *et al.*, 1979). Ce polymorphisme des symptômes (figure 3) est à rapprocher du grand nombre de toxines impliquées dans l'empoisonnement ciguatérique.

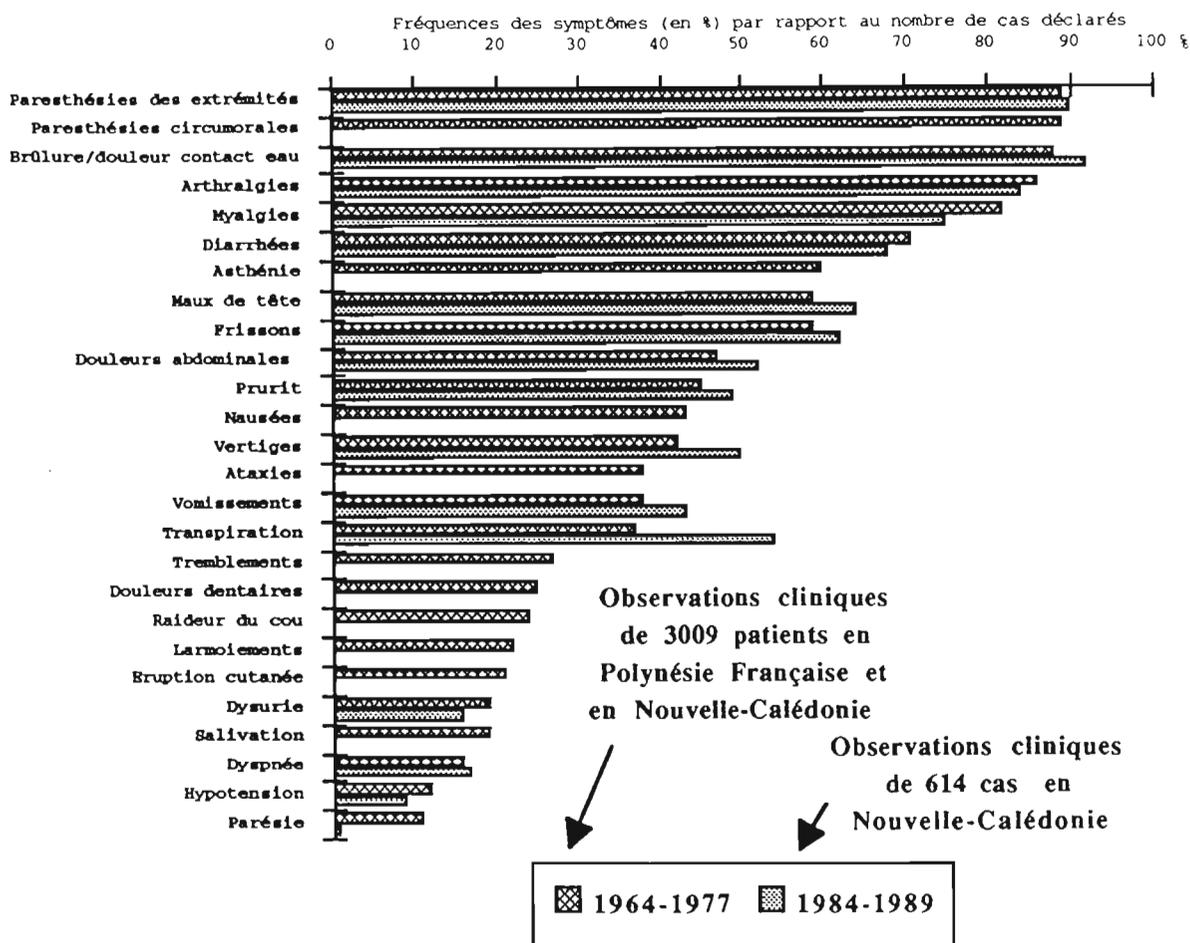


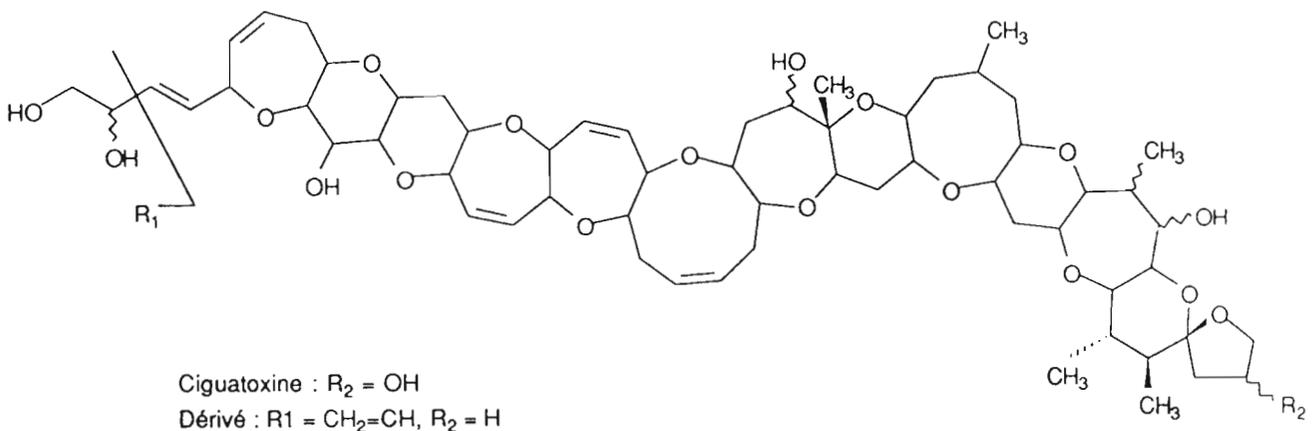
Figure 3 : Symptômes de la ciguatéra dans le Pacifique Sud

4) Les toxines

On discerne :

- les toxines type ciguatoxine (CTX). Plusieurs ciguatoxines (une vingtaine) ont été isolées de poissons comme l'anglais (*Lutjanus bohar*) (Scheuer *et al.*, 1967), mais surtout de murènes (*Gymnothorax javanicus*). La structure chimique de trois d'entre elles ont été découvertes (Murata *et al.*, 1989, Lewis *et al.*, 1991). La CTX1 est un polyéther de poids moléculaire 1111 daltons qui est liposoluble (soluble dans les solvants organiques) et thermostable. Elle fait partie des plus puissantes toxines marines ; sa dose létale 50 est de 0,45 µg/kg en injection intrapéritonéale (ip) chez la souris. Chez l'homme, la dose moyenne pour avoir 50% de malade est estimée à 2 ng/kg et la dose létale à 20 ng/kg (soit 1 millième de mg pour une personne de 50 kg).

La ciguatoxine accroît la perméabilité des membranes cellulaires aux ions sodium. La dépolarisation de la membrane qui résulte de cet influx de Na⁺ entraîne l'ouverture des canaux calciques et donc un influx de Ca²⁺ ce qui active la libération de neuromédiateurs sympathiques (noradrénaline) et parasympathiques (acétylcholine) (Bidard *et al.*, 1984) et Lombet *et al.*, 1987).



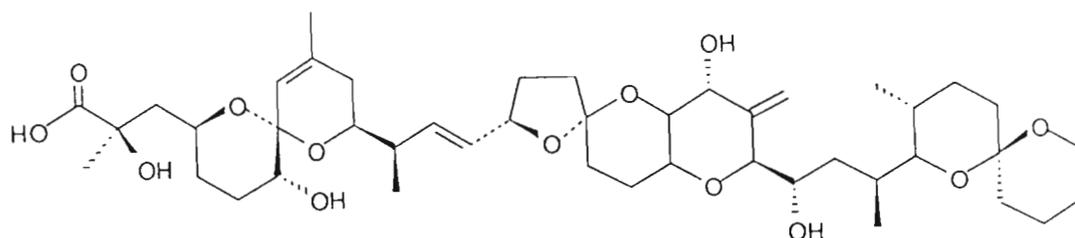
- la maitotoxine (MTX) (Yasumoto *et al.*, 1987) est aussi particulièrement toxique (la dose létale 50 est de 0,13 µg/kg en ip) (Yokoyama *et al.*, 1988). Elle tient son nom du poisson chirurgien *Ctenochaetus striatus* dont le nom vernaculaire est maïto en Polynésie Française et dont elle a été isolée à l'origine. Sa structure n'est pas encore complètement définie et il existerait 1 ou 2 dérivés. Plus grosse que la CTX, son poids moléculaire avoisinerait les 3000 daltons. La MTX est hydrosoluble.

L'hypothèse que la maïtotoxine soit un polymère de la ciguatoxine a été avancée et est très controversée.

La maïtotoxine agit aussi comme une neurotoxine, mais ses effets sont plus probablement centrés sur le canal calcium (Ohizumi, 1987).

- la scaritoxine (STX) est un polyéther que l'on trouve principalement dans la chair de poissons perroquets (*Scarus sp.*) en même temps que la CTX. Le foie de ces poissons ne contenant que de la CTX, il est possible que les *Scarus* puissent transformer la CTX en STX. Cette hypothèse a été confirmée par manipulation chimique.

- l'acide okadaïque pourrait jouer aussi un rôle dans la ciguatera (figure 4). Cette toxine polyéthérée, qui a été préalablement isolée d'éponges *Halichondria okadaï* (Tachibana *et al.*, 1981), est biosynthétisée par un dinoflagellé *Prorocentrum lima*. L'acide okadaïque et des composés de structure similaire sont impliqués dans les empoisonnements diarrhéiques par les coquillages (DSP), plus communément dus aux dinoflagellés du genre *Dinophysis*.



Acide okadaïque

Cette diversité dans les toxines impliquées dans le phénomène ciguatera, nous incitera, à l'origine du programme, à envisager une double intoxication du modèle animale, l'une par des toxines type ciguatoxine extraites de poisson, en particulier la murène, l'autre par des toxines type maïtotoxine extraites de cultures de cellules de *Gambierdiscus toxicus*.

5) Les traitements

Le traitement de la ciguatera reste actuellement symptomatique : lavage d'estomac et administration d'apomorphine dans les premières heures. Par la suite, selon la gravité de l'intoxication, les signes digestifs sont soignés avec des antispasmodiques,

des antiémétiques et les signes neurologiques avec un complexe vitaminique (B1, B6, B12), de la colchicine, de l'acide acétyl-salicylique et du gluconate de calcium en injection.

Le prurit est atténué par des antihistaminiques de synthèse. Enfin, dans les cas graves, des analeptiques cardio-vasculaires sont administrés, en cas de choc ou de collapsus.

Parallèlement à ce type de traitement, la connaissance du mode d'action de la ciguatoxine a conduit à essayer de lui opposer divers antagonistes. Les plus intéressants semblent être les substances du type atropinique qui antagonisent les effets liés à la sécrétion d'acétyl-choline, la lidocaïne et la tocaïnide (anesthésiques de contact à action stabilisatrice de membrane et qui se comportent en antagonistes compétitifs de l'ion Na⁺), la phentolamine (substance alpha-bloquante) et le calcium sous forme de gluconate (Legrand, 1985 ; Lange *et al.*, 1988).

Des essais cliniques prometteurs ont aussi été effectués avec le mannitol par voie intraveineuse (Palafox *et al.*, 1988).

Aucun traitement symptomatique de la médecine occidentale n'étant complètement satisfaisant, de nombreuses personnes ont recours aux guérisseurs et à la médecine "traditionnelle" dont certaines préparations semblent douées de propriétés thérapeutiques réelles encore très peu étudiées.

6) Les études ethnobotaniques

Ces études, menées en Nouvelle-Calédonie et à Vanuatu depuis les années 1980 par les chercheurs de l'ORSTOM, ont permis de recenser près de 100 espèces de plantes rentrant dans la composition des remèdes traditionnels (Bourdy *et al.*, 1992).

Cette profusion de remèdes "antigratte" peut paraître surprenante mais elle est en fait explicable par la grande diversité des symptômes provoqués par cette intoxication (figure 3).

Quelle est l'efficacité thérapeutique réelle de ces remèdes ? N'y a-t-il pas des risques inhérents à la toxicité propre des extraits de plantes consommés ?

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons élaboré ce programme : **Remèdes traditionnels contre la ciguatera**

1 ère PARTIE

LA CIGUATERA EN NOUVELLE-CALEDONIE

Pour évaluer les connaissances sur la "gratte" de la population du "grand" Nouméa, nous avons interrogé, à l'aide d'un questionnaire, un échantillon de 500 personnes.

1) Echantillonnage

Cet échantillon représentatif de la population a été établi avec l'aide de l'ITSEE (Institut Territorial de la Statistique et des Etudes Economiques) selon la méthode des quotas en tenant compte du sexe, de l'ethnie, de l'âge (à partir de 10 ans) et de la catégorie socio-professionnelle et en s'appuyant sur les résultats du dernier recensement d'avril 1989 (figure 4 et 5). L'enquête a été menée durant le mois de mars 1992.

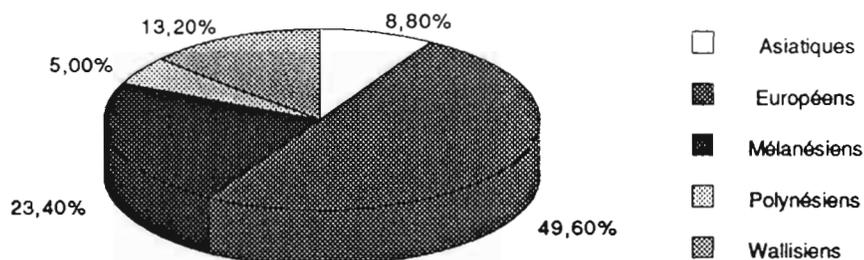


Figure 4 : Echantillonnage de la population de Nouméa en fonction de l'ethnie

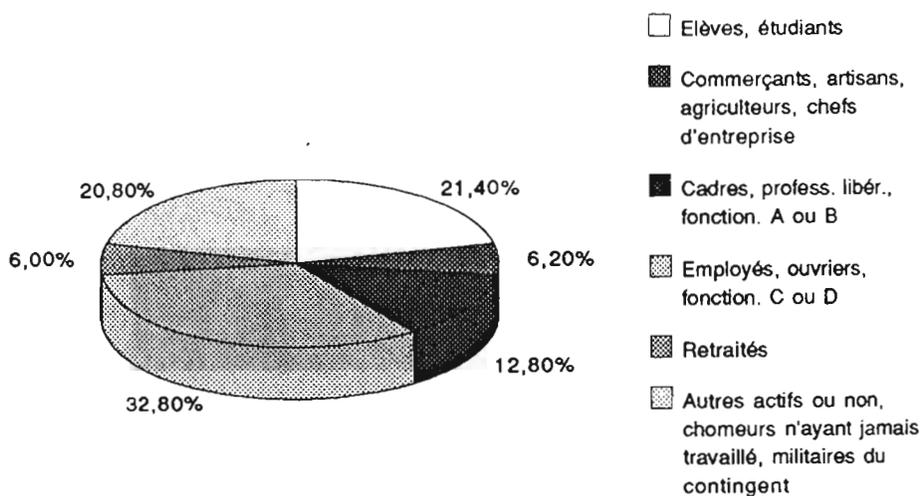


Figure 5 : Echantillonnage de la population de Nouméa en fonction de la catégorie socio-professionnelle

2) Questionnaire

Le questionnaire comporte une première partie définissant les caractéristiques de la personne interrogée (voir questionnaire). Les renseignements fournis nous apportent des données épidémiologiques très utiles, qui nous permettent de mieux appréhender l'impact réel de cette maladie sur la vie quotidienne des néocalédoniens, telles que :

- le pourcentage de gens intoxiqués selon l'âge, le sexe, l'ethnie, la CSP ou la durée de séjour sur le territoire
- les poissons incriminés dans les cas de gratte
- la consommation de poisson frais et sa provenance selon l'ethnie ou la durée de séjour sur le territoire.

La deuxième partie consiste en une série de 12 questions (sous forme de QCM), 4 ayant un caractère général (nom scientifique, organisme toxigène, situation géographique et facteur écologique), 6 de caractère plus pratique (poissons et parties du poisson les plus toxiques, époque de l'année, détection, détoxification et symptôme), 1 sur la méthode d'acquisition des connaissances et 1 sur le type de médecine pratiquée.

3) Résultats

3 - 1) Données épidémiologiques

Près de 25 % des personnes interrogées (124 / 500) ont affirmées qu'elles avaient été intoxiquées au moins une fois par la ciguatéra. Ce pourcentage varie selon les ethnies : 44% pour les Polynésiens, 34,1% pour les Asiatiques, 24,2 pour les Européens, 23,3 pour les Mélanésiens et 18% pour les Wallisiens. Selon le recensement d'avril 1989, la population du "grand" Nouméa (sans les enfants de 0 à 9 ans non enquêtés) est de 79.167 habitants ; on peut donc estimer que près de 20 000 personnes ont été touchées par cette intoxication. Ces résultats sont très impressionnants, bien supérieurs aux estimations habituelles.

Cette autre méthode d'estimation de l'impact de la maladie donne des résultats par excès, à l'inverse de celle s'appuyant sur les fiches médicales. En effet, certaines personnes empoisonnées peuvent ne pas faire la différence avec une simple intoxication due à la consommation de poissons mal conservés ; néanmoins, en analysant les réponses à la question concernant les symptômes, on s'aperçoit que 70 % des personnes pensant avoir été intoxiquées par la ciguatéra connaissent parfaitement le symptôme

spécifique de cet empoisonnement soit l'inversion des sensations chaud-froid ou la sensation d'électricité au contact de l'eau.

Les résultats montrent que la gratte touche aussi bien les hommes que les femmes et n'épargne aucune ethnie (44 % des Polynésiens interrogés, 34,1 % des Asiatiques, 24,2 % des Européens, 23,3 % des Mélanésiens et 18 % des Wallisiens ont été intoxiqués au moins une fois) (figure 6).

