

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



***LE CHAT, ANIMAL SENTINELLE EN TOXICOLOGIE ;
Etude de deux intoxications majeures : méthylmercure et ciguatera***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 22 janvier 2010
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Marie REES
Née le 27 mars 1984
à Strasbourg



ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2010 - Thèse n°



***LE CHAT, ANIMAL SENTINELLE EN TOXICOLOGIE ;
Etude de deux intoxications majeures : méthylmercure et ciguatera***

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 22 janvier 2010
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Marie REES
Née le 27 mars 1984
à Strasbourg

Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, membre de UNIVERSITÉ DE LYON



DEPARTEMENT ET CORPS ENSEIGNANT DE L'ENVL
Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	-SPV,MC, MC(HC)	Contractuel, Associé, IPAC	Praticiens hospitaliers
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE						
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODOJO	V. GUERIN-FAUBLEE (HC) D. GREZEL		
Pathologie infectieuse		M. ARTOIS	A. LACHERETZ	J. VIALARD (HC)		
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT-CARDINAL L. ZENNER G. BOURGOIN (stagiaire)		
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT	A. GONTHIER		
Législation et Jurisprudence			C. VEROZY	S. COLARDELLE (SPV) D. SERGENTET		
Bio-informatique - Bio-statistique			A. LACHERETZ			
			ML. DELIGNETTE	P. SABATIER (HC)		
			EGILLOT-FROMONT	K. CHALVET-MONFRAY		
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE						
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA		
Chirurgie et Anesthésiologie	JP. GENEVOIS		D. FAU E.VIGUIER D. REMY	C. BOULOCHE (stadiatre) C. CAROZZO K. PORTIER S. JUNOT (stagiaire)		
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL D. PIN	P. BELLI S. BELLUCCO D. WATRELOT-VIRIEUX	
Hématologie		C. FOURNEL				
Médecine interne	JL. CADORE		L. CHABANNE	F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIOU	I. BUBLOT C. POUZOT (stamu)	
Imagerie Médicale						
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES						
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER	L. COMMUN	
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER (HC) L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGRON S. BUFF		
Biologie et Pathologie de Reproduction		F. BADINAND	M. RACHAIL-BRETIN P. GUERIN	AC. LEFRANC (stagiaire)		
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE	T. ALCGNINOIWA		R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND C. BECKER (stagiaire)	G. LESOBRE P. DEBARNOT P. OTZ C. COLIN	
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES						
Physiologie/Thérapeutique			J.M. BONNET-GARIN	J.J. THIEBAULT (HC) V. LOUZIER (stagiaire)		
Biophysique/Biochimie		E. BENOIT F. GARNIER		T. BURONFOSSE V. LAMBERT		
Génélique et Biologie moléculaire		G. KECK	F. GRAIN P. JAUSSAUD P. BERNY	C. PROUILLAC		
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament					T. AVISON (IPAC) G. MARTIN (IPAC)	
Langues						
DEPARTEMENT HIPPIQUE						
Pathologie équine	JL. CADORE		A. BENAMOU-SMITH			
Clinique équine	O. LEPAGE	A. LEBLOND			M. GANGL	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur DESCOTES

De la Faculté de Médecine de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur KECK

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur de superviser ce travail avec gentillesse et disponibilité,

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur BERNY

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse,

Sincères remerciements.

A mes parents, mon petit frère et l'ensemble de ma famille,
Pour m'avoir toujours soutenue malgré l'éloignement, merci pour
tout ce que vous avez su me transmettre.
Et merci à l'œil aguerri de l'écrivain pour la relecture.

**Aux RHDettes : Emilia, Rana, Céline, Lili, les blondes roannaises,
Laurie, Marilou, Elise, Liza...**

Merci d'avoir toujours été là pour moi, même dans les périodes
difficiles. A nos soirées folles et nos délires.

A mes co-vétérans, Yac et Romain,
Parce qu'il fallait le faire. Pour nos années d'errance.

**Aux râleurs de mon groupe de clinique : Caro, Cora, Iko, Jérém,
Kermit, Klr, Mélo, Playdo, Sandra, Tétine et re-Yac**
A nos fous rires, nos orgies de clinique, nos coups de gueules,
nos craquages, nos looongues heures d'attentes en tout genre.
Merci de m'avoir supportée dans tous les sens du terme.

**Aux autres RHD, FBI (et même JJP), RHQ, que j'ai pu côtoyer à
un moment ou un autre de ces 3 cursus.**

A nos réunions de promo houleuses, nos accueils, nos Revues.

**A Moka, Truffe, et les autres chats, sources d'inspiration
quotidienne.**

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. Particularités métaboliques et comportementales du chat pouvant conduire à une intoxication

1. Particularités pharmacologiques du chat

1.1. Défauts dans les voies de biosynthèse des xénobiotiques

1.1.1. Glucuroconjugaison

1.1.2. Acétylation

1.2. Sensibilité des érythrocytes à l'oxydation

2. Spécificités alimentaires du chat

2.1. Besoin en protéines et acides aminés

2.2. Métabolisme des glucides, lipides et acides gras

2.3. Vitamines et éléments minéraux

3. Particularités éthologiques : curiosité et instinct de prédation

II. Le chat et les intoxications massives au méthylmercure : historique de la maladie de Minamata

1. Historique des intoxications par le mercure et ses dérivés

1.1. Le syndrome Hunter-Russel

1.2. La maladie de Minamata

1.2.1. Découverte de l'origine de la maladie

1.2.2. Polémique autour de la responsabilité de l'usine Chisso et des autorités dans la survenue, le retard de diagnostic et l'expansion de l'épidémie

1.3. Exemples d'autres manifestations connues d'intoxications au méthylmercure

1.3.1. Niigata, 1965

1.3.2. Irak, 1972

1.3.3. Autres cas décrits

1.4. Bilan humain

2. Symptomatologie des intoxications dues au mercure et ses dérivés

2.1. Mode d'action

2.2. Une période de latence variable

2.3. Différents niveaux de gravité

2.4. Symptomatologie et lésions chez les chats de Minamata

2.5. Contamination de l'Homme par le mercure

2.5.1. Mesures du taux de mercure

2.5.2. Absorption, accumulation et élimination des différentes formes de mercure dans l'organisme

2.5.3. Problèmes reproductifs liés au mercure

3. Conséquences : rapports bénéfiques/risques de la consommation de poisson vis-à-vis du risque mercuriel

3.1. Dose journalière acceptable

3.2. Rapport bénéfiques/risques

III. La ciguatera féline

1. La ciguatera : présentation et épidémiologie

1.1. Historique

1.2. Répartition géographique et zones toxigènes

1.3. Agent étiologique de la ciguatera

1.4. La ciguatera parmi les ichtyotoxismes

1.5. Autres animaux atteints

1.6. Les différents types de toxines

1.7 Conséquence : bioaccumulation des ciguatoxines

2. Protocoles expérimentaux et symptomatologie chez l'homme, le rat, et surtout le chat

2.1. Protocoles d'études de la ciguatera féline

2.1.1. Choix des animaux

2.1.2. Protocoles suivis

2.1.3. Exclusions possibles

2.2 Symptomatologie observée

2.2.1. Chez le Rat et l'Homme

2.2.2. Chez le Chat

- 2.2.2.1 Incubation
- 2.2.2.2. Début de la phase clinique
- 2.2.2.3. Symptômes
 - 2.2.2.3.1. Syndrome digestif
 - 2.2.2.3.2. Syndrome cardiopulmonaire
 - 2.2.2.3.3. Syndrome neurologique
 - 2.2.2.3.4. Syndrome hypersécrétoire
 - 2.2.2.3.5. Altération de l'état général
- 2.2.2.4. Evolution

2.3. Examens complémentaires

2.3.1. Bilans sanguins

2.3.2. Autopsie

2.4. Interprétation des troubles

3. Utilisation du chat et méthodes de dépistage alternatives

3.1. Intérêts du chat

3.2. Méthodes de dépistage

3.2.1. Propriétés recherchées

3.2.2. Dépistage « scientifique »

- Test-mangouste
- Test-poussin
- Test-souris
- Test-moustique

3.2.3. Tests traditionnels très répandus parmi les pêcheurs

- Tests sur animaux domestiques
- Test du saignement de la queue
- Test des mouches
- Test des fourmis
- Test lingual
- Méthode marquisienne
- Méthode guadeloupéenne
- Méthode de la pièce de métal

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES DES ILLUSTRATIONS

Partie 1

Figure 1. Prépondérance relative des voies métaboliques de l'aspirine selon les espèces (**adapté de 14**)

Figure 2. Métabolisme des acides aminés soufrés et voies de la synthèse de la taurine chez le chat (**adapté de 58**)

Partie 2

Figure 3. Cycle du mercure dans l'environnement (**adapté de 52**)

Figure 4. Carte de Minamata et de sa région (**59**)

Figure 5. Apparition des premiers cas reconnus de maladie de Minamata : nombre de cas par mois et nombre de cas cumulés. (**78**)

Figure 6. Contenu du surnageant issu de l'eau polluée de Minamata en mercure total, méthylmercure et autres éléments, en µg/mL (**adapté de 27**)

Figure 7. Fréquence des signes et symptômes lors de l'intoxication au méthylmercure de l'épidémie irakienne (**80**)

Figure 8. Résumé des mécanismes moléculaires intervenant dans la toxicité du mercure à faibles doses (**adapté de 83**)

Figure 9. Durée de la période de latence en fonction du taux sanguin de méthylmercure chez des primates non-humains. (**80**)

Figure 10. Incidence des principaux signes neurologiques chez 77 patients atteints de la forme chronique de la maladie de Minamata (**73**)

Figure 11. Résumé des effets présumés d'une intoxication chronique par de petites doses de méthylmercure (**83**)

Figure 12. Comparaison des incidences des principaux signes neurologiques chez des patients atteints de la forme « classique » de la maladie de Minamata et chez ceux dont la maladie fut certifiée à l'autopsie (**73**)

Figure 13. Symptômes présentés par des chats ayant absorbé de la nourriture polluée par les eaux usées de Minamata (**27**)

Figure 14. Analyses en 2001 des taux de mercure dans les organes d'un chat intoxiqué en 1959 par de l'eau contaminé de Minamata (**adapté de 27**)

Figure 15. Résultats des analyses microscopiques anatomopathologiques des cerveau, cervelet, foie et rein du chat n°717 (**adapté de 27**)

Figure 16. Concentration de mercure dans un échantillon de cheveux provenant d'une personne exposée au diméthylmercure à J0 (**80**)

Figure 17. Taux sanguin de mercure, durée de la phase d'exposition et durée de la période de latence (**80**)

Figure 18. Taux de production de mercure inorganique à partir de méthylmercure dans le cerveau après une faible ou une forte contamination (**80**)

Figure 19. Absorption des différentes formes de mercure par voie d'entrée dans l'organisme (**adapté de 29**)

Figure 20. Voies de contamination en fonction du type d'exposition (**29**)

Figure 21. Résumé des études sur les conséquences sur le développement de l'enfant de l'exposition prénatale au méthylmercure (**16**)

Figure 22. Comparaison des recommandations gouvernementales sur les doses limites acceptables d'exposition au mercure (**52**)

Figure 23. Quantité d'oméga-3 et polluants ingérés par repas (227 g de poisson) (**25**)

Figure 24. Nombre de repas mensuels de 227 g acceptables sans dépasser la dose limite toxique en méthylmercure (**25**)

Figure 25. Cycle aquatique du mercure (**75**)

Figure 26. Séquence d'apparition des signes et symptômes d'un empoisonnement au méthylmercure chez une victime de l'épidémie irakienne (**80**)

Figure 27. Concentrations en Hg, Zn, Cu, Pb, Fe et C dans les sédiments superficiels de la mer Yatsushiro et de la région de la baie de Minamata en 2008 (**57**)

Figure 28. Concentrations en mercure ($\mu\text{g/g MS}$) dans les sédiments superficiels du sud de la mer Yatsushiro en 2008 (**57**)

Partie 3

Figure 29. Distribution géographique de la ciguatera (**4**)

Figure 30. Répartition mondiale des zones à risque ciguatérique en 2001 (**50**)

- Figure 31.** Tableau récapitulatif : incidence de la ciguatera dans le monde (13)
- Figure 32.** Image en microscopie électronique de *Gambierdiscus toxicus* (20)
- Figure 33. Photos en microscopie électronique de *G. toxicus* (35)
- Figure 34.** Risque toxique comparé pour les principales familles ichthyologiques vénéneuses suivant les régions (46)
- Figure 35.** Structure des principales toxines ciguatériques (50)
- Figure 36.** Origine et potentiel des toxines du Pacifique et des Caraïbes (50)
- Figure 37.** Chaîne alimentaire des toxines ciguatériques (adapté de 22)
- Figure 38.** Fréquence des principaux signes rencontrés dans les intoxications ciguatériques humaines en Nouvelle-Calédonie (1976-1977) (44)
- Figure 39.** Variation de la fréquence cardiaque du chat pendant les 72 heures suivant l'ingestion de poisson ciguatérigène (48)
- Figure 40.** Corrélation entre la diminution de la fréquence cardiaque et la toxicité neurologique chez les chats ayant ingéré du poisson ciguatérigène (48)
- Figure 41.** Variations maximales de la FC en fonction de la symptomatologie neurologique et de la quantité de poisson ingérée chez le chat (48)
- Figure 42.** Constantes biologiques sanguines chez 26 chats de Tahiti avant et après intoxication ciguatérique (4)
- Figure 43.** Résumé : Bioaccumulation sur la chaîne alimentaire ciguatérique

INTRODUCTION

Le chat est parfois utilisé comme **modèle en expérimentation animale** pour des **raisons scientifiques** (quand on recherche l'homologie la plus stricte possible entre le modèle et l'espèce cible, par exemple dans le cas d'un médicament destiné à la médecine féline ; de plus les valeurs biologiques de base sont bien connues et fiables dans cette espèce, qui présente moins de variations entre les races que d'autres espèces comme le chien) ; des **raisons pratiques** (hébergement, manipulation, possibilité de disposer de sujets de tout âge et des deux sexes, respect possible des besoins physiologiques, nutritionnels et environnementaux de l'animal) et des **raisons économiques** : coût de l'animal à l'achat et à l'entretien (alimentation, hébergement, main d'œuvre), coût de la quantité totale de produit à tester (fabriqué en petites quantités donc d'autant moins cher que l'animal est léger).

Parmi les exemples d'utilisation courante du chat en expérimentation animale, on peut citer les essais **(12, 14, 24, 64, 66)** :

- Au bénéfice de son espèce : alimentation, vaccins, étiologie et traitement de maladies félines, AMM d'un médicament destiné au chat

- Au bénéfice d'une autre espèce : essentiellement de l'homme, par exemple dans l'étude :
 - des anthroozoonoses : toxoplasmose, giardiose, « maladie des griffes du chat »... ;
 - de la cancérologie : leucémie, adénocarcinome mammaire, carcinome œsophagien (seule espèce domestique atteinte, *a priori*), carcinome épidermoïde des chats blancs... ;
 - du SIDA grâce à une similitude entre HiV et FiV ;
 - du système cardiovasculaire : hypertrophie ventriculaire et athérosclérose ou oto-rhino-laryngé (traumatismes auditifs dus à un bruit violent)
 - des affections digestives (ulcères, néoplasmes) ;
 - des maladies oculaires : la dégénérescence centrale de la rétine du chat rappelle la DMLA humaine ;
 - du vieillissement : néoplasmes, urolithiases en phase terminale...
 - de la toxicologie : surtout les dernières étapes expérimentales nécessaires pour l'obtention d'AMM

En ce qui concerne plus particulièrement les essais toxicologiques, il est important de noter d'emblée qu'**aucune espèce animale ne constitue un bon modèle pour le métabolisme hépatique humain** (GREGUS, 1983), et rappeler les **dangers de l'extrapolation** des résultats d'étude du métabolisme d'un xénobiotique d'une espèce à une autre.

Le but de cette thèse est de montrer à travers deux exemples l'utilité qu'a pu avoir ou a encore le chat lors d'intoxications humaines massives d'origine alimentaire (et plus particulièrement piscicole), pour des toxiques sujets à une bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire et communs au chat et à l'homme.

Nous rappellerons tout d'abord les **particularités métaboliques et comportementales** de l'espèce féline pouvant conduire à son intoxication. Puis nous étudierons l'exemple des intoxications au méthylmercure à travers la description d'une maladie fondatrice en toxicologie environnementale, la **maladie de Minamata**. Enfin nous nous pencherons sur l'exemple de la **ciguatera**, causant encore de nombreux cas d'intoxication chaque année dans les zones tropicales.

Partie 1: Particularités métaboliques et comportementales du chat pouvant conduire à son intoxication

1. Particularités pharmacologiques du chat

1.1. Défauts dans les voies de biosynthèse des xénobiotiques

Rappelons tout d'abord que parmi les réactions de biotransformation de xénobiotiques on distingue des réactions de **dégradation** (notamment d'oxydation) et des réactions de **conjugaison** (glucuronoconjugaison entre autres). Les réactions d'oxydation font surtout intervenir le système des monooxygénases cytochromes P 450 dépendantes.

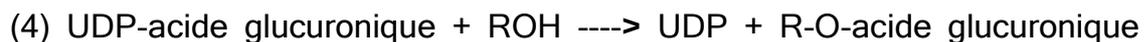
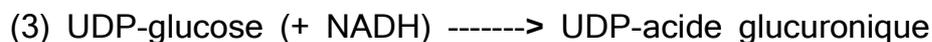
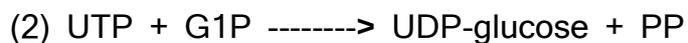
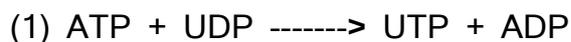
Chez le chat, il existerait des **déficiences en méthylation et hydroxylation**, à l'origine de problèmes d'activation de prodrogues ou d'une sensibilité particulière à certaines substances, comme le chloramphénicol.

