

## LA CIGUATERA: UNE INTOXICATION LIEE A LA CONSOMMATION DE POISSONS TROPICAUX

par

D. LAURENT

ORSTOM, BP A5, Nouméa, Nouvelle-Calédonie

La ciguatera est un type particulier d'intoxication, lié à l'ingestion de poissons tropicaux associés aux récifs coralliens et habituellement consommables.

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

En Nouvelle-Calédonie, les populations connaissent bien le prurit qui caractérise parfois l'intoxication par la ciguatera; pour cette raison, elles se réfèrent souvent à cette maladie sous le nom de «gratte».

La ciguatera est largement répandue dans l'ensemble des régions intertropicales où l'on trouve du corail; elle est présente dans tout le Pacifique sud (Polynésie française, Australie, Vanuatu,...), dans le Pacifique nord (Hawaï) dans l'océan Indien (en particulier l'île Maurice), dans les Antilles, en Floride, etc. (fig. 1).

Ce phénomène existe depuis des temps immémoriaux; la présence de poissons toxiques a été rapportée par de grands navigateurs comme Fernand de Queiros en 1606 et Cook en 1776 durant leurs expéditions dans l'archipel du Vanuatu. Pour la Polynésie française, c'est en 1792 que Morisson, second maître à bord de la *Bounty*, mentionne des poissons toxiques aux îles de la Société (22).

### 1) L'incidence de la ciguatera

#### 1-1) Une incidence sur la santé publique

Le Pacifique sud est la région du monde la plus touchée par la ciguatera. La Commission du Pacifique sud (CPS) présente une fourchette de 3.400 à 4.700 cas par an et signale qu'ils ne représentent que 10 à 20% de l'incidence exacte de cet empoisonnement. Une enquête menée par l'ORSTOM (Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération), l'Aquarium de Nouméa et l'ITSEE (Institut Territorial de la Statistique et des Etudes Economiques) en Nouvelle-Calédonie (16) a permis d'estimer que 25% de la population du «grand» Nouméa, soit près de 20.000 personnes, ont été intoxiquées au moins une fois par la ciguatera.