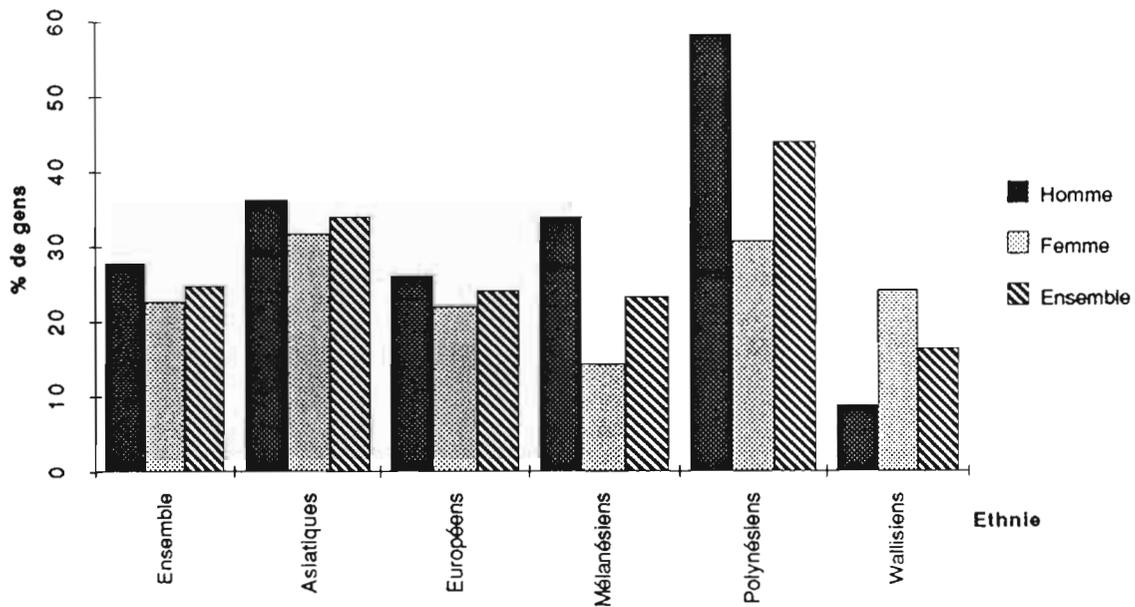


Figure 6 : Pourcentage de la population ayant été intoxiquée par la ciguatera

Ils permettent aussi d'observer une différence de comportement alimentaire entre les personnes non natives du territoire y vivant depuis moins de 10 ans et les Calédoniens de souche ou anciens résidents. En effet, cette première catégorie de la population ne consomme du poisson que de temps en temps (63 %) alors que les produits de la mer rentrent pour une grande part dans l'alimentation des anciens Calédoniens (figure 7); elle aura aussi plus tendance à acheter du poisson (66 % pour 44 %) et à moins s'approvisionner par sa propre pêche (16 % pour 39 %) (figure 8). Par voie de conséquence, ces personnes seront moins sujettes aux intoxications par la ciguatera (10 % pour 30 %) (figure 9)

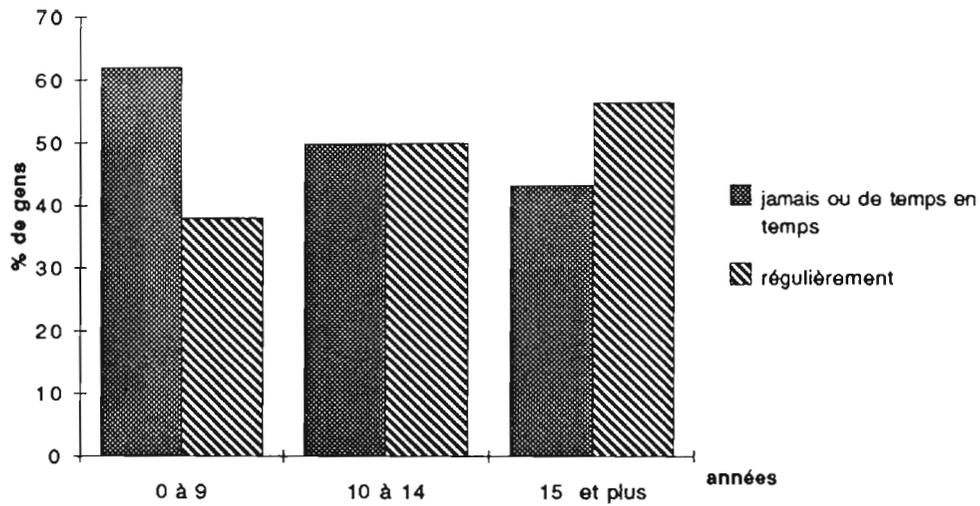


Figure 7 : Consommation de poissons frais en fonction de la durée de séjour sur le territoire

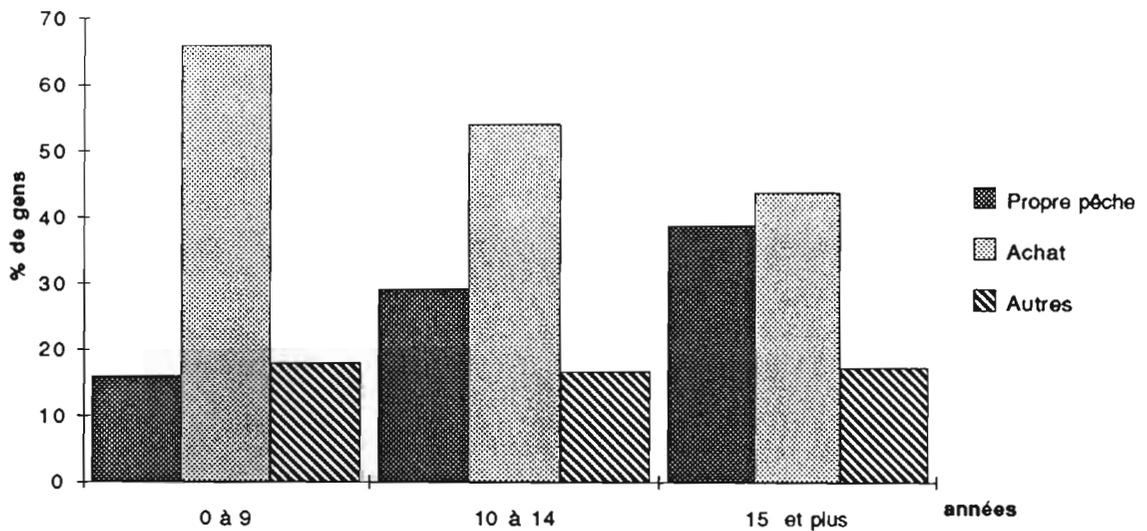


Figure 8 : Provenance des poissons consommés en fonction de la durée de séjour sur le territoire

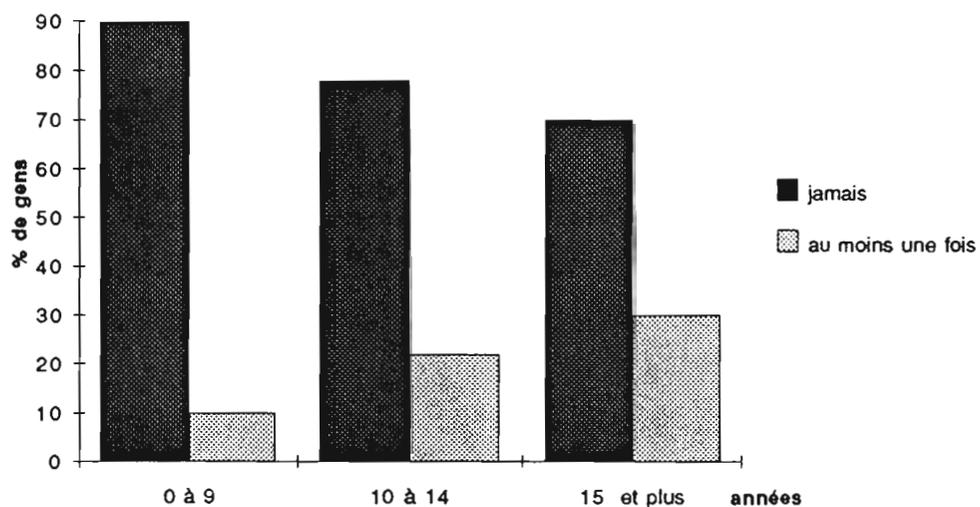


Figure 9 : Pourcentage de personnes ayant été intoxiquées en fonction de la durée de séjour sur le territoire

Cette enquête a ainsi mis en évidence une plus grande méfiance vis à vis de la ciguatéra et des poissons du lagon en général, de la part des personnes installées sur le territoire depuis seulement quelques années alors que pour les vrais Calédoniens, le danger d'être empoisonné par la gratte est un risque naturel, rentré dans les habitudes. C'est d'ailleurs seulement dans cette catégorie que l'on enregistre les cas de récurrence (30 % des personnes ayant été intoxiquées ont connu une ou plusieurs récurrences).

En ce qui concerne les poissons incriminés, la répartition est très proche de celle obtenue à partir des données de la DTASS pour les cas enregistrés de 1984 à 1989.

Sur les 124 personnes ayant été intoxiquées par la ciguatéra, 63 % d'entre elles pensaient connaître le poisson fautif (tableau 1).

Dans 59 % des cas, ce sont des poissons carnivores qui sont impliqués :

- 31 % de Serranidae (loches ou loches saumonées),
- 9 % de Lethrinidae (becs de cane, bossus, gueules rouges),
- 9 % de Scombridae (tazards),
- 6 % de Lutjanidae (anglais, rougets),
- 2 % de Carangidae (carangues)
- 2 % d'Haemulidae (grosses lèvres et casteix).

Seul, 4 % de poissons brouteurs de la famille des Scaridae (poissons perroquets) ont été rendus responsables.

Restent 4 cas d'empoisonnement suite à la consommation de crabes (2 cas), de langouste (1 cas) et de trocas (1 cas). Ces accusations ne peuvent toutefois pas être prises à la légère, il n'est pas impensable que des crustacés puissent manger des déchets de poissons contaminés et accumuler suffisamment de toxines pour intoxiquer le consommateur.

Ces données épidémiologiques doivent être considérées avec beaucoup de précautions ; en effet, si elles incriminent des poissons à risques, elles ne mentionnent pas ou peu d'autres espèces potentiellement dangereuses qui sont guère consommées soit du fait de leur réputation toxique déjà bien établie (c'est le cas pour les anglais), soit de la difficulté de les pêcher, soit de leur inappétence.

3 - 2) Données sur la connaissance

Les réponses données par les personnes interrogées sont détaillées dans le tableau 2.

QUESTIONNAIRE N° _____ Lieu de l'enquête : Date :

1) Profession :

2) Age : _____ ans

3) Sexe : 1 Masculin 2 Féminin

4) A quelle ethnie, estimez vous appartenir ?

1 Asiatique 2 Européen 3 Mélanésien 4 Tahitien 5 Wallisien

5) Depuis combien de temps, êtes vous sur le Territoire ? _____ ans

6) Consommez vous du poisson frais ?

1 jamais 2 de temps en temps 3 régulièrement

7) Si oui, d'où provient-il le plus souvent?

1 de votre propre pêche 2 d'un achat 3 autres, précisez :

8) Avez vous déjà eu la gratte, combien de fois ? ____, avec quels poissons ?

11) Quel est le nom scientifique de la gratte ?

- 1 la gratelle
- 2 la ciguatera
- 3 la babésiose
- 4 la piscitoxicose
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

12) Quel est l'organisme qui produit les toxines ?

- 1 le poisson herbivore
- 2 le poisson carnivore
- 3 une microalgue
- 4 un champignon
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

13) Où la toxine est-elle la plus concentrée ?

- 1 dans la chair
- 2 dans la tête
- 3 dans le foie
- 4 dans la queue
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

14) Quelle est l'époque où on risque le plus d'attraper la gratte ?

- 1 toute l'année
- 2 quand les coraux sont "en fleurs"
- 3 les années à cyclones
- 4 quand les flamboyants sont en fleurs
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

15) Quels sont les poissons qui peuvent être toxiques ?

- 1 les poissons carnivores et les poissons herbivores
- 2 les poissons herbivores seuls
- 3 les poissons carnivores seuls
- 4 les jeunes poissons du lagon
- 5 les gros poissons du large
- 6 ne sait pas
- 7 autres : précisez :

.../...

16) Comment peut-on déceler un poisson gratteux ?

- 1 en donnant un morceau de poisson à un chat
- 2 en donnant un morceau de poisson aux fourmis
- 3 en donnant un morceau de poisson à sa belle-mère
- 4 en regardant la couleur de son foie
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

17) Comment peut-on éliminer la toxine du poisson ?

- 1 on ne peut pas
- 2 par la congélation
- 3 par la cuisson
- 4 en éliminant les viscères
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

18) Où risque t-on de rencontrer la gratte ?

- 1 uniquement en Nouvelle-Calédonie
- 2 uniquement dans le Pacifique Sud
- 3 partout dans le monde ou il y a des récifs coralliens
- 4 partout dans le monde
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

19) Quel est le symptôme caractéristique de la gratte ?

- 1 la fièvre
- 2 les démangeaisons
- 3 les vomissements
- 4 l'électricité au contact de l'eau (inversion des sensations chaud-froid)
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

20) Qu'est ce qui favorise l'apparition de la gratte dans une région indemne ?

- 1 l'augmentation de la température de l'eau
- 2 la dégradation du corail
- 3 une pêche intensive
- 4 le hasard
- 5 ne sait pas
- 6 autres : précisez :

21) Par qui avez vous été ou seriez vous soigné ?

- 1 par vous même, précisez le remède
- 2 par votre médecin
- 3 par l'hôpital
- 4 par le guérisseur, précisez le remède
- 5 autres : précisez :

22) Comment avez vous acquis vos connaissances sur la gratte ?

- 1 par la radio ou la télévision
- 2 par la presse ou revues scientifiques
- 3 par des amis ou parents
- 4 par le bouche à oreille
- 5 autres : précisez :

ORSTOM, centre de Nouméa
février, mars 1992

Tableau 2 : Réponses au questionnaire

11) Quel est le nom scientifique de la gratte ?

Environ 30 % des personnes interrogées connaissent le terme de ciguatéra.

12) Quel est l'organisme qui produit les toxines ?

35,8 % savent qu'une microalgue est à l'origine de cette intoxication ; 16,8 % associent la "gratte" au corail ; 27 % avouent leur ignorance.

13) Où la toxine est-elle la plus concentrée ?

37,8 % des personnes interrogées craignent le foie pour 19,4 % la tête, 22 % la chair et 18 % n'ont pas d'opinion. Seuls, les Wallisiens se méfient plus de la tête que du foie (30 % pour 18 %)

14) Quelle est l'époque où on risque le plus d'attraper la gratte ?

12,6 % ont répondu "toute l'année" pour 51,4 % de "corail en fleurs" et 19 % de "ne sait pas". L'association gratte/corail en fleurs est une des idées reçues les plus répandues en Nouvelle-Calédonie, surtout chez les Asiatiques (50 %), Européens (60 %) et Mélanésiens (54 %), moins chez les Polynésiens (28 %) et les Wallisiens (24 %).

15) Quels sont les poissons qui peuvent être toxiques ?

32,8 % ont donné la bonne réponse (herbivores et carnivores) ; 15,4 % ne se méfient que des herbivores pour 8,6 % des carnivores ; 15 % craignent les gros poissons du large ; 21 % ne savent pas. Les Asiatiques, les Européens et les Polynésiens craignent aussi les carnivores (16, 11 et 12 %) à l'inverse des autres ethnies (4 et 1,5 %).

16) Comment peut-on déceler un poisson gratteux ?

20,6 % des personnes pensent que le test du chat est le meilleur ; 43 % préfèrent les fourmis ; 21 % ne savent pas et 10 % utilisent d'autres méthodes comme l'action de goûter le foie (8 personnes) et le test de la pièce d'argent (8 personnes).

17) Comment peut-on éliminer la toxine du poisson ?

58,4 % estiment que l'on ne peut pas détoxifier un poisson ; 25,8 % ne savent pas.

18) Où risque t-on de rencontrer la gratte ?

45,4 % répondent de façon juste (présence de récifs coralliens) ; 20 % pensent que ce phénomène n'existe que dans le Pacifique sud, 19 % qu'il est répandu partout dans le monde et 11 % ne se prononcent pas.

19) Quel est le symptôme caractéristique de la gratte ?

53,2 % de réponses justes pour 26 % de démangeaisons. Les 10 - 19 ans associent plus la gratte aux démangeaisons qu'à l'électricité au contact de l'eau (40 pour 25,7 %).

20) Qu'est-ce qui favorise l'apparition de la gratte dans une région indemne ?

31 % pensent à une dégradation du corail, 13,6 % au hasard et 10,2 % à la température de l'eau ; 39,2 % n'ont pas d'opinion. Mélanésiens, Polynésiens et Wallisiens incriminent plus le hasard que les Asiatiques et les Européens (22,24 et 21 % pour 11 et 7 %) et inversement les Asiatiques et les Européens pensent plus à la température de l'eau que les Mélanésiens, Polynésiens et Wallisiens (14 et 15 % pour 5, 0 et 5 %).

21) Par qui avez vous été ou seriez vous soigné ?

Si l'on regroupe d'une part les personnes qui s'adressent aux guérisseurs et celles qui se soignent par elles-mêmes (en général avec des plantes), et d'autre part les personnes qui vont voir leur médecin ou vont à l'hôpital, nous pouvons définir deux groupes, l'un se traitant par la médecine occidentale (Asiat. : 63 %, Eur. : 68 %, Mél. : 42 %, Pol. : 56 %, Wall. : 69 %) et l'autre par la médecine traditionnelle (Asiat. : 36 %, Eur. : 29 %, Mél. : 56 %, Pol. : 44 %, Wall. : 29 %).

Le faux tabac est le remède privilégié de 40 % des personnes qui se soignent par la médecine traditionnelle.

La note moyenne générale obtenue pour les 10 questions est de 3,6. Selon les ethnies, elle varie de 4,55 pour les Européens à 2,66 pour les Wallisiens en passant par 3,93 pour les Asiatiques, 3,32 pour les Polynésiens et 2,74 pour les Mélanésiens. La moyenne des élèves de 10 à 19 ans est de 2,45 montrant la nécessité d'une meilleure information dès la période scolaire.

Si l'on croise le nombre de réponses justes aux questions de caractère général et celui de caractère pratique, nous pouvons visualiser pour chaque ethnie le degré de connaissance général ou pratique (figure 10). Ainsi, il semble que les Mélanésiens et les Tahitiens soient plus intéressés par les questions pratiques que par les questions théoriques, que les connaissances des Asiatiques et surtout des Européens soient moyennes pour les deux caractères et que celles des Wallisiens soient faibles bien que certains d'entre eux semblent bien informés.

Ce questionnaire a mis aussi en évidence les idées reçues qui circulent en Nouvelle-Calédonie.

Par exemple, pour 60% des personnes interrogées, la gratte ou plutôt la saison de la gratte est associée aux coraux en fleurs ce qui n'a aucune réalité en soi ; en effet, d'une part le corail n'est pas un végétal et n'a donc pas de fleurs, et d'autre part, si cette expression exprime un aspect épanouie du corail, elle ne peut pas définir une période de l'année puisque cet invertébré est toujours épanoui de la même façon ; seul, 12% des interviewés ont répondu que cette intoxication pouvait être ressentie toute l'année.

Autre idée reçue: pour 43% des gens, les fourmis sont de bons révélateurs de la toxicité du poisson alors que ce test est très douteux ; le chat étant l'animal le plus sensible.

L'intérêt des Néocalédoniens pour la médecine traditionnelle dans le cas de la ciguatéra se manifeste nettement dans notre enquête, il est de 56% chez les Mélanésiens, 44% chez les Polynésiens et respectivement 36, 29 et 29% chez les Asiatiques, les Wallisiens et les Européens. Pour 40% des personnes qui se soignent par cette médecine, le faux tabac est le remède privilégié.

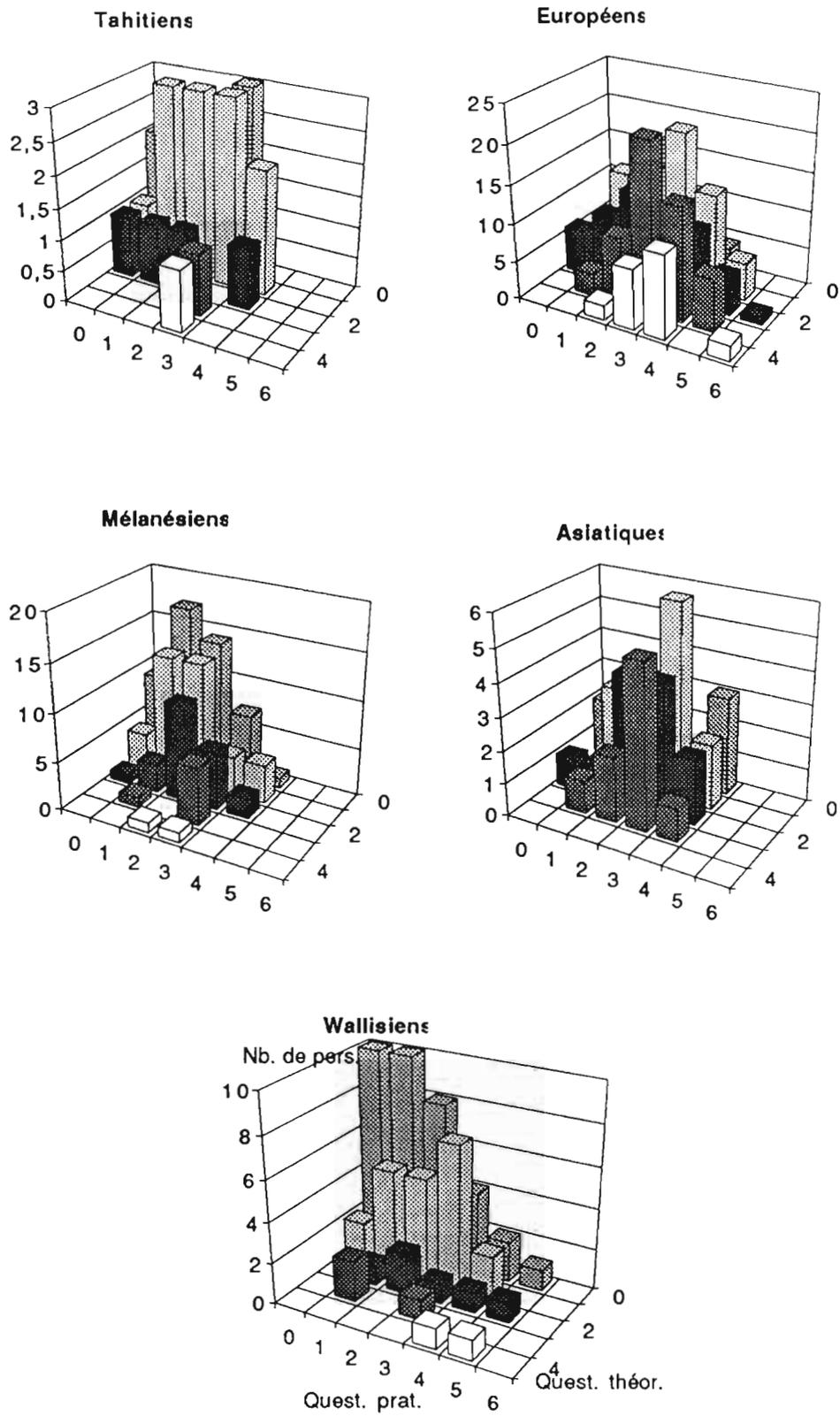


Figure 10 : Notation des connaissances pratiques et générales sur la ciguatera

2ème PARTIE

ETUDE SUR LES TOXINES CIGUATERIQUES

1) Toxines extraites de poissons

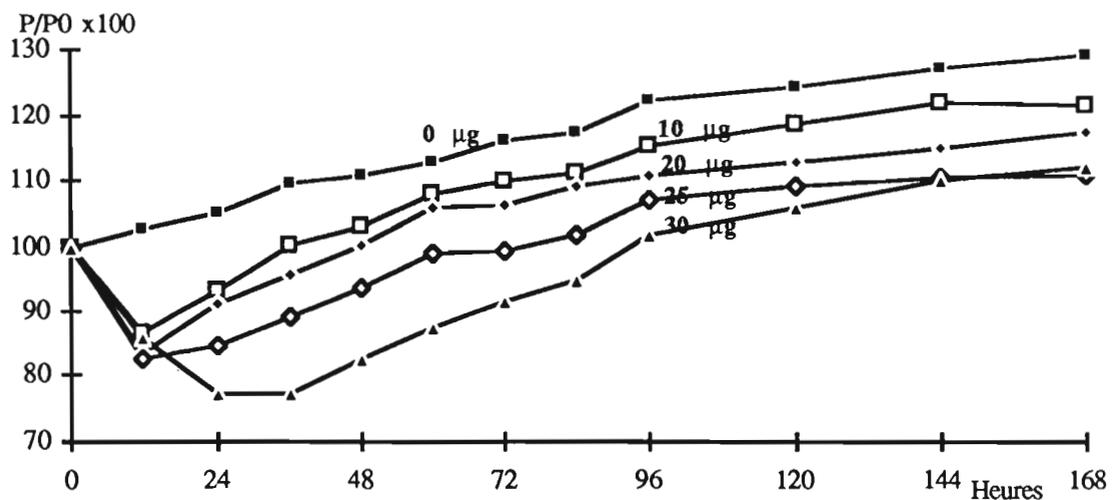
1 - 1) Murènes (*Gymnothorax javanicus*)

Pour la réalisation de notre programme, il a été nécessaire, dans un premier temps, de nous procurer des quantités suffisantes de toxines ciguatériques à injecter intrapéritonéalement à des souris dans le but de les intoxiquer et de les soigner ensuite par des remèdes traditionnels.

