

Ethnopharmacologie et intoxication ciguatérique

La «gratte» appelée ainsi par la manifestation intense de prurit cutané généralisé qu'elle provoque, est une intoxication liée à la consommation de poissons eux-mêmes contaminés par l'ingestion d'algues benthiques unicellulaires flagellées du genre *Gambierdiscus*. Les toxines se transmettent le long de la chaîne alimentaire et se concentrent jusqu'à obtenir un taux suffisant pour provoquer une intoxication ciguatérique chez l'homme. Un grand nombre d'espèces de poissons peuvent être toxiques, en particulier les carnivores. Les toxines majoritaires impliquées dans cette intoxication sont la maitotoxine (MTX) et les ciguatoxines (CTX), qui sont parmi les plus puissantes toxines marines isolées.

Une intoxication à effets graves et multiples

Les effets de cet empoisonnement se manifestent par une faiblesse généralisée, une sensation de prurit plus ou moins intense de la peau et des muqueuses, des douleurs articulaires, des nausées associées à des symptômes digestifs (diarrhées, crampes, etc.) et des symptômes neurologiques. Dans les cas graves, des symptômes cardiaques et respiratoires apparaissent et peuvent entraîner la mort. Il n'existe que peu de traitements soignant cette intoxication, la plupart étant symptomatiques (complexe vitaminique B, antidiarrhéique, anti-histaminique), même si l'utilisation de substances antagonistes «atropine-like» semble prometteuse. La haute prévalence de cette intoxication dans le Pacifique, rendant certaines zones littorales totalement impropres à la pêche, entraîne d'importants problèmes économiques.

Des plantes couramment utilisées par les îliens

Ce type particulier d'empoisonnement est très bien connu des îliens et clairement distingué des autres intoxications alimentaires pouvant survenir suite à l'ingestion de poissons. Les personnes vivant en Nouvelle-Calédonie, au Vanuatu et de manière générale dans le Pacifique, utilisent des traitements à base de plante pour soigner, prévenir ou atténuer cette intoxication. En général, le traitement est toujours curatif et la majorité des espèces utilisées ont aussi la réputation d'être antidiarrhéiques, antirhumatismales, ou analgésiques. Leur usage dans le cas d'une intoxication ciguatérique serait alors certainement symptomatique. Cependant quelques espèces semblent plus particulièrement spécifiques de l'intoxication ciguatérique et démontrent une forte convergence d'usage dans le Pacifique. Il existe aussi des plantes qui sont utilisées conjointement au poisson durant sa cuisson, dans le dessein de le «détoxifier». Cependant cette pratique reste douteuse, car les ciguatoxines sont insolubles dans l'eau et résistantes à la chaleur. Enfin, une préparation faite à partir d'une espèce originaire par excellence de Polynésie, le «fruit à pain» (*Artocarpus altilis*), serait administrée régulièrement dès l'enfance comme «vaccin».

Une liste de près de cent plantes a été établie

En 1990, un programme de recherche destiné à évaluer le potentiel thérapeutique des plantes utilisées dans la médecine traditionnelle pour traiter la ciguatéra a été lancé au centre IRD de Nouméa. La confirmation de l'action thérapeutique d'un remède traditionnel contre la ciguatéra et de son innocuité, serait d'un grand intérêt pour tous les îliens du Pacifique et en particulier pour les populations isolées dont le principal apport protéique dépend de la consommation de poisson.

Un des objectifs de cette recherche est donc de pouvoir recommander des plantes reconnues actives et non-toxiques, et également de pouvoir proposer des sachets de plantes séchées à prendre en infusion dès l'apparition de symptômes digestifs faisant suite à la consommation de poissons coralliens.