(24)

1.1.1. *Glucuroconjugaison* :

La glucuroconjugaison, concernant en particulier les composés phénoliques, facilite normalement l'élimination par voie urinaire ou biliaire, grâce à l'ajout d'un groupement carboxylique.

Elle fait intervenir l'acide glucuronique activé en UDPGA (ou Uridine DiPhosphoGlucuronic Acid), avec comme substrats les fonctions alcools, phénols, acides carboxyliques, amines et thiols. Elle a lieu au niveau des microsomes hépatiques grâce à des glucuronyltransférases. Par exemple pour un alcool ROH, cette transformation fait intervenir les étapes suivantes (66) :



Il existe chez le chat un **défaut d'activité de la glucuronyltransférase** (24, 66), notamment pour les composés phénoliques, les acides et les amines aromatiques, comme l'acide benzoïque, l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol. Une étude sur l'élimination urinaire du paracétamol dans diverses espèces a montré que moins de 3% est excrétée sous forme glucuroconjuguée dans les urines félines, contre 50 à 60% chez le chien

et l'homme. Un chat sain excrète seulement des traces de glucuronides dans ses urines mais de plus grandes quantités dans la bile. (66)

L'animal utilisera alors comme voies de substitution la **sulfoconjugaison** ou l'**hydroxylation par le cytochrome P 450**. Ces voies de métabolisation sont **souvent moins efficaces** ou aboutissent à la formation de **métabolites toxiques** (par exemple de *méthémoglobine lors d'ingestion de paracétamol*). (24)

Une étude portant sur le paracétamol suggère que ceci pourrait être lié à un problème de concentration de cette enzyme ou d'affinité pour le substrat (17), tandis qu'une autre étude ayant pour sujet l'acétaminophène montrait un taux hépatique d'UGT de forte affinité pour cette molécule remarquablement bas, comparativement à d'autres espèces, la différence étant suffisamment significative pour expliquer le déficit *in vivo* de glucuronoconjugaison et la susceptibilité à l'intoxication par cette substance chez le chat. (18)

Dans une troisième étude de cette UDP-glucuronyltransférase (UGT), ils ont mis en évidence un **pseudogène** codant pour cette enzyme, appelé UGT1A6, qui réduit la diversité des isoformes de l'enzyme UGT1A dans le foie, par rapport aux autres mammifères. Cette différence serait le reflet du régime strictement carnivore des félins et donc de leur exposition réduite aux phytoalexines. (19)

On observera ainsi chez le chat des **retards d'élimination** de certains médicaments et un **allongement de leur demi-vie et de leur durée d'action**, responsable d'un **accroissement de toxicité** (approximativement équivalent à un surdosage) **(24)** ; l'élimination est réduite mais le volume de distribution est le même. **(66)**

Sa **déficiencia en glucuronoconjugaison** l'expose a des *intoxications par les hydrocarbures aromatiques et les dérivés phénoliques*, notamment l'*aspirine* et la *phénylbutazone*. **(66)**

A noter que les substances métabolisées par glucuronoconjugaison ne sont pas pour autant toutes toxiques chez le chat. En effet, la **déficiencia existe seulement pour certaines familles de glucuronyltransférases**, ayant pour substrats les phénols, acides et amides carboxyliques. Les composés à grande marge de sécurité, même s'ils s'accumulent, provoquent peu d'effets indésirables. En outre, les molécules peuvent être suffisamment métabolisées par d'autres voies, notamment par sulfoconjugaison, bien développée chez le chat, même si certains systèmes semblent facilement saturables. **(66)**

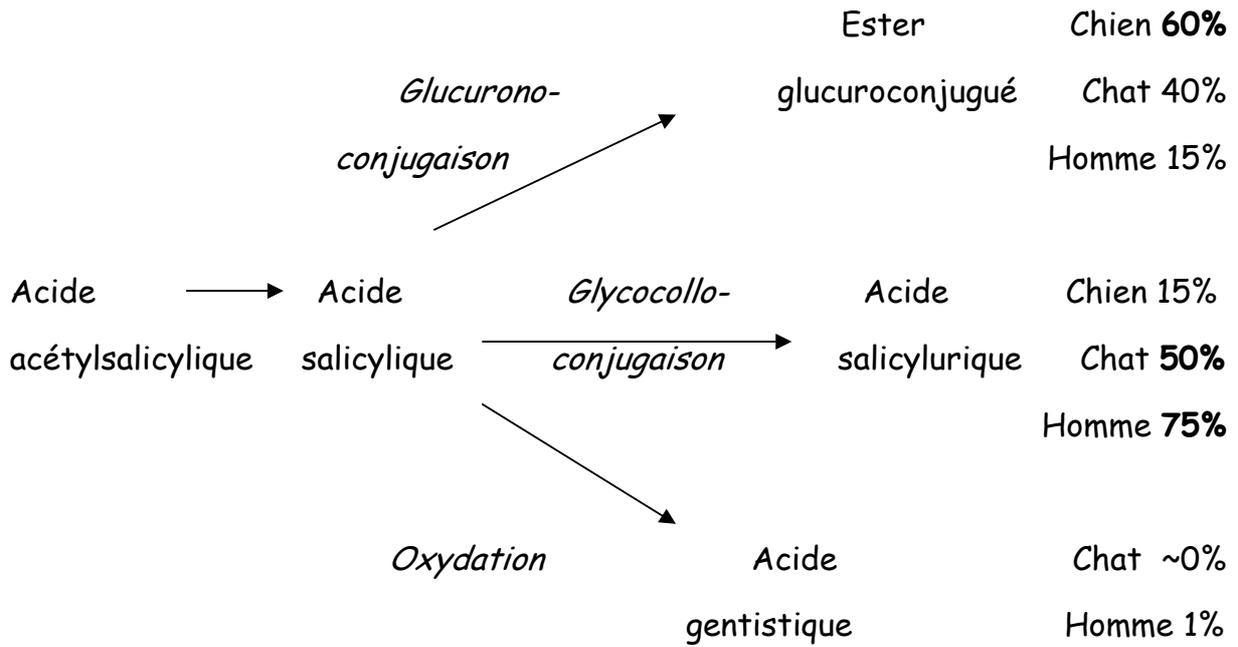


Figure 1 : Prépondérance relative des voies métaboliques de l'aspirine selon les espèces (adapté de 14)

1.1.2. Acétylation :

Elle est **plus efficace que chez le chien**, le chat éliminera donc plus rapidement certains composés (comme le *diltiazem*), alors qu'il sera plus sensible aux xénobiotiques pour lesquels l'acétylation constitue une voie d'activation (comme le *procainamide*). (24)

La famille enzymatique incriminée dans l'acétylation, appelée N-acétyltransférase (NAT), existe chez l'Homme et la plupart des Mammifères en deux enzymes, appelées NAT1 et NAT2. A partir de l'exemple de l'acétylation de l'arylamine cytosolique, il a été montré que **le chat et les grands félins ne possèdent qu'une seule NAT, similaire** au niveau de la

spécificité pour le substrat, de l'immunogénicité et de la séquence codante d'ADN à la NAT1 présente chez l'Homme. (72)

1.2. Sensibilité des érythrocytes à l'oxydation

Lors d'un stress oxydatif, l'hémoglobine est oxydée chez le chat en méthémoglobine. Une sensibilité sélective de l'hémoglobine féline B par rapport à l'hémoglobine A a été observée, suggérant la possibilité de variations individuelles, en fonction des proportions d'hémoglobines A et B de chaque chat. (66)

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer la formation de méthémoglobine chez le chat : faible concentration ou faible activité de l'enzyme intracellulaire méthémoglobine réductase, métabolisation rapide de certains composés en métabolites toxiques, richesse de l'hémoglobine féline en groupements thiols la rendant plus réactive, ou encore déficience en enzymes intracellulaires de conjugaison avec le glutathion. (66)

L'hémoglobine féline présente deux particularités à noter.

Tout d'abord la **présence de groupe thiols**, qui la rend approximativement **2 à 3 fois plus sensible à l'oxydation**. (24, 66) Ils seraient au nombre de **8 ou 10**, voire jusqu'à 20 (contre 2 chez le cheval et l'homme et 4 chez le chien). (66)

La deuxième particularité spécifique est la **sensibilité unique 10 fois supérieure à la dissociation en dimère** à partir de la configuration tétramérique normale, par oxydation des groupements thiols en liaison disulfure. Cette dissociation peut se poursuivre jusqu'au stade du monomère et est alors irréversible.

Ainsi, lors d'un stress oxydatif intense, l'hémolyse entraîne la formation **d'inclusions cytoplasmiques (corps de Heinz) dans les hématies. (24, 66)** Ces corps de Heinz de grande taille altèrent la déformation des globules rouges, qui ne peuvent alors plus traverser la microcirculation de la rate. Ils sont alors piégés dans celle-ci et détruits par les cellules réticulo-endothéliales le long des sinusoides spléniques. **(66)**

Des empoisonnements peuvent aussi survenir en clinique, lors de **surdosages liés à la petite taille** de cet animal et donc d'extrapolations erronées de posologies médicamenteuses, par exemple avec la *morphine* et les *opiacés*. La posologie usuelle de la morphine par voie intraveineuse chez le chien est ainsi de 0.1 à 0.5 mg/kg, alors que chez le chat elle est de 0.05 à 0.2 mg/kg, un surdosage pouvant entraîner une excitation intense de l'animal, ou au contraire une torpeur, une hypotension, une bradycardie, voire une dépression respiratoire. **(5)**

2. Spécificités alimentaires du chat

Le chat est resté physiologiquement un carnassier strict, sans doute en partie parce qu'il a été domestiqué plus tardivement que le chien. Son régime alimentaire doit donc comporter une proportion élevée de denrées d'origine animale, source de protéines, d'acides aminés, d'acides gras et de micronutriments dont l'apport exogène et donc alimentaire est impératif. (58)

2.1. Besoin en protéines et acides aminés

On estime que les chats ont des **besoins quotidiens en protéines** de l'ordre de **30 %**, mais les chatons se développent bien avec une ration comportant **15 %** de protéines à la condition que la qualité et la balance des acides aminés soient correctes. (12)

Le chat présente un besoin azoté d'entretien élevé, traduisant son incapacité à moduler l'activité de certaines transaminases, des enzymes du cycle de l'urée et surtout d'enzymes associées au catabolisme des acides aminés. (58)

Il présente en effet un besoin strict en certains acides aminés, notamment en **arginine**, qu'il ne peut pas synthétiser, et en acides aminés soufrés comme la **méthionine** et la **cystéine**, utiles dans la pousse du **poil**, la production de **phéromones** urinaires et la **synthèse de taurine** (la synthèse de cette dernière étant limitée par la faible activité de l'enzyme appelée

acide cystéine-sulfinique décarboxylase). (24) Une déficience en taurine est responsable d'une *rétinopathie dégénérative* et une déficience en arginine conduit à une *intoxication mortelle à l'ammoniaque*. (12)

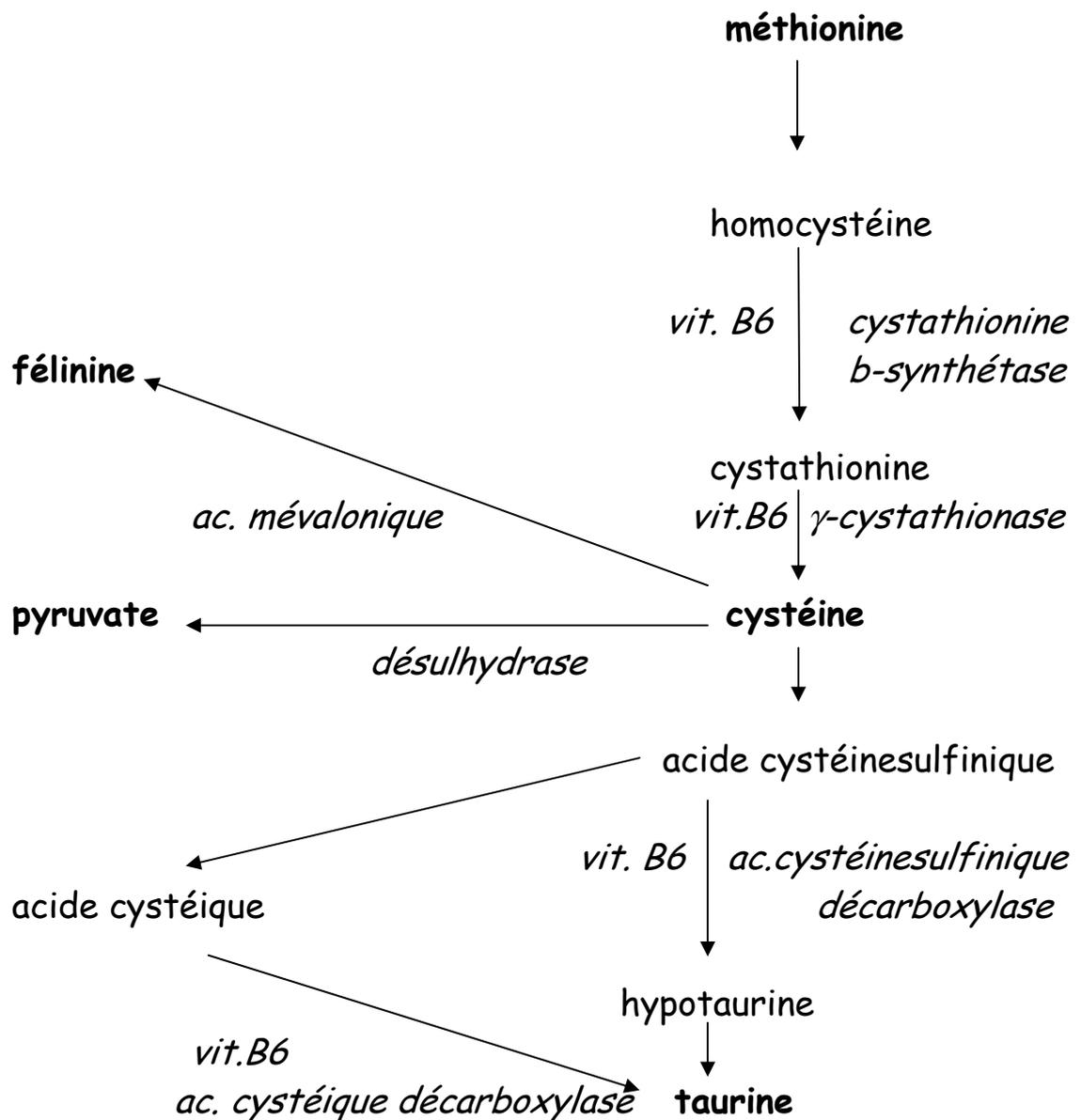


Figure 2 : Métabolisme des acides aminés sulfurés et voies de la synthèse de la taurine chez le chat (adapté de 58)

2.2. Métabolisme des glucides, lipides et acides gras

On peut noter l'activité quasi-nulle de la glucokinase, en conséquence de quoi **l'hépatocyte du chat ne peut pas capter de glucose**. Une **néoglucogénèse intense** pallie ce manque. (58, 24) Le chat est toutefois apte à digérer efficacement des quantités modérées de glucides (amidon, lactose, saccharose...) bien que, comme chez la plupart des carnivores, le glucose ne représente qu'une faible part du flux énergétique absorbé au niveau intestinal. (58)

Un chat peut consommer quotidiennement jusqu'à 30 grammes de graisse sans l'apparition d'effets néfastes. Alors que les chats trouvent les régimes riches en graisses les plus savoureux, ils sont néanmoins extrêmement sensibles même aux plus petites traces de rancidité des graisses. Cela peut expliquer le fait qu'ils refusent de manger certaines nourritures commerciales même si elles contiennent des quantités adéquates de graisse. (12)

De plus il faut faire attention à la teneur de l'aliment en **acides gras insaturés**. (66) Notons qu'il manque au chat l'enzyme nécessaire pour synthétiser l'acide arachidonique à partir de l'acide linoléique. **L'apport d'acide arachidonique dans la ration** est donc indispensable, car il participe à l'agrégation plaquettaire et joue un rôle dans la reproduction. (24)

2.3. Vitamines et éléments minéraux

De même, le chat a besoin d'un **apport en vitamine A**, contenue dans la viande. Cette vitamine ne peut être synthétisée à partir du bêta-carotène comme chez les autres carnivores, le chat ne possédant pas l'enzyme (caroténase) nécessaire. **(24)** Quelques cas *d'hypervitaminose A* ont été décrits, entraînant principalement une hyperesthésie, une rigidité progressive et des problèmes dermatologiques. A l'inverse, une *hypovitaminose E* entraîne la maladie de la graisse jaune, ou panstéatite. **(66)**

Les chats ont, de plus, des **besoins exceptionnellement élevés en iode**, jusqu'à **2 mg/kg/j** (contre 0.1 à 1 mg/kg/j dans les autres espèces animales). La carence en iode affecte les capacités de reproduction, le développement du cerveau, la croissance et entraîne des risques pour la descendance. **(12)**

Ils sont aussi apparemment **sensibles aux excès de magnésium**, un élément qui a été associé, avec la nourriture sèche et l'excrétion d'eau dans les fèces, au développement de calculs urinaires, de cystite et d'urétrite dont l'ensemble constitue ce qu'on appelle les maladies du bas-appareil urinaire félin. **(12)**

3. Particularités éthologiques : curiosité, méfiance et instinct de prédation

Le chat domestique (*Felis catus*) fait partie d'une petite espèce du genre *Felis* qui, comme les autres membres de ce groupe, est en même temps **carnivore et prédateur**.