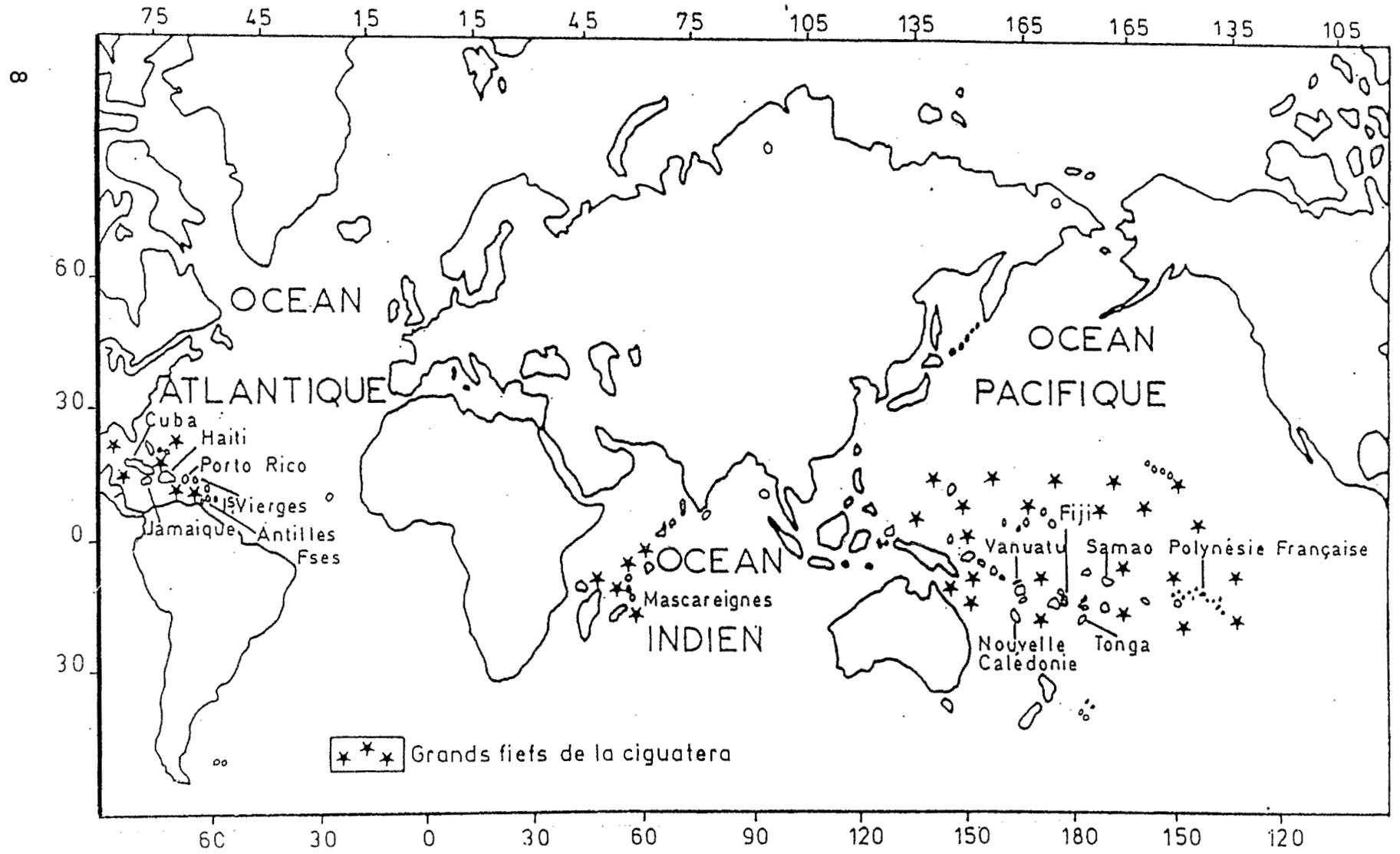


Figure 1.  
Distribution géographique de la ciguatera (d'après Bagnis, 1981).

### 1-2) Une incidence sociale

En Polynésie française, une évaluation de l'incidence sociale de la ciguatéra a été tentée à travers une étude des patients de la clinique de l'Institut Louis Malardé de Papeete de 1987 à 1989. Les résultats ont montré qu'un tiers des malades empoisonnés par la ciguatéra restait alité, ou tout au moins en arrêt de travail, pendant 2 à 7 jours, voire même 3 ou 4 semaines. Pour le Territoire de Polynésie, le coût annuel dû aux jours non productifs a pu être ainsi estimé à environ un million de dollars US (8).

### 1-3) Une incidence économique

L'incidence économique est très importante, aussi bien pour les grands territoires que pour les atolls où la pêche est une des rares ressources financières pour la population. En Polynésie française, la réglementation établie pour protéger le consommateur entraîne une perte de gain pouvant aussi être estimée à un million de dollars US pour les pêcheurs locaux.

Le phénomène de la ciguatéra peut jouer un rôle dans l'alimentation des îliens. Dans certains atolls, le poisson est le seul apport protéique pour la population. Les personnes ayant contracté une forte gratte en sont privées pendant quelques mois et leur régime devient alors dépendant de nourritures importées (viande ou poisson en boîte).

## 2) L'organisme toxigène

En 1977, l'équipe de R. Bagnis de l'Institut Louis Malardé de Papeete découvrit l'agent responsable de la ciguatéra (3), dans les îles Gambier, alors atteintes d'une formidable flambée de toxicité. Il s'agit d'une algue unicellulaire benthique, *Gambierdiscus toxicus* Adachi et Fukuyo (1, 5, 29), initialement dénommée *Diplopsalis sp. nov.* (3), qui est ingérée par les poissons herbivores lorsqu'ils broutent les algues macrophytes qui lui servent de support (fig. 2). Par bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire, les toxines

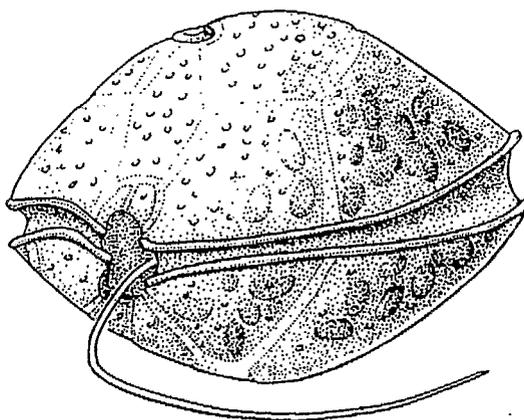


Figure 2.  
*Gambierdiscus toxicus* (grossissement:  $\times 450$ ).

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

Ainsi, en règle générale, tous les grands poissons des récifs coralliens sont susceptibles d'être toxiques et plus particulièrement les poissons carnivores en bout de chaîne alimentaire : barracudas (*Sphyraenidae*), loches (*Serranidae*), gueules rouges (*Lethrinidae*), anglais (*Lutjanidae*), murènes (*Muraenidae*), requins, etc. Dans les régions hautement toxiques, les poissons de bas de chaîne alimentaire peuvent être aussi dangereux : perroquets (*Scaridae*) ou chirurgiens (*Acanthuridae*). Les poissons du large : thons, tazards du large (*Scombridae*) ou de profondeur : vivaneaux sont très rarement ciguatériques.

### 3) Les toxines responsables

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

#### — Les toxines type ciguatoxine (CTX)

La première toxine de ce type a été isolée de murènes (*Gymnothorax javanicus*) (27) et actuellement, on dénombre une vingtaine de ciguatoxines. Les structures chimiques de trois d'entre elles ont été récemment découvertes (20, 23) (fig. 3). La ciguatoxine (codée CTX-1B) est un polyéther de poids moléculaire 1.111 qui est liposoluble (soluble dans les solvants organiques) et thermostable; elle n'est donc pas détruite lors de la cuisson ou de la congélation du poisson.

Elle fait partie des plus puissantes toxines marines (sa DL50 est de 0,45  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en injection intrapéritonéale (ip) chez la souris). Chez l'homme, la dose moyenne pour avoir 50% de consommateurs malades est estimée à 2 ng/kg et la dose létale à 20 ng/kg par voie orale.

Ces toxines peuvent être accumulées dans la chair des poissons et transportées le long de la chaîne alimentaire (elles existent aussi dans le foie et les viscères à une concentration estimée être 10 fois supérieure à celle dans la chair). La répartition de ces toxines lipidiques est différente selon les espèces de poisson.