113 kg de murènes (*Gymnothorax javanicus*), soit 12 individus pêchés, ont fourni 1380 g de foie frais. Après extraction selon la méthode de Legrand *et al.* (1989), on obtient 360 mg d'extrait méthanolique brut dont la dose létale minimale (DLM) est de 1,75 $\mu\text{g/g}$ de souris, soit la potentialité de tuer environ 10.000 souris de 20 g.

Intoxiquées à des doses sub-létales, les souris perdent du poids pendant 24 à 48 heures qu'elles reprennent lentement par la suite. Cette perte de poids est proportionnelle à la quantité de toxine injectée à chaque souris comme l'illustre le graphique I.

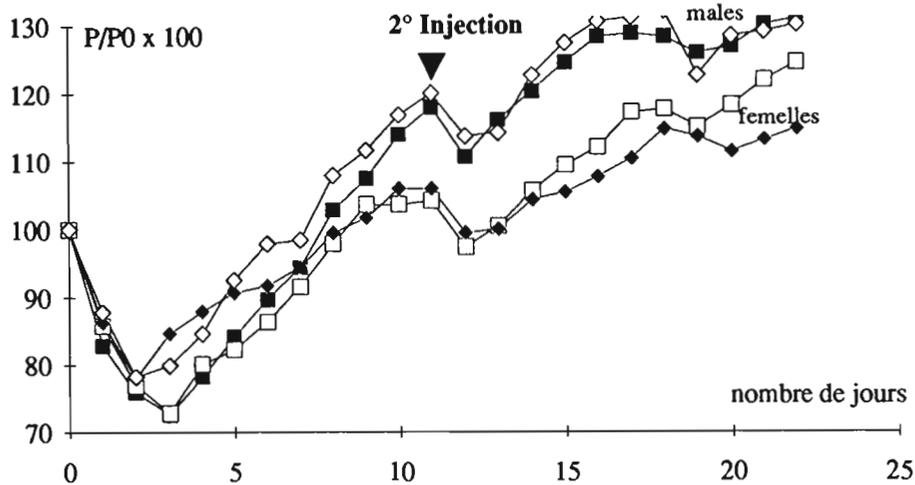
Graphique I : Evolution du poids de souris intoxiquées par des doses sub-létales d'extrait méthanolique de foies de murènes (en μg).



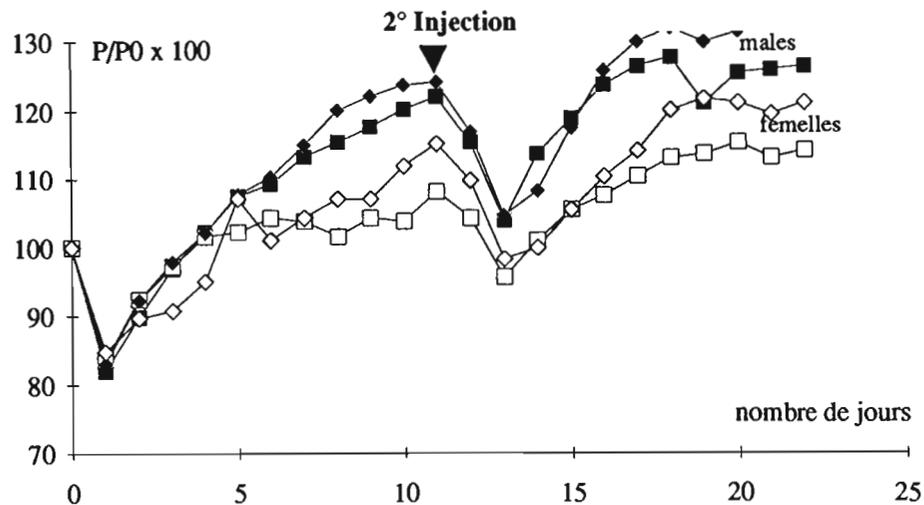
A des doses sub-létales, les souris, au bout de quelques jours, ne présentent plus de symptômes d'intoxication. Elles seraient donc capables d'éliminer ou de métaboliser les toxines ciguatériques, à moins que celles-ci soient accumulées dans un organe filtrant (foie ou reins ..). Pour le confirmer, deux intoxications ont été réalisées à 11 jours d'intervalle de telle façon que, pour chaque souris, la somme des deux doses injectées soit au moins égale à la DLM de notre extrait méthanolique de toxines (35 à 40 µg). Les résultats montrent que la réponse des souris est uniquement dépendante de la quantité de toxine injectée à chacune des intoxications (graphique II).

Graphique 2 : Evolution du poids de souris intoxiquées par deux doses d'extrait méthanolique de foies de murènes (en µg).

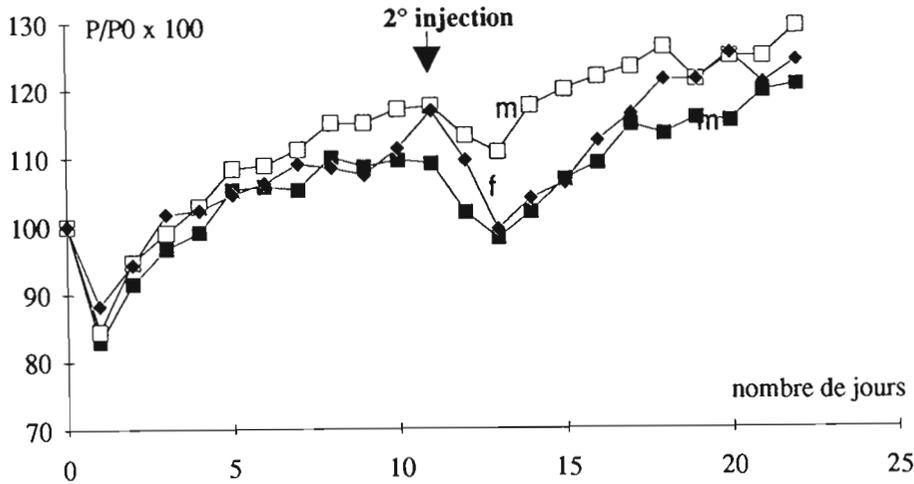
Intoxication : 30 µg puis 10 µg



Intoxication : 20 µg puis 20 µg



Intoxication : 15 µg puis 20 µg



La comparaison de la toxicité des extraits méthanoliques de la chair et du foie d'une murène (*G. javanicus*) confirme l'effet d'accumulation des toxines par cet organe, d'un facteur au moins égal à 10, comme les résultats ci-après le montrent :

Intoxication	Foie	Chair
	33 g de foie lyophilisé 400 mg d'extrait	100 g de chair lyophilisée 130 mg d'extrait
35 µg	mort en 43 heures	aucun symptôme
70 µg	mort en 150 minutes	minimum de poids à 30 heures, perte de 22 % du poids initial
100 µg	mort en 150 minutes	minimum de poids à 48 heures, perte de 28 % du poids initial

La présence de ciguatoxine (CTX) dans cet extrait est confirmée par chromatographie (HPLC) et par comparaison à la CTX pure (collaboration R. Lewis), la toxicité de l'extrait étant due pour 56% à la CTX et pour le reste à des toxines inconnues.

Les corps des murènes dont nous avons utilisé les foies, sont actuellement testés par le Dr Park (Tucson, USA) qui commercialise pour la première fois (pour Chemtect International, USA) un test immuno-chimique de détection des toxines dans les poissons frais. Ce test basé sur la détection de toxines polyéthérées (acide okadaïque) pourra, grâce à plusieurs calibrages sur des poissons toxiques, permettre une réponse plus spécifique des CTX (moins de faux positifs).

Les résultats de ces tests devraient nous permettre de déterminer les murènes (corps restants) qui renferment le plus de CTX, en vue d'une extraction plus efficace des toxines à identifier.

1 - 2) Anglais (*Lutjanus bohar*)

Ce poisson, réputé très toxique dans toutes les zones ciguatériques, n'est pas consommé en Nouvelle-Calédonie. Des foies de poissons provenant du Nord et du Sud de la Nouvelle-Calédonie ont été extraits et testés.

Le tableau suivant indique les résultats obtenus qui font ressortir que les foies d'anglais sont moins toxiques que les foies de murènes (gamme de toxicité en mg d'extrait méthanolique) et que les anglais du Nord (Îles Belep) seraient moins toxiques que ceux du Sud (lagon sud et Île des Pins) :

Intoxication	Îles Belep	Île des Pins	Lagon Sud
	≈ 50 poissons (250 kg) 1340 g de foie frais 660 mg d'extrait	2 poissons 70 g de foie frais 160 mg d'extrait	1 poisson 53 g de foie frais 45 mg d'extrait
1 mg	minimum de poids à 19 heures, perte de 4 % du poids initial	minimum de poids à 19 heures, perte de 7 % du poids initial	mort en 6 à 8 heures (male mort à la suite d'une hémorragie du pénis)
5 mg	minimum de poids à 19 à 43 heures, perte de 11 % du poids initial	mort en 3 heures50	mort en 19 heures
10 mg	mort en 5 heures 40	mort en 1 heure 17	mort en 2 heures
50 mg	mort en 28 minutes	mort en 48 minutes	non testé

Note : lorsque l'on atteint de fortes doses de toxines, le temps de survie des souris devient faible (inférieur à 1 ou 2 heures) ; il n'est alors pas toujours corrélé à la dose de toxine injectée par voie intrapéritonéale.

1 - 3) Gueule rouge (*Chrysostomus miniatus*)

Ce poisson a également une mauvaise réputation et n'est pas consommé en Nouvelle-Calédonie. Nous avons testé la toxicité des quelques foies de poissons pêchés dans le lagon Sud et trouvé une toxicité plus faible que pour les murènes ou les anglais, comme indiqué ci-dessous :

Intoxication	Lagon Sud
	21 poissons (\approx 25 kg) pour 250 g de foie frais fournissent 250 mg d'extrait
1 mg	minimum de poids à 8 heures, perte de 3 à 6 % du poids initial
5 mg	minimum de poids de 24 à 30 heures, perte de 10 à 14 % du poids initial
10 mg	minimum de poids de 24 à 72 heures, perte de 14 à 28 % du poids initial

2) Toxines extraites de microalgues (Dinoflagellés)

2 - 1) Isolement des cellules

Les premiers prélèvements de macroalgues ont été réalisés afin de permettre de localiser les sites de prélèvements et de définir les espèces de macroalgues sur lesquelles se fixent principalement les dinoflagellés.

Le nombre de cellules de microalgues exprimé par gramme d'algue humide, indiqué dans le tableau I, est obtenu après comptage selon le protocole suivant :

Pour le prélèvement :

- récolter 100 à 300 g d'algues dans un sac en plastique,
- ajuster le volume d'eau de mer (EDM) à 500 ml,
- agiter vigoureusement 1 à 2 minutes,
- retirer et exprimer les algues,
- filtrer la solution obtenue sur 250, puis 160 et enfin 40 μ m,
- rajouter les gazons et biodétritus retenus sur 250 μ m aux algues (poids),
- laver le résidu du tamis 40 μ m par 100 ml d'EDM,
- récupérer le filtrat dans des flacons contenant 20 ml d'EDM,
- laisser décanter et ajuster à 25 ml avec EDM.

Pour le comptage :

- prélever 0,5 ml de l'échantillon et ajouter 0,5 ml d'EDM,
- compter les cellules de dinoflagellés (3 fois),
- multiplier le résultat par 50 afin d'obtenir le nombre de cellules dans l'échantillon,
- exprimer ce résultat par gramme d'algue support.

Tableau 1 : Nombre de *G.toxicus* sur quelques espèces de macroalgues.

Prélèvement			Nombre de Dinoflagellés par g d'algue support	Mêmes Stations BAGNIS 1979
Date	Lieu	Macroalgue		
Septembre et Octobre 1989	Passe Dumbéa	Algue rouge	3	-
		<i>Turbinaria</i>	1	23
	Îlot Goéland	<i>Cyanophycées</i>	0,4	780
		<i>Padina</i>	0,2	50
		<i>Lobophora</i>	2	-
		<i>Sargassum</i>	1,4	4
		<i>Turbinaria</i>	2,1	7
		Passe St Vincent (extérieur récif)	Algue calcaire	1
		<i>Padina</i>	1,1	2
		<i>Turbinaria</i>	-	12

La différence entre nos résultats et ceux obtenus en 1981 par R. BAGNIS (tableau I) est due : soit à une variation des populations de dinoflagellés en fonction de facteurs écologiques (période de l'année, courants, température de l'EDM, etc...), soit aux techniques de prélèvement et de comptage.

Ces études préliminaires ont permis de sélectionner :

a) deux macroalgues, *Sargassum sp.* et *Turbinaria ornata*, qui sont de bons supports pour les dinoflagellés et *Gambierdiscus toxicus* (= G.t) en particulier, et qui sont suffisamment abondantes. *Turbinaria ornata* sera, par la suite, préférée pour la propreté des prélèvements obtenus après tamisage, malgré que le nombre de G.t soit sensiblement moins important sur elle que sur *Sargassum sp.*

b) trois stations où ont été posées des capteurs et où les comptages indiqués dans le tableau 2 ont été effectués.

Tableau 2 : Nombre de cellules de *G.toxicus* par gramme d'algue support sur 3 stations.

	Îlot Goéland		Îlot Canard	4 Bancs du Nord
	NW, sable	N-NE, tombant		
<i>Turbinaria</i>	8,3	3,5	2,7	0,8
<i>Sargassum</i>	4,5	11,7	1,8	0,3

Il apparait que la zone la plus favorable au développement des G.t est constituée par les récifs et îlots globalement situés au centre du lagon Calédonien.

Un support vierge (feuille de plastique) immergé dans cette zone permet la fixation des dinoflagellés. Ceux-ci sont déjà présents après 45 jours d'immersion du support pour atteindre 190 cellules / cm² en moins de 4 mois.

Le nombre de G.t est beaucoup moins important sur le récif extérieur, ainsi qu'au bord de la Grande Terre.

2 - 2) Mise en culture

C'est en 1990 que sont mises en culture les souches de *G.toxicus* provenant de plusieurs stations du lagon sud.

Après plusieurs essais, le milieu Guillard f/10 est utilisé tel qu'il est décrit dans le tableau 3.

Les cellules, isolées une à une (micropipette avec minipompe péristaltique), sont placées individuellement, sous conditions stériles, dans les puits de boîtes de culture animale (plaques de 24 puits) et cultivées dans une salle de culture : éclairage 6 000 lux (12 h nuit, 12 h jour) et température de 24 à 26 °C.

Après plusieurs essais (problèmes de contaminations, de variation de température, ...), les conditions de culture ont été maîtrisées et 5 souches monoclonales de *Gambierdiscus toxicus* (50 à 70 µm de diamètre) ainsi qu'une souche de *Coolia monotis* (20 µm de diamètre) ont été cultivées. Elles ont été dénommées comme suit : NEA4, NEA5, UV1, UV3, TUR et COO. Les déterminations ont été confirmées par le Dr Gustaaf M. Hallegraeff (Hobart, Tasmanie).

Ces souches, une fois stabilisées, ont été confiées à d'autres laboratoires avec lesquels des expériences d'intercalibrage sont conduites pour la détermination de la toxicité des souches. Il s'agit de l'Institut Malardé (Tahiti, Mireille Chinain), le "Department of Primary Industries" (Australie, Richard Lewis & Mike Holmes) et

l'Unité 303 de l'INSERM à Villefranche/mer. La raison de ces expériences réside dans la variabilité de la production des toxines ciguatériques des dinoflagellés et dans la recherche actuelle de souches produisant beaucoup de CTX. Les *G.toxicus* produisent habituellement 1% de CTX et 99 % de MTX alors que Yasumoto aurait isolé une souche produisant 20% de CTX.

Ces collaborations vont ainsi conduire à des études sur la variation de la composition toxinique des extraits de chaque souche de microalgue avec en particulier la quantification des principales toxines CTX et MTX.

Tableau 3 : Préparation des solutions mères du milieu f/10 : 1 ml de chacune des 5 solutions est ajouté à 10 l d'EDM vieillie pour obtenir le milieu de culture.

SOLUTIONS MERES du milieu f/10				Volume final, en ml	pour 10 l d'EDM en mg
1	Nitrates	NaNO ₃	3 g	20	150
2	Phosphates	NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	1,13 g	100	11,3
3	Vitamines	Thiamine, HCl	500 mg	500	1
		Biotine	5 mg		0,01
		B 12	10 mg		0,02
4	Fer	FeCl ₃ .6H ₂ O	0,63 g	100	6,3
		Na ₂ EDTA	2 g		19,9
5	Métaux	CuSO ₄ .5H ₂ O	10 mg	500	0,02
		ZnSO ₄ .7H ₂ O	22 mg		0,04
		CoCl ₂ .6H ₂ O	10 mg		0,02
		MnCl ₂ .4H ₂ O	180 mg		0,36
		Na ₂ MoO ₄ .2H ₂ O	5 mg		0,01
		H ₂ SeO ₃	5 mg		0,01
		Na ₂ EDTA	930 mg		1,86

2 - 3) Toxicité

Des études préliminaires pour la détermination de la toxicité des souches produites au laboratoire ont été conduites sur NEA4, COO et surtout NEA5.

La toxicité sur souris est analysée à partir de l'extrait méthanolique des cellules, et à partir des extraits obtenus par une partition eau-éther, après dégraissage à l'hexane, selon les procédures suivantes :

- 1) estimation et prélèvement du nombre de cellules de dinoflagellés à extraire ;
- 2) filtration sur membrane et rinçage des cellules par l'eau distillée (dessalage) ;
- 3) extraction dans le méthanol, avec éclatement des cellules fraîches par les ultrasons, qui fournit, après filtration et évaporation, l'extrait méthanolique brut ;
- 4) l'extrait méthanolique (+ eau) est dégraissé à l'hexane puis, après concentration, est extrait par l'éther diéthylique. Le résidu est ensuite partagé par extraction entre le butanol et l'eau.

Ainsi, la phase étherée contient les toxines de la famille des ciguatoxines (CTX) alors que la phase butanolique contient la maïtotoxine (MTX).