Les chats se meuvent rapidement sur de courtes distances et ils possèdent des aptitudes bien développées pour grimper et pour bondir ; cependant, ils sont enclins à la **sédentarité** et ils n'ont pas besoin d'exercice considérable ou régulier pour se maintenir en bonne santé. (12)

Le chat a réussi, après plusieurs milliers d'années de cohabitation intime avec l'homme, à demeurer très fortement **territorial**, indépendant, essentiellement antisocial et **méfiant**, surtout vis à vis de la nouveauté (**néophobie**), ce qui lui évite parfois une intoxication, là où un chien se précipiterait plus facilement pour « tester » l'objet ou la substance innovante. (12)

Bien qu'il soit considéré comme un animal de compagnie et/ou un prédateur essentiel dans le contrôle des populations murines, le chat n'a pas été sujet à un élevage sélectif ni à une domestication intensive et, en conséquence, il a réussi à maintenir sa préférence pour la sédentarité ou, tout au plus, pour agir en petits groupes à l'intérieur desquels les membres agissent d'une façon très autonome. (12)

L'établissement d'un ordre social (hiérarchie) chez les chats est rudimentaire et les communications sont très limitées, se résumant presque uniquement à des postures corporelles qui avertissent en quelque sorte les autres chats qu'ils doivent garder leur distance. C'est ainsi que, parce qu'il n'existe pas de hiérarchie, **les chats peuvent être groupés sans difficulté** à la condition qu'on leur fournisse suffisamment de cachettes et d'espace pour qu'ils puissent s'éloigner les uns des autres lorsqu'ils en ressentent le besoin. (12)

Son mode de vie et sa **curiosité** le mettent en contact avec divers **produits ménagers** et **plantes ornementales**, au cours de sa **toilette** minutieuse il peut ingérer des **insecticides** ou des particules de **plomb** souillant son poil. Enfin, son tempérament de **chasseur** rend possible des intoxications secondaires par les **anticoagulants** et autres pesticides. (66)

Si les intoxications aux produits ménagers sont plutôt rares, mais souvent graves, celles par les plantes d'intérieur sont généralement bénignes mais assez courantes. Le chat s'intéresse en effet autant que le chien aux plantes d'intérieur, alors qu'il est plus prudent que lui vis-à-vis d'autres toxiques. Une vingtaine de plantes sont vraiment dangereuses, notamment dans les familles des Aracées (Dieffenbachia et Philodendron), des Ficacées (Ficus), les Euphorbiacées (Poinsettia et Croton) ou encore les Pins. L'animal, jeune le plus souvent, mâchonne et avale les plantes lors de jeux

ou lorsqu'il s'ennuie en l'absence du propriétaire. La quantité ingérée est généralement faible, le goût amer ou les brûlures consécutives au mâchonnement limitant la volonté d'ingestion. **(66)**

Notons également que du fait de sa **toilette régulière**, le chat peut également ingérer des toxiques présents sur son pelage en se léchant, ce qui est par exemple souvent le cas lorsque le chat entre en contact par accident ou par méconnaissance du propriétaire avec de la *perméthrine*, molécule souvent présente dans les colliers ou sprays anti-ectoparasites pour chiens mais pouvant être mortelle pour le chat.

Enfin, un autre mode d'intoxication courant dans cette espèce est dû à **l'instinct de chasse**. Si le chat a été domestiqué au départ pour ses compétences de chasseur, l'homme utilise aujourd'hui d'autres moyens de lutte contre les nuisibles qui peuvent se retourner contre le chat... **(66)**

CONCLUSION DE LA PREMIERE PARTIE

Au niveau métabolique, le chat présente un **défaut de glucuroconjugaison** et une **saturation de la sulfoconjugaison**, qui expliquent la toxicité dans cette espèce de certains composés : *aspirine, phénylbutazone, acide flufénamique, acide benzoïque* et autres *composés benzéniques*. De même, la **sensibilité accrue de son hémoglobine au stress oxydatif** explique les intoxications au *paracétamol* et à la *benzocaïne*.

Le chat présente également des **particularités comportementales** intéressantes, tant du point de vue **alimentaire** (risques d'intoxication par le *mercure, hypovitaminose E* et *hypervitaminose A*), que du fait de sa **curiosité**, qui l'incite à goûter *l'éthylène glycol* (ayant un goût sucré), certains *produits ménagers* (savon, détergents anioniques ou cationiques, décolorants, huile de pin, composés phénoliques et goudrons, térébenthine...), ou encore les *plantes* d'appartement. Sa **méfiance** et sa **néophobie** semblent malgré tout lui épargner de nombreuses occasions de s'intoxiquer par rapport à d'autres espèces animales. En faisant sa **toilette**, le chat peut également ingérer des *inhibiteurs des cholinestérases, des pyréthroides, de l'amitraz...* Son **instinct de chasse** le prédispose aux empoisonnements par les *pesticides organochlorés, les anticoagulants*, ou encore *le métaldéhyde*.

Enfin, il est également intéressant de remarquer que le **caractère indépendant** du chat limite la quantité d'informations dont nous disposons en matière d'intoxications, comparativement au chien, car le félin intoxiqué va fréquemment soit mourir à l'écart, soit ne rentrer chez lui qu'une fois rétabli.

(66)

Nous allons à présent voir à travers deux exemples de toxiques communs au chat et à l'homme en quoi le félin a pu ou peut encore être utile pour détecter ou prévenir ces intoxications chez l'humain.

Partie 2 : Le chat et les intoxications par le méthylmercure : la maladie de Minamata

Le mercure est un métal que l'on trouve à l'état naturel dans l'écorce terrestre sous forme de dépôt de minerai rouge vermillon appelé cinabre. Le mercure se retrouve sous trois formes différentes : élémentaire, inorganique et organique.

- Le **mercure métallique ou élémentaire** (Hg^0 ou Hg^{2+}) se trouve sous la forme d'un liquide argenté et luisant qui émet une vapeur incolore et inodore à la température ambiante. Les propriétés uniques du mercure élémentaire comme sa conductivité et son coefficient d'expansion le rendent utile pour nombre d'utilisations spécialisées (par exemple dans certains thermomètres). **(34)**

- La combinaison du mercure élémentaire à certains éléments comme le soufre, le chlore ou l'oxygène peut entraîner la formation de composés inorganiques, généralement connus comme des **sels de mercure**. **(34)**

- La combinaison du mercure élémentaire au carbone et à l'hydrogène entraîne la formation de composés de **mercure organique**. Dans l'environnement, certains micro-organismes (bactéries et champignons) de même que des processus naturels peuvent transformer une forme de mercure en une autre. **(34)**

Le **méthylmercure** est une forme organique de mercure. Certains procédés biologiques comme l'**activité bactérienne** dans les végétaux et les sédiments au fond des lacs, des rivières et des océans peuvent transformer le mercure élémentaire en méthylmercure, la forme la plus toxique et la plus biocumulative. Les niveaux de méthylmercure chez l'animal augmentent en aval de la chaîne alimentaire, du plancton aux poissons de grande taille, aux oiseaux et aux mammifères, y compris les humains. **(34)**

Les principales **sources d'émissions** anthropiques de mercure sont la combustion de ressources fossiles (particulièrement les usines alimentées au charbon), l'exploitation minière et la fusion des métaux de base, la production de chlore et la soude caustique utilisée dans l'industrie des piles à oxyde mercurique, la production de ciment, l'incinération des déchets municipaux et médicaux. En outre, l'élimination inappropriée des produits contenant du mercure comme les tubes fluorescents, les lampes à décharge à haute intensité, les lampes à vapeur de mercure, les thermomètres et les thermostats au mercure ainsi que les déchets d'amalgames dentaires risquent d'entraîner des émissions de mercure dans les sites d'enfouissement municipaux. Le méthylmercure peut également provenir de l'activité bactérienne des sols submergés aux nouveaux sites de barrage hydroélectrique et autres secteurs inondés pour ensuite être rejeté dans le réseau hydrographique. **(34)**

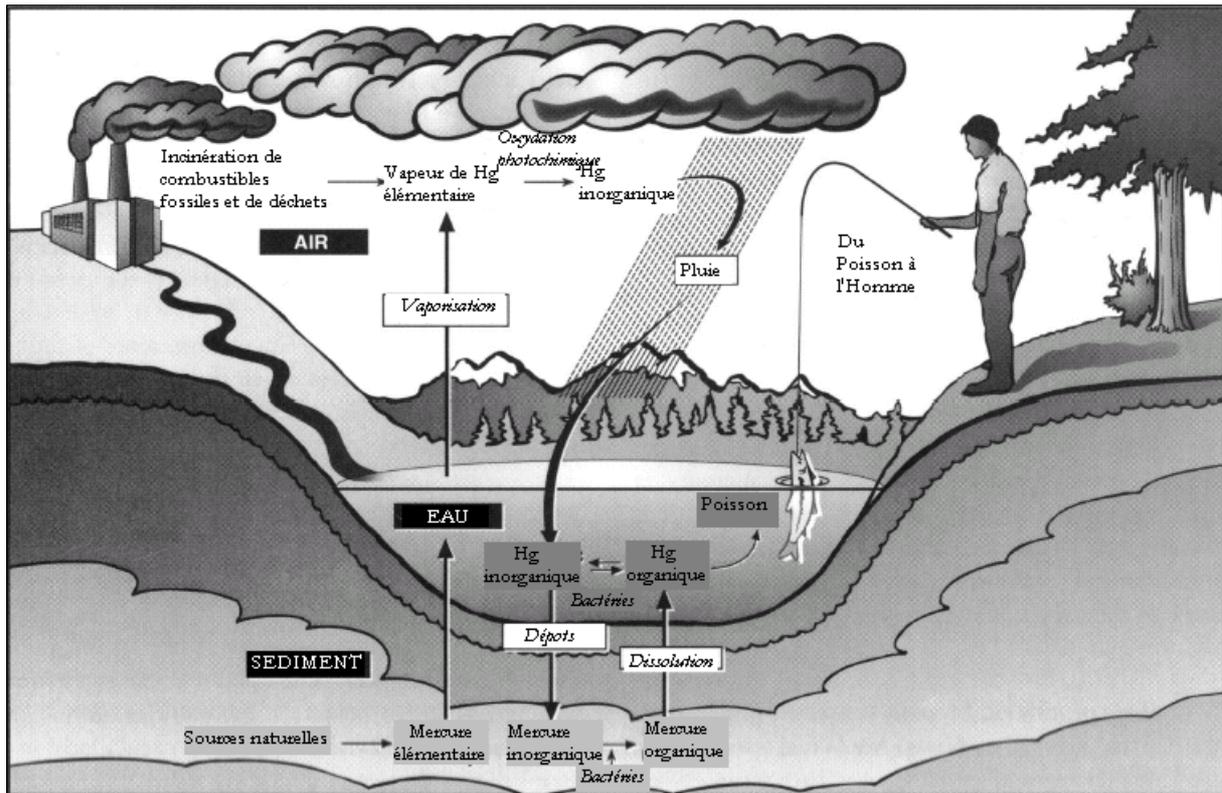


Figure 3 : Cycle du mercure dans l'environnement (adapté de 52)

D'un point de vue toxicologique, les formes les plus importantes sont la forme métallique, les formes inorganiques divalentes et les composés du méthylmercure. (70)

Le mercure élémentaire (Hg^0) a une pression de vapeur saturante très élevée, la **vapeur dégagée** causant un grand nombre d'intoxications par inhalation. La forme « classique » d'empoisonnement par le mercure est caractérisée par trois signes principaux, qui sont des **trémulations**, de l'**éréthisme** et une **gingivite**. L'éréthisme mercuriel est caractérisé par des

changements de comportement et de personnalité (comme une timidité excessive), de l'excitabilité, une perte de mémoire et des insomnies. Des études portant sur une exposition à des niveaux proches de 0.05 mg/m^3 ou plus faibles ont montré que les troubles affectaient alors les tubules rénaux, les patients se plaignant également de fatigabilité excessive en présentant des trémulations subcliniques dans les doigts, des EEG anormaux et des performances affaiblies lors de tests neurocomportementaux et neuropsychologiques. (70)

Les troubles provoqués par une intoxication au méthylmercure sont développés plus loin dans ce chapitre.

1. Historique des intoxications par le mercure et ses dérivés

Notons tout d'abord qu'elles ne sont pas récentes : Pline le Vieux (23-79 avant J.-C.) rapportait déjà des cas d'intoxications de mineurs ibères au sulfure de mercure (HgS). (69)

1.1. Le syndrome Hunter-Russel

En 1863, peu après la première synthèse de mercure organique, trois chercheurs travaillant sur ces composants furent gravement atteints. (69, 78)

L'un d'eux, âgé de 30 ans, avait été exposé au diméthylmercure pendant 3 mois : incapable de se tenir debout sans support, il présentait une faiblesse générale, un engourdissement des mains, une baisse de la vision et une gingivite. Son état s'aggrava rapidement : deux semaines après le début des symptômes il décédait, après une semaine dans le coma. Une autre des victimes, âgée de 23 ans, n'avait été en contact que 2 semaines avec le diméthylmercure. **(78)**

Par la suite, un traitement contre la syphilis fut mis au point en 1887 en Allemagne à base de diméthylmercure, mais fut très vite abandonné en raison de sa très grande toxicité. Cette observation amena aux **premières expériences connues sur les chats**. Les symptômes décrits incluaient une incoordination, observée surtout chez le lapin, et une paralysie motrice notée chez le chien et le chat, ainsi que des trémulations, une hyperesthésie et la perte des différents sens (cécité, anosmie, surdité). **(78)**

En 1940, HUNTER et son équipe décrivent quatre cas d'intoxication au méthylmercure chez des ouvriers exposés industriellement à ce composé. Ils présentaient des signes de paresthésie, déficits sensoriels, surdité, ataxie cérébelleuse et une restriction progressive du champ de vision. Ces symptômes furent dès lors connus sous le nom de syndrome Hunter-Russel. **(69)** Notons que l'une des victimes continua de présenter des symptômes (surtout de l'ataxie) pendant 15 ans après la fin de l'exposition au toxique. **(78)**

1.2. La maladie de Minamata

C'est le 1er mai 1956 que fut rapportée pour la première fois une épidémie neurologique sévère parmi les résidents de la baie de Minamata, située sur la côte sud-ouest de l'île de Kyushu, dans la préfecture de Kumamoto, au Japon. (69)

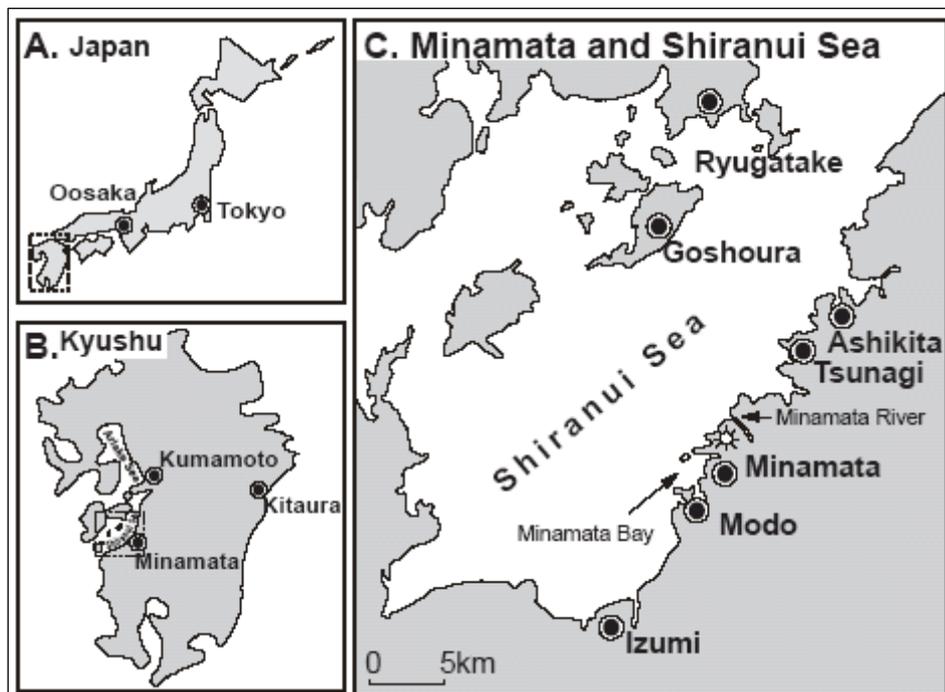


Figure 4 : Carte du Japon (A), de l'île de Kyushu (B) et localisation de Minamata (C) sur la côte de la mer Shiranui (59)

Touchant principalement les pêcheurs et leurs familles, cette épidémie fut identifiée comme un syndrome Hunter-Russel causé par le méthylmercure présent dans les poissons et coquillages de la baie consommés dans les environs, lui-même déversé par une usine locale, baptisée Chisso. (69)

1.2.1. Découverte de l'origine de la maladie :

En 1956, le Dr Hosokawa, directeur de l'hôpital de Minamata, qui signala aux autorités publiques de santé de la préfecture de Kumamoto une mystérieuse maladie ayant tué deux jeunes sœurs d'une façon brutale et inexplicable. Avant ce cas, les mêmes médecins avaient déjà observé quelques cas sporadiques présentant les mêmes symptômes : démarche anormale, dysarthrie, ataxie, faiblesse générale et diminution du champ visuel principalement. Les cas les plus graves tombaient dans le coma, ou bien présentaient une bipolarité : confusion mentale, somnolence et stupeur, ou grande agitation et agressivité. **(69)**

Après le rapport officiel du Dr Hosokawa, un comité fut créé pour étudier ce phénomène, composé de représentants de la ville de Minamata, de l'hôpital municipal, de l'hôpital affilié à l'usine Chisso et de l'association médicale de Minamata. Appelé « Kibyou Taisaku Commitee », ce qui se traduirait littéralement par « comité contre la maladie mystérieuse », il retrouva 30 cas similaires dans les mois précédents, le 1^{er} cas recensé remontant à décembre 1953 (voir **figure 5**). Plus de 30 % de ces cas avaient été fatals. Parmi les familles touchées, on notait également une augmentation inexplicable de naissances de bébés malformés, sans qu'on ne sache encore si c'était en rapport avec les symptômes observés chez les adultes ou non. **(69)**