#### — Les toxines type maitotoxine (MTX)

La maitotoxine (31) est aussi fortement toxique (sa DL50 est de 0,13  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en ip chez la souris) (32). Elle tient son nom du poisson chirurgien *Ctenochaetus striatus* dont le nom vernaculaire est maito en Polynésie française et dont elle a été isolée à l'origine. La MTX est hydrosoluble. Sa structure n'est pas encore complètement définie et il en existerait 1 ou 2 dérivés. Plus grosse que la CTX, son poids moléculaire avoisinerait les 3.000. Il a été avancé que la ciguatoxine était un métabolite de la maitotoxine mais cette hypothèse est très controversée.

Le rôle direct de la maitotoxine dans l'étiologie de la ciguatera n'est pas certain; elle est limitée aux viscères des poissons herbivores ou des brouteurs.

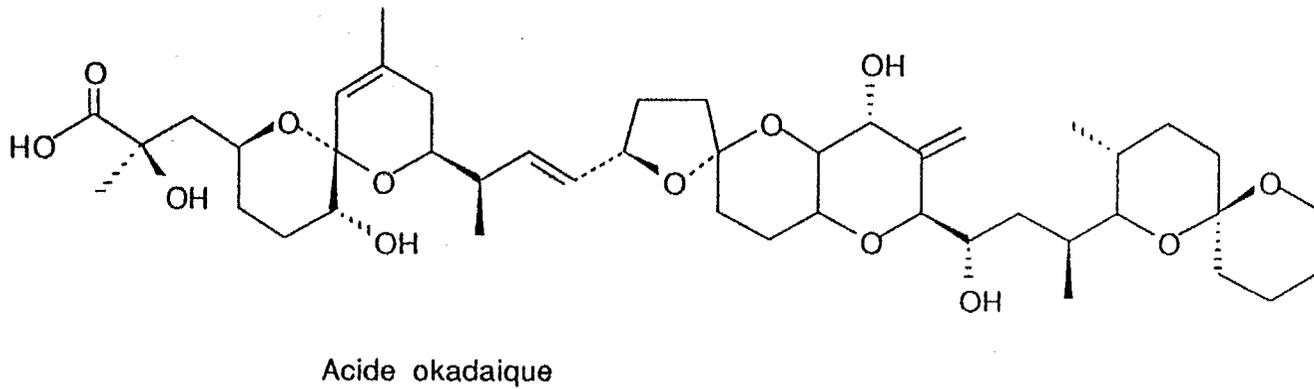
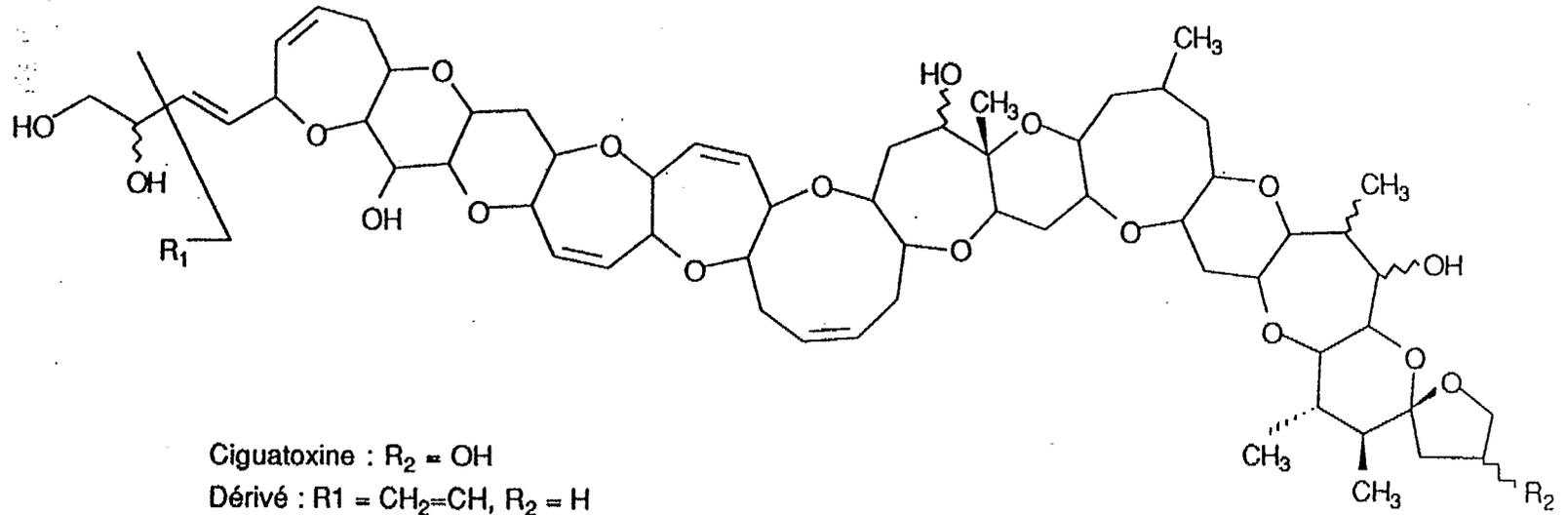


Figure 3.  
 Toxines impliquées dans l'intoxication ciguatérique.