2 - 3 - 1) Données expérimentales

- Souche NEA5 : 246 mg frais = 750 000 cellules (soit 0,31 g pour 10⁶ cellules)

- Comparaison à une souche provenant des Antilles (SB = Saint Bartélémy) :

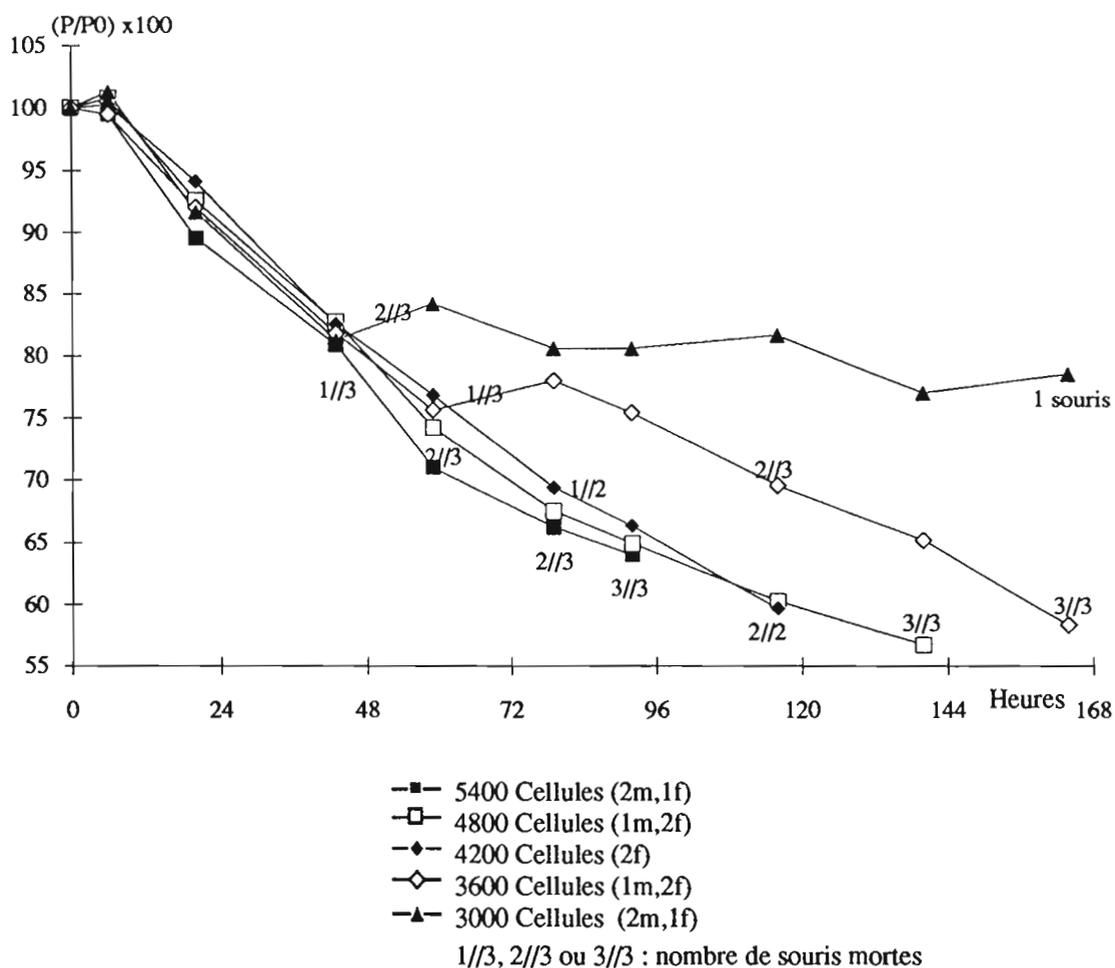
6 000 cellules A5 tuent 1 souris en 3 à 4 heures

4 000 cellules SB " " en 30 heures environ.

- Partition sur 120 000 cellules NEA5 et gamme de toxicité indiquée sur le graphique III.

92/04/09 Souris N°	Extrait méthanolique <i>G.toxicus</i> NEA5	P0 0	Heures										Temps de survie	
			6	20	43	59	79	92	116	140	164	188		
1	5400 Cell. (2m,1f)	203	200	172	153	142	130	Dead < 8h P4					≈ 84h	
2	"	200	195	177	154	144	137	130	D < 8h P5					≈ 100h
9	"	189	190	179	164	D 23h50 P1						< 36h		
3	4800 Cell. (1m,2f)	199	202	184	170	D < 19h P2						≈ 56h		
10	"	183	182	173	169	D 13h P1						≈ 24h		
11	"	194	194	180	155	144	131	126	117	110	D < 8h P6		≈ 110h	
12	4200 Cell. (2f)	191	191	180	156	148	133	126	114	D 11h20 P5			91h	
13	"	198	199	186	165	151	137	132	D < 8h P5				≈ 80h	
5	3600 Cell. (1m,2f)	197	194	181	154	140	D 12h P3					≈ 72h		
14	"	198	198	187	168	163	155	149	135	126	D 12h20 P6		≈ 116h	
15	"	193	194	178	165	155	150	146	137	129	114	D 9h P7		≈ 127h
6	3000 Cell. (2m,1f)	199	201	178	154	D 6h45 P2						≈ 42h		
8	"	196	193	171	167	165	158	158	160	151	154	-	vivante	
16	"	186	189	175	D 9h30 P1						21h			

Graphique III : Evolution du poids de souris intoxiquées par un extrait méthanolique brut d'une culture monoclonale de *Gambierdiscus toxicus* (souche NEA5)

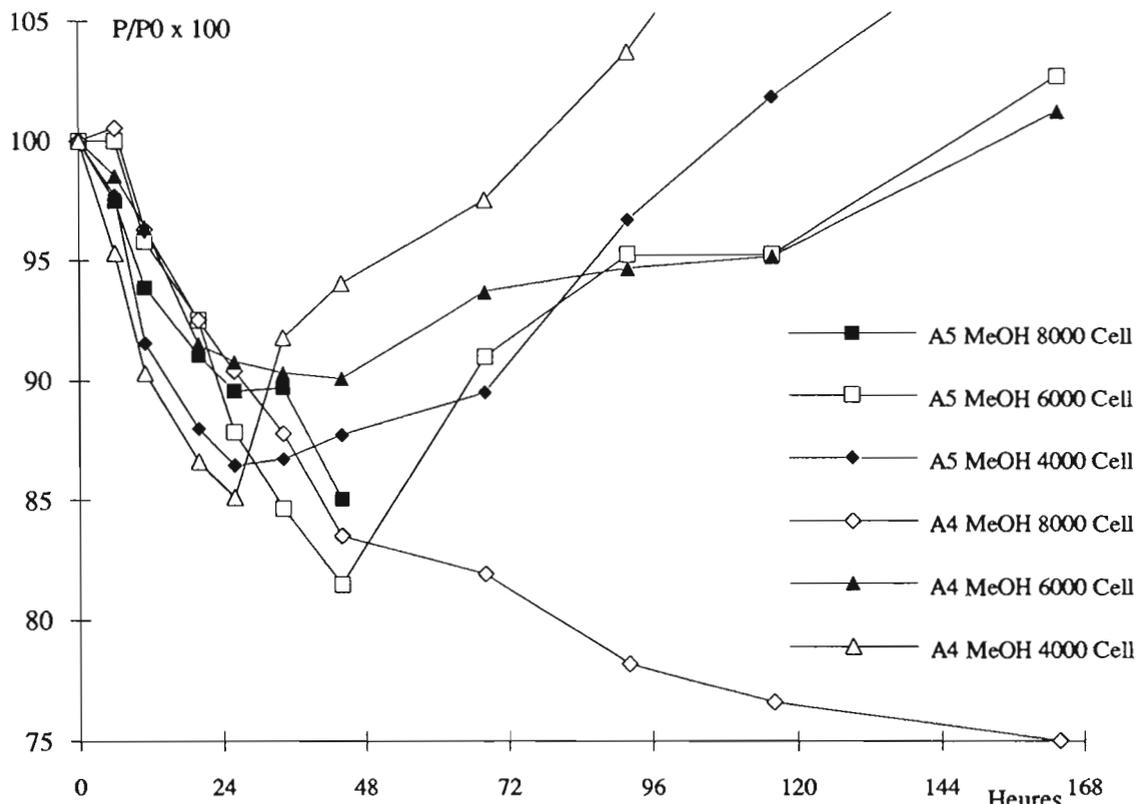


- Comparaison NEA4 et NEA5. Résultats dans le tableau ci-dessous ainsi que dans le graphique IVa :

Nombre de cellules extraites (MeOH)	NEA5	NEA4
4 000	2 s	2s
6 000	1m + 2s	2s
8 000	2m + 2s	1m + 1s

s = souris survivante et m = souris morte

Graphique IVa : Evolution du poids des souris intoxiquées par des extraits méthanoliques bruts de cultures de *Gambierdiscus toxicus* (souches NEA4 et NEA5)

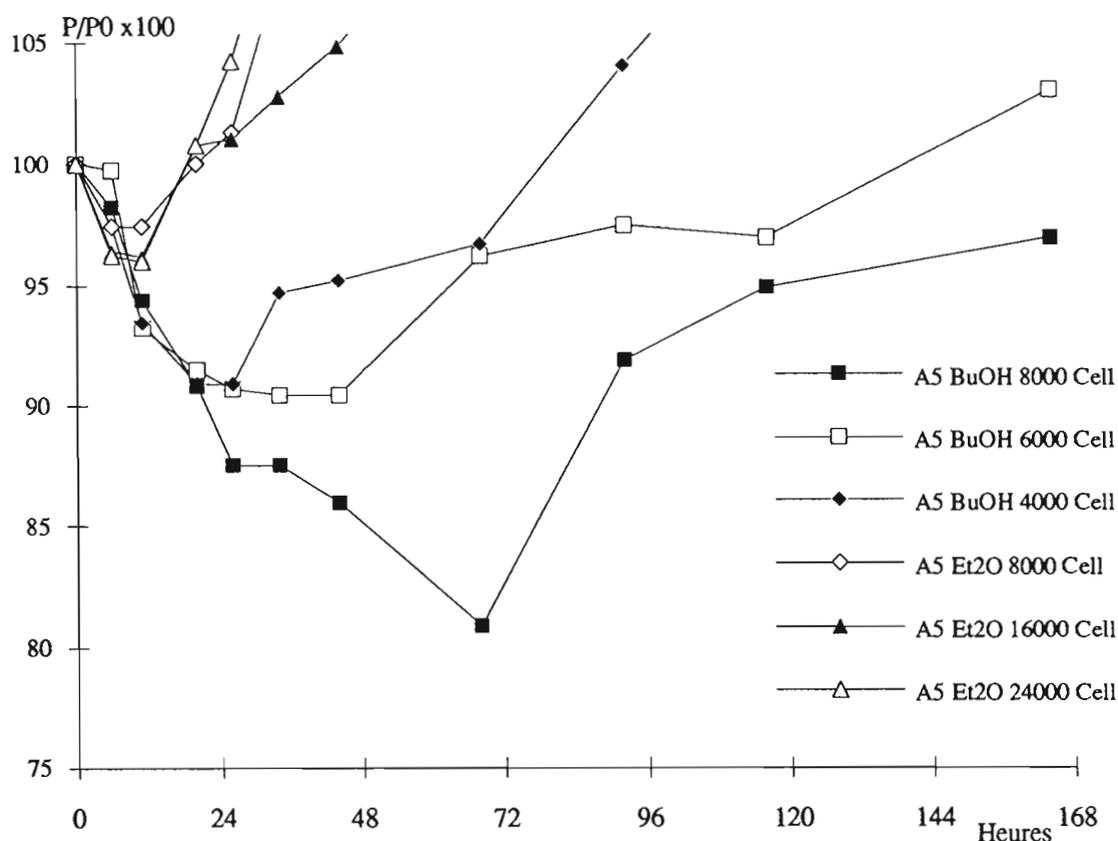


- Comparaison de la toxicité des phases étherée et butanolique. Résultats dans le tableau ci-dessous ainsi que dans le graphique IVb :

Nombre de cellules	Phase étherée	Phase butanolique
24 000	2s	-
16 000	3s	-
8 000	2s	2s + 1m
6 000	-	3s
4 000	-	2s

avec : s = souris survivante et m = souris morte.

Graphique IVb : Evolution du poids des souris intoxiquées par les phases étherée et butanolique d'extraits méthanoliques bruts de cultures de *Gambierdiscus toxicus* (souches NEA4 et NEA5)



2 - 3 - 2) Commentaires

Le graphique III représente les courbes du suivi du poids des souris après intoxication selon le "modèle souris" décrit plus loin. Il permet de constater et de confirmer les différents effets de la CTX et de la MTX sur les souris intoxiquées.

Effets de la CTX : intoxiquées par la CTX à des doses sub-létales, les souris perdent du poids (perte proportionnelle à la quantité de toxine injectée) puis récupèrent, semblant avoir éliminé les toxines. Par exemple, une injection ip de 0,3 µg d'extrait méthanolique de murènes à une souris (extrait utilisé dans la 3ème partie de ce rapport) provoque une perte de poids de 25% du poids initial P0 dans les 48 heures, la souris retrouve le poids P0 4 à 5 jours après cette intoxication.

Les principaux signes d'intoxication d'une souris par la CTX à ces doses sub-létales 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 certains mâles par une érection pouvant perdurer plusieurs jours.
- poil hérissé,
- hyperexcitabilité,
- difficultés de déplacement,
- cyanose.

Effets de la MTX : intoxiquées par la MTX à des doses sub-létales, les souris perdent du poids (perte proportionnelle à la quantité de toxine injectée comme pour la CTX) mais les souris semblent cette fois éliminer (ou métaboliser) la toxine plus difficilement. Elles perdent lentement du poids et leur agonie peut être très longue. Les pertes de poids par rapport au P0 peuvent atteindre 50 % alors qu'avec la CTX, elles dépassent rarement 25 à 30.

Avec la MTX, les souris peuvent rester plusieurs jours à - 20% du P0, avec une issue incertaine (récupération ou mort), alors que pour une intoxication à la CTX à une dose sub-létale, la souris atteignant un minimum de son poids dans les 48 heures va aussitôt entamer la phase de récupération de son poids et ce, sans séquelles apparentes.

Les principaux signes d'intoxication d'une souris par la MTX sont :

- état de choc plus long que dans le cas de la CTX,
- diarrhées peu profuses,
- souris prostrées, inactives,
- hyperexcitabilité,
- difficultés de déplacement,
- difficultés respiratoires,
- cyanose et enfin mort quand la dose de toxine est suffisante.

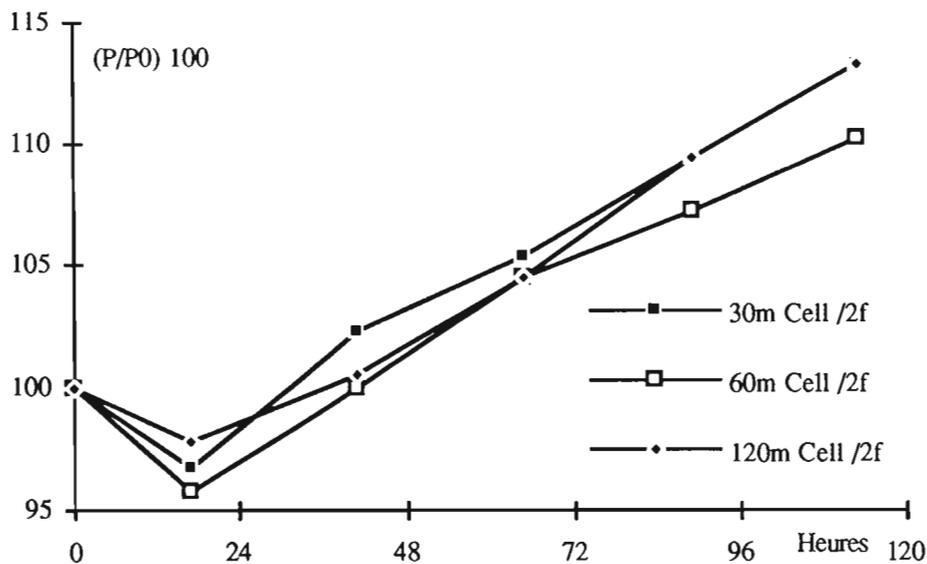
Le graphique IVa permet d'estimer la DL50 des souches de *G. toxicus* : NEA5 \approx 8000 cellules et NEA4 > 8 000 cellules.

Le graphique IVb montre que, à la suite de la partition liquide-liquide, la phase étherée de la souche NEA5 ne contient que très peu de toxines type CTX. Par ailleurs, il

est à noter que la toxicité de la phase butanolique est nettement inférieure à celle de l'extrait méthanolique brut, pour un nombre de cellules extraites identique.

Le graphique V montre que le dinoflagellé *Coolia monotis* n'est pas toxique sur la souris, même lorsque l'on extrait un grand nombre de cellules, de 30 000 à 120 000 cellules.

Graphique V : Evolution du poids de souris intoxiquées par un extrait méthanolique brut d'une culture monoclonale de *Coolia monotis*



2 - 3 - 3) Conclusions

Il nous est clairement apparu que la détermination de la toxicité d'une souche de dinoflagellés conduisait à des résultats variant en fonction du degré d'extraction utilisée : extrait méthanolique avec ou sans partition liquide-liquide.

Le test sur souris présente également l'inconvénient pour de faibles quantités de toxines de possibilités de pertes de produits juste après l'injection intrapéritonéale par le trou créé par l'aiguille de la seringue.

D'autres source d'erreurs sont possibles :

- au niveau de l'estimation du nombre de cellules extraites ;
- avant l'extraction. Les cellules étant dans leur milieu de culture, il est nécessaire de les filtrer sur membranes et de les débarrasser, par rinçage à l'eau distillée, des sels

qui interfèrent lors de l'injection des extraits aux souris. A l'opposé, un rinçage trop abondant peut provoquer la lessivage des toxines ;

- au niveau de l'extraction (contrôler que toutes les cellules sont bien toutes éclatées après le passage aux ultrasons).

Ces différents points seront fixés en collaboration avec les laboratoires travaillant dans ce domaine lors des essais d'intercalibrage sur la méthode de détermination de la toxicité des dinoflagellés.

3ème PARTIE

ETUDE DES REMEDES TRADITIONNELS

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

Ainsi, les plantes les plus populaires comme le faux tabac (*Argusia argentea*), le cocotier (*Cocos nucifera*), le badamier (*Terminalia catappa*), le papayer (*Carica papaya*), le pommier canaque (*Syzygium malaccense*), l'arbre à pain (*Artocarpus altilis*), le vitex (*Vitex rotundifolia* var. *subtrisecta*), le grenadier (*Punica granatum*), le peuplier (*Erythrina variegata* var. *fastigiata*), le faux poivrier (*Schinus terebenthifolius*), le pandanus (*Pandanus tectorius*), le fromager (*Morinda citrifolia*), le gäïac (*Acacia spirorbis*), l'autre faux tabac (*Scaevola sericea*), le liseron de mer (*Ipomea pes caprae*), ont été testées en priorité ; mais aussi d'autres plantes moins connues mais dont les informateurs étaient très sur de leur efficacité comme *Davalia solida*, *Plecthrantus parviflorus*, *Polyscias scutellaria*, le palétuvier (*Xylocarpus granatum*), *Ximenia americana* et *Euphorbia hirta* ainsi qu'un remède du Vanuatu.

Pour essayer d'étalonner ce nouveau test, deux produits utilisés dans la médecine occidentale, le mannitol et la tocainide, ont aussi été expérimentés.

1) Matériel et méthodes

1 - 1) Préparation de l'extrait toxique

Voir 2^{ème} partie, chapitre 1 - 1.

Pour intoxiquer les souris, cet extrait sera toujours utilisé afin d'éviter les problèmes de variabilité de la composition toxinique des extraits des poissons toxiques.

La toxine est conservée au froid sous forme de solution méthanolique à une concentration de 1 mg/ml.

1 - 2) Préparation des traitements

Outre la consommation directe d'une partie de la plante, 3 méthodes d'administration par voie interne des remèdes sont couramment employées dans la médecine traditionnelle :

- la macération : opération qui consiste à laisser tremper à froid un élément de la plante dans un liquide, pour en extraire les constituants solubles
- la décoction : obtenue par l'action prolongée de l'eau bouillante sur une plante
- l'infusion : action de faire macérer (une plante) dans un liquide à l'origine bouillant.

Pour chaque expérimentation, une de ces méthodes est employée suivant la recette décrite.

1 - 3) Mise au point du test souris

1 - 3 - 1) Approvisionnement en souris

Une animalerie pour l'élevage de souris a été spécialement conçue pour ce programme au centre ORSTOM de Nouméa

Lorsque l'approvisionnement était satisfaisant, les expériences étaient réalisées sur des lots de 12 animaux (6 mâles et 6 femelles) pesant entre 17 et 22 grammes. Les cages étaient composées au hasard et leur affectation tirée au sort.

1 - 3 - 2) Méthodologie

*** Administration de la toxine**

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-létales sont décrits dans la 2^{ème} partie, chapitre 2 - 3 - 2.

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 I 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.).

* 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, DH / 5, DH / 10, etc....