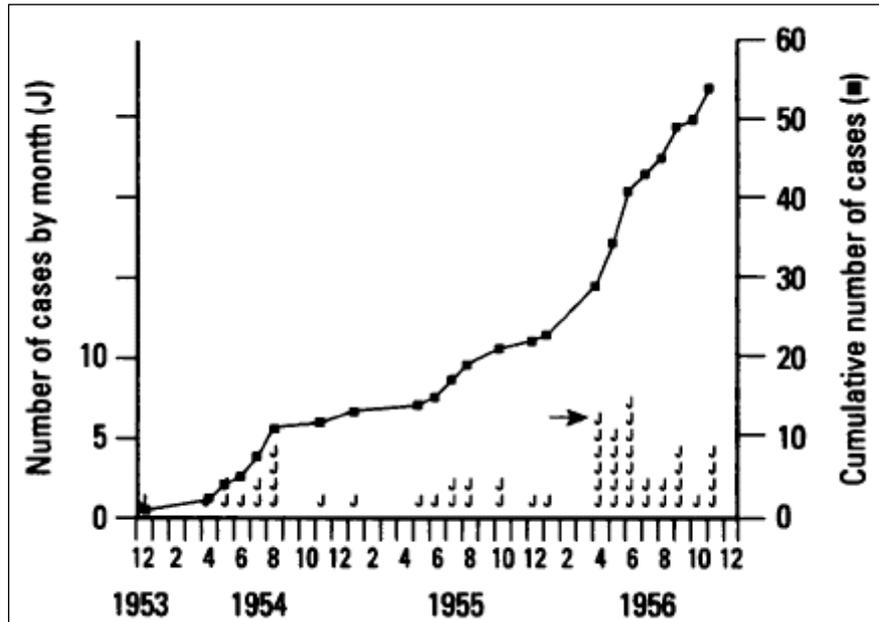


Figure 5 : Apparition des premiers cas reconnus de maladie de Minamata : nombre de cas par mois et nombre de cas cumulés. La flèche indique le cas à partir duquel le Dr Hosokawa aurait décidé de signaler cette maladie mystérieuse. (78)

En août 1956, la Faculté de Médecine de l'Université de Kumamoto fut appelée à rejoindre le comité, qui fut dès lors appelé « groupe d'étude de l'Université de Kumamoto ». Les premières constatations épidémiologiques montrèrent l'absence de corrélation avec une certaine catégorie d'âge, la maladie touchant des familles entières, l'absence d'une origine infectieuse et la salubrité de l'eau des puits, utilisée par la plupart des victimes. (69)

Les scientifiques notèrent bien que 90% des familles impliquées étaient en relation avec la pêche dans la baie, et consommaient tous les jours de plus ou moins grandes quantités de poissons issus de cette pêche (parfois

plusieurs centaines de grammes et jusqu'à 1 kg par personne et par repas). Ils remarquèrent aussi que durant la période de 1953 à 1956, 50 chats parmi les 61 vivant dans ces familles étaient décédés, après avoir présenté des symptômes similaires à ceux de leurs propriétaires : ataxie, lenteur anormale des mouvements ou encore pertes d'équilibres. Certains couraient en rond ou miaulaient hystériquement, des « suicides » de chats sautant dans la baie du haut des falaises furent même souvent mentionnés. (69)

Le groupe d'étude s'orienta donc vers une **origine alimentaire** du phénomène, et conclut fin 1956 qu'un « **agent toxique non identifié contenu dans le poisson** » était responsable de la maladie. (69)

Il fallut encore quelques temps avant d'identifier cet agent. En effet, le **manganèse** fut tout d'abord suspecté en novembre 1956, puis le **sélénium** en avril 1957 et le **thallium** en 1958 : cependant aucun lien avec la maladie ne put être établi, ni à travers les expériences alimentaires effectuées, ni à travers les observations cliniques et anatomopathologiques. (78)

Finalement, c'est en 1957 que le **mercure organique** fut suspecté pour la première fois. C'est à partir de l'observation de lésions des couches de cellules granuleuses du cerveau que le Professeur Takeuchi, du département de pathologie de l'Université de Kumamoto, pensa à une intoxication par le monoxyde de carbone ou par le mercure, puis rapprocha les observations de celles effectuées par Hunter et Russell. Bien que le groupe d'étude ne fut

pas capable, à l'époque, de détecter le mercure par une analyse chimique, l'équipe de Takeuchi réussit à identifier le mercure histologiquement, en 1959. (78)

Plus tard, lorsqu'une analyse chimique des niveaux de mercure fut rendue possible, les **produits de la mer de la baie de Minamata** montrèrent un haut taux de contamination au méthylmercure (de 5.61 à 35.7 ppm), tandis que les cheveux des pêcheurs de la région et de leurs familles présentaient de très hauts taux de mercure, jusqu'à 705 ppm. (38) En 1960, ce taux de mercure dans les cheveux était de 10 à 20 fois supérieur à celui observé dans des zones non polluées de la même préfecture de Kumamoto. (60)

Cependant, il fallut encore plusieurs années pour montrer que le mercure inorganique provenait des eaux usées rejetées dans la baie par la **compagnie Chisso Hiryo**, un grand complexe chimique basé dans la ville de Minamata, et était méthylié par des micro-organismes présents dans l'eau et les sédiments et bioconcentré tout au long de la chaîne alimentaire. (69)

Une étude de l'équipe de Komyo Eto en 2001 sur des cadavres de chats et des prélèvements d'eau polluée de Minamata, conservés depuis l'épidémie dans les stocks de l'Université de Médecine de Kumamoto et récemment retrouvés, détermina la composition suivante des eaux usées rejetées par l'usine Chisso (voir **figure 6**).

Elément	Valeur détectée	Elément	Valeur détectée
Mercure total	42.8	Zn (Zinc)	0.26
Méthylmercure	0.17	Mn (Manganèse)	0.17
Na (Sodium)	29.7	Ba (Barium)	0.11
Fe (Fer)	23.8	Cd (Cadmium)	0.08
Ca (Calcium)	5.65	Cu (Cuivre)	0.07
S (Souffre)	4.24	Pb (Plomb)	0.04
K (Potassium)	1.95	Cr (Chrome)	0.02
Mg (Magnésium)	1.02	Se (Sélénium)	non détecté
Al (Aluminium)	0.29	Tl (Thallium)	non détecté

Figure 6 : Contenu du surnageant issu de l'eau polluée de Minamata en mercure total, méthylmercure et autres éléments, en $\mu\text{g/mL}$ (adapté de 21)

Le taux assez faible de méthylmercure obtenu s'explique sans doute par sa dégradation lors des 42 années de stockage, ou par une altération dans les cadavres des chats conservés. Notons que le prélèvement ne présentait aucune trace de sélénium ou de thallium, ces deux éléments ayant été ponctuellement suspectés d'être à l'origine de la maladie de Minamata. (27)

1.2.2. Polémique autour de la responsabilité de l'usine Chisso et des autorités dans la survenue, le retard de diagnostic et l'expansion de l'épidémie :

L'usine d'engrais chimiques Chisso fut bâtie en 1909 dans le petit village de pêcheurs de Minamata. Dès 1920, des dommages furent observés parmi les populations de poissons, présumés dus aux effluents de l'usine, mais le village était devenu économiquement très dépendant de la production de cette usine, ce qui incita sans doute fortement à ne pas se préoccuper de ce fait. (41)

Quand la « maladie des chats dansants » fit son apparition, l'entreprise Chisso tenta d'étouffer l'affaire, avec l'aide du gouvernement national et des scientifiques. Selon Kada, même quand la faculté de médecine de l'université de Kumamoto exprima son opinion sur l'étiologie de la maladie probablement liée aux effluents de l'usine contaminant la chaîne alimentaire via les poissons, le gouvernement refusa de reconnaître cette explication. (41)

Le mercure inorganique présent dans les effluents, qui contenaient aussi du mercure organique, était utilisé comme **catalyseur dans la production de chlorure de vinyle, d'engrais et autres produits chimiques** depuis 1952. (69) Ce méthylmercure continua à être dispersé de l'usine de Minamata dans la mer Shiranui jusqu'en 1968. (60)

Parmi les « responsables » présumés de cette catastrophe, il semblerait que le médecin en charge de l'hôpital tenu par la firme Chisso ait soupçonné assez tôt que ces malades pouvaient avoir été contaminés par des produits chimiques de son entreprise, mais ses supérieurs l'auraient empêché de publier son avis sur la question. (41)

De même certains cas auraient peut-être pu être évités si les chimistes de l'entreprise avaient été plus « transparents » sur ce que contenaient les effluents relargués et sur les raisons pour laquelle, après avoir été longtemps évacués directement dans la mer, loin de la ville, ces effluents ont tout à coup été rejetés dans la rivière débouchant directement dans la baie. (41)

A aussi été critiqué le rôle dans cette affaire du Dr McAlpine, qui en visitant l'hôpital de Minamata se serait rappelé des cas d'intoxications au méthylmercure décrits par Hunter et ses collègues quelques années auparavant, et aurait envoyé un télégramme à celui-ci lui demandant s'il connaissait des sources de méthylmercure dans la région de Minamata, ce à quoi il lui aurait été répondu qu'il y avait une usine productrice de vinyle utilisant du mercure comme catalyseur pour la préparation d'acétaldéhyde. Quand il publia avec le Dr Araki dans le Lancet en 1958, il ne fit pas allusion au mercure comme étiologie possible. (71)

Enfin, le rôle des autorités locales dans l'information des habitants a aussi été vivement critiqué par après, car de nouveaux cas ont encore continué à apparaître durant les 15 ans suivant la localisation de la source de contamination, ce qui suggère, pour un produit dont la toxicité est cumulative, que des poissons et coquillages de la zone souillée se sont retrouvés dans les assiettes et sur les étals des marchés. Bien sûr nettoyer toute la baie aurait été impossible, mais les autorités préfectorales auraient pu interdire strictement la pêche dans les 50 km autour de la baie et bien expliquer les dangers vitaux de consommer du poisson contaminé, jusqu'à ce que le niveau de mercure revienne à un taux acceptable. Il semblerait que ce principe élémentaire de précaution n'ait pas été appliqué. (71)

Le 15 décembre 1995, le Premier ministre du Japon de l'époque, Tomiichi Muryama, présenta ses « regrets » officiels aux victimes de l'épidémie de Minamata, une façon pour certains auteurs de reconnaître une part de responsabilité du gouvernement japonais dans cet épisode. (65)

1.3. Exemples d'autres manifestations connues d'intoxications au méthylmercure

1.3.1. Niigata, 1965 :

Une seconde épidémie japonaise de maladie de Minamata fut détectée en 1965 aux abords de la rivière Agano (dans la préfecture de Niigata sur l'île de Honshu). La source de mercure était dans ce cas constituée par les effluents d'une usine chimique implantée à 50 km en amont de la ville de Niigata. **(69)**

Comme cette usine chimique, appelée Showa Denko, utilisait le même processus industriel de fabrication que Chisso et rejetait le même type de mercure organique, le gouvernement japonais accepta alors que la cause de ces deux épidémies était la même : le méthylmercure. Ce n'est qu'à ce moment-là que les conclusions scientifiques furent légitimées et la maladie de Minamata officiellement reconnue. **(41)**

1.3.2. Irak, 1972 :

Une large épidémie apparue rapidement en 1972 dans les campagnes irakiennes fut vite identifiée comme étant une intoxication massive au méthylmercure, grâce à l'expérience médicale sur ce type d'intoxication, acquise lors de précédents cas de moindre ampleur déjà apparus dans ce

pays. Il est aujourd'hui avéré que cet empoisonnement était dû à la consommation de pain fait maison à partir de farine de blé dont les grains avaient été traités au méthylmercure. (69)

Ces grains de blé avaient été importés prétraités au méthylmercure (utilisé ici comme fongicide) et étaient destinés à être plantés et non directement consommés par des humains, ils n'auraient donc pas dû être détournés en pain. (41, 69)

Il y aurait en fait eu 3 grandes vagues d'épidémie dues au même problème : la première en 1955-56, une autre en 1959-60 et enfin la dernière connue à ce jour en 1971-72. (70)

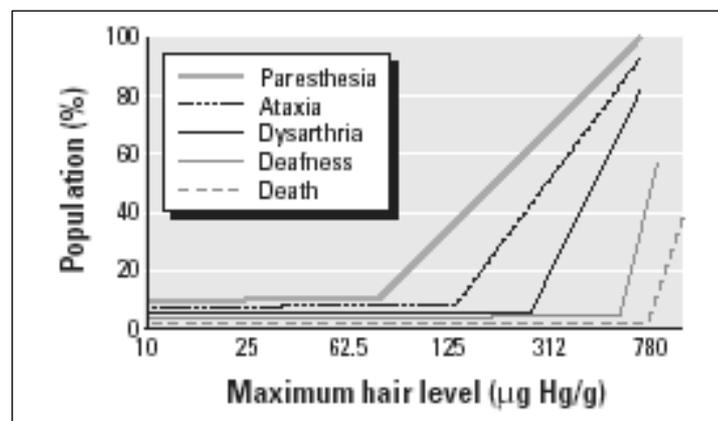


Figure 7 : Fréquence des signes et symptômes lors de l'intoxication au méthylmercure de l'épidémie irakienne (80)

1.3.3. *Autres cas décrits :*

Dans le bassin amazonien, de nombreux consommateurs de poissons sont affectés par des intoxications au mercure. Celui-ci a soit été relargué par les chercheurs d'or, soit par les barrages sur les rivières, soit lors des opérations de déforestation, qui ont fait apparaître naturellement du mercure dans le sol, accessible aux organismes aquatiques pour une biométhylation. Des études ont permis de démontrer que le taux de mercure dans les cheveux des femmes amérindiennes variait selon la saison : durant la saison humide, alors que les poissons herbivores prédominent, le taux de mercure est plus faible que pendant la saison sèche, quand la consommation de poissons herbivores est minoritaire. (29)

En utilisant un traceur isotope, Guimaraes et ses associés montrèrent en 2000 que le MeHg se formaient dans la couche superficielle des sols ou des sédiments inondés et sur la surface de plantes aquatiques (macrophytes). Plus de 9% du mercure disponible l'était sous forme méthylée. (29)

Cette étude mit également en évidence des dommages cytogénétiques dans les lymphocytes des femmes présentant un taux de mercure dans les cheveux supérieur à 50 µg/g. (29)

Une intoxication aiguë au diméthylmercure provoqua la mort d'une chercheuse américaine en 1996, après en avoir accidentellement versé quelques gouttes sur son gant. Après une période de latence de 5 mois, l'empoisonnement se manifesta brusquement par des troubles oculaires, du langage et une maladresse, qui dégénérent après 3 semaines en coma.

D'autres épidémies d'empoisonnement au méthylmercure de plus faible ampleur ont été observées au Pakistan, au Guatemala, au Ghana (26) et aux Philippines parmi les enfants d'une région minière (1), tandis que des cas sporadiques ont été signalés aux Etats-Unis, au Canada, (26) et dans les populations des régions arctiques. (36)

Bien qu'officiellement aucun cas d'empoisonnement congénital au méthylmercure n'ait été décrit hors du Japon, des suspicions ont été rapportées du Canada, de Chine et d'Amazonie pour la contamination par du poisson. (68)

En ce qui concerne l'intoxication via des graines traitées, une famille en a été victime en Suède à cause de porridge préparé à base de farine traitée par un composé alcalin du mercure, tandis qu'aux Etats-Unis un empoisonnement a été décrit à partir de viande d'un porc nourri avec des grains traités au méthylmercure. (68)

1.4. Bilan humain :

Concernant la maladie de Minamata, le nombre de personnes affectées est toujours matière à controverse, notamment à cause de la firme Chisso qui dût offrir des compensations aux malades reconnus. **(69)**

Ainsi, parmi les 3870 dossiers médicaux d'habitants de la côte proche de la mer de Shiranui ayant été examinés entre août 1975 et avril 1981, le « Comité de Certification de la maladie de Minamata » a reconnu et certifié **340 cas** (soit 8.8%) de maladie de Minamata, alors que l' « Agence Environnementale Japonaise » jugeait 947 de ces habitants (soit 27.9%) probablement affectés par cette maladie, ces différences ayant été longuement critiquées. **(54)**

En 1995, pour la seule région de la baie de Minamata, sur les 2252 patients reconnus officiellement en 36 ans, 1043 étaient décédés des suites de leur maladie. **(37)**

Concernant spécifiquement les habitants des environs de Niigata, sur les 18.253 de l'époque, 262 (151 hommes et 111 femmes) avaient été reconnus malades mais 378 personnes avaient été déboutées. Une étude de 1996 a montré qu'il existait des faux-positifs parmi les personnes indemnisées en 1965 (notamment des individus qui auraient présenté un taux de mercure élevé dans les cheveux alors qu'ils disaient ne pas avoir consommé de poisson contaminé), tandis que l'indemnisation financière

offerte par l'entreprise pollueuse avait été refusée à de nombreuses personnes présentant des troubles sensoriels légers, la possibilité d'une forme moins grave de maladie de Minamata ayant été rejetée à l'époque par le Gouvernement japonais et l'entreprise basée près de Niigata, malgré les protestations d'associations locales. Environ 6.6 à 15% des cas rejetés présentaient des troubles sensoriels légers potentiellement liés à l'ingestion de poisson contaminé au méthylmercure. **(43)**

Pour les deux régions, en 1990, **2920** cas étaient reconnus officiellement (2230 dans la région de Minamata et 690 à Niigata), mais des études menées sur la relation entre la concentration en mercure des cheveux de personnes touchées ou saines et leur bilan neurologique suggèrent un bilan d'au moins 20.000 personnes affectées. **(69)**

De plus, une nouvelle commission en 1995 reconnut quelques **11.149 victimes de plus pour Minamata**. Cependant, en incluant tous les malades même légers et/ou non reconnus, on pourrait atteindre les 100.000 personnes selon certains **(41)**, voire **200.000** d'après une étude de 2007. **(25)**