#### — La scaritoxine

La scaritoxine est un polyéther (moins polaire que la CTX) que l'on trouve principalement dans la chair de poissons perroquets (*Scarus sp.*) en même temps que la CTX. Yasumoto et collaborateurs (30) avaient tout d'abord montré que le foie et les intestins de ces poissons ne contenaient pas de scaritoxine ce qui laissait envisager une transformation de la ciguatoxine en scaritoxine par ces espèces, mais Joh et Scheuer en 1986 (15) ont isolé cette toxine des viscères et suggèrent plutôt que la scaritoxine est l'entité la moins polaire de deux formes interconvertibles de ciguatoxine.

#### — L'acide okadaïque

L'acide okadaïque (fig. 3) pourrait jouer un rôle dans la ciguatera. Cette toxine polyéthérée, qui a été préalablement isolée d'éponges *Halichondria okadaï* (28), est biosynthétisée par un dinoflagellé *Prorocentrum lima*. L'acide okadaïque et des composés de structure similaire sont impliqués dans les nombreux cas d'empoisonnements diarrhéiques par les coquillages (DSP : Diarrheic Shellfish Poison), plus communément dus aux dinoflagellés du genre *Dinophysis*.

### 4) Le mode d'action des toxines

La ciguatoxine agit au niveau cellulaire en modifiant la perméabilité de la membrane cellulaire aux ions sodium : elle ouvre les canaux à sodium dans les neurones des mammifères intacts, ce qui entraîne un afflux de sodium intracellulaire et une dépolarisation de la fibre nerveuse (12). Les canaux sodium jouent un rôle clé dans la propagation des potentiels d'action et donc dans le transfert de l'information dans les nerfs et les muscles. La très large distribution des canaux sodium dans les tissus nerveux et musculaire peut expliquer la variété des effets provoqués par la ciguatoxine chez l'homme.

Les travaux de Bidard *et al.* (9) et Lombet *et al.* (21) ont permis de mieux préciser le mode d'action de la CTX : elle agit sur un site protéique des canaux sodiques rapides sensibles à l'action de la tétródotoxine ; l'activation de ce site conduit à l'ouverture des canaux rapides à  $\text{Na}^+$ . Ce site d'action est commun avec celui de la brevéttoxine. Il a été reconnu différent de celui des autres toxines ayant une action sur les canaux sodiques rapides (tétródotoxine, saxitoxine, vératridine, batrachotoxine, aconitine, grayanotoxine, toxines extraites de scorpions et d'anémone de mer, pyréthroides et DDT).

La ciguatoxine pourrait se positionner entre la membrane lipidique et la partie protéique du canal sodium (13) (fig. 4). Elle traverserait cet ensemble lipide-protéine en acquérant un haut degré de stabilité.

La dépolarisation de la membrane qui résulte de l'influx de  $\text{Na}^+$  entraîne l'ouverture des canaux calciques donc un influx de  $\text{Ca}^{2+}$  ce qui active la libération de neuromédiateurs sympathiques (noradrénaline) et parasympathiques (acétylcholine).

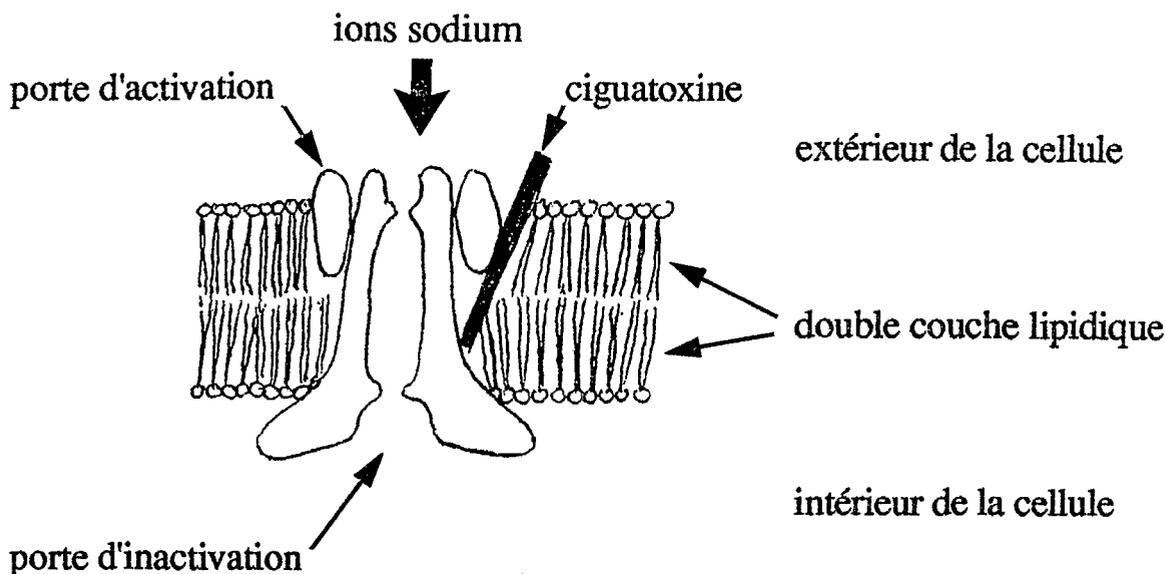


Figure 4.