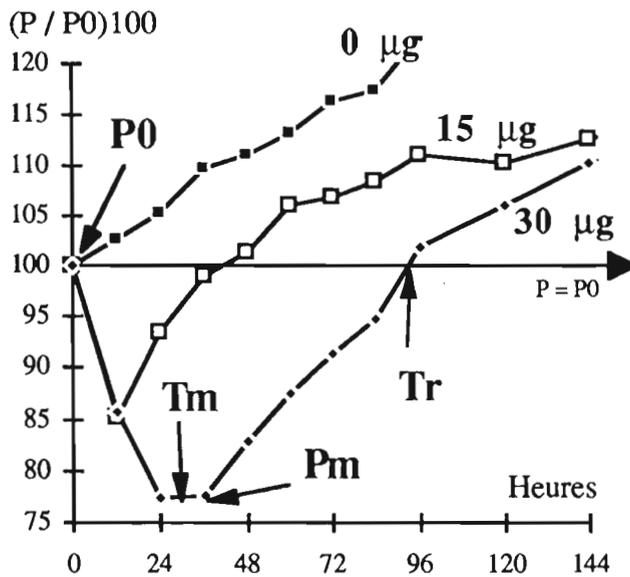
Chaque expérience comporte au moins 3 types de lots de souris : les souris intoxiquées par l'extrait CTX de murène, les souris intoxiquées puis traitées par un remède traditionnel (plusieurs doses) et les souris recevant uniquement le traitement utilisé. Ce dernier lot permet de déceler une éventuelle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

1 - 3 - 3) Analyse des résultats

Après leur intoxication et/ou leur traitement, les animaux sont pesés journallement, excepté pour le deuxième et le troisième jour où leur poids est relevé toutes les 8 heures, jusqu'à ce qu'ils dépassent tous leur poids initial (P0).

Le résultat des pesées est ensuite exprimé en pourcentages par rapport au poids initial P0 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). Pm est le poids minimum atteint au temps Tm et Tr (Temps de récupération) le temps nécessaire pour retrouver le poids P0, comme indiqué sur la courbe "30 μg " du graphique I, ci-après.

Graphique I : 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 (témoins). Lors d'un traitement efficace, les facteurs T_m et T_r ainsi que $T_r - T_m$ vont décroître et le poids minimum atteint sera plus grand.

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

2) Résultats

Pour la méthodologie de toutes les expérimentations (intoxications, préparation du traitement et administration du traitement), se reporter dans les annexes au tableau récapitulatif.

2 - 1) Mise au point du modèle (Intox 3 à 6)

2 - 1 - 1) Caractérisation toxinique de l'extrait méthanolique

Une gamme d'intoxication de 0 à 80 µg d'extrait toxinique a permis d'évaluer la DL 50 à 35 µg / souris (soit 1,8 µg / g de souris) en injection intrapéritonéale. L'extrait de murène nous apporte donc un potentiel toxique de l'ordre de 10 000 souris.

2 - 1 - 3) Double intoxication à 11 jours d'intervalle

Le somme des deux doses injectées est égale ou supérieure à la DLM.

- 35 et 10 µg
- 30 et 10 µg
- 20 et 20 µg
- 15 et 20 µg

La réponse des souris à la 2^{ème} injection est uniquement fonction de la dose injectée, indépendamment de la dose administrée lors de la première injection, comme nous l'avons décrit dans le deuxième partie du présent rapport (§ 1-1 murènes).

2 - 2) Etude des substances chimiques utilisées dans la médecine occidentale

- Mannitol (PC4P)

*** Usage courant**

Le mannitol est un glucide non métabolisable dont la structure est très proche de l'acide gluconique (le gluconate de calcium étant largement utilisé dans la thérapeutique de la ciguatéra). Le mannitol a des propriétés diurétique osmotique et anti-œdémateuse.

*** Résultats chez l'homme**

Des essais cliniques prometteurs ont été effectués avec le mannitol par voie intraveineuse (Palafox *et al.*, 1988). Les patients traités manifestent très rapidement une amélioration dans leur fonctionnement musculaire et neurologique ; les symptômes gastro-intestinaux disparaissant plus lentement. Un traitement précoce semble prévenir les développements ultérieurs de symptômes neurologiques chroniques (Blythe *et al.*, 1992). Cette substance favoriserait l'expulsion de la ciguatoxine des tissus, mais son mécanisme d'action est inconnu. Les doses généralement employées sont de 0,5 à 1 mg/kg.

*** Expérimentations (Intox 11, 15, 16, 17, 18, 19 et 21)**

Les essais de traitement par voie intraveineuse par la queue (5, 20 ou 100 mg) ne sont pas concluants. Cette voie d'administration n'est pas très facile d'emploi.

A 20 mg de mannitol par iv, sur des souris fortement intoxiquées (30, 35 et 40 µg suivant le poids de la souris), on enregistre une forte mortalité (Intox 17).

Par voie intrarétroorbitaire (injection dans l'orbite oculaire permettant un accès rapide des toxines dans le système circulatoire), des effets positifs statistiquement significatifs ont été enregistrés à la dose de 20 mg (intox 18) (voir tableau, courbe et anova en annexe).

Cet effet du mannitol a été confirmé par la suite aux doses de 5 et 20 mg toujours par voie intrarétroorbitaire (Intox 21).

- Tocaïnide (PC6P)

*** Usage courant**

La tocaïnide est un anesthésique de contact à action stabilisatrice de membrane, qui se comportent en antagonistes compétitifs de l'ion Na⁺

*** Résultats chez l'homme**

La dose employée dans le traitement chez l'homme est de 1,2 g / j / patient en 3 fois, soit de l'ordre de 20 mg/kg ; ce qui nous donne 0,4 mg pour une souris.

*** Expérimentations (Intox 22, 23 et 24)**

Un léger effet positif a été enregistré lors de la première expérience à 0,4 mg par ip mais n'a pas été confirmé par la suite. Par voie intrarétroorbitaire, on enregistre un effet toxique à la dose de 2 mg/souris.

2 - 3) Etude des plantes utilisées dans les remèdes de la médecine traditionnelle

- *Carica papaya* L. (Caricaceae) (PL1F)

*** Botanique**

Nom vernaculaire français : "papayer"

D'origine américaine, cet arbre est communément cultivé pour ses fruits riches en vitamine A, B et C.

* Usages traditionnels

Les parties utilisées sont soit les feuilles et les fleurs du papayer mâle, soit les petits fruits verts. Les feuilles se préparent en décoction. Trois feuilles sont mises à bouillir dans un demi-litre d'eau, boire ceci trois fois par jour (Bourret, 1981).

Les fleurs mâles (une dizaine) sont soumises à une décoction (Cabalion, 1984). Quant aux fruits, ils peuvent être mangés une fois cuits dans de l'eau, ou bien leur eau de cuisson sera bue (décoction) (Cooper, 1964 ; Pétard, 1986).

Cette plante, et en particulier les feuilles fraîches qui contiennent de la carpaïne, a la réputation d'avoir une action de dépresseur cardiaque.

* Expérimentations (Intox 7)

L'administration par biberon ne permet pas une bonne maîtrise de la dose de traitement ingérée. L'intoxication par une dose léthale comme 60 µg est trop forte pour permettre une bonne observation de l'effet du traitement.

Un léger effet bénéfique aux doses DH et DH/100 administrées par biberon à J-2 (prétraitement) sur le facteur PO/Pmx100 est visible. Il n'y a pas d'influence sur le temps de récupération.

Les résultats sont aléatoires car le nombre d'individus dans chaque lot est trop petit (4 souris males ou femelles / lot)

- *Plectranthus parviflorus* Willd. (Lamiaceae) (PL2F)

* Botanique

Herbes à fleurs bleues, rupicoles en stations semi-ombragées, largement répandues, parfois cultivées comme plante ornementale.

* Usages traditionnels

En Nouvelle-Calédonie, quatre à cinq grandes tiges sont mises à bouillir pendant dix minutes dans un litre d'eau. Cette préparation doit être bue en 24 heures et le traitement peut être renouvelé le lendemain si nécessaire. A pouébo, on fait une décoction d'un grand nombre de "coeurs", il est nécessaire d'en boire matin et soir et de suivre un régime maigre non salé.

* Expérimentations (Intox 7)

Un léger effet bénéfique du prétraitement à DH/100 est enregistré, en particulier sur le facteur PO/Pmx100 pour les deux sexes et sur le temps de récupération pour les males (même remarque que pour PL1F).

- Remède JLL (PL3I)

* Botanique

Le préparateur n'a pas voulu dévoiler ce secret familial.

* Usages traditionnels

Ce remède est utilisé à Vanuatu avec, paraît-il, beaucoup de succès.

* Expérimentations (Intox 8, 9, 10 et 64)

Les essais en *per os* par gavage œsophagien (seringue avec protection plastique sur l'aiguille) ne sont pas concluants du fait des difficultés d'introduction dans la gorge de souris de 20 grammes.

Un léger effet positif à la dose de DH/10 en *per os* et en ip a été enregistré (Intox 10) ; cet effet n'a pas été confirmé (Intox 64).

- *Polyscias scutellaria* (Burman f.) Fosberg (Araliaceae) (PL5F)

* Botanique

Arbuste souvent planté dans les villages.

* Usages traditionnels

En Nouvelle-Calédonie, la macération de l'écorce de cette espèce constitue un remède populaire contre la gratte (Rageau, 1973). Avec 4 à 5 feuilles, on peut préparer une décoction dans 3/4 de litre d'eau. Il faut faire réduire cette préparation jusqu'au demi-litre et la boire en 24 heures.

* Expérimentations (Intox 12, 13, 14, 26 et 65)

Un effet bénéfique seulement chez les males est notable d'après les courbes pondérales (Intox 14) mais l'Anova (analyse de variance) ne montre pas de différence significative du fait de la grande variabilité des souris dans les lots de cette expérience. Cet effet n'a pas été confirmé par la suite (Intox 26 et 65).

- *Argusia argentea* (L. f.) Heine (Boraginaceae) (PL7FE)

* Botanique

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "arbre à gratte", "faux tabac", "wavvojaaba" (Îles Belep), "cagu" (Trhamba)

Arbuste ou petit arbre s'observant communément en bord de mer, sur les littoraux sablonneux.

* Usages traditionnels

C'est un des remèdes les plus populaires contre la "gratte".

Il s'agit généralement d'infusions de feuilles qui s'emploient à la fois par voie externe sous forme de bains pour calmer les sensations prurigineuses et par voie interne. Quelques personnes recommandent d'utiliser les deux voies d'administration simultanément (Îles Belep). Les remèdes *per os* sont préparés de diverses manières à partir des différentes parties de la plante.

Certains tradipraticiens choisissent une feuille jaunie de grande taille qui sera préparée en infusion ou en décoction (Bourret, 1981).

Dans certaines recettes, un morceau d'écorce du tronc est utilisé : la surface d'une paume est mise à bouillir dans un litre d'eau pendant 20 minutes (Bourret, 1981 ; Cabalion, 1984 ; Pétard, 1986). Les racines peuvent aussi être utilisées (Rageau, 1983).

A Koutio, les feuilles en tisane sont associées à *Scaevola frutescens* (*).

* Expérimentations (Intox 27, 28, 29, 30, 36, 38, 44, 48 et 49)

Les premières expériences ont été effectuées avec un extrait de feuilles et d'écorce combinées. L'intox 27 a mis en évidence un effet très bénéfique à la Dose Humaine en ip et *per os* sur les males et les femelles (différence très significative pour les males d'après l'Anova). Les intox 28 et 29 ont montré des effets positifs mais plutôt sur les femelles et à DH/2.

En séparant les extraits des feuilles des extraits des écorces (Intox 30), on obtient des résultats variés :

- effet négatif des écorces pour les femelles
- effet positif des écorces pour les males
- confirmation de l'effet très bénéfique de l'extrait Ecorce-Feuille sur les femelles à DH/2 (voir courbe et anova en annexe).

L'intox 38 met en évidence un effet bénéfique des feuilles sur les femelles (l'Anova enregistrant une différence significative surtout sur le facteur P0/Pmx100)

L'intox 44 montre un effet bénéfique sur les males et les femelles aux doses de DH/2 et DH/10 (la différence entre les lots témoins et les lots traités est très significative en ce qui concerne le facteur P0/Pmx100).

Les intox 48 et 49 sont effectuées avec des traitements préparés à partir de feuilles jaunies suite à de nouvelles informations ; les résultats se sont avérés nuls.

Il n'a pas été possible de confirmer précisément et de façon répétitive l'action d'un élément de la plante sur les males ou les femelles. Il est toutefois indéniable que le traitement par *Argusia* provoque un phénomène bénéfique chez les souris.

- *Vitex rotundifolia* var. *subtrisecta* (Kuntze) Moldenk (Verbenaceae) (PL8FR)

*** Botanique**

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "gattilier", "ne nërëng" (Wara), "daade" (Belep)

Arbuste anthropophile des régions cotières.

*** Usages traditionnels**

Les feuilles sont préparées par macération ou par décoction, et utilisées en bain ou par voie interne pour calmer les fourmillements dus à l'intoxication. Les racines peuvent aussi être préparées en décoction, elles seraient plus efficaces (Rageau, 1973 ; Bourret, 1981 ; Vienne, 1981 ; Cabalion, 1984).

Cet arbuste est réputé pour ses propriétés antirhumatismales.

*** Expérimentations (Intox 31)**

Le traitement est préparé à partir de feuilles et d'écorces combinées.

Aucun effet n'est enregistré.

- *Terminalia catappa* L. (Combretaceae) (PL9E)

*** Botanique**

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "badamier", "betelem" (Houaïlou)

Arbre originaire de Malaisie, communément planté dans les jardins et donnant un fruit à amande oléagineuse comestible.

*** Usages traditionnels**

En Nouvelle Calédonie : il faut découper sur le tronc une plaque d'écorce d'environ 5 cm sur 10 cm. Après avoir nettoyé la face externe, on la fait bouillir dans un litre d'eau jusqu'à obtenir une décoction rouge clair. Il faut boire un verre deux ou trois fois par jour pour calmer les crampes et les fourmillements dus à la gratte (Bourret, 1981).

Cette plante aurait une action antidiarrhéique.

* Expérimentations (Intox 31, 35, 37 et 39)

Une très forte toxicité est enregistrée à la dose humaine (Intox 31) (voir courbe et anova en annexe). Pour l'intox 35, les doses du traitement sont diminuées à DH/4 et DH/10 ; un léger effet bénéfique est enregistré sur les femelles avec la dose la plus faible. L'intox 38 ne confirme pas cette observation ; au contraire, elle montre une stagnation des poids des souris ayant été traitées pouvant être due à la toxicité du traitement ou à un problème de maladie dans cette cage. Une dernière expérimentation (Intox 39) confirme une toxicité du traitement à DH/5, sans montrer d'effet vraiment bénéfique à DH/10.

- *Artocarpus altilis* (Parkinson) Forster (Moraceae) (PL10FLB)

* Botanique

Nom vernaculaire utilisé dans le Pacifique : "arbre à pain", "kûn", "do kûn", "kûn jo" (Thio), "yen" (Îles Belep), "te bukiraro (îles Gilbert)

Grand arbre donnant des fruits comestibles.

* Usages traditionnels

Cette espèce comporte un grand nombre de variétés qu'il est difficile de différencier précisément, les critères de détermination vernaculaires ne correspondant pas nécessairement à ceux de la taxonomie botanique.

Les bourgeons d'arbre à pain sont cités dans 3 recettes similaires (Kiribati : Lobel, 1979 ; Nouvelle-Calédonie : Bourret, 1981 ; Fidji : Weiner, 1985).

Les bourgeons frais (de un à cinq) sont avalés tels quels. Le latex ne doit pas s'être complètement écoulé en dehors de la tige (dans une des recettes, un petit verre de latex frais est absorbé en plus). Selon l'importance de la crise de "gratte", ce traitement est administré de une à trois fois par jour.

Aux îles Gilbert, un bourgeon terminal est finement haché et le jus, mélangé à de l'eau de pluie, est avalé immédiatement ; cette dose peut être répétée aussi souvent que nécessaire (Cooper, 1964)

Dans les îles Belep, les bourgeons sont associés avec *Syzygium malaccense* et *Melaleuca leucodendron* pour soigner un empoisonnement par les poissons (pas spécifiquement gratte) ; on boit et mange le jus de cuisson des trois ingrédients.

Rageau (1973), en Nouvelle-Calédonie, mentionne l'emploi de l'écorce pour le même usage. Selon une recette Wamitan, une décoction d'écorce et de bulbe de *crinum asiaticum* est efficace.

Les feuilles jaunies données en tisane dès l'enfance auraient un effet préventif et serviraient à vacciner contre la gratte à St Raphaël.

* Expérimentations (Intox 32)

Aucun effet significatif.

- *Erythrina variegata* var. *fastigiata* Panch et Guillaumin
(Papilionaceae) (PL11E)

* Botanique

Nom vernaculaire en Nouvelle-Calédonie : "peuplier canaque", "faux peuplier"

Arbre communément planté dans un but ornemental ou d'ombrage.

* Usages traditionnels

En Nouvelle-Calédonie, la macération ou la décoction de leurs écorces constitue un remède contre la gratte (Rageau, 1973). A Tidiit, l'écorce est associée au jus exprimé de la liane *Piper austrocaledonicum*.

Une autre recette est à base d'écorces de *E. variegata* var. *orientalis* et de *Pterocarpus indicus* (Papilionaceae), broyées et additionnées d'un peu d'eau. Le jus d'expression est bu (Cabalion, 1984).

Ces recettes auraient un effet digestif et purgatif.

* Expérimentations (Intox 33)

Aucun effet significatif.

- *Xylocarpus granatum* Koenig (Meliaceae) (PL12E)

* Botanique

Arbre de mangrove (palétuvier rouge).

* Usages traditionnels

L'écorce est utilisée comme détoxifiant. L'équivalent d'une grande paume de main d'écorce est haché menu et mis en décoction dans 1 litre d'eau, on doit en boire un demi-verre matin et soir.

* Expérimentations (Intox 40, 42 et 45)

Aucun effet significatif (Intox 40 et 42). Un léger effet toxique se manifeste lors de l'intox 45 à la dose de DH/10 chez les femelles.

- *Cocos nucifera* L. (Arecaceae) (PL13R)

*** Botanique**

Nom vernaculaire français : "cocotier"

Cultivé dans tous les villages, cet arbre joue un rôle important dans l'alimentation.

*** Usages traditionnels**

A Fidji, "Le lait de coco obtenu en grattant et en pressant la partie charnue de la noix est utilisé pour traiter l'empoisonnement par le poisson" (Weiner, 1985).

A Samoa, "Contre l'empoisonnement par le poisson, provoquer le vomissement : mélanger la crème de coco, obtenue en grattant deux noix de coco, avec du cacao et du sucre, jusqu'à obtenir la consistance de la mélasse. En boire une tasse" (Mc Cuddin, 1974).

En Nouvelle-Calédonie, les jeunes racines d'un arbre dont les fruits sont très jaunes sont utilisées en décoction pour leur effet diurétique. Elles sont aussi réputées détoxifiantes au niveau du sang et fortifiantes. L'écorce interne est un peu moins efficace mais peut être utilisée pour les faibles intoxications.

*** Expérimentations (Intox 41 et 42)**

L'intox 41 met en évidence une certaine toxicité du traitement, en particulier chez les femelles à la Dose Humaine et à DH/5. A DH/10, un très léger effet bénéfique est visible sur les courbes pondérales mais l'Anova ne montre pas de différence significative entre les lots traités et non traités (Intox 42).

- *Ximenia americana* L. (Olacaceae) (PL14R)

*** Botanique**

Nom vernaculaire français utilisé en Nouvelle-Calédonie : "prune de mer".

Arbuste des secteurs littoraux et des fourrés secondaires à basse altitude donnant des fruits comestibles.

*** Usages traditionnels**

L'écorce de racine broyée dans l'eau est un remède contre la ciguatera ; cela éliminerait en particulier les paresthésies et la faiblesse. Il faut en boire pendant trois jours tout en continuant à manger du poisson. On recommence le traitement au bout de trois semaines.

* Expérimentations (Intox 41 et 42)

Le traitement à la Dose Humaine est toxique pour les souris (Intox 41). A DH/10, aucun effet n'est apparent (Intox 42).

- *Syzygium malaccense* (L.) Merrill et Perry (Myrtaceae) (PL15E)

* Botanique

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "pommier canaque", "Khou" (Thio), "woo" (Bangou), "whoo"(Unia)

Arbre cultivé donnant des fruits comestibles.

* Usages traditionnels

L'écorce de cette espèce fait aussi partie des remèdes les plus populaires utilisés contre la "gratte" en Nouvelle-Calédonie et à Vanuatu.

Une des recettes (Bourret, 1981) précise qu'il faut "gratter une poignée d'écorce après avoir ôté la partie superficielle de la face externe. Faire macérer cinq minutes dans un bol d'eau froide et boire le liquide de macération"

Dans une autre recette, l'écorce est préparée en décoction (Rageau, 1973).

Le bain dans une infusion de feuilles peut aussi se pratiquer.

A Vanuatu, le jus concentré est obtenu par expression de la partie interne de l'écorce. Il faut boire trois de ces petits verres par jour jusqu'à la guérison.

Ces remèdes auraient des propriétés dépuratives, laxatives et de détoxifiant général.

* Expérimentations (Intox 43, 44, 45, 53, 55 et 56)

Les expérimentations 43 et 44 ne mettent pas en évidence d'effet particulier. Lors de l'intox 45, à la dose de DH/40, les souris traitées perdent moins de poids que les témoins. Aucun effet n'est enregistré dans les expérimentations 53, 55 et 56.