Il faudrait également prendre en compte parmi les souffrances subies, les discriminations sociales dont furent victimes les pêcheurs de ces régions et leurs familles, surtout pour ceux déboutés par les instances publiques. **(41)**

Quant à l'épidémie irakienne, elle fut sans doute la cause d'environ **6.530** hospitalisations et d'au moins **459 décès** avérés (**69, 68**), bien que des études suggèrent que 40.000 à 50.000 personnes aient pu être affectées. (**69**)

Le tableau clinique des patients irakiens confirma les atteintes neurologiques observées au Japon, mais il est intéressant de noter que les différences observées (taux de mortalité plus faible et taux de rémission plus fort en Irak qu'à Minamata) seraient dues à un temps d'exposition plus court et peut-être une dose moins élevée, dans un pays où les mesures prises par le gouvernement limitèrent l'épidémie dans le temps à quelques mois. (**69**)

2. Symptomatologie des intoxications dues au mercure et ses dérivés

2.1. Mode d'action

Bien que le mercure élémentaire et ses dérivés organiques et inorganiques aient des propriétés toxicologiques différentes, tous semblent être dangereux pour les êtres vivants y étant exposés. Il semble que les composés les plus à risque soient les dérivés organiques à courte chaîne aliphatique, qui peuvent causer des dommages irréversibles au système nerveux. Parmi eux, c'est le méthylmercure (CH_3Hg^+) qui est le plus étudié, surtout après les épidémies survenues au Japon et en Irak. (69)

Il a été suggéré que la **forte réactivité au thiol** du méthylmercure et des autres dérivés du mercure soit la base de leur effet biologique nocif. Par contre la nette sélectivité du méthylmercure pour certains types cellulaires et structures cérébrales n'est aujourd'hui pas encore complètement clarifiée. (69)

Le mode d'action principal semble provoquer entre autre une **inhibition de la synthèse protéique**, une **désorganisation des microtubules**, une **augmentation du Ca^{2+} intracellulaire** avec une **perturbation de la fonction de neurotransmission**, un **stress oxydatif**... (69)

L'ion mercure est connu comme étant un des plus forts agents liant le thiol. Ainsi le mercure intracellulaire va se lier aux protéines comportant de groupements thiols, en particulier les glutathions et la cystéine, ce qui entraîne une inactivation des groupes soufrés de certaines enzymes, cofacteurs et hormones. **(77, 83)** Ces **interactions avec les groupes soufrés** de molécules comme l'albumine, les metallothionéines, le glutathion et la cystéine seraient impliquées dans sa **toxicité rénale et neuronale**. **(28, 83)**

Il intervient également en bloquant les fonctions immunitaires du manganèse et du zinc, d'où un **déficit en enzymes antioxydantes** (les superoxide dismutases CuZn-SOD et Mn-SOD), qui pourrait intervenir chez l'Homme dans diverses maladies, comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les cancers, le syndrome de Down, la dengue... **(83)**

Expérimentalement, on a également pu montrer que le mercure entraîne une **augmentation du calcium intracellulaire**, ce qui induirait une cascade d'événements aboutissant à une dégradation du métabolisme énergétique mitochondrial et génère un **stress oxydatif**. **(28, 83)**

Le mercure inhiberait également l'**acide glutamique**, ce qui crée des dégâts excitotoxiques au niveau neuronal. **(28, 83)**

Le mercure pourrait également bloquer la neurotransmission en agissant comme un fort **inhibiteur compétitif des récepteurs cholinergiques muscariniques**. (15)

Bien que la toxicité immunologique du mercure et de ses dérivés soit peu documentée dans la littérature, il semblerait qu'une **exposition répétée** à de faibles doses de mercure inorganique réduise la prolifération lymphocytaire et, en entraînant une **immunodépression**, puisse interagir avec d'autres facteurs, génétiques ou acquis, et provoquer le développement de **maladies auto-immunes**. (77) Le mercure inorganique réduirait ici la synthèse de l'oxyde nitrique (NO) en inhibant le facteur nucléaire B (NF-B) et la protéine kinase p38. (83)

En ce qui concerne la **toxicité foétale** du mercure, il semblerait que le fœtus soit plus sensible car la liaison du mercure aux **groupements thiol de la tubuline**, la principale protéine constituant les microtubules neuronaux, perturbe le **développement du cerveau**, notamment les divisions, différenciations et migrations cellulaires. (6)

Quant aux sels de mercure, ils pourraient provoquer une toxicité au niveau **chromosomique** par une interaction avec les processus de transport cellulaire des protéines motrices. (6)

Enfin, il semblerait que les dérivés mercuriels provoquent une augmentation de l'apolipoprotéine-E de génotype 4, cette augmentation étant évoquée comme un des facteurs de développement de la maladie d'Alzheimer. Cette protéine pourrait donc servir de biomarqueur pour la détection d'intoxications par de faibles doses de mercure. (30, 83)

1	Stress oxydatif lié aux radicaux libres
2	Altération du métabolisme des thiols
3	Réduction du niveau de glutathions
4	Augmentation du taux de calcium intracellaire
5	Induction de dommages mitochondriaux
6	Arrêt des échangeurs amino-acides excitatoires
7	Inhibition des récepteurs cholinergiques muscariniques
8	Interruption de l'assemblage de microtubules
9	Augmentation des lipoprotéines-E génotype e4
10	Formation de lésions neurofibrillaires
11	Inhibition de l'échangeur du facteur nucléaire α -B (NF- α -B)
12	Sélection des cytokines-TH2

Figure 8 : Résumé des mécanismes moléculaires intervenant dans la toxicité du mercure à faibles doses (adapté de 83)

2.2. Une période de latence variable

Elle est de quelques semaines à quelques mois entre l'exposition au toxique et l'apparition des premiers symptômes, et dépend du niveau et de la durée de l'exposition, mais aussi de paramètres de sensibilité individuels. (69) La durée moyenne observée est de 16 à 38 jours. (80)

WEISS et ses collaborateurs rapportent le cas d'une personne contaminée malgré les précautions prises (gants et hotte aspirante) en manipulant une seule fois du diméthylmercure à l'état liquide, et qui présenta tout à coup des symptômes, après une période de latence d'environ 150 jours après l'exposition, son état s'aggravant très rapidement en 2 semaines jusqu'au coma, pour aboutir à la mort quelques mois plus tard. (80)

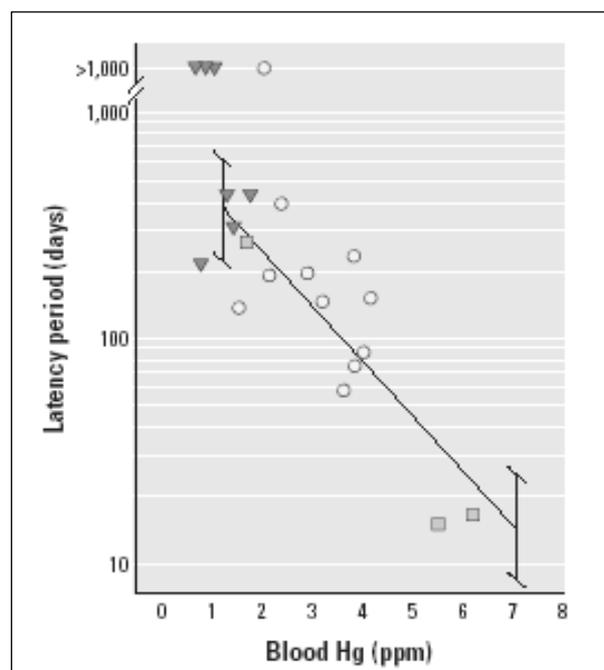


Figure 9 : Durée de la période de latence en fonction du taux sanguin de méthylmercure chez des primates non-humains. (80)

2.3. Différents niveaux de gravité et variabilité des symptômes

En 1995, UCHINO et ses collaborateurs réalisèrent une étude rétrospective de 77 cas de maladie de Minamata certifiés à l'autopsie (notamment par dosage histochimique du méthylmercure) entre 1957 et 1994, qui illustre bien les différents niveaux de gravité (voir **figure 12**) (certains malades confirmés à l'autopsie ne présentaient pas ou peu de désordres neurologiques majeurs de leur vivant).

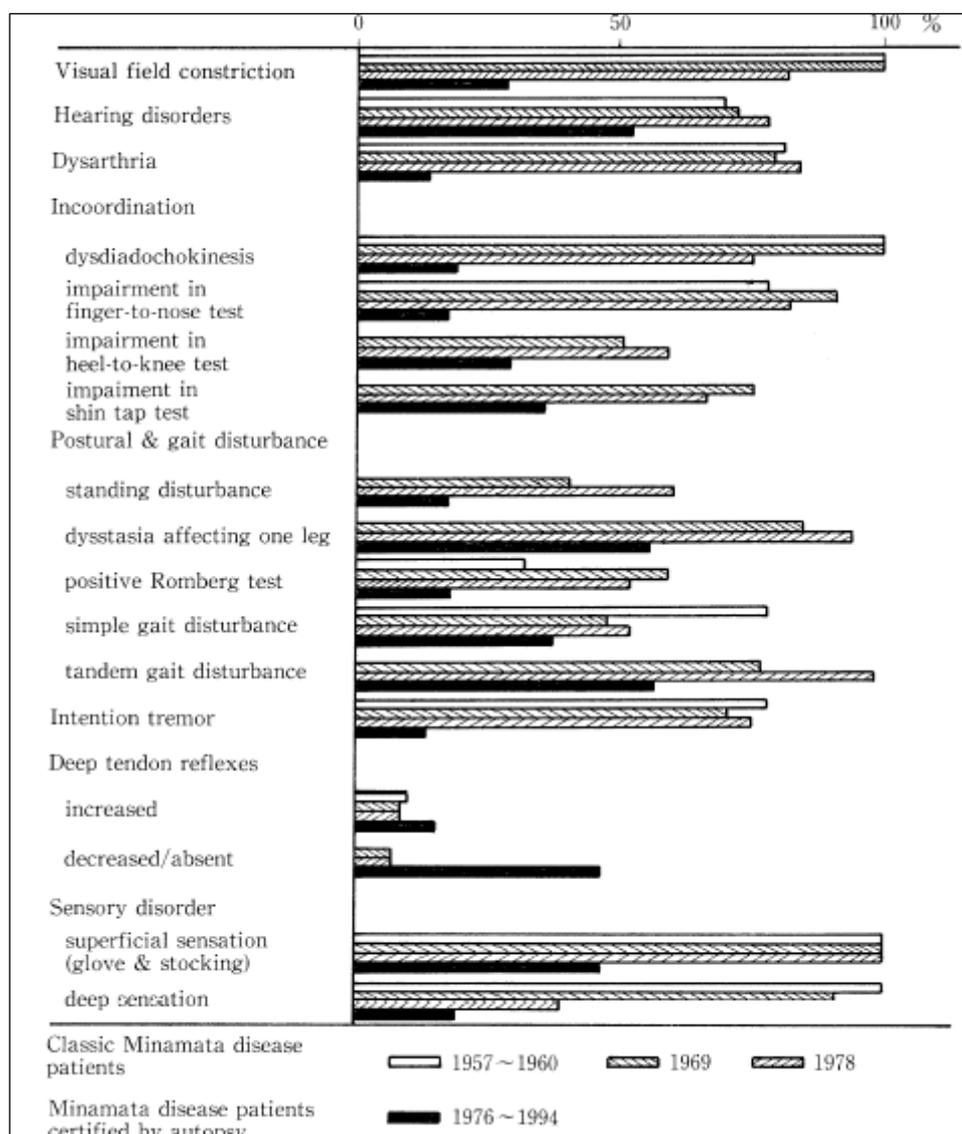


Figure 12 : Comparaison des incidences des principaux signes neurologiques chez des patients atteints de la forme « classique » de la maladie de Minamata et chez ceux dont la maladie fut certifiée à l'autopsie **(73)**

Ainsi, dans la forme aiguë d'intoxication au méthylmercure, des cas « légers » ont été décrits, ne comportant que des signes d'affaiblissement sensoriel, pouvant grandement s'améliorer après la fin de l'exposition, tandis que des cas plus graves manifestaient en plus des déficits moteurs (ataxie et dysarthrie) et une perte auditive et visuelle. **(69, 25)**

Dans tous les cas, une paresthésie des extrémités était souvent l'un des premiers symptômes rapportés par les patients.

Dans les cas les plus sévères, la maladie évoluait vers une détérioration des fonctions cognitives et une paralysie, suivie de la mort ou d'une survie mais accompagnée de dysfonctions neurologiques majeures. **(69, 25)**

Une forme « chronique » de cette maladie a aussi été décrite dans des cas se manifestant régulièrement plusieurs années après l'exposition, avec principalement des symptômes neurologiques, de type paresthésie des extrémités et des lèvres. **(69, 25)** Notons que ces symptômes sont parfois survenus chez des patients ayant été exposés au méthylmercure pendant une période variable lors de l'incident de Minamata, mais ayant ensuite évité tout poisson potentiellement contaminé, pendant parfois près de 30 ans jusqu'à l'apparition de symptômes. **(25)**

Table 1. Incidences of Major Neurologic Features in 77 Patients with Chronic Minamata Disease	
Major neurologic features	Incidences [Found/ Examined (%)]
Abnormality of visual fields	
constriction	17/59 (28.8)
depression	18/36 (50.0)
Abnormality of ocular movements	
smooth pursuit movements	20/54 (37.0)
saccadic movements	2/55 (3.6)
Hearing disorders	
labyrinthine deafness	22/59 (37.3)
retrocochlear deafness	9/59 (15.3)
Abnormality of optokinetic nystagmus pattern	11/54 (20.4)
Dysarthria	10/71 (14.1)
Incoordination	
dysdiadochokinesis	14/74 (18.9)
impairment in finger-to-nose test	13/74 (17.6)
impairment in heel-to-knee test	20/69 (29.0)
impairment in shin tap test	24/67 (35.8)
Postural and gait disturbance	
dysstasia affecting both legs (standing disturbance)	11/63 (17.5)
dysstasia affecting one leg	32/57 (56.1)
positive Romberg test	11/60 (18.3)
impairment in tandem gait	30/53 (56.6)
simple gait	24/64 (37.5)
Tremor	
intention tremor	10/76 (13.2)
postural tremor	14/68 (20.6)
resting tremor	9/77 (11.7)
Muscle weakness	19/73 (26.0)
Muscle atrophy	16/77 (20.8)
Deep tendon reflexes	
normal	29/77 (37.7)
increased	12/77 (15.6)
decreased/absent	36/77 (46.8)
Sensory disorder	
superficial sensation	62/77 (80.5)
extremities	33/77 (42.9)
extremities+hemisensory disorder	1/77 (1.3)
extremities+systemic impairment of pain sense	1/77 (1.3)
extremities+segmental sensory disorder	1/77 (1.3)
systemic sensory disorder	7/77 (9.1)
hemisensory disorder	9/77 (11.7)
others	10/77 (13.0)
none	15/77 (19.5)
deep sensation	11/57 (19.3)

Figure 10 : Incidence des principaux signes neurologiques chez 77 patients atteints de la forme chronique de la maladie de Minamata (73)

Système nerveux	
<i>Adultes</i>	Pertes de mémoire, déficit d'attention, hypoesthésie, ataxie, trémulations, baisse de l'ouïe et de la vision, perturbations sensorielles, fatigue accrue
<i>Enfants/foetus</i>	Retard et perturbations du langage et de la mémoire, déficit d'attention, autisme
Système moteur	
<i>Adultes</i>	Perturbations de la fonction motrice fine, myasthénie, fatiguabilité accrue
<i>Enfants/foetus</i>	Retard à l'apprentissage de la marche
Système rénal	Augmentation du taux de créatinine plasmatique
Système cardiovasculaire	Altération de l'homéostasie
Système immunitaire	Immunodépression, exacerbation des maladies auto-immunes de type lupus, scléroses, atopie...
Système reproducteur	Baisse de la fertilité dans les deux sexes, tératogénèse

Figure 11 : Résumé des effets présumés d'une intoxication chronique par de petites doses de méthylmercure (83)

De plus, il a été montré que des formes prénatales et congénitales peuvent survenir : dès 1958, des cas de paralysie cérébrale ont été décrits chez des enfants et nouveau-nés dans et autour de Minamata, leur incidence étant de 20 à 58 cas pour 1000 enfants (alors qu'elle est de 1 à 2 cas pour 1000 enfants dans le reste du Japon). (68) La différence fondamentale par rapport aux cas adultes est un retard dans la croissance et la prise de poids et parfois même dans développement psychomoteur de l'enfant, alors qu'aucune perte de poids n'était constatée chez les adultes. Il semblerait que ce phénomène soit dû à la fois à une difficulté à téter et mâcher et à des lésions dans le système nerveux central au niveau de parties responsables des fonctions endocrines. (37, 68, 25)

2.4. Symptomatologie et lésions chez les chats de Minamata

En 1959, les Drs. Hosokawa et Ichikawa firent absorber à des chats de la nourriture contaminée par une solution dite H.I.-1, provenant des eaux usées déversées dans la baie de Minamata par l'usine Chisso. Le tableau suivant résume les doses utilisées et les différents tableaux cliniques observés (27) :

Cat No.	No. 400	No. 655	No. 658	No. 659	No. 660	No. 690	No. 701	No. 716	No. 717	No. 734
Date of material collection	Sept. 16 1959	Aug. 24 1960	Nov. 25 1960	Nov. 25 1960	Nov. 25 1960					
Dose/day (ml)	20	20	20	20	20	20	20	15	20	10
Term of disease onset (days)	78	52	42	52	47	40	28	42	40	45
Chronic cramp	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Paroxysmal jump	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Abnormal run about	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Salivation	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-
Tremor	+	+	-	±	-	+	+	+	+	+
Ataxia	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Paralysis	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+
Decrease in of body weight (kg)	3.0→1.8	3.9→1.9		3.0→1.8	2.1→1.2	2.0→1.2	2.0→1.2	2.3→1.7	2.2→1.4	3.5→2.2

—, Negative; ±, Mild; +, Moderate; +, Severe.