Diagramme d'une section du complexe protéique d'un canal sodium qui traverse la membrane cellulaire (double couche lipidique), avec une position possible de la ciguatoxine (d'après Gillespie *et al.*, 1986).

Le canal est montré dans un état de non-conduction dans lequel il se trouve généralement lorsque le potentiel de membrane est au repos. Lors d'une dépolarisation de la cellule, la porte d'activation s'ouvre, provoquant un influx d'ions sodium. Peu de temps après, la porte d'inactivation se ferme, stoppant le flux d'ions et entraînant la repolarisation de la cellule.

Les études pharmacologiques *in vivo* ont montré que la ciguatoxine provoquait la mort en bloquant la conduction nerveuse phrénique, causant ainsi un arrêt respiratoire.

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

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

La maitotoxine agit aussi comme une neurotoxine, mais ses effets sont plus probablement centrés sur le canal calcium. Les études neurophysiologiques (24) montrent que la MTX cause un effet inotrope positif sur le muscle lisse, suggérant que la toxine provoque un accroissement de la perméabilité  $Ca^{2+}$ , probablement à travers les canaux calcium. Cette action n'est pas affectée par le traitement avec de la tétrodotoxine ou par un excès de sodium.

Les différentes actions provoquées par ces toxines font de ces molécules des outils potentiels dans l'étude des membranes excitables utilisés dans les recherches neurophysiologiques.

## 5) Les symptômes de la ciguatera

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

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

- digestifs : crampes et douleurs abdominales, vomissements et diarrhée profuse;
- neurologiques : prurit (démangeaisons), disesthésie (inversion des sensations chaud-froid, sensations de brûlures ou de décharges électriques au contact du froid), engourdissement et picotements aux extrémités;
- cardio-vasculaires : pouls irrégulier, baisse de la tension artérielle, bradycardie;
- généraux : faiblesse généralisée persistante, 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.

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

Tous ces symptômes ne sont pas nécessairement présents lors d'une intoxication ciguatérique; ils apparaissent en fonction de la gravité de l'intoxication (qui dépend de la qualité et de la quantité de toxine ingérée, et donc de l'espèce, de la taille et de la partie du poisson consommé) et des modalités réactionnelles propres à chaque individu (susceptibilité individuelle).

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

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

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

Il n'est pas rare ainsi de voir que seuls certains éléments d'une famille ou d'une table de convives ayant mangé le même poisson ressentent les effets de la ciguatera.

Ces symptômes peuvent aussi varier selon les régions (différence de poissons toxiques consommés, en particulier entre les poissons herbivores et les poissons carnivores) (7) et selon les ethnies. Ce polymorphisme des symptômes (fig. 5) est en rapport avec la complexité du système toxique impliqué dans l'empoisonnement ciguatérique.