- *Pandanus tectorius* Parkinson (Pandanaeae) (PL16R)

* Botanique

Nom vernaculaire en Nouvelle-Calédonie : "pandanus", "nowoo" (Motlav)

Espèce introduite servant à la fabrication de nattes.

* Usages traditionnels

Plusieurs recettes ont été notées à Vanuatu. Dans l'une d'elles, il est conseillé d'utiliser la variété appelée localement "(butsu) vip memwem" (à Pentecôte dans le village d'Ilamré). Cette variété est inerte. Il faut gratter l'intérieur d'une racine aérienne et en

exprimer la valeur d'une cuillère de jus. Le traitement doit être administré une fois par jour jusqu'à guérison.

Dans une autre recette, relevée à Erromango, on préconise d'avaler le jus obtenu à partir des jeunes feuilles d'une variété de *Pandanus* appelée "Nariviu" qui aurait des propriétés émétiques. Toujours sur l'île d'Erromango, une autre espèce de *Pandanus*, différente de la précédente par la taille et l'habitat, appelée "Norveyu" aurait les mêmes propriétés.

Une recette relevée par Vienne (1981) est à base du "coeur du bois de *Pandanus sp.*".

En Nouvelle-Calédonie, on utilise soit une décoction de racines souterraines à Touho, soit le jus de racines aériennes associé à du coco rapé dilué dans de l'eau froide aux Belep, soit la partie blanche du coeur qui est croquée (Motlav).

A Fidji, "l'intoxication par le poisson est soignée avec le jus d'expression des racines-échasses" (Weiner, 1985).

*** Expérimentations (Intox 46 et 47)**

Aucun effet notable.

- *Morinda citrifolia* L. (Rubiaceae) (PL17Fr)

*** Botanique**

Nom vernaculaire français utilisé dans le Pacifique : "fromager"

Son nom de fromager provient de l'odeur nauséuse de ses fruits. C'est un arbuste commun dans les groupements littoraux, parfois cultivé.

*** Usages traditionnels**

A Tahiti et aux îles Gilbert, il faut écraser ensemble trois fruits verts et trois fruits mûrs de *M. citrifolia*, en extraire le jus, le mélanger à l'eau d'une noix de coco vert et avaler cette potion (Cooper, 1964 ; Pétard, 1986).

Les fruits auraient des propriétés antidiarrhéiques et toniques.

*** Expérimentations (Intox 47)**

Effet toxique du traitement à la Dose Humaine. Pas d'effet aux doses de DH/5 et DH/50.

- *Acacia spirorbis* Labill. (Mimosaceae) (PL18E)

* Botanique

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "gaïac", "hneu" (Koutio), "meec" (Belep)

Le gaïac est un petit arbre ou arbuste commun surtout sur les terrains péridotitiques ou calcaires, dans les groupements secondaires.

* Usages traditionnels

Plusieurs recettes ont été relevées en Nouvelle-Calédonie :

- à Koutio : le jus des feuilles pressées associé à du lait de coco rapé est bu,
- aux îles Belep, on boit une décoction d'écorces ; cela a un effet diurétique,
- à Ouvéa, on boit l'équivalent de deux mains d'écorce battues dans un verre d'eau (1/4 de litre environ),
- à Maré, l'écorce rapée est associée à des feuilles de *Cleidion verticillatum* pour farcir les maquereaux avant la cuisson afin d'éviter un empoisonnement.

Cette plante aurait des propriétés antidiarrhéiques mais aussi antirhumatismales.

* Expérimentations (Intox 48 et 49)

Aucun effet bénéfique n'a été enregistré.

- *Schinus terebenthifolius* Raddi. (Anacardiaceae) (PL19F)

* Botanique

Nom vernaculaire français utilisé en Nouvelle-Calédonie : "faux poivrier"

Arbuste ou petit arbre très ramifié originaire du Brésil, constituant localement, à basse altitude, des fourrés d'une certaine étendue (Ouest de la Grande Terre et de Lifou).

* Usages traditionnels

En Nouvelle-Calédonie, l'infusion d'un bouquet de feuilles dans un litre d'eau agirait contre la "gratte".

Cette plante a une réputation tonique et antirhumatisme.

* Expérimentations (Intox 49, 51, 57, 58, 59, 60 et 61)

Lors de l'intox 49, une différence significative a été observé à la dose de DH/5 chez les souris males (voir tableau, courbe et anova en annexe). Cette différence est retrouvée dans l'expérimentation suivante (Intox 51) chez toutes les souris mais avec une prédominance chez les femelles (voir tableau et courbe en annexe). L'expérimentation 57

a été conduite avec un traitement plus concentré, l'effet bénéfique est alors notable chez les femelles à la Dose Humaine alors que chez les males, il est visible à la dose DH/10. Ces observations sont confirmées par l'intox 60. L'intox 58 n'est pas interprétable du fait d'une très forte mortalité des souris due à la dose de toxine injectée.

Les résultats sont donc difficilement reproductibles mais il semble indubitable que le traitement par le "faux poivrier" apporte un effet bénéfique aux souris intoxiquées

**- *Davallia solida* (J.R. et G. Forster) Swartz. (Davalliaceae)
(PL20R)**

*** Botanique**

Petite fougère épiphyte ou rupicole, commune à basse altitude, en station faiblement ombragée.

*** Usages traditionnels**

A Vanuatu, c'est le rhizome de ces fougères qui est utilisé. Il est mâché et le jus d'expression est avalé (Cabalion, 1984). Il sert aussi à la préparation d'une décoction : laisser bouillir dans un litre d'eau pendant trois minutes la valeur d'environ 30 cm de rhizome réduit en pulpe et boire cette préparation en 24 heures ; recommencer le lendemain si nécessaire (Vienne, 1981).

Cette fougère aurait une action analgésique.

*** Expérimentations (Intox 50)**

Une forte toxicité du traitement aux doses de DH et DH/50 est enregistrée.

- *Scaevola sericea* (Forst. j.) Vahl. (Goodeniaceae) (PL21F)

*** Botanique**

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "faux tabac = cika" (Yaté)

Arbrisseau ou petit arbuste à fleurs blanches, pourpres à l'intérieur, commun sur les plages.

*** Usages traditionnels**

Beaucoup de recettes ont été relevées en Nouvelle-Calédonie :

- à Touaourou, les feuilles sont utilisées en tisane,
- à Thio, les feuilles écrasées sont additionnées d'eau de mer,
- à Tadine, les feuilles sont consommées,

- à Yaté, on fait une décoction de feuilles et après réduction, le liquide bu arrête les crampes,
- à Unia, 4 ou 5 feuilles bouillies sont associées à des coeurs crus, le tout est mangé,
- à Wara, les coeurs épluchés sont mangés crus et les feuilles passées au feu sont appliquées sur les articulations pour apaiser les crampes dues à la gratte,
- enfin, à l'Ile Ouen, les trois dernières feuilles d'une tige et son apex écorcé sont croqués.

* Expérimentations (Intox 51 et 52)

A la Dose Humaine, bien que la perte de poids soit plus faible, le temps de récupération est plus long (de façon significative) chez les animaux traités que chez les témoins. Aucun effet n'est notable aux doses de traitement plus faible (DH/5 et DH/50).

- *Euphorbia hirta* L. (Euphorbiaceae) (PL22F)

* Botanique

Nom vernaculaire français utilisé en Nouvelle-Calédonie : "rougette", "herbe à dysenterie"

Herbes basses communes dans les pelouses des jardins, dans les terrains vagues.

* Usages traditionnels

En Nouvelle-Calédonie, "la décoction d'*Euphorbia hirta* est utilisée contre la gratte. Ne pas dépasser la dose de 1g par jour" (Rageau, 1973).

* Expérimentations (Intox 52)

Cette plante manifeste un fort pouvoir toxique.

- *Ipomea pes-caprae* (L.) R. Brown (Convolvulaceae) (PL23R)

* Botanique

Nom vernaculaire français utilisé en Nouvelle-Calédonie : "liseron de mer"

Plante rampante commune en bord de mer.

* Usages traditionnels

A Vanuatu, on boit le jus d'expression des feuilles presque fanées, déjà jaunies, contre la "gratte" (Cabalion, 1984). Une décoction de racines est utilisée en Nouvelle-Calédonie (une vingtaine dans un litre d'eau).

Cette plante aurait des propriétés purgatives, diurétiques et toniques.

* Expérimentations (Intox 62 et 63)

Aucun effet notable n'a été enregistré.

- *Punica granatum* L. (Punicaceae) (PL24Fr)

* Botanique

Nom vernaculaire utilisé en Nouvelle-Calédonie : "grenadier"

Arbre assez communément planté dans les jardins en raison de son caractère ornemental et pour son fruit comestible.

* Usages traditionnels

A Poindimié, le fruit entier entre dans une préparation antigratte. Prendre 3 jeunes fruits, les presser et en boire le jus. Ce remède est aussi utilisé à Tahiti.

C'est un excellent astringent et la décoction de ses écorces, boutons floraux ou fruits, est utilisée pour soigner les diarrhées à caractère dysentérique.

* Expérimentations (Intox 66)

Aucun effet notable n'a été enregistré.

3) Conclusion

Pour la première fois, un modèle toxicologique permettant de détecter l'activité "anti-ciguatera" des remèdes traditionnels a été mis au point.

La souris a été choisie pour deux raisons principales :

-1) elle est utilisée depuis de nombreuses années dans les études sur les toxines ciguatriques (détermination de toxicité globale et distinction CTX-MTX, notamment) ;

-2) elle permet de créer un modèle aux réponses rapides qui peut être reproduit facilement, car le nombre de préparations de plantes "antigratte" à tester est important (≈ 80).

En tenant compte des expériences nécessaires pour la mise au point de notre test, plus de 60 intoxications ("intox") ont été conduites.

Nous avons été confrontés à deux inconvénients majeurs :

-1) le problème de la reproductibilité qui est d'une manière générale associé à tous les modèles utilisant des animaux, mais qui nous a conduit à utiliser des lots de souris

relativement importants (10 à 12 individus) et à tester toutes les possibilités d'administration des toxines et des remèdes ;

-2) le comportement de la souris vis à vis des toxines ciguatériques qui, après une intoxication par la CTX à des doses sub-létales (ip.) ne présente plus, 24 à 48 H après, les symptômes de l'intoxication. Ainsi, cet animal serait capable d'éliminer ou de métaboliser les toxines, à moins que celles-ci ne soient accumulées dans un organe filtrant (foie ou rein) ; cette question restent à étudier.

Néanmoins, ce test nous a permis d'observer des effets bénéfiques avec le mannitol, avec les feuilles de faux tabac (*Argusia argentea*) ainsi qu'avec les feuilles de faux poivrier (*Schinus terebenthifolius*), pour une vingtaine de préparation étudiées.

A l'inverse, certaines plantes comme *Terminalia catappa* (le badamier), *Morinda citrifolia* (le fromager), *Cocos nucifera* (le cocotier), *Ximenia americana*, *Davalia solida* et *Euphorbia hirta* manifestent un effet toxique sur les souris à la dose équivalente à celle employée dans la médecine traditionnelle.

Ces effets devront être confirmés sur d'autres modèles expérimentaux (collaborations en cours). Parallèlement, l'étude doit continuer par le fractionnement chimique des préparations des plantes actives dans le but de conduire à l'isolement et la reconnaissance structurale des principes actifs.

Ces travaux font l'objet de plusieurs publications et communications :

Publications :

-AMADE P., LAURENT D.- 1991 - Screening of traditional remedies used in ciguatera fish poisoning treatment. *Toxicon*, à paraître.

-BOURDY G., CABALION P., AMADE P., LAURENT D. - 1992 - Traditional remedies used in the western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. *J. of Ethnopharmacology*, **36** : 163-174.

Communications

-AMADE P. - 1991 - Remèdes traditionnels et ciguatera. Commission du Pacifique Sud : 13ème Conférence Régionale des Services de Santé. Nouméa, NC, 11-15 mars 1991.

-AMADE P., LAURENT D. - 1991 - Ciguatera et remèdes traditionnels. Actes du 3ème symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie.: 327-333. Nouméa.

-AMADE P., LAURENT D. - 1992 - Ciguatera in New Caledonia. IVth International conference on Ciguatera fish poisoning, Tahiti.

Communications affichées

-AMADE P., LAURENT D. - 1990 - La Ciguatera. Troisièmes Journées Médicales de Nouméa : The Pacific Health Seminar. Nouméa.

-AMADE P., LAURENT D.- 1991 - Screening of traditional remedies used in ciguatera fish poisoning treatment. 10th World congress on animal, plant and microbial toxins. Singapour.

-LAURENT D., JOANNOT P., AMADE P., MAESSE P., COLMET-DAAGE B. - 1992 - Knowledge on ciguatera in Nouméa (New Caledonia). IVth International conference on Ciguatera fish poisoning. Tahiti, 4-8 Mai 1992.

Ouvrages didactiques

- LAURENT D., AMADE P. - 1992 - La gratte. Passage Magazine, **15** : 6-9.

- LAURENT D., BOURDY G., AMADE P., CABALION P., BOURRET D. - 1992 - La gratte (ou ciguatera) et ses remèdes traditionnels utilisés dans le Pacifique sud. Ed. Orstom Paris, à paraître.

Organisation de colloque ou réunion

- 3ème Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie à Nouméa (Nouvelle-Calédonie) du 26 au 30 Août 1991

- Table ronde "ciguatera" (28 Août 1991)

BIBLIOGRAPHIE :

- Adachi R. et Fukuyo Y. - 1979 - The thecal structure of a marine toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* gen. et sp. nov collected in a ciguatera endemic area. Bulletin of the Japanese Society Sciences Fisheries, **45** : 67 - 71.
- Bagnis R., Chanteau S. et Yasumoto T. - 1977 - Découverte d'un agent étiologique vraisemblable de la ciguatera. Compte-Rendus de l'Académie des Sciences, **28** (1) : 105 - 108.
- Bagnis R., Kuberski T. et Laugier S. - 1979 - Clinical observations on 3009 cases of ciguatera (fish poisoning) in the south pacific. American Journal Tropical Medicine and Hygiene, **28** (6) : 1067 - 1073.
- Bagnis R., Chanteau S., Chungue E., Hurtel J.M., Yasumoto T et Inoue A. - 1980 - Origins of ciguatera fish poisoning : a new dinoflagellate Adachi and Fukuyo, definitely involved as a causal agent. Toxicon, **18** (2), 199 - 208.
- Bagnis R., Spiegel A., N'Guyen L. et Plichart R. - 1991 - Trente ans de surveillance sanitaire et épidémiologique de la ciguatera à Tahiti. 3ème Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie, Nouméa.
- Bidard J.N., Vijverberg H.P.M., Freln C., Chungue E., Legrand A.M., Bagnis R. et Lazdunski M. - 1984 - Ciguatoxin is a novel type of Na⁺ channel toxin. Journal of Biological Chemistry, **259** (13) : 8353 - 8357.
- Blythe D.G., De Sylva D.P., Fleming L.E., Ayyar D.R., Baden D. et Schrank K. - 1992 - IV mannitol treatment of ciguatera poisoning. Proceedings of the 4th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning, Tahiti. Sous presse.
- Bourdy G., Cabalion P, Amade P. et Laurent D. - 1992 - Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. Journal of Ethnopharmacology, **36** : 163 - 174.
- Bourret D. - 1981 - Bonnes plantes de Nouvelle-Calédonie et des Loyautés. Les éditions du lagon, Nouméa.

Cabalion P. - 1984a - Les plantes de Vanuatu. La "gratte", et ses remèdes. Première partie : les causes. Vanuatu weekly hebdomadaire, **12** : 11.

Cabalion P. - 1984b - Les plantes de Vanuatu. La "gratte", et ses remèdes. Deuxième partie : les médications traditionnelles bien connues. Vanuatu weekly hebdomadaire, **13** : 10.

Cabalion P. - 1984c - Les plantes de Vanuatu. La "gratte", et ses remèdes. Les médications traditionnelles bien connues. Vanuatu weekly hebdomadaire, **14** : 11.

Cabalion P. - 1984d - Les plantes de Vanuatu. La "gratte", et ses remèdes. Les médications traditionnelles bien connues. Vanuatu weekly hebdomadaire, **15** : 11.

Cabalion P. - 1984e - Les plantes de Vanuatu. Troisième partie : les médications traditionnelles peu connues. Vanuatu weekly hebdomadaire, **16** : 10 - 11.

Cooper M.J. - 1964 - Ciguatera and other marine poisoning in the Gilbert Islands. Pacific Science, **18** (4) : 411 - 440.

Holmes M.J., Lewis R.J., POLI M.A. et GILLESPIE N.C. - 1991 - Strain dependent production of ciguatoxin precursors (Gambiertoxins) by *Gambierdiscus toxicus* (Dinophyceae) in culture. Toxicon, **29** (6) : 761 - 775.

Lange W.R., Kreider S.D., Hattwick M.M.D. et Hobbs J. - 1988 - Potential benefit of tocainide in the treatment of ciguatera. Report on three cases. The American Journal of Medicine, **84** : 1087 - 1088.

Legrand A.M., Lotte C. et Bagnis R. - 1985 - Effets respiratoires et cardiovasculaires de la ciguatoxine chez le chat. Action antagoniste de l'hexamethonium, l'atropine, le propranolol, la phentolamine, la yohimbine, la prazocine, le verapamil, le calcium et la lidocaïne. Proceedings of the Fifth International Coral Reef Congress, Tahiti, **4** : 463 - 466.

Legrand A.M., Litaudon M., Genthon J.N., Bagnis R. et Yasumoto T. - 1989 - Journal of Applied Physiology, **1** : 183 - 189.

Lewis R.J., Sellin M., Poli M.A., Norton R.S., MacLeod J.K. et Sheil M. - 1991 - Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Lycodontis javanicus*, Muraenidae). *Toxicon*, **29** (9) : 1115 - 1127.

Lobel P.S. - 1979 - Folk remedies for tropical fish poisoning in the Pacific. *Sea Frontiers*, **25** : 239 - 245.

Lombet A., Bidard J.N. et Ladzunski M. - 1987 - Ciguatoxin and brevetoxin share a common receptor site on the neuronal voltage dependent Na⁺ channel. *Federation of European Biochemical Society Letters*, **219** (2) : 355 - 359.

Mc Cuddin C. - 1974 - Samoan medicinal plants and their usage. The office of comprehensive health planning, department of medicinal services. Government of American Samoa.

Murata M., Legrand A.M., Ishibashi Y. et Yasumoto T. - 1989 - Structures of ciguatoxin and its congeners. *Journal of American Chemical Society*, **111** : 8929 - 8931.

Ohizumi Y. - 1987 - Pharmacological actions of the marine toxins ciguatoxin and maitotoxin isolated from poisonous fish. *Biological Bulletin*, **172** : 132 - 136.

Palafox N. A., Jain L.G., Pinazo A.Z., Gulick T.M., Williams R.K. et Schatz I.J. - 1988 - Successful treatment of Ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. *Journal of American Medical Association*, **259** (18) : 2740 - 2742.

Pétard P. - 1986 - Plantes utiles de Polynésie et Raau Tahiti. Editions Haere Po No, Tahiti.

Rageau J. - 1973 - Les plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. Travaux et documents de l'ORSTOM, Nouméa, **23**.

Rageau J. - 1983 - Fichier des plantes médicinales de Tahiti et de Polynésie. ORSTOM Bondy, multigraphié.

Scheuer P.J., Takahashi W., Tsutsumi J. et Toshida T. - 1967 - Ciguatoxin isolation and chemical nature. *Science* **155** : 1267 - 1268.

Tachibana K., Scheuer P.J., Tsukitani Y., Kikuchi H., Van Engen D., Clardy J., Gopichand Y. et Schmitz F.J. - 1981 - Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria*. *Journal of American Chemical Society*, **103** (9) : 2469 - 2471.

Vienne B. - 1981 - Les usages médicaux de quelques plantes communes de la flore des îles Banks (Vanuatu). *Cahiers ORSTOM, sér. Sciences Humaines*, **18** (4) : 569 - 589.

Weiner M.A. - 1985 - *Secrets of Fijian medicine*.

Yasumoto T., Nakajima I., Bagins R.A. et Adachi R. - 1977 - Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Bulletin of the Japanese Society Sciences Fisheries*, **43** : 1021 - 1026.

Yasumoto T., Seino Y., Murakami Y. et Murata M. - 1987 - Toxins produced by benthic dinoflagellates. *Biological Bulletin*, **172** : 128 - 131.

Yokoyama A., Murata M., Oshima T., Iwashita T. et Yasumoto T. - 1988 - Some chemical properties of maitotoxin, a putative calcium channel agonist isolated from a marine dinoflagellate. *Journal of Biochemistry*, **104** (2) : 184 - 187.