Figure 13 : Symptômes présentés par des chats ayant absorbé de la nourriture polluée par les eaux usées de Minamata (27)

D'après ce petit échantillon, ils purent ainsi constater que la durée d'incubation, variable de 28 à 78 jours, ne semblait **pas dépendante de la dose absorbée**, tout comme les symptômes, extrêmement variables d'un individu à l'autre : certains chats présentèrent une **perte de poids**, des

réactions paradoxales, un **ptyalisme**, une **ataxie** ou encore une **paralysie**, plus ou moins marqués, un chat ne présenta même aucun symptôme. (27)

42 ans après cette expérience, le Dr Komyo Eto, directeur du département de médecine interne à l'Institut National de la Maladie de Minamata, retrouva dans les stocks de l'Université de Médecine de Kumamoto les cadavres de certains de ces chats, ainsi que le restant de la solution H.I.-1. Ils autopsièrent le chat n° 717 et déterminèrent les concentrations en mercure dans ses tissus (27) :

	Mercure total	Mercure inorganique	Méthylmercure
Cerveau	40.24	23.29 (0.007 +/- 0.002)	16.16 (0.029 +/- 0.002)
Cervelet	62.50	44.52 (0.010 +/- 0.005)	19.35 (0.019 +/- 0.001)
Foie	126.37	97.77 (0.135 +/- 0.034)	26.71 (0.034 +/- 0.007)
Rein	49.25	39.25 (0.035 +/- 0.016)	10.62 (0.028 +/- 0.003)

Valeurs en µg/g de tissu, () valeurs de contrôle

Figure 14 : Analyses en 2001 des taux de mercure dans les organes d'un chat intoxiqué en 1959 par de l'eau contaminée de Minamata (adapté de 27)

Ils constatèrent ainsi que ce chat présentait des taux élevés à la fois de mercure organique et inorganique, très largement supérieurs aux valeurs

de contrôle sur un chat témoin non intoxiqué, et que ce mercure se répartissait **surtout dans le foie**, mais qu'on en retrouvait aussi dans les autres organes testés : **cerveau, cervelet et rein**.

Comme ce chat n° 717 avait passé plus de 40 ans dans le formol, les lames anatomopathologiques obtenues n'étaient pas de qualité optimale, mais montrèrent tout de même des modifications intéressantes.

Le cortex visuel présentait ainsi une perte de neurones et une désorganisation de la lamina corticale. Les chercheurs notèrent une gliose du cortex cérébral marquée (**Figure 1a**), la diminution du nombre de cellules granuleuses du cortex du cervelet étant proportionnelle à la dégénération spongieuse de la substance blanche subcorticale. Les examens montrèrent également une gliose marquée dans les couches de cellules granuleuses (**Figure 2a**), tandis que chez les animaux de contrôle (**Figures 1b et 2b**) il y avait des astrocytes dans la substance blanche mais pas dans le cortex. (27)

Des analyses histochimiques recherchant le mercure inorganique montrèrent des granules dans les cellules de tous les tissus examinés, particulièrement nombreux dans les hépatocytes et les cellules de Kuppfer du foie (**Figure 3**), ainsi que dans les cellules épithéliales du tube contourné proximal du rein (**Figure 4**). (27)

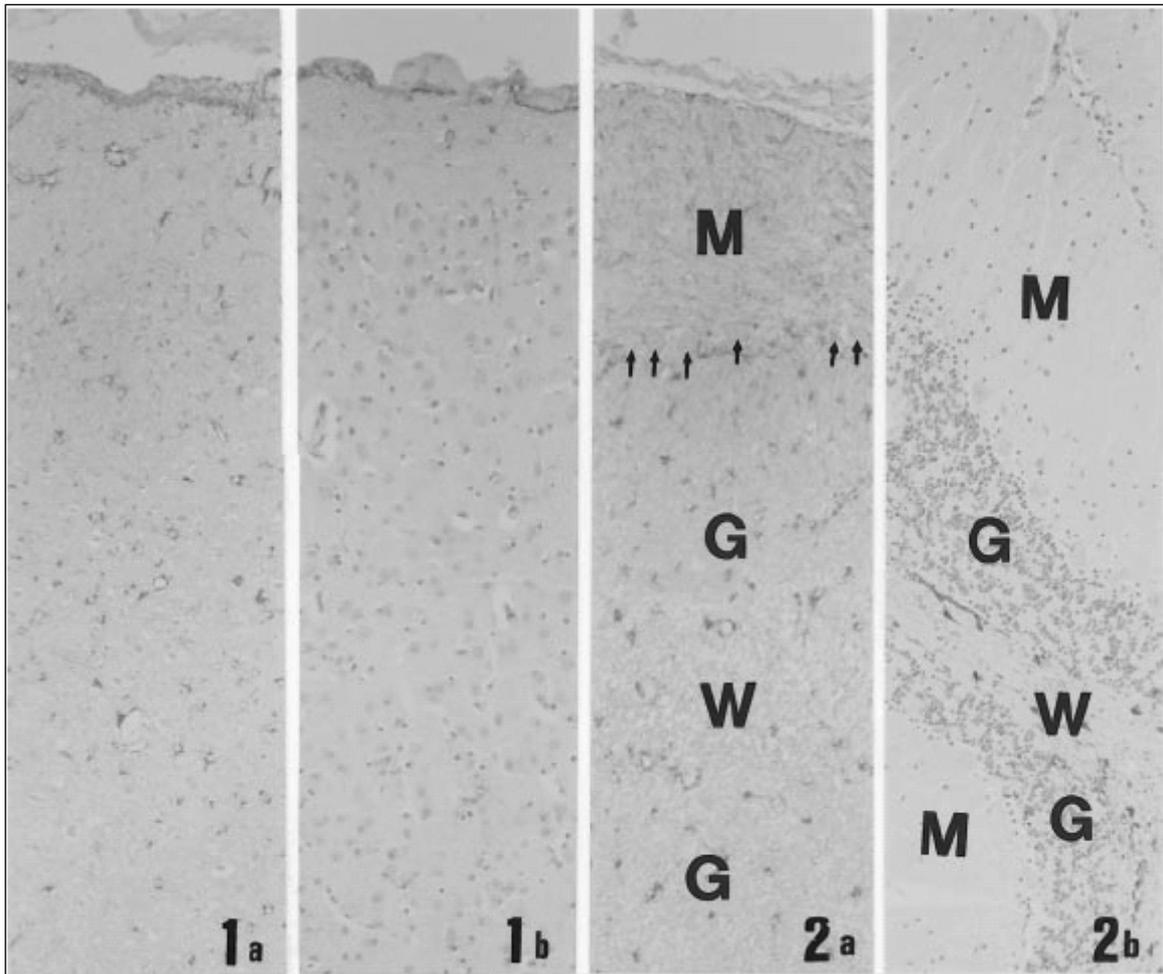


Figure 1a : Perte de neurones et gliose dans le cortex cérébral du chat n°717 (x180)

1b : Pas de gliose chez le chat-témoin (x180)

Figure 2a : Gliose dans les couches granuleuses et moléculaires du cervelet, et dégénération spongieuse de la substance blanche chez le chat n°717. Les flèches montrent que les cellules de Purkinje sont bien préservées. (x180)

M : couche moléculaire, G : couche granuleuse, W : substance blanche

2b : Les taches représentent les cellules gliales de la substance blanche du cervelet du chat-témoin. M : couche moléculaire, G : couche granuleuse, W : substance blanche (x180)

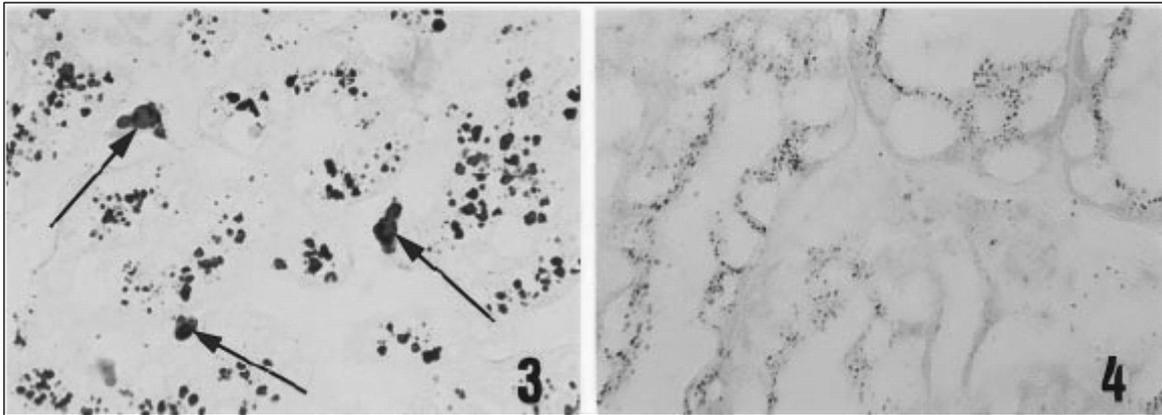


Figure 3 : Présence de granules de mercure dans les hépatocytes et les cellules de Kuppfer (montrées par les flèches) (x740)

Figure 4 : Présence de granules de mercure dans les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux du rein (x740)

Figure 15 : Résultats des analyses microscopiques anatomopathologiques des cerveau, cervelet, foie et rein du chat n°717 (adapté de 27)

Ces deux études sont à ce jour les seules intoxications expérimentales de chats au mercure, et semblent surtout mettre en évidence une importante variabilité individuelle, il faudrait sans doute un échantillon plus grand pour le confirmer.

2.5. Contamination de l'Homme par le mercure

Puisque le mercure se retrouve à l'état naturel dans l'environnement à de faibles niveaux, chacun est exposé, à un degré plus ou moins élevé, au mercure présent dans l'air, l'eau et la nourriture.

- Dans la population en général, les principales sources d'exposition au mercure sont la consommation d'espèces de poissons de grande taille et les amalgames dentaires.
- On peut également être exposé au mercure chez soi ou au travail, quand les produits qui en contiennent cassent et que le mercure se répand.
- Une autre source potentielle d'exposition est l'utilisation du mercure pour différentes activités culturelles comme la bijouterie, la confection de pendentifs en verre et certaines peintures destinées aux artistes.
- La manipulation de terre contaminée ou la consommation d'eau contaminée peuvent mener à des expositions mineures au méthylmercure. (34)

2.5.1. Mesures du taux de mercure :

Le sang et l'urine sont les échantillons les plus fiables lors des expositions aux vapeurs de mercure, la technique la plus utilisée et la plus fiable pour les intoxications au méthylmercure est celle employant des cheveux. (68)

Les concentrations sanguines de la population non exposée de façon professionnelle contiennent entre 0,1 et 10 microgrammes de mercure par litre de sang. Une concentration de sang total de 15 microgrammes par litre est considérée comme l'indice biologique d'exposition (IBE) de l'exposition professionnelle. Des concentrations supérieures à 15 microgrammes par litre de sang doivent faire l'objet d'un suivi médical. Normalement, aucun symptôme d'intoxication n'apparaît en cas de concentration équivalente à l'IBE. La concentration de l'IBE de 15 microgrammes par litre équivaut à 0,008 micromoles par décilitre. **(34)**

En règle générale, les échantillons d'urine de la population exposée dans un milieu autre que professionnel présentent une concentration de mercure élémentaire ou inorganique inférieure à 3 microgrammes par litre. Dans la population exposée de façon professionnelle ou dans la population exposée à des concentrations exceptionnellement élevées dans l'environnement, la limite de concentration de l'IBE du mercure élémentaire ou inorganique est établie à 35 microgrammes de mercure par gramme de créatinine ou 20 micromoles de mercure par mole de créatinine. **(34)**

En ce qui concerne le méthylmercure, le taux de mercure dans les cheveux (donné en $\mu\text{g Hg/g}$ de cheveu) est proportionnellement 250 à 300 fois plus élevé que la concentration en mercure dans le sang (mesurée en $\mu\text{g Hg/L}$ de sang). Le mercure est contenu dans un cheveu dès le tout début de la pousse de celui-ci, et est retenu dedans durant toute la vie du

cheveu. Ainsi, la concentration en mercure dans la racine du cheveu correspond à la concentration la plus récente en mercure dans le sang et la distance par rapport à la racine peut être convertie pour indiquer la durée depuis le début de l'exposition. En partant du principe que le cheveu pousse de 1 cm/mois, on peut alors couper le cheveu en segments de 1 cm de long à partir de la racine, ce qui donnera la concentration sanguine en mercure pour chaque mois. Ceci a été particulièrement utilisé dans l'épidémie irakienne de 1972, pour déterminer les durées d'exposition pendant la grossesse des femmes contaminées. (68)

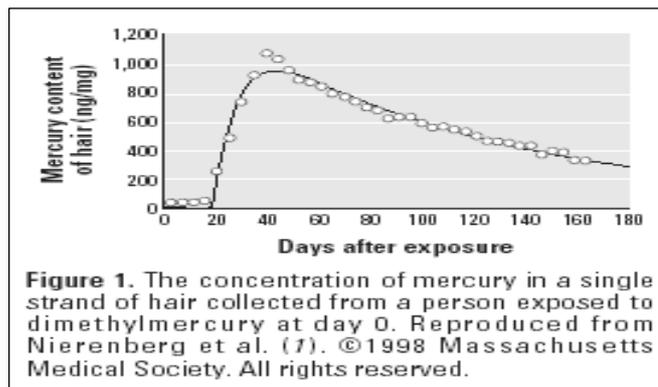


Figure 16 : Concentration de mercure dans un échantillon de cheveux provenant d'une personne exposée au diméthylmercure à J0 (80)

Table 1. Blood levels of mercury, period of ingestion of contaminated bread, and the length of latency period.

Concentration of mercury in blood (ng/mL)	Mean period of ingestion (days)	Mean latency period (days)	Number of persons exposed
0–100	43	—	21
101–500	43	—	19
501–1,000	43	16	19
1,001–2,000	41	18	17
2,001–3,000	55	26	25
3,001–4,000	58	32	17

Length of latency period is time between the end of contaminated bread consumption and the appearance of signs and symptoms of methylmercury poisoning. Data from Bakir et al. (7).

Figure 17 : Taux sanguin de mercure, durée de la phase d'exposition et durée de la période de latence **(80)**

2.5.2. Absorption, accumulation et élimination des différentes formes de mercure dans l'organisme :

2.5.2.1. Absorption et accumulation

- Le **mercure élémentaire** pénètre dans l'organisme par absorption cutanée, par ingestion buccale ou par inhalation. L'absorption dépend de la voie d'exposition (inhalation, ingestion ou absorption cutanée). **(34)**

Quand la vapeur de mercure est inhalée, le site d'absorption primaire est le poumon. Environ 80% de la vapeur inhalée pénètre dans le système sanguin et est rapidement acheminée vers d'autres parties du corps, y compris le cerveau et les reins. Le mercure franchit aisément la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire. Le mercure élémentaire

présent dans le sang d'une femme enceinte peut être transmis au fœtus.

(34)

Si de petites quantités de mercure métallique sont ingérées suite au bris d'un thermomètre oral, l'organisme absorbera moins de 0,01% du mercure par l'estomac ou les intestins. Une maladie comme un ulcère saignant dans le tractus gastro-intestinal risque d'accroître le taux d'absorption dans le système sanguin. **(34)**

Une fois dans l'organisme, le mercure élémentaire peut demeurer pendant des semaines ou des mois. La plus grande partie du mercure s'accumule dans les reins et, dans une moindre mesure, dans le cerveau où il est transformé en mercure inorganique et peut persister longtemps. Il y a une plus grande quantité de mercure qui se dépose dans le cerveau après une exposition au mercure élémentaire qu'après une exposition au mercure inorganique. **(34)**

- Les **sels de mercure** ou composés de mercure inorganique ne se vaporisent habituellement pas à température ambiante et, lorsque qu'ils sont inhalés, ces composés ont moins de chance de pénétrer dans l'organisme aussi facilement que la vapeur de mercure métallique. **(34)**

Lorsque des composés de mercure inorganique sont ingérés, **moins de 10% est absorbé par le tractus intestinal** ; cependant, dans certaines conditions, comme dans le cas d'ulcères saignants, l'organisme peut absorber jusqu'à 40% du mercure par la lésion dans l'estomac et les

intestins. Le mercure inorganique peut aussi être absorbé par **voie cutanée** mais seule une faible quantité pénétrera dans l'organisme en comparaison avec la quantité absorbée en cas d'ingestion. (34)

Le mercure inorganique absorbé s'accumule surtout dans les **reins** et ne franchit pas la barrière placentaire ou la barrière hématoencéphalique aussi facilement que le mercure élémentaire ou le méthylmercure. Il s'accumule cependant dans les **tissus placentaires**. Chez la mère allaitante, une partie (non quantifiée précisément) du mercure inorganique contenu dans son organisme sera transmise au nouveau-né lors de l'**allaitement**. (34)

- Enfin, en ce qui concerne le **méthylmercure**, lorsque les poissons ou autres aliments contaminés au méthylmercure sont consommés, environ **95%** du méthylmercure est absorbé par le **tractus intestinal** puis transmis dans le système sanguin et distribué partout dans l'organisme. (34)

Seules de petites quantités de méthylmercure peuvent être absorbées dans le système sanguin directement par voie cutanée mais d'autres formes de mercure organique (particulièrement le **mercure diméthylé**) peuvent rapidement pénétrer dans l'organisme par **voie cutanée**. (34)

Le méthylmercure **franchit la barrière hématoencéphalique** et pénètre dans le cerveau. Le méthylmercure peut être **transformé en mercure inorganique** dans l'organisme. Lorsque cela se produit dans le cerveau, le mercure peut persister pendant de très longues périodes. (34)