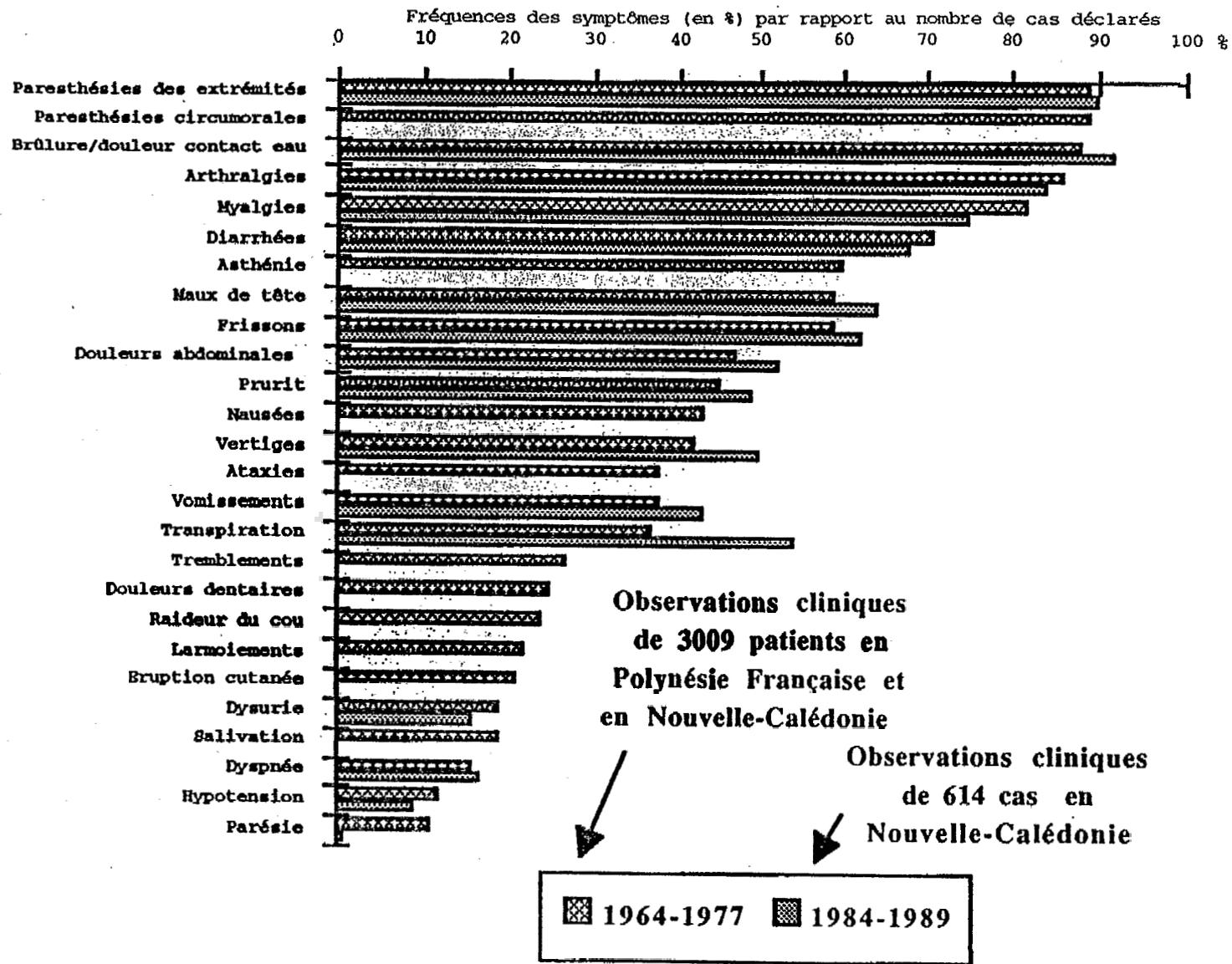


Figure 5.  
Symptômes de la ciguatera dans le Pacifique sud.

## 6) Les traitements

### 6-1) Dans la médecine occidentale

Le traitement de la ciguatéra reste actuellement symptomatique.

Dans les premières heures, certains médecins préconisent le lavage d'estomac et l'administration d'apomorphine. Par la suite, selon la gravité de l'intoxication, les signes digestifs sont soignés avec des antispasmodiques, des antiémétiques et les signes neurologiques avec un complexe vitaminique (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>), de la colchicine, de l'acide acétylsalicylique et du gluconate de calcium en injection. Le prurit est atténué par des antihistaminiques de synthèse. Enfin, dans les cas graves, des analeptiques cardiovasculaires sont administrés en cas de choc ou de collapsus.

Parallèlement à ce type de traitement, la connaissance du mode d'action de la ciguatoxine a conduit à essayer de lui opposer divers antagonistes. Les plus intéressants semblent être les substances du type atropinique qui s'opposent aux effets liés à la sécrétion d'acétylcholine, la lidocaïne et la tocaïnide (anesthésiques de contact à action stabilisatrice de membrane et qui se comportent en antagonistes compétitifs de l'ion Na<sup>+</sup>), la phentolamine (substance alpha-bloquante) et le calcium sous forme de gluconate (17, 18).

Des essais cliniques prometteurs ont aussi été effectués avec le mannitol (monosaccharide ou sucre simple) par voie intraveineuse (25). 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 des développements ultérieurs de symptômes neurologiques chroniques (10). Cette substance favoriserait l'expulsion de la ciguatoxine des tissus, mais son mécanisme d'action est inconnu. Le mannitol devrait être pris en considération dans le traitement initial des patients gravement atteints par la ciguatéra.

### 6-2) Dans la médecine traditionnelle

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. En Nouvelle-Calédonie et à Vanuatu, les études ethnobotaniques menées par les chercheurs de l'ORS-TOM ont permis de recenser de nombreuses plantes utilisées dans les remèdes traditionnels contre la ciguatéra (11). L'efficacité thérapeutique de certaines d'entre elles a été étudiée; deux remèdes, l'infusion de feuilles de faux tabac (*Argusia argentea*) et la macération de feuilles de faux poivrier (*Schinus terebenthifolius*), ont montré une action bénéfique sur le test souris utilisé (2).

## 7) La détection des poissons toxiques

Un poisson toxique ne peut pas être différencié d'un non toxique. Ni l'aspect externe ou interne du poisson toxique ni sa couleur ne changent. Actuellement, les toxines localisées dans la chair de poisson ne peuvent être

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

Or, il est indiscutable que l'espoir de toutes les personnes concernées par la ciguatera (pêcheurs, consommateurs, chercheurs scientifiques, médecins) est de parvenir à détecter la toxine, à déceler facilement le poisson non consommable. Le développement d'un test rapide, simple, fiable, sans faux positifs pour le pêcheur et sans faux négatifs pour le consommateur, test pouvant être utilisé directement par le pêcheur (professionnel ou amateur), est un des buts de la recherche sur cette intoxication. La mise au point d'un tel test sera par ailleurs bénéfique pour le diagnostic clinique de la ciguatera et son traitement. Il permettra aussi d'élaborer une liste plus exhaustive des poissons à risques suivant les régions.

Plusieurs équipes de recherche travaillent sur la mise au point d'un test immunochimique répondant aux critères définis ci-dessus. La firme américaine Hawaïchemtect (26) a présenté dernièrement un test commercialisable (Ciguatect) comme un nouvel outil de détection de polyéthers marins, utilisable pour les marchés poissonniers et pour la gestion des récifs. Cette firme a mis aussi au point une méthode rapide d'extraction pour valider les réponses positives ainsi qu'un test clinique pour détecter ces toxines dans le sang des patients. Le test sur un poisson douteux est peu onéreux (1 dollar US) et très rapide (quelques minutes); il est très facile d'utilisation mais nécessite néanmoins une conservation en dessous de 20°C. Pour sa validation, des études comparatives de sensibilité et de spécificité vont être conduites par d'autres laboratoires.