ANNEXES

Tableau récapitulatif des expérimentations

N° Intox	Remède Résultats	Traitement	Intoxication
Intox 1	-	Intoxication seule	murène
Intox 2	-	Intoxication seule	murène
Intox 3	-	Intoxication seule	murène
Intox 4	-	Intoxication seule	murène
Intox 5	-	Intoxication seule	anglais
Intox 6	-	Intoxication seule	murène
Intox 7	PL1F PL2F	DH ou DH/100 en biberon de P-2 à P4 DH ou DH/100 en biberon de P-2 à P4	30, 60 µg 30, 60 µg
Intox 8	PL3I	DH/10 ou DH/100 en biberon de P-5 ou P0	30, 60 µg
Intox 9	PL3I	DH en po à P0 +4h	25, 30 µg
Intox 10	PL3I	DH ou DH/10 en ip et po à P0	30 µg
Intox 11	PC4P	1 mg/g souris en ip ou po à P0	30 µg en ip ou po
Intox 12	PL5F	DH en ip à P0 +1h	30, 60 µg
Intox 13	PL5F	DH en ip à P0 +1h ou +24h	30, 50 µg
Intox 14	PL5F	DH en ip à P0 +6h ou +24h	20, 25, 30 µg
Intox 15	PC4P	20 ou 100 mg en iv à P0+1h30	20, 25, 30 µg
Intox 16	PC4P	20 ou 100 mg en iv à P0 +1 à 3h	20, 25 µg
Intox 17	PC4P	5 ou 20 mg en iv à P0 +4 à 6h	30, 35, 40 µg
Intox 18	PC4P	20 mg en iv ou iro à P0+1 à 2h	30, 35 µg
Intox 19	PC4P	20 mg en iro à P0+ 2h	30, 35 µg
Intox 20	-	Intoxication seule en iro	30, 35 µg
Intox 21	PC4P	5 ou 20 mg en iro à P0 + 1h 5 mg en iro à P0+1h et P0+24h	30, 35 µg 30, 35 µg
Intox 22	PC6P	0,4 et 2mg en ip et iro à P0+2 à 4h	30, 35 µg
Intox 23	PC6P	0,4 mg en ip à P0+1h 0,4 + 0,4 mg en ip à P0 +1h et +16h	30, 35 µg 30, 35 µg
Intox 24	PC6P	0,4 mg en ip à P0-15mn ou P0+1h 0,2 + 0,2 mg en ip à P0-15mn et +1h	30, 35 µg 30, 35 µg
Intox 25	-	Intoxication seule	Gueule rouge
Intox 26	PL5F	DH (0,5 ml) en ip à P0 +1h ou +24h	30, 35 µg

Intox 27	PL7FE	DH (0,5 ml) en ip ou po à P0 +1h	30, 35 µg
Intox 28	PL7FE	DH (0,5 ml), 0,3 ml en ip à P0 +1h	30, 35 µg
Intox 29	PL7FE	DH et DH/2 en ip à P0 +1h ancienne et nouvelle préparation	25, 30 µg
Intox 30	PL7FE PL7E PL7F	F+E,F,E à DH/2 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 31	PL8FR PL9E	DH (0,5 ml) et DH/2 en ip à P0 +1h DH (0,5 ml) et DH/2 en ip à P0 +1h	25, 30 µg
Intox 32	PL10FLB	DH (0,5 ml) et DH/2 en ip à P0 +1h	25, 30 µg
Intox 33	PL11E	DH (0,5 ml) et DH/2 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 34		Comparaison Intox 28, 33 et 34	25, 30 µg
Intox 35	PL9E	DH/4 et DH/10 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 36	PL7FE PL7F PL7E	F+E,F,E à DH en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 37	PL9E	DH/10 en ip à P0 + 1h (extrait Intox 35)	25, 30 µg
Intox 38	PL7FE PL7E PL7F	F+E,F,E à DH/2 en ip à P0 + 1h (mêmes extraits que Intox 36)	25, 30 µg
Intox 39	PL9E	DH/10 en ip à P0 + 1h (nouvel extrait)	25, 30 µg
Intox 40	PL12E	2DH et DH/5 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 41	PL13R PL14R	DH et DH/5 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 42	PL12E PL13R PL14R	DH/5 en ip à P0 + 1h DH/10 en ip à P0 + 1h DH/10 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 43	PL15E	DH et DH/5 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 44	PL7EF PL15E	DH/2 et DH/10 en ip à P0 + 1h DH/5 et DH/20 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 45	PL12E PL15E PL3I	DH/10 en ip à P0 + 1h DH/40 en ip à P0 + 1h DH/10 et DH/50 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 46	PL16R Eau	DH,DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h 5 ml par souris en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 47	PL17Fr PL16R	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h DH en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 48	PL18E PL7F	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h DH/2 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 49	PL7F	DH/2 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg

	PL18E PL19F	DH/5 en ip à P0 + 1h DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	
Intox 50	PL20R	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 51	PL21F PL19F	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h DH/5 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 52	PL22F PL21F	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h DH en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 53	PL15E	DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	25, 30 µg
Intox 54		Intoxications témoins	25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 µg
Intox 55	PL15E	DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	50, 55 µg
Intox 56	PL15E	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	40, 45 µg
Intox 57	PL19F	DH, DH/2,5 et DH/10 en ip à P0 + 1h	40, 45 µg
Intox 58	PL19F	DH/2, DH/5 et DH/20 en ip à P0 + 1h	35, 40 µg
Intox 59	PL19F	DH/2, DH/5 et DH/20 en ip à P0 + 1h	30, 35 µg
Intox 60	PL19F	DH/2, DH/5 et DH/20 en ip à P0 + 1h	30, 35 µg
Intox 61	PL19F	DH/5 en ip à P0 + 1h comparaison des manipulateurs	25, 30 - 30, 35µg
Intox 62	PL23R	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	30, 35 µg
Intox 63	PL23R	DH/5, DH/50 et DH/100 en ip à P0 + 1h	28, 33 µg
Intox 64	PL3I	DH, DH/5 et DH/50 en ip à P0 + 1h	28, 33 µg
Intox 65	PL5F	DH et DH/5 en ip à P0 + 1h	28, 33 µg
Intox 66	PL24Fr	DH et DH/5 en ip à P0 + 1h	30, 35 µg

Tableau récapitulatif de la préparation des remèdes

PL1F	<i>Carica papaya</i> papayer Récolté sur le centre ORSTOM <u>Intox 7</u> : 6 feuilles (295 g) mises à bouillir dans 1 litre d'eau, 10 mn ; filtration sur papier.
PL2F	<i>Plectranthus parviflorus</i> Récolté à Nouméa (bouture du Dr Darjana) <u>Intox 7</u> : Décoction de 4 à 5 grandes tiges (140 g) dans 1 litre d'eau pendant 10 mn ; filtration sur papier
PL3I	J.L. Laurent Constituants et préparation inconnus
PC4P	Mannitol Selon article de Palafox, JAMA 1988, dose utilisée en intraveineux : 1 g/kg
PL5F	<i>Polyscias scutellaria</i> Récolté au parc forestier <u>Intox 12</u> : 6 feuilles sont mises à bouillir dans 1 litre d'eau pendant 3 heures. La solution est filtrée sur papier. <u>Intox 13 et 14</u> : 137 g de feuilles dans 2 litres d'eau, réduction à 400 ml. Filtration. <u>Intox 26</u> : 5 petites feuilles (14,6 g) mises à bouillir dans 100 ml d'eau, réduction à 50 ml. Filtration. <u>Intox 65</u> : 14 g de feuilles mises à bouillir dans 100 ml d'eau, réduction à 30ml et filtration.
PC6P	Tocainide Dose humaine : 1,2 g / j / patient en 3 fois, soit 20 mg/kg et 0,4 mg pour une souris.
PL7FE	<i>Argusia argentea</i> faux tabac Récolté près de l'ORSTOM, écorce et feuilles jaunies. <u>Intox 27 et 28</u> : 35 g d'écorce sont mis à bouillir dans 1 litre d'eau pendant 20 mn ; on rajoute ensuite 3 feuilles (43 g) pour infuser pendant 15 mn. <u>Intox 29</u> : 14 g d'écorce dans 400 ml, réduction de moitié à ébullition puis 20,4 g de feuilles en infusion pendant 15 mn. <u>Intox 30</u> : même proportions que Intox 29.

Intox 36 : 15 g d'écorces dans 400 ml d'eau, réduction de moitié à ébullition. 100 ml servent à préparer le remède écorce-feuille par infusion de 7,5 g de feuilles pendant 20 mn. Le remède feuille seule est préparée par infusion de 7,5 g de feuilles dans 100 ml d'eau pendant 20 mn.

Intox 38 : mêmes extraits

Intox 44 : 15 g d'écorces dans 400 ml pendant 20 mn puis 15 g de feuilles en infusion pendant 20 mn ; filtration.

Intox 48 : 15 g de feuilles fanées en décoction dans 200 ml d'eau pendant 15mn ; filtration sur papier.

Intox 49 : idem Intox 48 mais en infusion

PL8FR *Vitex trifolia*

Récolté au Ouen Toro, le long de la promenade Pierre Vernier en bord de mer

Intox 31 : 40 g de racines en décoction dans 1 litre d'eau pendant 20 mn puis infusion de 50 g de feuilles pendant 15 mn.

PL9E *Terminalia catappa* badamier

Récolté sur le centre ORSTOM

Intox 31 : 40 g d'écorce (8 x 20 cm) en décoction dans 1 litre d'eau pendant 20 mn.

Intox 35 : 20 g d'écorce en décoction dans 1 litre d'eau pendant 30 mn.

Intox 37 : même extrait

Intox 39 : nouvel extrait, même préparation

PL10FLB *Artocarpus altilis* arbre à pain

Récolté en face de Port Plaisance (maison Jaffré)

Intox 32 : Un bourgeon de feuille est enrobé dans un morceau de feuille jaunie et broyé au mortier dans 20 ml d'eau. La filtration sur papier nous donne 18 ml d'une solution dont la moitié est additionnée de 9 ml de latex. Nous avons ainsi une demi-dose humaine pouvant traiter 1500 souris. Pour avoir des doses souris de 0,5 ml, on dilue 9 ml de la solution bourgeon-latex dans 345 ml d'eau.

PL11E *Erythrina variegata* faux peuplier

Récolté sur le centre ORSTOM (le long du dock entomo) (plantation spéciale antigratte)

Intox 33 : 36 g (20 cm x 5 cm) d'écorces sont mis à macérer dans 500 ml d'eau pendant 1h30; la solution est filtrée sur papier.

PL12E *Xylocarpus granatum* palétuvier

Récolté par Loulou Dieuma

Intox 40 et 42 : 20 g d'écorces finement broyées en décoction dans 500 ml d'eau pendant 20mn (réduction à 400 ml); la solution est filtrée sur papier.

Intox 45 : 2 g d'écorces dans 500 ml d'eau en décoction, filtration.

- PL13R *Cocos nucifera* cocotier
 Récolté sur le centre ORSTOM (logement VAT) ; cocotier ayant des fruits jaunes.
Intox 41 et 42 : 100 g de racines coupées en petits morceaux en décoction dans 1 l d'eau pendant 15 mn. Filtration sur papier
- PL14R *Ximenia americana*
 Récolté à Gadgi, après le premier col sur le coté mer, un peu avant le premier marécage à droite.
Intox 41 et 42 : 100 g de racines coupées en petits morceaux en décoction dans 1 l d'eau pendant 15 mn. Filtration sur papier
- PL15E *Syzygium malaccense* pommier canaque
 Récolté dans Nouméa, en face du magasin Sodival
Intox 43, 44 et 45 : 35 g d'écorces dilacérées dans un grand bol d'eau froide, macération pendant 10 mn puis filtration.
Intox 53 : 25 g dans 200 ml d'eau froide.
Intox 55 et 56 : idem.
- PL16R *Pandanus tectorius* pandanus
 Récolté sur le centre ORSTOM
Intox 46 et 47 : 40 g de racines aériennes, découpées en lamelles, en décoction dans 500 ml d'eau pendant 20 mn. Filtration sur papier.
- PL17Fr *Morinda citrifolia* fromager
 Récolté sur le centre ORSTOM
Intox 47 : 3 fruits murs et 3 fruits verts sont pressés dans 200 ml d'eau. Filtration sur papier.
- PL18E *Acacia spirorbis* gaïac
 Récolté au Ouen Toro, derrière les terrains de tennis
Intox 48 et 49 : 20 g d'écorces en décoction dans 500 ml d'eau pendant 20 mn. Filtration sur papier.
- PL19F *Schinus terebenthifolius* faux poivrier
 Récolté au Ouen Toro sur la parcelle au dessus de la route montant au Ouen Toro au niveau des terrains de boule après le premier virage (se trouve au bord d'un chemin avec un petit panneau de détermination à son pied).
Intox 49 : 7,5 g de feuilles en infusion dans 100 ml d'eau pendant 20 mn.
Intox 51 : 1,5 g de feuilles sèches en infusion dans 100 ml d'eau pendant 20mn.
Intox 57 : 15 g de feuilles fraîches dans 100 ml d'eau pendant 20 mn (attention : concentration double de Intox 49)

Intox 58 : 7,5 g de feuilles fraîches (idem 49)
Intox 59 : 7,5 g de jeunes feuilles fraîches (idem 49)
Intox 60 : 7,5 g de feuilles fraîches (idem 49)
Intox 61 : 7,5 g de feuilles fraîches (idem 49)

PL20R *Davallia solida*

Récolté au Ouen Toro, parcelle au dessus de celle ou a été récolté le *Schinus*.

Intox 50 : 15 cm de rhizome en décoction pendant 3 mn dans 1/2 l d'eau ;
filtration sur papier.

PL21F *Scaevola taccada*

Récolté Promenade Pierre Vernier au niveau du parking situé entre la cote
Blanche et la cote du Ouen Toro

Intox 51 et 52 : 15 g de feuilles en décoction dans 500 ml d'eau pendant 20
mn. Filtration sur papier.

Intox 52 : idem

PL22F *Euphorbia hirta*

Récolté dans le patio du centre ORSTOM

Intox 52 : 9 g de feuilles en décoction dans 400 ml d'eau pendant 20 mn.

PL23R *Ipomea pes-caprae* liseron de mer

Récolté près de Pouembout, plage de Franco

Intox 62 et 63 : 7 g de racines en décoction dans 500 ml d'eau pendant
20 mn.

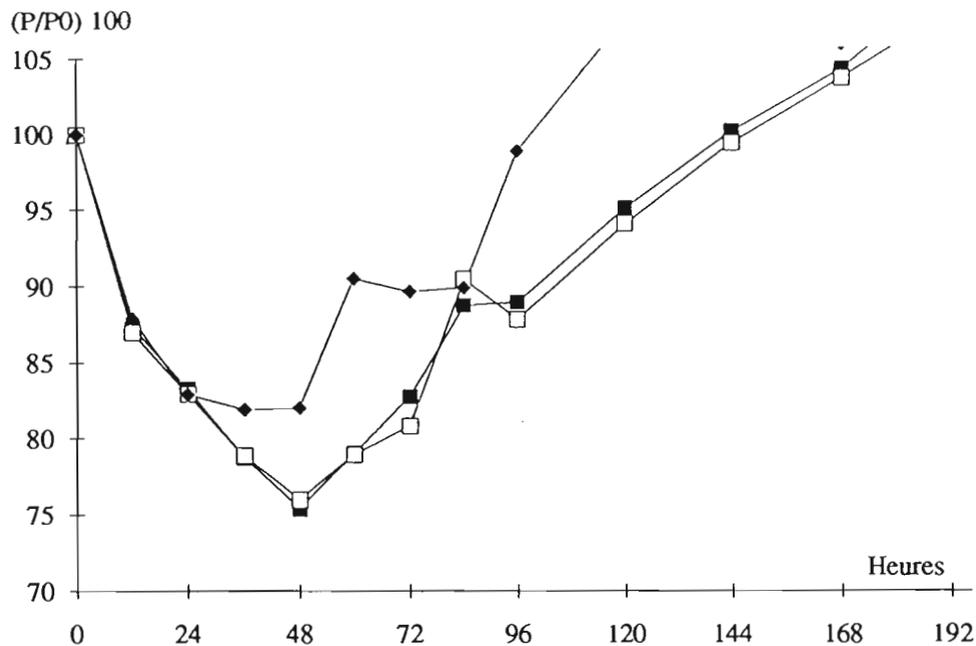
PL24Fr *Punica granatum* grenadier

Récolté sur le centre ORSTOM

Intox 66 : Jus d'une grenade filtré et dilué 5 fois.

INTOX 18		28 08 1990		ETUDE PONDERALE																
Heure Inject	Intox µg	Nature	Cage	Souris		P0		P1		P2		P3		P4	P5	P6	P7	P8		
				sex	n°	9h	22h	9h	21h	9h	21h	9h	21h	9h	9h	9h	9h	9h		
						0	13	24	36	48	60	72	84	96	120	144	168	192		
9h00	35	INTOX Témoin 0,30 ml ou 0,35 ml ip	1	m	1	230	200	192	184	172	193	198	203	203	220	227	240	250		
	30				6	186	163	154	144	134	126	143	160	165	180	196	209	225		
	35				7	225	194	186	177	171	185	195	207	205	219	229	235	242		
	35				8	244	220	206	195	183	166	trouvée morte à 20h (p2)								
	30				11	187	168	162	150	145	138	132	125	trouvée morte à 20h (P3)						
	35			f	17	210	185	175	165	160	179	187	195	195	204	209	213	224		
	35				18	221	195	184	172	166	189	189	202	196	206	221	229	235		
	35				30	206	180	173	162	155	146	152	164	168	181	189	199	217		
	30				31	192	167	160	153	150	149	156	174	175	187	199	204	218		
	30																			
9h puis 10h15	35	Mannitol 20 mg iv	2	m	3	210	189	180	185	200	208	212	227	228	246	252	256	262		
	35				10	243	209	196	183	167	157	172	187	188	198	210	225	235		
	35				12	208	188	175	157	154	trouvée morte à 8h (p2)									
	35				14	205	175	168	160	154	144	137	163	165	180	187	194	211		
	35			f	19	220	191	182	172	171	184	185	200	197	208	217	221	230		
	35				20	204	177	168	158	151	172	167	183	180	191	197	206	214		
	30				22	170	148	141	134	130	129	142	167	155	164	176	182	194		
	35				25	235	212	202	196	198	198	209	222	219	235	247	256	244		
	30				28	191	165	160	154	144	171	171	197	181	199	218	230	241		
	30																			
9h puis 10h50	35	Mannitol 20 mg iro	3	m	4	230	201	189	178	160	188	196	193	199	200	200	149	morte		
	35				9	218	247	248	247	254	248	255	245	267	270	271	255	268		
	35				5	212	186	176	169	154	144	145	138	141	149	151	119	morte		
	35			f	15	206	179	167	158	151	178	175	172	198	213	214	206	222		
	30				21	199	173	163	185	179	193	189	188	205	225	240	225	231		
	30				23	174	148	140	132	141	151	150	155	169	191	197	199	214		
	35				26	232	205	195	189	198	210	213	211	234	251	246	235	239		
	35				27	205	179	173	162	155	179	177	181	189	210	216	212	221		
	35				29	212	196	181	181	184	201	198	197	220	229	234	218	238		
	35																			
		Témoins blancs	4	m	2	204	233	233	236	242	248	242	245	249	248	261	265	264		
					13	156	208	205	216	216	229	225	233	236	246	251	260	256		
				f	16	199	210	208	209	210	215	210	210	216	219	220	232	234		
					24	206	216	212	218	216	217	219	222	222	228	231	242	245		

INTOX 18 : traitement Mannitol



Légende :

- INTOX (4f et 3m)
- iv 20 mg (5f et 2m)
- ◆— iro 20 mg (6f)

Analyse de variances : INTOX 18

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	25,86	1,3		143,86	6,24		91,57	6,09	
L.V.	26	2,35	0,96	149,71	15,99	0,74	98,29	14,15	0,67
LR.O.	21,17	1,85	0,057	99,5	4,66	0,0002	62,5	1,59	0,001