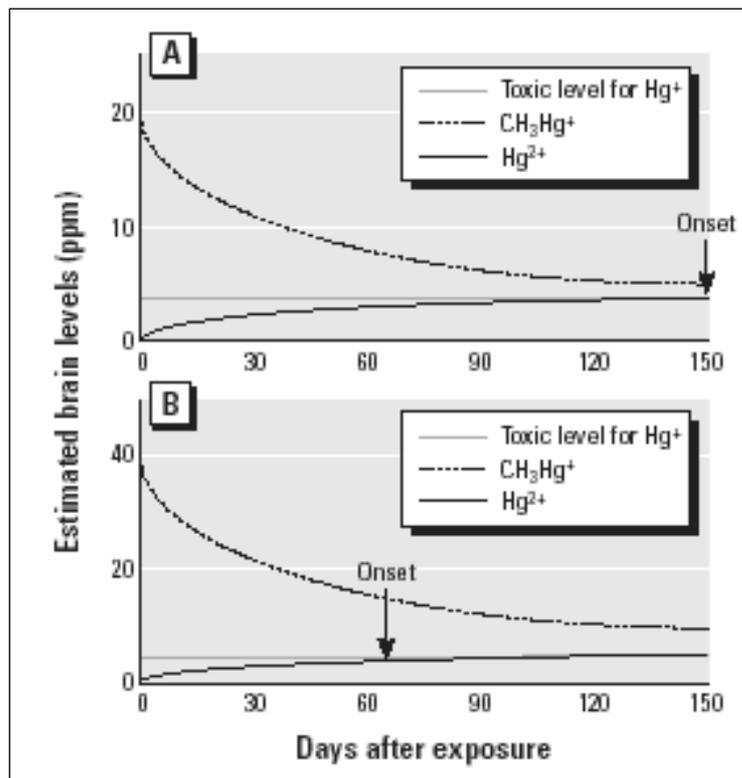


Figure 18 : Taux de production de mercure inorganique (Hg²⁺) à partir de méthylmercure (CH₃Hg⁺) dans le cerveau, après une faible (A) ou une forte (B) dose. (80)

La **distribution** dans l'ensemble des tissus est effective au bout de **30 heures**, 5% se retrouvent dans le **sang** et 10% dans le **cerveau**. (16)

Chez la femme enceinte, le méthylmercure **franchit** aisément la **barrière placentaire** et pénètre dans le système sanguin du fœtus, atteint son cerveau et d'autres tissus. Comme dans le cas du mercure inorganique, une partie du méthylmercure présent dans l'organisme de la femme allaitante contaminera le **lait** maternel. (34)

Pour résumer, les voies de contamination et d'absorption varient ainsi selon le milieu, la forme de mercure, et le mode d'exposition concernés, ce que montrent les deux tableaux suivants :

	Air	Sol	Eau	Nourriture	Autre
Inhalation	+++ surtout Hg ₀	surtout Hg _i	++ Hg ₀	non décrit	amalgames dentaires (200 ng/m ³)
Ingestion	+ dépôt aérien sur la nourriture	+++ enfants en bas âge	++ sources d'eau contaminées par rejets de l'agriculture	+++ surtout MeHg dans le poisson ou sur graines	amalgames (Hg ₀)
Peau	non décrit	+ certains composés organiques	+ certains composés organiques	non décrit	DMM : en laboratoire

Hg₀ : Hg élémentaire, Hg_i : Hg ionisé, MeHg : méthylmercure, DMM : diméthylmercure

Figure 20 : Voies de contamination en fonction du type d'exposition (adapté de 29)

	Elémentaire (Hg ⁰)	Sels (Hg ⁱ)	Organique
Poumons	presque complète	variable	presque complète
Tractus digestif	négligeable	variable	presque complète
Peau	négligeable	négligeable	modérée à élevée

Hg⁰ : mercure élémentaire, Hgⁱ : formes ionisées du mercure

Figure 19 : Absorption des différentes formes de mercure par voie d'entrée dans l'organisme (adapté de 29)

2.5.2.2. Elimination

- La plus grande partie du **mercure élémentaire et inorganique** et des composés de mercure inorganique est éliminée de l'organisme dans **l'urine et les fécès** sur une période qui varie entre plusieurs semaines et plusieurs mois, alors que les quantités moins importantes de vapeur de mercure absorbées sont éliminées plus rapidement de l'organisme par l'expiration et la sudation. La **demi-vie** dans l'organisme varie entre 29 et 60 jours, une moyenne de **42 jours** dans le cas du mercure inorganique. (34)

- Le **méthylmercure** est éliminé lentement, sur une période qui s'étend sur plusieurs mois, surtout sous forme de **mercure inorganique et dans les excréments**. Après l'exposition au méthylmercure, il faut entre **45 et 70 jours** pour que les concentrations de méthylmercure dans le **sang** diminuent de moitié et un peu plus longtemps dans le reste du corps. (34)

2.5.3. Problèmes reproductifs liés au mercure :

Ce problème est bien connu chez l'Homme, tandis qu'une seule étude en fait mention chez le Chat : en 1961, MORIKAWA donna du méthylmercure à une chatte gestante, constatant que l'un des trois chatons nés présentait une ataxie, puis à l'autopsie des lésions distinctes au niveau céphalique. (68)

Depuis, de nombreuses observations relevèrent que beaucoup d'enfants dont les mères étaient exposées au méthylmercure durant leur grossesse, mais ne présentaient souvent elles-mêmes pas de symptôme clinique majeur, sont nés avec des retards de **développement psychomoteurs**, notamment des troubles du langage, de la mémoire et de la coordination main-œil (56), des encéphalopathies, une altération du tonus musculaire ou des réflexes ostéotendineux et un retard à l'apprentissage de la marche. (16) Le cerveau du fœtus en développement semble ainsi très sensible à la neurotoxicité du mercure.

Il existerait de plus une association possible entre le mercure et d'autres polluants, dont les PCB, entraînant également des troubles du développement neurologique. (56)

En effet, en 1997 et 1998, deux études de grande ampleur furent menées en parallèle dans les Seychelles (23) (Océan Indien) et les îles Féroé (32) (Océan Atlantique Nord), toutes deux cherchant à déterminer les conséquences de la consommation de poisson sur le développement des

enfants, à 6, 29, 66 et 84 mois d'âge pour l'étude aux Seychelles, et uniquement à 84 mois (7 ans) pour l'étude aux Féroé. Bien que les tests utilisés sur les enfants aient été similaires dans les deux études et que les concentrations moyennes en méthylmercure dans les cheveux des mères aient été comparables dans les deux cohortes (respectivement 6.8 ppm (de 0.5 à 27 ppm) aux Seychelles et 5.6 ppm (de 0.2 à 39.1 ppm) aux Féroé), l'étude aux Seychelles ne montrait pas de répercussion significative de la consommation de poisson sur le développement cognitif et moteur des enfants étudiés (23),

Au contraire dans l'étude réalisée aux Féroé, les concentrations en mercure dans les cheveux des mères comprises entre 3 et 10 ppm étaient significativement associées à un déficit neuropsychologique chez leurs enfants (surtout dans les domaines du langage, de l'attention et de la mémoire, et dans une moindre mesure touchant les fonctions motrices et de localisation spatiale). (32, 53)

Parmi les hypothèses avancées quant à ces résultats opposés, on retiendra que ce pourrait être imputé à l'éloignement géographique de ces îles, impliquant une différence dans l'éducation et le développement de ces enfants selon les ethnies considérées et surtout dans les espèces de poissons consommées (responsables d'un temps de latence et/ou de symptômes différents ?). Il a également été proposé que d'autres éléments contenus dans le poisson interfèreraient sur l'absorption du mercure et/ou les

effets observés, par un effet agoniste ou antagoniste. Par exemple, on remarqua que dans la cohorte des îles Féroé, les enfants les moins exposés aux PCB montraient les plus forts symptômes d'intoxication au méthylmercure. (53)

Comme vu précédemment, le MeHg traverse le placenta, et les concentrations retrouvées dans le sang du cordon ombilical sont proportionnelles mais légèrement supérieures à celles retrouvées dans le sang maternel. Les niveaux mesurés dans le cerveau du fœtus sont de 5 à 7 fois ceux du sang maternel. Au contraire de la perméabilité des barrières hématoencéphalique ou placentaire, le passage du MeHg dans le lait maternel est peu efficace, la forme inorganique du mercure est plus facilement transférée dans le lait que le MeHg. (19)

La dose minimale induisant des déficits du développement n'est pas connue. Une dose de référence de 0.1 mg Hg/kg/j a été établie à partir des données de l'épidémie irakienne par l'Agence de Protection Environnementale des Etats-Unis, mais sur la base d'une intoxication massive aiguë et non, par exemple, pour une consommation chronique de poisson contenant de plus faibles doses de mercure. (56) D'après les recommandations de l'OMS, une atteinte du développement cérébral suite à une exposition in utero serait possible **dès que la concentration de mercure total dans les cheveux de la mère atteint 10 µg/kg.** (19)

Région	Niveau d'exposition moyen des mères (cheveu) [intervalle]	Sources d'exposition principales	Domaines étudiés		
			Neuro- logique	Neuropsycholo- gique	Neurophysio- logique
Minamata [1]	41 µg/g Hg	poisson de mer	+		
Irak [15]	[0-148 µg/g] Hg	farine contaminée	+	-	
Canada [17]	6 µg/g Hg	poissons de lac	+	-	
Nouvelle-Zélande [14]	8,3 µg/g Hg	poissons de mer	-	+	
Pérou [16]	7,1 µg/g MeHg	poissons de mer	-		
Madère [18]	9,6 µg/g Hg	poissons de mer		-	+
Seychelles [6]	6,8 µg/g Hg	poissons de mer	-	-	
Féroé [9,19]	4,3 µg/g Hg	poissons de mer + mammifères marins	-	+	+
Équateur [2]	17,5 µg/L sang [- 4,4 µg/ch.]	Orpaillage	-		±
Brésil, Tapajos [10]	11,9 - 25,4 µg/g	poissons de rivière		+	
Guyane française [4]	12,7 µg/g	poissons de rivière	-	+	

Hg : mercure total ; MeHg : méthylmercure ; + étudié, association positive avec l'exposition au mercure ; - : étudié, pas d'association avec l'exposition au mercure.

Figure 21 : Résumé des études sur les conséquences sur le développement de l'enfant de l'exposition prénatale au méthylmercure (16)

Toutefois, une étude récente de 2007 effectuée en Pologne sur 374 enfants suivis depuis la période prénatale jusqu'à leurs 3 ans, montre différents points intéressants : elle confirme tout d'abord que le taux de mercure retrouvé dans le cordon ombilical du fœtus est significativement à relier à la consommation en poisson de la mère pendant la grossesse, et relève qu'un taux de méthylmercure supérieur à **0.9 µg/L dans le cordon du fœtus** est significativement associé à un **retard cognitif et moteur à 12 mois** d'âge. Cependant ce retard n'est plus significativement objectivé chez ces mêmes enfants à 24 et 36 mois d'âge, ceci suggérant selon les auteurs que le retard psychomoteur lié à la consommation de poisson contaminé au méthylmercure pendant la grossesse pourrait être **réversible**. (40)

3. Conséquences : rapport bénéfices/risques de la consommation de poisson vis-à-vis du risque mercuriel

3.1. Dose journalière acceptable

Il apparaît tout d'abord extrêmement intéressant de chercher à définir la dose seuil à partir de laquelle des symptômes apparaissent, avant de pouvoir en déduire les risques de la consommation de poisson vis-à-vis d'une intoxication aiguë ou chronique par le méthylmercure.

En 1979, un comité d'experts de l'OMS concluait déjà que les symptômes d'empoisonnement au méthylmercure pouvaient apparaître pour des concentrations dans le sang de **200 à 500 ng Hg/mL. (81)**

Suite à la publication récente de plusieurs grandes études sur l'impact de l'exposition prénatale au MeHg sur le développement psychomoteur de l'enfant, un groupe d'experts de la Food and Agriculture Organization (FAO) et de l'OMS a récemment réévalué la dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) établie une première fois en 1972 puis confirmée en 1989. Les experts n'ont pas modifié la DHTP de **300 µg de mercure total par semaine** (avec un maximum de 200 µg de MeHg) pour un homme de 60 kg (soit

environ **0,48 µg/kg/j** de MeHg), ceci malgré les déficits observés dans certaines études sur plusieurs tests de psychomotricité. **(16)**

La recommandation actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé pour le méthylmercure est de ne pas dépasser 0.23 µg par kg de poids vif et par jour **(36)**, mais malheureusement ce taux est vite atteint avec quelques repas de poissons par semaine dans certaines régions de forte consommation, selon la source de poisson et la position de celui-ci dans la chaîne alimentaire. **(69)**

Ces recommandations sont ici résumées dans le tableau suivant, qui montre l'évolution, dans le temps et suivant les pays, des limites maximales recommandées pour les doses journalières acceptables, ainsi que les effets décrits et la population visée à l'époque où la recommandation a été faite :

Agence gouvernementale	Date	Limite recommandée	Effets décrits et population visée
Etats-Unis : Food and Drug Administration	1970	dose journalière acceptable : 0.4 µg/kg/j	paresthésie chez les adultes
Etats-Unis : Comité d'experts sur les additifs alimentaires	1989	0,48 µg/kg/j <i>si taux de mercure dans les cheveux maternels compris entre 10 et 20 ppm</i>	paresthésie adultes 5% de risques de déficits neurologiques chez l'enfant contaminé <i>in utero</i>
Organisation Mondiale de la Santé	1990	0,48 µg/kg/j <i>si taux de mercure dans les cheveux maternels compris entre 10 et 20 ppm</i>	paresthésie adultes 5% de risques de déficits neurologiques chez l'enfant contaminé <i>in utero</i>
Etats-Unis : Agence de protection environnementale	1995	dose de référence : 0.1 µg/kg/j	transmission mère/enfant
Groupe Santé Canada	1998	dose journalière acceptable provisoire : 0.2 µg/kg/j	transmission mère/enfant
Etats-Unis : Agence pour les substances toxiques et l'enregistrement des maladies	1999	dose minimale présentant un risque : 0.3 µg/kg/j	transmission mère/enfant
Allemagne : Commission « Human-Biomonitoring » du ministère de l'environnement	1999	taux à ne pas dépasser : 1 à 5 µg/L de mercure organique chez les femmes en âge de reproduction, correspondant à un taux dans le cheveu de 1.5 µg/g	risques pour le système nerveux du fœtus

Figure 22 : Comparaison des recommandations gouvernementales sur les doses limites acceptables d'exposition au mercure (52)

3.2. Rapport bénéfiques/risques lié à la consommation de poisson

Dans une étude de 2007, une équipe espagnole a voulu déterminer le rapport bénéfiques/risques de la consommation de 14 espèces de poissons, en se basant sur un adulte moyen de 70 kg mangeant une ration moyenne de 227 g de poisson par jour pendant 70 ans. **(23)**

Ils ont ainsi défini que les espèces les plus intéressantes en terme d'apports d'oméga-3 étaient le saumon, le maquereau et le mullet rouge, et que les doses journalières acceptables de divers éléments contenus dans ces poissons étaient respectivement de 1.1 µg/g/j pour le cadmium, 2.0 µg/g/j pour le plomb et **9.9 µg/g/j pour le mercure. (23)**

	Sardine	Tuna	Anchovy	Mackerel	Swordfish	Salmon	Red mullet	Sole	Squid	Clam	Mussel	Shrimp
EPA (g/day)	40.9	11.4	43.1	102.2	13.6	349.6	99.9	36.3	47.7	27.2	45.4	31.8
DHA (g/day)	56.8	31.8	56.8	88.5	54.5	249.7	61.3	47.7	59.0	13.6	15.9	15.9
EPA + DHA (g/day)	97.7	43.2	99.9	190.7	68.1	599.3	161.2	84.0	106.7	40.8	61.3	47.7
Methylmercury (µg/day)	15.4	92.6	15.4	17.4	372.4	9.67	44.4	15.4	11.6	3.9	3.9	23.2
Cd (µg/day)	1.59	2.27	2.27	1.59	11.35	2.72	2.04	2.04	11.35	32.46	29.96	4.54
Pb (µg/day)	7.95	3.63	3.18	3.41	3.86	23.38	6.13	7.72	11.35	13.62	34.05	2.95

NB : EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque) sont des oméga-3

Sardine, Thon, Anchois, Maquereau, Espadon, Saumon, Mulet rouge, Sole, Calamar, Clam, Moule, Crevette

Figure 23 : Quantité d'oméga-3 et polluants ingérés par repas
(227 g de poisson) **(23)**

En considérant grossièrement les bénéfices comme étant le taux d'EPA+DHA et le risque comme étant le taux de méthylmercure dans le produit de la mer considéré rapporté à une ration moyenne de 227 g de poisson par repas, on constate ainsi de grandes variations selon les produits, avec par exemple la consommation d'**espadon** plus « risquée » (**68 g d' ω -3 pour 370 μ g de MeHg**) que celle de **saumon** (**600 g d' ω -3 pour 10 μ g de MeHg**).

En prenant en compte uniquement le risque d'intoxication chronique au méthylmercure, ces chercheurs ont ainsi déterminé que sur un mois, un adulte de 70 kg mangeant 227 g de poisson par repas pendant 70 ans peut ainsi, sans risque majeur pour sa santé, consommer par exemple (en nombre de repas) :

Sardine	Thon	Anchois	Maquereau	Saumon	Mulet	Sole	Calamar	Clam	Moule	Crevette
12	2	12	12	16	4	12	16	>16	>16	8

Figure 24 : Nombre de repas mensuels de 227 g acceptables sans dépasser la dose limite toxique en méthylmercure **(23)**

Il apparaît ainsi important que les forts mangeurs de poisson fassent l'objet d'une surveillance sanitaire, que ce soit vis-à-vis du mercure et ses dérivés ou d'autres métaux lourds et polluants, et en particulier les femmes enceintes, chez qui rappelons-le le méthylmercure passe la barrière placentaire et peut se retrouver dans le lait, bien que les études des conséquences sur le développement de leurs enfants donnent parfois lieu à des résultats surprenants et contradictoires.