## 8) Le phénomène environnemental

L'environnement a une importance considérable dans les flambées ciguateriques. Le dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus* est une espèce peu mobile qui existe à l'état endémique dans la plupart des écosystèmes récifaux. En général, dans un environnement riche en coraux vivants, sa densité est réduite et la faible masse de microalgue ingérée par les poissons brouteurs et herbivores ne porte pas à conséquence et n'influe pas sur la toxicité des poissons carnivores.

En revanche, en cas de formation de grandes surface de coraux morts, il y aura installation de gazons mixtes (algues filamenteuses et calcaires, algues unicellulaires, macroalgues) qui deviendront des supports privilégiés aux microalgues toxiques.

Ainsi, toute perturbation entraînant la formation de substrats vierges risque d'entraîner une prolifération en masse des *G. toxicus*, et en conséquence de provoquer une flambée ciguaterique. Ces perturbations peuvent être naturelles (tsunamis, cyclones, séismes, volcanismes sous-marins,...) mais aussi artificielles (agressions de l'homme, aménagement du littoral, construction de digues ou de wharfs, creusement de chenal,...). On peut citer comme exemple, la construction d'une marina à Rangiroa qui a été à l'origine d'une recrudescence de cas de gratte; les dégâts sous-marins causés par

les essais nucléaires à Mururoa responsables de la toxicité des poissons de cet atoll.

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

La ciguatéra est un phénomène évolutif dans le temps et dans l'espace (une zone saine peut devenir progressivement toxique et inversement); ce caractère évolutif rend impossible la réalisation de cartes des régions touchées par la gratte. On considère qu'il faut quelques années (3 à 5 ans) pour qu'une perturbation écologique ait des répercussions sur la santé des populations locales et on compte qu'une flambée ciguatérique couvre en moyenne une période de 10 à 15 ans.

La présence de *G. toxicus* n'entraîne pas obligatoirement un phénomène ciguatérique. Il est en effet prouvé que seules certaines souches de ce dinoflagellé ont le pouvoir de produire de la ciguatoxine. Des précurseurs de cette toxine (appelés gambiertoxines) ont été isolés de biodétritus contenant des souches sauvages de *G. toxicus* (19) ainsi que de cultures de quelques souches particulières de cette microalgue (14). Les raisons de cette différence dans leur potentiel toxique ne sont pas encore connues; il s'agit peut être d'un problème physiologique ou génétique de la microalgue?

Il est aussi possible que certaines conditions écologiques soient nécessaires pour initier la production de ciguatoxine; ces conditions peuvent être différentes de celles qui favorisent la prolifération des microalgues.

Holmes (14) émet l'hypothèse que le phénomène de ciguatéra est lié à la prolifération de souches génétiquement aptes à produire ces précurseurs de la ciguatoxine, dans la chaîne alimentaire marine.

## 9) Conclusion

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

C'est aussi un impressionnant type d'empoisonnement par le poisson que l'on n'oublie pas après l'avoir expérimenté.

## REFERENCES

1. Adachi R, Fukuyo Y: The thecal structure of a marine toxic dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* gen. et sp. nov. collected in a ciguatera endemic area. Bull. Japan. Soc. Sci. Fisher., 1979, 45, 67-71.
2. Amade P, Laurent D: Ciguatera et remèdes traditionnels. In: Actes du 3<sup>e</sup> Symposium sur les Substances Naturelles d'Intérêt Biologique de la Région Pacifique-Asie. Nouméa, 1991, 327-333.
3. Bagnis R, Chanteau S, Yasumoto T: Découverte d'un agent étiologique vraisemblable de la ciguatéra. C.R. Acad. Sci. (Paris), 1977, 28, 105-108.
4. Bagnis R: L'ichtyosarcotisme de type ciguatéra en Nouvelle-Calédonie. Aspects cliniques et épidémiologiques. Rev. Epid. Santé Publ., 1979, 27, 17-29.
5. Bagnis R, Chanteau S, Chungue E, Hurtel JM, Yasumoto T, Inoue A: Origins of ciguatera fish poisoning: a new dinoflagellate Adachi and Fukuyo, definitely involved as a causal agent. Toxicon, 1980, 18, 199-208.
6. Bagnis R: L'ichtyosarcotisme de type ciguatéra: phénomène complexe de biologie marine et humaine. Oceanol. Acta, 1981, 4, 375-387.