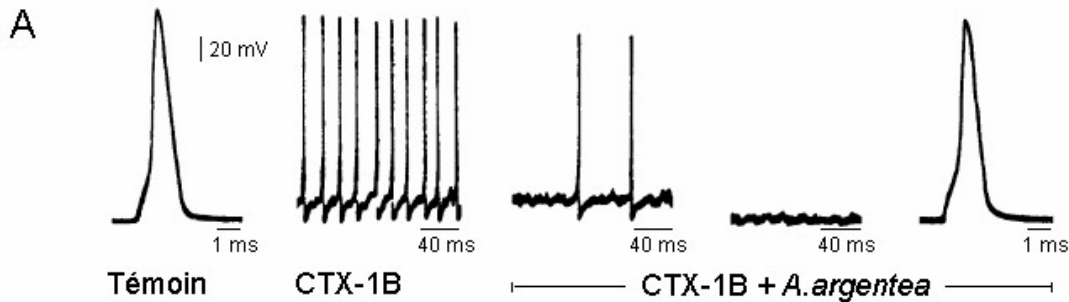
De plus, étant donné l'évolution du tourisme à une échelle mondiale, on aboutit actuellement à une augmentation de cas dans les pays non endémiques de ciguatéra. La mise au point d'un médicament qui puisse atténuer ou contrer les effets responsables de cette intoxication serait d'un intérêt thérapeutique important étant donné qu'à l'heure actuelle ce produit fait cruellement défaut. Mais quel industriel sera intéressé par le développement d'un tel médicament ?

Une liste de près de 100 plantes utilisées dans la médecine traditionnelle a donc été établie à la suite de nos études ethnopharmacologiques. Certaines de ces espèces ont été sélectionnées et testées sur souris intoxiquée avec du foie de murène *Gymnothorax javanicus* (le traitement de référence étant le mannitol et le tocainide). Deux espèces parmi les plus utilisées, «le faux tabac» *Argusia argentea* (Boraginaceae) et «le faux poivrier» *Schinus terebenthifolius* (Anacardiaceae), ont démontré une forte activité restauratrice sur la souris. Certaines autres se sont montrées toxiques. Mais à l'inverse de l'homme, les souris semblent éliminer les ciguatoxines assez rapidement et ne représentent donc pas un bon modèle animal.

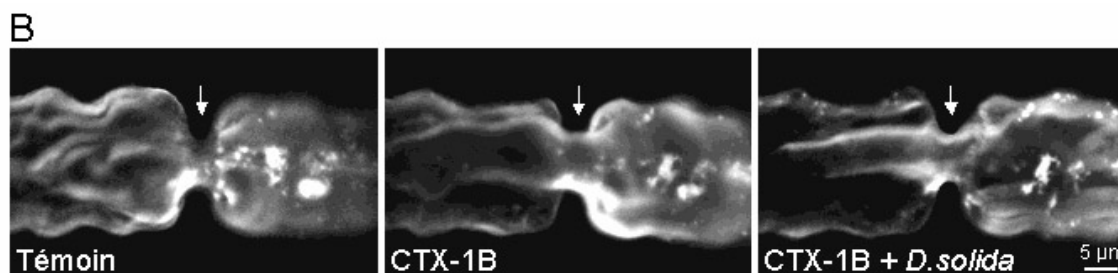
Deux plantes aux effets prometteurs

Afin de compléter notre étude et en collaboration avec l'équipe du Dr. Jordi Molgó du Laboratoire de Neurobiologie Cellulaire et Moléculaire du CNRS de Gif sur Yvette, nous avons eu recours à des expérimentations sur les axones myélinisés et jonctions neuromusculaires isolés de grenouille. Ces tests ont permis de montrer que les extraits de feuilles d'*Argusia argentea* et de rhizomes de *Davallia solida* (Davalliaceae) sont capables de contrebalancer certains effets neurocellulaires de la ciguatoxine-1B du Pacifique. En effet, les ciguatoxines bloquent en position ouverte des canaux qui se situent à la surface des nerfs. Par ces canaux vont donc rentrer des ions sodium qui vont déclencher des informations représentées par les pics sur le schéma A ci-dessous. Nous voyons donc que pour un stimulus en condition normale, nous avons un pic (témoin) et qu'en présence de ciguatoxine (CTX-1B), nous avons une suite de pics qui

entraîne une décharge d'information et donc d'influx nerveux. Lorsque nous traitons notre cellule avec une des deux plantes sélectionnées (CTX-1B + *A. argentea*), nous éliminons cette cascade de pics et nous retrouvons l'état normal.



Sur les photos B ci-dessous prises en microscopie électronique, nous observons le gonflement des nerfs lorsqu'ils sont traités avec de la ciguatoxine. Ceci est facilement explicable puisque toujours par ces canaux bloqués en position ouverte, de l'eau va rentrer dans les nerfs pour contrer le changement de pression osmotique provoqué par l'entrée d'ions sodium. Ce gonflement va aussi être éliminé par le traitement avec une de nos plantes.