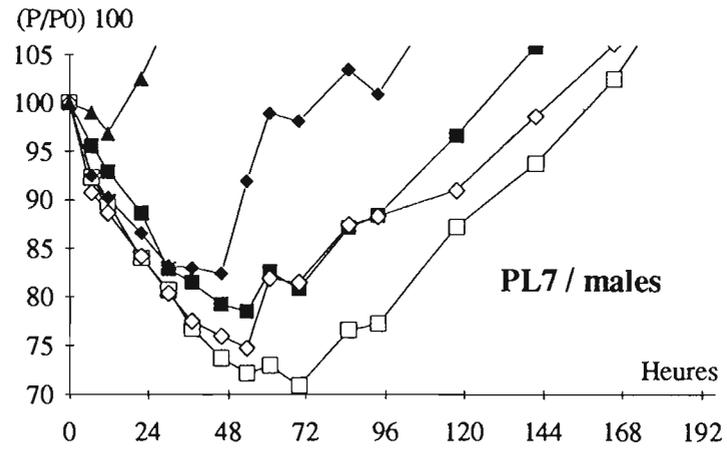
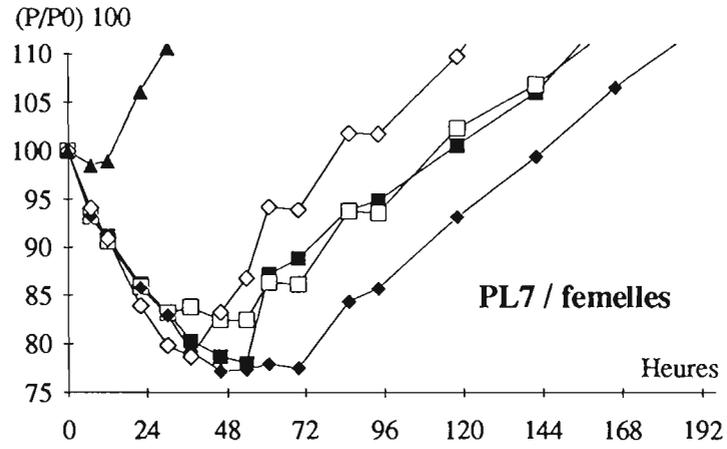
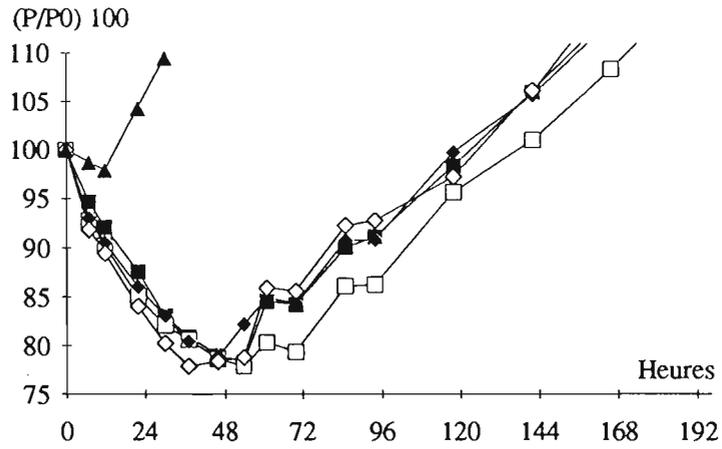
Sexe male

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	27	2,5		37,3	6		85,3	9,2	
L.V.	34	1	0,13	193,5	10,5	0,014	127,5	16,5	0,09

Sexe femelle

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	25	1,5		148,7	10		92,6	8,4	
L.V.	22,8	1,6	0,36	132,2	16	0,44	86,6	16,6	0,65
LR.O.	21,2	1,9	0,18	99,5	4,7	0,001	62,5	1,6	0,001

INTOX 30 : traitement PL7



- Légende :**
- INTOX
 - F, DH / 2
 - E, DH / 2
 - ◇— EF, DH / 2
 - ▲— Témoin EF, DH

Analyse de variances : INTOX 30

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	23,86	1,1		121,29	6,44		69,57	4,1	
Feuille DH/2	26,67	2,4	0,35	137,22	15,47	0,4	84,78	10,28	0,24
Eorce DH/2	24,33	2,29	0,85	123,5	17,77	0,9	72,17	10,69	0,81
F + E DH/2	24,5	2,36	0,8	124	14,37	0,86	79,17	10,84	0,4

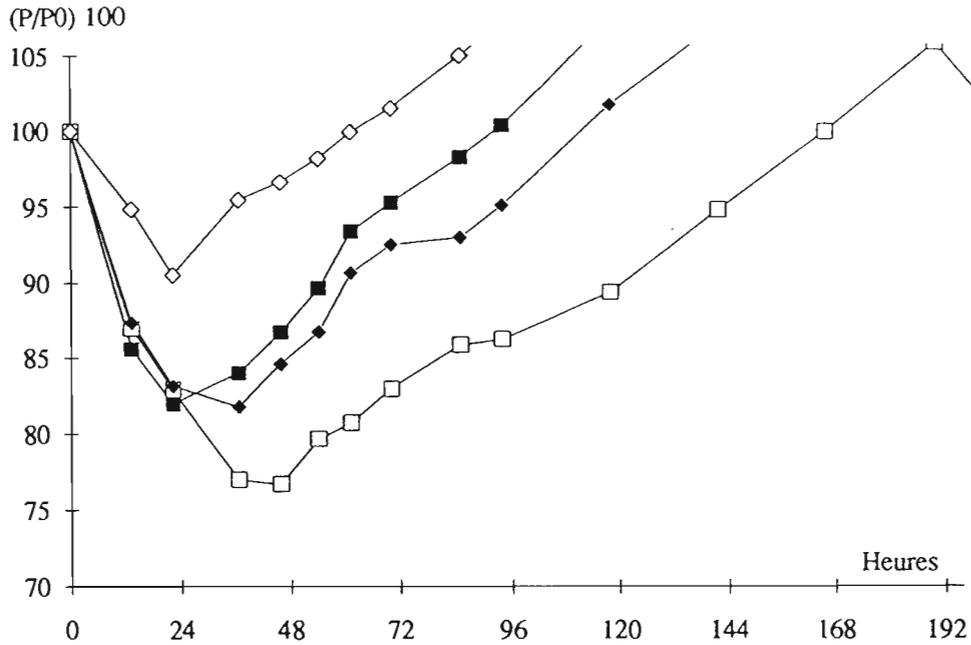
Sexe male

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	24,75	1,89		125,5	11,44		73,5	6,29	
Feuille DH/2	31,75	1,31	0,02	158	17,9	0,177	94	12,52	0,19
Eorce DH/2	20	3	0,23	83	24	0,15	45	16	0,1
F + E DH/2	26,25	3,28	0,71	145,75	6,51	0,17	96	3,19	0,018

Sexe femelle

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	22,67	0,33		115,67	1,2		64,33	3,84	
Feuille DH/2	22,6	3,28	0,99	120,6	22,67	0,88	77,4	15,99	0,57
Eorce DH/2	26,5	2,63	0,27	143,75	14,03	0,15	85,75	7,66	0,076
F + E DH/2	21	1	0,14	80,5	2,5	0,0007	45,5	0,5	0,03

INTOX 31 : traitement PL9 E



Légende :
 —■— INTOX
 —◇— DH
 —▲— DH / 2
 —○— Témoin DH

Analyse de variances : INTOX 31b (PL9E)

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.
Témoins	20,81	1,5		91,45	8,89		62,45	6,41	
DH	26,18	0,94	0,006	162,36	8,6	0,0001	116,09	7,16	0,0001
DH/2	20,8	1,09	0,99	121,8	12,7	0,061	80,5	8,18	0,098

Sexe male

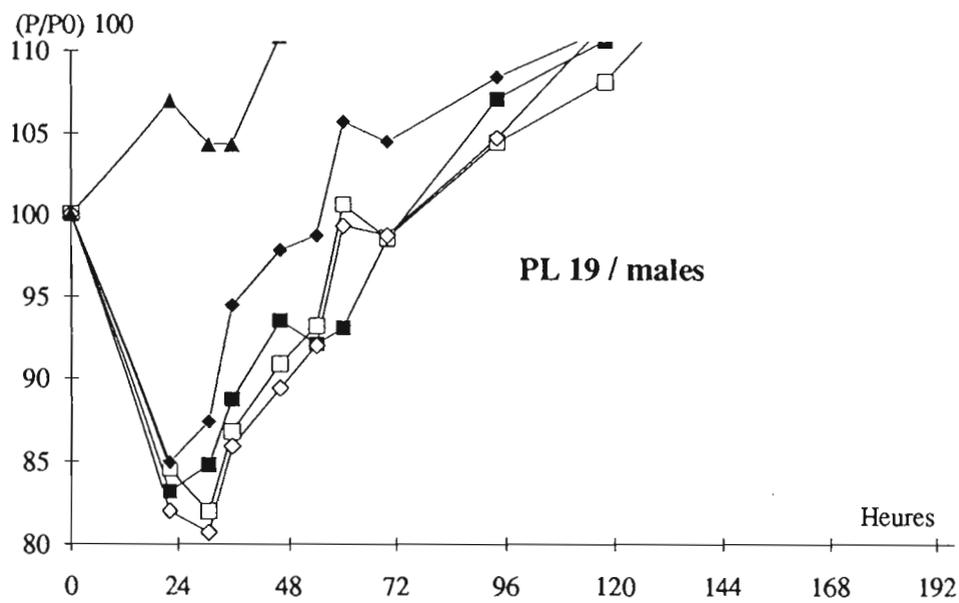
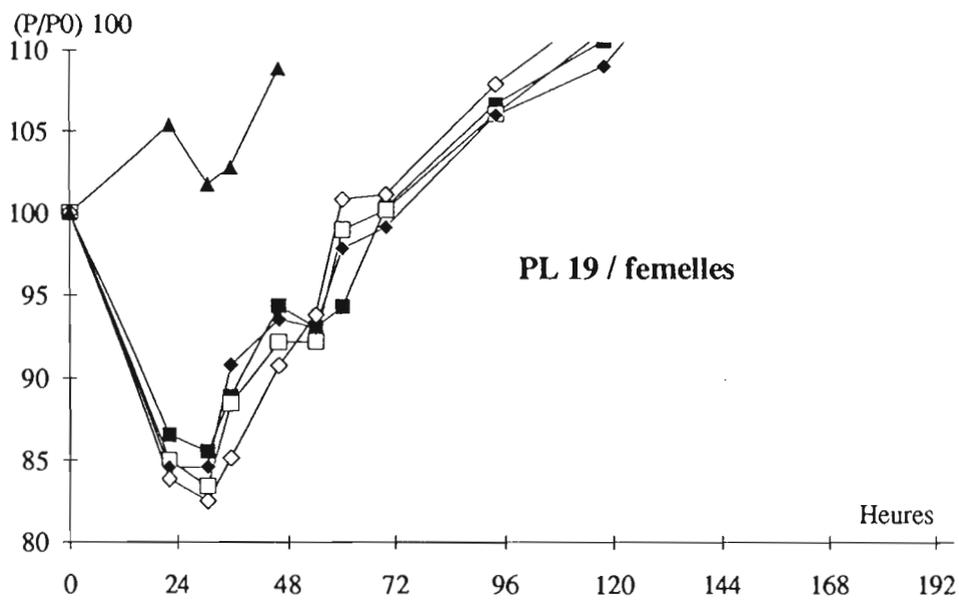
	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.
Témoins	21,83	2,55		97,67	12,18		65,33	7,93	
DH	26,17	1,33	0,16	163,17	12,05	0,003	119	10,76	0,0025
DH/2	22,8	1,5	0,76	138	49,26	0,13	86,4	14,12	0,21

Sexe femelle

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.	Moy.	Err. st.	prob.
Témoins	19,6	1,4		84	13,66		59	11,25	
DH	26,2	1,49	0,012	161,4	13,77	0,004	112,6	10,14	0,0076
DH/2	18,8	1,07	0,66	105,6	10,59	0,25	74,6	9,6	0,32

INTOX 49			16/10/1991		ETUDE PONDERALE														
Heures Inject	Intox µg	Traitement	Cage	Souris		P0		P1				P2			P3	P4	P5	P6	P7
				sex	n°	10h	8h	17h	22h	8h	16h	22h	8h	8h	8h	8h	8h		
ip / ip2						0	22	31	36	46	54	60	70	94	118	142	166		
10h26 11h20	25	INTOX Témoin 0,25 ml ou 0,3 ml ip	1	1f	5	179	156	156	164	178	174	173	189	201	212	236	241		
	25				13	185	159	154	165	175	173	174	186	196	198	201	200		
	25				22	199	172	165	171	175	176	183	193	208	220	234	243		
	30				23	206	180	186	189	205	202	205	223	228	229	237	238		
	25				26	179	156	152	160	161	160	161	173	187	199	210	218		
	25				27	188	163	163	165	181	179	183	189	200	207	216	221		
	25			44	181	154	151	157	168	162	164	170	186	192	202	213			
	25			53	186	159	170	172	185	183	183	201	220	222	253	261			
	30			55	204	160	162	167	184	182	181	189	202	216	243	259			
	25			62	192	170	174	184	191	189	191	204	220	225	237	243			
	25			71	199	164	167	178	184	179	184	186	206	214	243	250			
	30			78	221	179	174	186	190	187	191	203	221	228	252	256			
10h10 11h10	25	PL19F DH 0,5 ml ip	4	4f	1	182	148	130	128	124	126	151	168	180	193	213	226		
	25				3	180	157	154	161	179	176	192	196	206	208	214	220		
	25				8	174	149	148	161	170	173	180	180	194	210	233	238		
	25				12	198	172	178	184	189	191	198	193	205	214	225	230		
	25				24	186	158	157	175	181	181	198	197	208	215	228	233		
	25				31	193	165	159	166	181	180	185	187	195	201	216	224		
	30			32	208	174	177	195	194	191	203	201	211	226	237	251			
	30			52	209	185	180	200	205	203	217	210	222	223	233	236			
	25			60	193	162	159	164	175	181	194	192	205	215	235	246			
	30			70	227	191	183	187	198	210	218	213	220	236	247	276			
	30			76	202	165	159	170	177	181	206	203	219	223	242	256			
	10h15 11h15			25	PL19F DH / 5 0,5 ml ip	5	5f	2	183	151	157	173	173	167	183	193	206	210	229
25		14	175	146				147	164	167	166	175	173	186	195	211	222		
25		17	190	165				159	167	172	172	178	179	196	199	209	216		
25		20	180	155				148	153	166	166	174	176	190	193	207	211		
25		42	199	161				171	190	188	190	204	203	218	229	250	266		
30		43	207	174				174	186	190	188	193	196	202	213	227	236		
25		47	184	162			159	164	176	177	182	186	198	198	208	215			
25		51	198	171			184	201	202	202	219	220	227	227	248	256			
30		54	214	187			187	193	204	206	217	216	220	231	251	255			
30		57	226	185			190	205	215	215	230	226	235	240	261	264			
30		75	205	173			179	193	197	198	214	209	219	219	230	245			
25		77	190	161			162	182	191	197	210	206	216	230	245	253			
10h20 11h20	25	PL19F DH / 50 0,5 ml ip	6	6f	9	175	148	145	145	150	158	172	169	181	186	190	190		
	25				10	180	149	145	142	160	170	189	188	201	212	227	225		
	25				16	192	171	167	185	189	189	198	199	207	209	218	219		
	25				33	181	144	146	157	165	169	182	179	187	198	212	220		
	25				34	186	158	154	157	178	182	186	196	214	221	223	222		
	30				37	200	166	162	160	168	172	185	184	195	208	224	235		
	25			46	196	163	162	170	179	189	209	210	229	245	257	265			
	30			50	213	171	171	184	182	181	191	192	197	207	220	228			
	25			59	193	156	154	158	171	180	191	190	205	225	242	257			
	30			65	223	181	180	196	205	208	235	236	258	273	281	282			
	25			72	183	157	150	160	168	177	189	184	191	202	211	220			
	30			74	200	172	163	157	148	141	137	149	163	177	194	201			
11h10	0	PL19F Témoin DH / 5 0,5 ml ip	7	7f	18	211	226	220	221	229									
					25	166	173	164	165	180									
					28	212	222	214	214	229									
					29	169	182	173	173	186									
					35	194	201	193	198	208									

INTOX 49 : traitement PL 19 F



- Légende :
- INTOX
 - DH
 - ◆— DH / 5
 - ◇— DH / 50
 - ▲— Témoin DH / 5

Analyse de variances : INTOX 49 (PL19F)

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	16	0,96		74,17	4,34		47,58	4,08	
DH	17,63	1,43	0,35	70,73	5,79	0,64	40,91	5,81	0,35
DH/5	16,08	0,53	0,94	63,5	5,25	0,13	38	4,76	0,14
DH/50	18,36	0,69	0,06	72	7,31	0,8	41,82	7,29	0,49

Sexe male

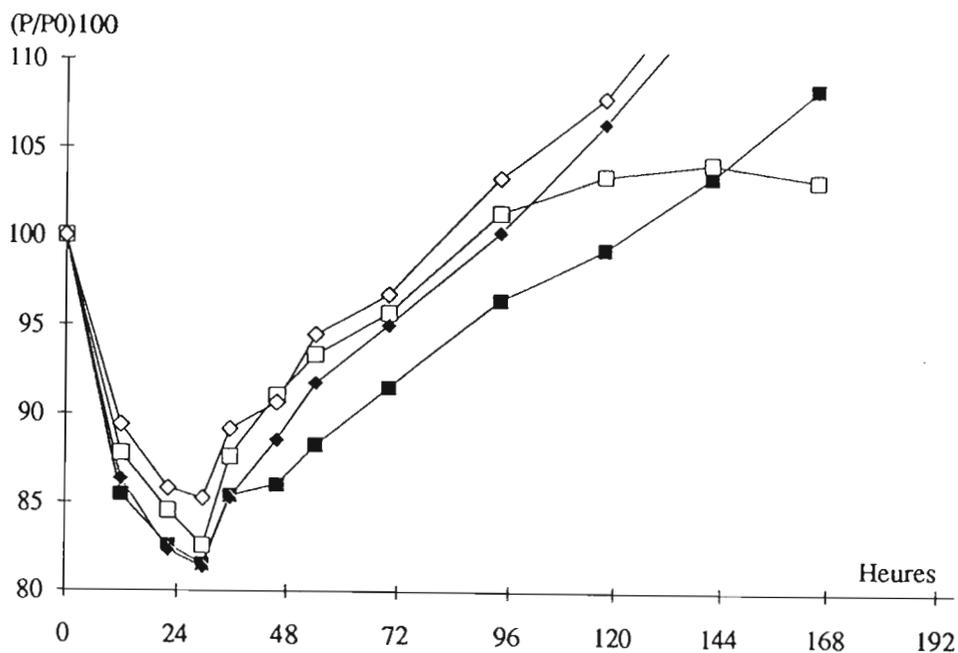
	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	17,4	2,01		79,8	7,58		56	6,92	
DH	18	1,47	0,83	69,75	11,43	0,47	38,75	11,43	0,22
DH/5	15,2	0,86	0,34	50,6	4,76	0,01	20,6	4,8	0,008
DH/50	19,25	0,48	0,45	80	17,26	0,99	51	17,81	0,78

Sexe femelle

	P0/Pm x100			Tr			Tr - Tm		
	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.	Moy.	Err. st.	Prob.
Témoins	15	0,76		70,14	5,04		41,57	3,87	
DH	17,43	2,18	0,31	71,29	7,09	0,9	42,14	7,1	0,94
DH/5	16,71	0,61	0,1	72,71	6,48	0,76	46,14	5,8	0,52
DH/50	17,86	1,03	0,045	67,43	6,73	0,75	36,57	6	0,5

INTOX 51			26/11/1991		ETUDE PONDERALE															
Heures Inject	Intox μg	Traitement PL	Cage	Souris sex	n°	P0 10h	P0 22h	P1 8h	P1 16h	P1 22h	P2 8h	P2 16h	P3 8h	P4 8h	P5 8h	P6 8h	P7 8h			
ip / ip2						0	12	22	30	36	46	54	70	94	118	142	166			
10h00	25	INTOX Témoin	1	1f	3	192	167	162	157	153	149	152	168	175	185	197	209			
	30				13	217	185	180	183	197	196	205	209	226	237	246	251			
	30				17	206	175	171	169	180	179	181	189	197	199	199	208			
	25				23	180	151	146	147	156	159	162	169	179	189	195	202			
	30				30	206	176	169	163	178	184	185	189	203	203	211	220			
	25				0,25 ml ou 0,3 ml ip	1m	69	172	148	141	138	140	144	152	151	155	155	167	182	
							43	196	171	162	161	170	175	183	183	197	209	220	231	
				46			175	153	146	143	148	147	151	171	172	186	201	218		
				53			186	161	154	156	168	170	177	179	188	204	217	230		
				54			194	162	154	149	166	173	176	184	191	200	217	229		
				61			181	159	151	146	140	154	162	164	173	177	186	195		
				67			200	171	164	166	174	185	191	195	215	230	245	255		
	9h35 puis 10h50			30	PL19F	2	2f	10	216	192	188	181	185	190	198	197	206	214	216	215
				30				16	207	182	178	173	180	189	196	202	218	223	230	234
25		19	193	170				163	166	172	182	188	195	209	218	216	209			
		22	189	164				156	152	162	167	167	174	187	191	192	190			
		28	170	146				139	134	143	149	157	159	168	172	177	172			
30		31	207	185				177	171	195	200	198	205	210	204	199	200			
30		DH / 5	2m	39				205	181	172	164	160	160	175	180	185	194	210	216	
				44			172	162	155	152	162	162	167	171	184	194	200	202		
				48			191	174	165	164	167	178	189	188	204	215	235	241		
				55			180	158	156	171	177	169	170	175	182	185	201	201		
				56			192	172	166	160	176	182	188	197	216	222	233	242		
				25			0,5 ml ip	68	204	174	166	161	174	183	190	194	209	222	239	256
								30												

INTOX 51 : traitement PL19



Légende :
 —■— INTOX femelles
 —□— DH / 5 femelles
 —◆— INTOX males
 —◇— DH / 5 males