7. Bagnis R, Spiegel A, N'Guyen L, Plichart R: Trente ans de surveillance sanitaire et épidémiologique de la ciguatera à Tahiti. *In*: Actes du 3<sup>e</sup> Symposium sur les Substances Naturelles d'Intérêt Biologique de la Région Pacifique-Asie. Nouméa, 1991, 335-338.
8. Bagnis R: Socioeconomic impact of ciguatera in French Polynesia. *In*: Proceedings of the 4th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning. Tahiti (sous presse).
9. Bidard JN, Vijverberg HPM, Frelin C, Chungue E, Legrand AM, Bagnis R, Lazdunski M: Ciguatoxin is a novel type of Na<sup>+</sup> channel toxin. *J. Biol. Chem.*, 1984, **259**, 8353-8357.
10. Blythe DG, De Sylva DP, Fleming LE, Ayyar DR, Baden D, Schrank K: IV mannitol treatment of ciguatera poisoning. *In*: Proceedings of the 4th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning. Tahiti (sous presse).
11. Bourdy G, Cabalion P, Amade P, Laurent D: Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. *J. Ethnopharmacol.*, 1992, **36**, 163-174.
12. Capra M, Cameron J: Les effets de la ciguatoxine sur les nerfs des mammifères. *In*: Proceedings of the 5th International Coral Reef Congress. Tahiti, 1985, Volume IV, 457-461.
13. Gillespie NC, Lewis RJ, Pearn JH, Bourke ATC, Holmes MJ, Bourke JB, Shields WJ: Ciguatera in Australia. Occurrence, clinical features, pathophysiology and management. *Med. J. Austral.*, 1986, **145**, 584-590.
14. Holmes MJ, Lewis RJ, Poli MA, Gillespie NC: Strain dependent production of ciguatoxin precursors (Gambiertoxins) by *Gambierdiscus toxicus* (Dinophyceae) in culture. *Toxicon*, 1991, **29**, 761-775.
15. Joh Y, Scheuer PJ: The chemical nature of scaritoxine. *Mar. Fish. Rev.*, 1986, **48**, 19-22.
16. Laurent D, Joannot P, Amade P, Maesse P, Colmet-Daage B: Knowledge on ciguatera in Noumea (New-Caledonia). *In*: Proceedings of the 4th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning. Tahiti (sous presse).
17. Lange WR, Kreider SD, Hattwick MMD, Hobbs J: Potential benefit of tocaïnide in the treatment of ciguatera. Report on three cases. *Amer. J. Med.* 1988, **84**, 1087-1088.
18. Legrand AM, Lotte C, Bagnis R: Effets respiratoires et cardio-vasculaires de la ciguatoxine chez le chat. Action antagoniste de l'hexamethonium, l'atropine, le propranolol, la phentolamine, la yohimbine, la prazosine, le verapamil, le calcium et la lidocaïne. *In*: Proceedings of the 5th International Coral Reef Congress. Tahiti, 1985, Volume IV, 463-466.
19. Legrand AM, Cruchet P, Bagnis R, Murata M, Ishibashi Y, Yasumoto T: Chromatographic and spectral evidence for the presence of multiple ciguatera toxins. *in*: Toxic marine phytoplankton (Graneli E, Sundström B, Edler L, Anderson DM, Eds.). New York, 1990, 374-378.
20. Lewis RJ, Sellin M, Poli MA, Norton RS, MacLeod JK, Sheil MM: Purification and characterization of ciguatoxins from moray eel (*Lycodontis javanicus*, Muraenidae). *Toxicon*, 1991, **29**, 1115-1127.
21. Lombet A, Bidard JN, Lazdunski M: Ciguatoxin and brevetoxin share a common receptor site on the neuronal voltage dependant Na<sup>+</sup> channel. *FEBS Lett.*, 1987, **219**, 355-359.
22. Morisson J: The journal of a boat wain's mate of the Bounty. London, 1935, 129-130.
23. Murata M, Legrand AM, Ishibashi Y, Yasumoto T: Structures of ciguatoxin and its congeners. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8929-8931.
24. Ohizumi Y: Pharmacological actions of the marine toxins ciguatoxin and maitotoxin isolated from poisonous fish. *Biol. Bull.* 1987, **172**, 132-136.
25. Palafox NA, Jain LG, Pinazo AZ, Gulick TM, Williams RK, Schatz IJ: Successful treatment of ciguatera fish poisoning with intravenous mannitol. *J. Amer. Med. Assoc.* 1988, **259**, 2740-2742.
26. Park DL: Rapid facile solid-phase immunobead assay for screening ciguatoxic fish in the market place. *In*: Proceedings of the 4th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning. Tahiti (sous presse).
27. Scheuer PJ, Takahashi W, Tsutsumi J, Yoshida T: Ciguatoxin: isolation and chemical nature. *Science*, 1967, **155**, 1267-1268.
28. Tachibana K, Scheuer PJ, Tsukitani Y, Kikuchi H, Van Engen D, Clardy J, Gopichand Y, Schmitz FJ: Okadaic acid, a cytotoxic polyether from two marine sponges of the genus *Halichondria*. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, **103**, 2469-2471.
29. Yasumoto T, Nakajima I, Bagins RA, Adachi R: Finding of a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fisher.*, 1977, **43**, 1021-1026.
30. Yasumoto T, Nakajima I, Chungue E, Bagnis R: Toxins in the gut content of parrotfish. *Bull. Japan. Soc. Sci. Fisher.*, 1977, **43**, 69-74.
31. Yasumoto T, Seino Y, Murakami Y, Marata M: Toxins produced by benthic dinoflagellates. *Biol. Bull.*, 1987, **172**, 128-131.
32. Yokoyama A, Murata M, Oshima T, Iwashita T, Yasumoto T: Some chemical properties of maitotoxin, a putative calcium channel agonist isolated from a marine dinoflagellate. *J. Biochem.*, 1988, **104**, 184-187.