L'importance des tests biologiques

A ce stade de la recherche, il était important d'analyser le contenu des extraits de nos deux plantes et d'en déterminer leurs principes actifs. Malheureusement les tests neurocellulaires, exigeant un matériel hautement spécialisé et des heures de préparation, sont peu adaptables à des études de fractionnement chimique bioguidé, c'est à dire que ces tests ne peuvent pas servir à rechercher ou se situe l'activité dans une série de fractions obtenue par fractionnement chimique. Nous avons donc du mettre au point un test biologique simple, utilisable en routine, mettant en évidence l'action de la ciguatoxine du Pacifique P-CTX-1 (principale toxine responsable des symptômes observés au cours de l'intoxication ciguatérique dans la région Pacifique Sud). L'action hémolysante des ciguatoxines sur les érythrocytes (globules rouges), en relation avec l'entrée d'eau dans les cellules décrite ci-dessus, a tout d'abord été retenue et nous avons ainsi pu montrer que l'activité de l'extrait de feuilles de faux-tabac (*Argusia argentea*) était due à sa forte concentration en calcium. Mais ce phénomène d'hémolyse des globules rouges ne semble pas dépendre d'un blocage des canaux sodium comme cela est le cas lors d'intoxication ciguatérique. Aussi nous avons du étudier l'effet de nos plantes sur un autre test, un test de cytotoxicité sur des cellules nerveuses, qui met en jeu ces fameux canaux sodium.

Actuellement, nos études sont loin d'être terminées et plusieurs plantes sont encore à l'étude pour leur potentiel " anticiguatérique ".

Ce type de recherche démontre donc bien l'importance et la difficulté de mise en œuvre des tests biologiques. -

En effet, les tests retenus doivent permettre la mise en évidence d'une activité biologique bien corrélée à une indication traditionnelle, permettant de ainsi de conclure ou non à la validité de l'usage signalé. De plus, ils doivent aussi être relativement simples et reproductibles.

Dans notre cas, nous espérons que le principe actif des feuilles du «faux tabac», plante traditionnellement utilisée contre la ciguatera et démontrant une excellente activité, pourra bientôt être isolé et connu, par le biais de techniques classiques en phytochimie. Ensuite, suivant l'incidence de la maladie et l'intérêt que peuvent lui porter les industriels, le remède traditionnel ou le médicament pourra être développé et valorisé.

Par Geneviève Bourdy et Dominique Laurent

Contact-auteurs : yuruma@cayenne.ird.fr

dominique.laurent@noumea.ird.nc

Pour en savoir plus

Bourdy G., Cabalion P., Amade P., Laurent D. – 1992 - Traditional remedies used in the Western Pacific for the treatment of ciguatera poisoning. *Journal of Ethnopharmacology*, **36** : 163-174.

Laurent D., Joannot P., Amade P., Maesse P., and Colmet-Daage B. – 1992 – Knowledge on ciguatera in Noumea (New-Calédonie). 14th International Conference on Ciguatera Fish Poisoning. Bull. Soc. Path. Ex., **85** : 520.

Laurent D., Bourdy G., Amade P., Cabalion P., Bourret D. – 1993 - «La gratte» ou ciguatéra et ses remèdes traditionnels dans le Pacifique Sud. Editions de l'ORSTOM, collection Didactiques, Paris. 135p.

Benoit E., Juzans P., Legrand A.M., Molgó J., 1996. Nodal swelling produced by ciguatoxin-induced selective activation of sodium channels in myelinated nerve fibers. *Neuroscience* **71** : 1121-1131.

Benoit E., Laurent D., Mattei C., Legrand A.M., and Molgo J. – 2000 – Reversal of pacific ciguatoxin-1B effects on myelinated axons by agents used in ciguatera treatment. *Cybium (Rev. Eur. Ichtyol.)*, **24** (3) : 33-40.

Boydron R., Laurent D. et Sauviat M-P. – 2001 – Un test biologique destiné à identifier les principes actifs des plantes utilisées comme remèdes traditionnels contre l'intoxication ciguatérique. Explorer, exploiter les toxines et maîtriser les organismes producteurs. Edts Elsevier, Paris, 63 – 66.

Boydron R., Sauviat M-P, Benoit E., Molgo J., Laurent D. – 2002 – L'hémolyse des érythrocytes humains par la P-CTX-1 : une méthode pour évaluer le potentiel thérapeutique des remèdes traditionnels utilisés en Nouvelle-Calédonie pour traiter la ciguatéra. *Toxines et recherches biomédicales*. Editions scientifiques et médicales Elsevier. Paris, 101-104.