CONCLUSION DE LA DEUXIEME PARTIE

La connaissance du cycle global du mercure dans l'environnement terrestre permet de comprendre sa large distribution y compris dans les zones les plus reculées de la planète. L'évaporation, à température modérée, du mercure élémentaire (métal) provenant de sources naturelles ou anthropiques, entraîne sa circulation dans l'atmosphère dans tous les points du globe, avec une durée de résidence estimée à une année en moyenne. Il est réprécipité sur la surface terrestre par les pluies sous une forme oxydée et soluble dans l'eau. C'est là qu'intervient le processus de méthylation par les micro-organismes aquatiques, et la production du méthylmercure (MeHg) est particulièrement favorisée par des conditions de température élevées et de dégradation de la matière organique, comme on les rencontre dans les régions tropicales. **(16)**

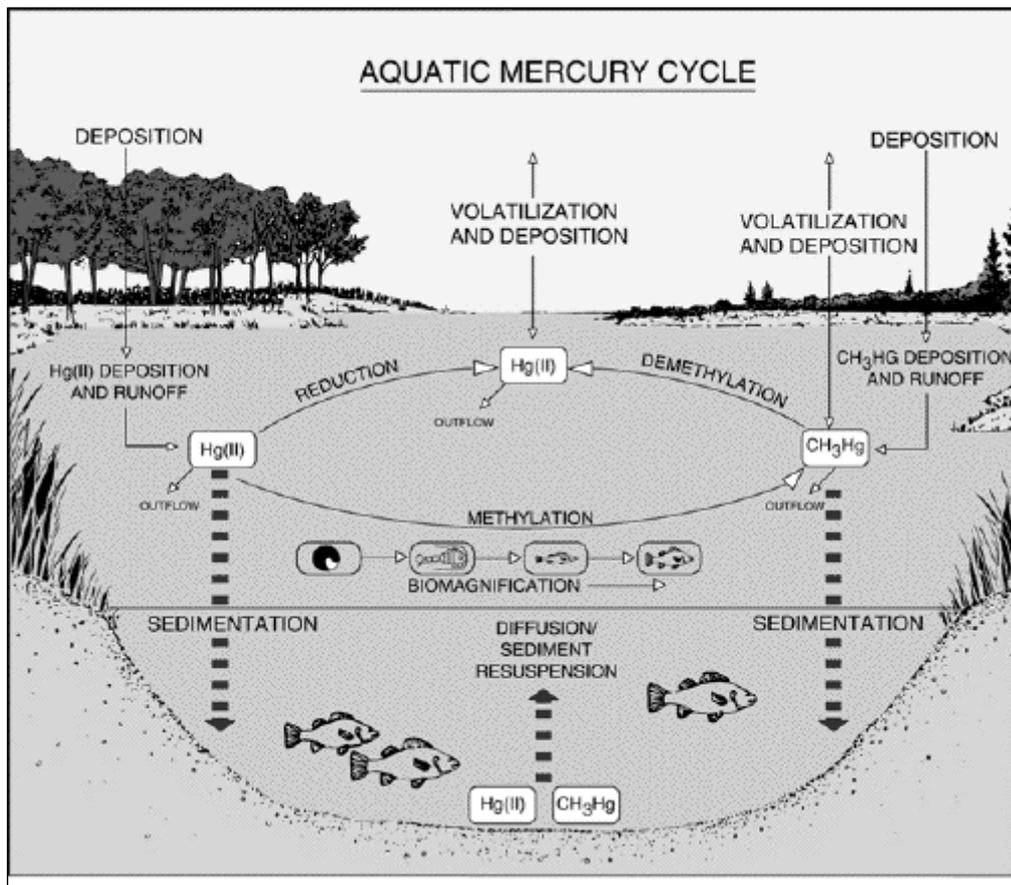


Figure 25 : Cycle aquatique du mercure (75)

Les diverses formes de mercure sont toutes toxiques, mais la toxicité et ses conséquences sur l'organisme, animal ou humain, sont **très variables d'une forme à l'autre**. Le mercure élémentaire (Hg^0) est un liquide argenté et dense à température ambiante. Il se volatilise facilement en émettant de la vapeur de mercure, aisément absorbée par les poumons, bien que le mercure élémentaire soit très peu absorbé par la peau et le tractus digestif. Les sels de mercure inorganiques (Hg^+ et Hg^{2+}) ont des solubilités et des absorptions différentes. La plupart des composés organiques mercuriels sont facilement absorbés par les poumons et le tractus digestif, et certains par la peau. Tous les composés du mercure sont toxiques pour l'homme et les

animaux, mais les formes organiques, particulièrement le méthylmercure et le diméthylmercure, ont la plus forte toxicité. Le méthylmercure est la forme la plus répandue dans la nature, et la plus biocumulative le long de la chaîne alimentaire. C'est ainsi la forme qui contamine le plus l'Homme. (29)

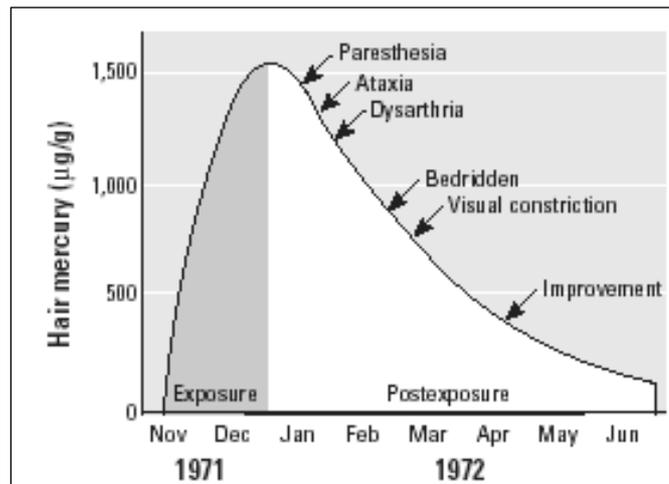


Figure 26 : Séquence d'apparition des signes et symptômes d'un empoisonnement au méthylmercure chez une victime de l'épidémie irakienne (80)

En raison du phénomène de bioamplification, la concentration de MeHg augmente le long de la chaîne alimentaire et est particulièrement élevée dans la chair des poissons carnivores (thon, requin), en moyenne 10 fois plus élevée que chez les poissons herbivores et de 10 000 à 100 000 fois plus que la concentration dans l'eau. Il n'y a pas de mode de préparation ou de cuisson qui permette de diminuer la concentration de mercure dans le poisson. (16)

Le 29 juillet 1997, la baie de Minamata a été déclarée indemne de tout mercure, les études des 3 années précédentes ayant déterminé des taux de mercure inférieurs aux limites fixées par le gouvernement. Après cette confirmation de l'innocuité des produits marins de la baie, le filet de 2000 m de long, qui séparait depuis 1974 les poissons de la baie de ceux de pleine mer, fut retiré en septembre 1997. (79)

En 2008, NAKATA et ses collaborateurs prélevé différentes zones de la baie de Minamata et de la mer Yatsushiro, faisant remarquer tout d'abord l'influence des courants marins s'éloignant de la baie : (57)

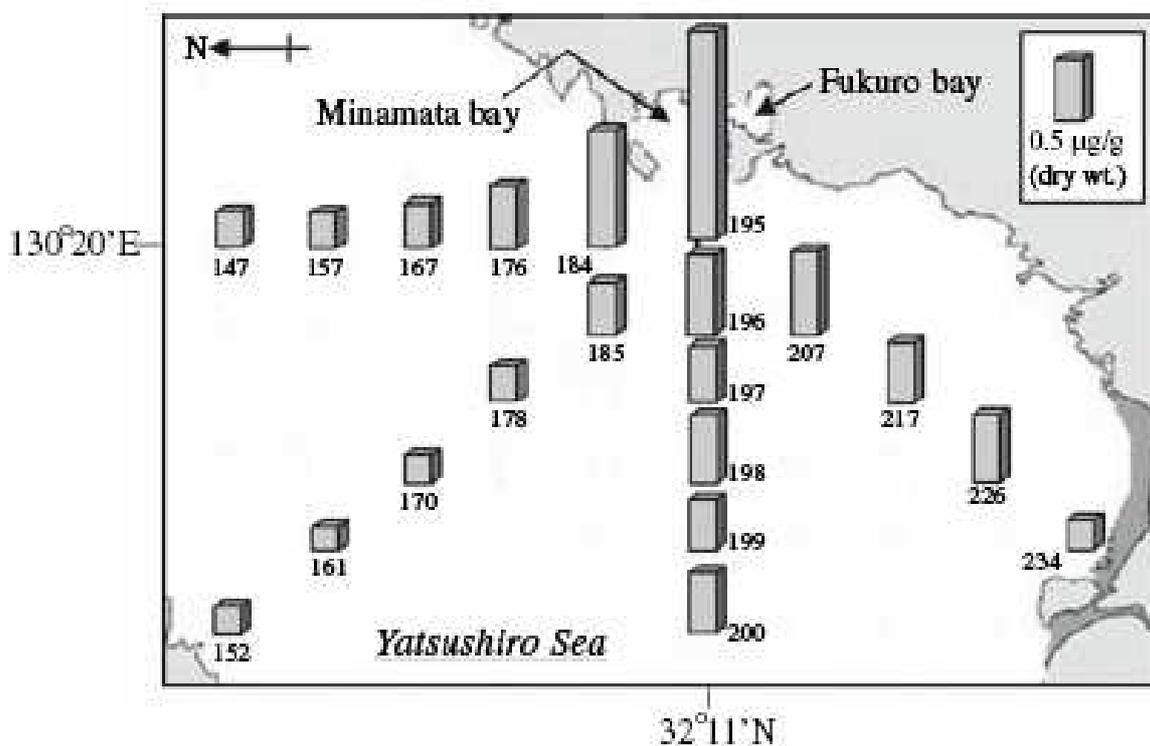


Figure 28 : Concentrations en mercure ($\mu\text{g/g MS}$) dans les sédiments superficiels du sud de la mer Yatsushiro en 2008 (57)

Table 1 Concentrations of heavy metals ($\mu\text{g/g}$ dry wt) and carbon content (%) in surface sediments from the Yatsushiro Sea and Minamata bay region

	Hg	Zn	Cu	Pb	Fe*	Carbon*
Yatsushiro Sea (Numbers of samples)	232	226	234	200	200	234
Concentration \pm sd	0.28 \pm 0.31***	69 \pm 27	13 \pm 6.5	14 \pm 7.0	4.6 \pm 1.6	2.6 \pm 1.5
Range (min–max)	0.02–3.4	4.9–155	3.2–64	nd~56	1.7–13	0.09–9.2
Minamata bay region (n = 4)**	4	4	4	4	4	4
Concentration \pm sd	1.8 \pm 1.2***	51 \pm 46	14 \pm 9.1	14 \pm 4.4	5.1 \pm 1.6	2.4 \pm 0.43
Range (min–max)	0.49–3.4	4.9–110	3.7~25	10–19	3.6–7.0	2.0–3.0

*Concentration unit: %

**Samples were collected from Sts. 193, 194, 195, and 205 in Fig. 1

***Significantly different ($p < 0.001$)

Figure 27 : Concentrations en Hg, Zn, Cu, Pb, Fe et C dans les sédiments superficiels de la mer Yatsushiro et de la région de la baie de Minamata en 2008 (57)

On notera aussi que les autres métaux lourds et éléments testés (zinc, cuivre, plomb, fer et carbone) ne présentaient pas de taux significativement différents entre la baie de Minamata et la mer Yatsushiro.

Enfin l'apport majeur de cette étude récente est surtout de montrer que les taux de mercure dans la baie de Minamata (1.8 $\mu\text{g/g}$ en moyenne) apparaissaient significativement **6 à 12 fois plus élevés** que la moyenne sur tous les échantillons de l'étude (0.28 $\mu\text{g/g}$), ce qui suggère que la baie n'est pas totalement indemne de mercure comme on l'avait cru auparavant. (57)

Partie 3 : Utilisation du chat pour détecter la ciguatera : méthodes traditionnelles et expérimentales

La ciguatera est une intoxication importante et toujours d'actualité, puisqu'environ 50 à 100.000 personnes par an sont touchées à travers le monde. (42)

1. La ciguatera : présentation et épidémiologie

1.1. Historique

L'introduction du terme « Ciguatera » revient à l'ichtyologue POEY qui décrit en 1866 une intoxication neurodigestive, parfois grave, fréquente à Cuba dans la région de La Havane, causée par l'ingestion d'un Mollusque gastéropode, *Livona pica*, dont le nom vernaculaire est « Cigua ».

Depuis, ce terme désigne un **syndrome polymorphe** (manifestations neurologiques, cardiovasculaires, gastro-intestinales, ostéomusculaires et cutanéomuqueuses) **survenant après l'ingestion de certains poissons ou invertébrés marins**, l'état de fraîcheur de la nourriture n'entrant pas en compte. (10)

Si le phénomène d'ichtyotoxisme en lui-même apparaît très ancien (certains hiéroglyphes datant de 2700 av. J.-C. rapportent déjà comme dangereuse la consommation de certains poissons ballons de la famille des

Tétradontidés), la première intoxication ciguatérique rapportée semble être due au médecin chinois Chen Tsang Chi, qui décrit vers l'an 650 après J.-C. un syndrome clinique mortel dû à la consommation d'une carange à queue jaune, espèce actuellement connue comme souvent ciguatoxique à Tahiti. **(44)**

Puis il fallut attendre l'ère des grandes navigations vers 1520 pour que Pedro Martyre d'Anghera, chroniqueur à la Cour d'Espagne, rassemble les témoignages de Christophe Colomb, Vasco de Gamma, Cortez ou encore Magellan sur des intoxications dues à l'ingestion de poissons aux Caraïbes. Cet auteur envisageait alors déjà une origine alimentaire de la toxine, mais il croyait que ces poissons devenaient toxiques en ingérant les fruits du mancenillier, également appelé « arbre à mort » par les indigènes. **(44)**

Depuis lors, Harmasen l'a décrite à l'Île Maurice en 1601, Fernandes de Quiros dans le Pacifique aux Nouvelles Hébrides en 1606, tandis que la première description clinique de cette intoxication est l'œuvre du médecin et philosophe Locke aux Îles Bahamas en 1675, rapportant déjà à l'époque précisément les principaux critères de l'affection telle qu'on la connaît aujourd'hui. **(10, 8)**

En Polynésie française, les premiers rapports ont été établis par Morisson, second maître à bord du Bounty, pour les îles de la Société en 1792, Moerenbout pour les îles Tuamotu en 1829, le père Laval pour les Gambières en 1834 et le père Pierre pour les îles Marquises en 1848. (8)

1.2. Répartition géographique et zones toxigènes

La ciguatera se rencontre dans les mers chaudes des zones tropicales et subtropicales, situées à des latitudes comprises entre 35° N et 35° S, ce qui correspond à la zone où se développent les massifs coralliens.

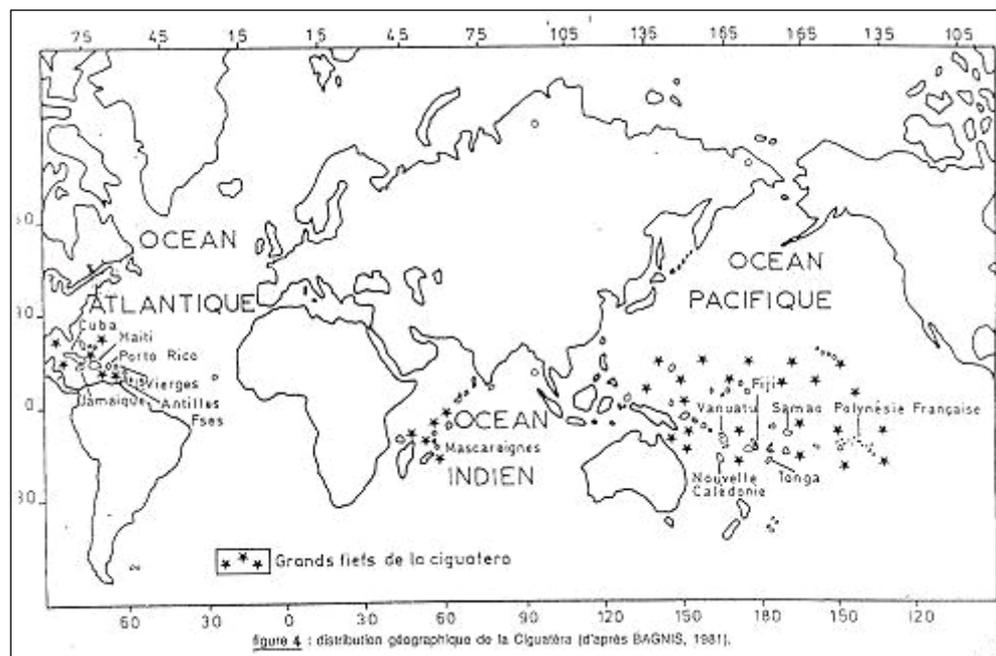


Figure 29 : Distribution géographique de la ciguatera (4)

Elle est particulièrement fréquente dans certaines îles du Pacifique et de la mer des Caraïbes. Dans l'océan Pacifique, elle sévit aux Philippines, en Australie tropicale, aux Nouvelles Hébrides, en Nouvelle Calédonie, aux îles Fidji, en Polynésie française, à Hawaï et jusque sur la côte ouest américaine. Dans l'océan Atlantique, elle se rencontre dans toutes les îles des Antilles et en Afrique du Sud. Enfin, dans l'océan Indien, elle affecte principalement l'île Maurice. Ailleurs, cette intoxication est plus rare. (8)

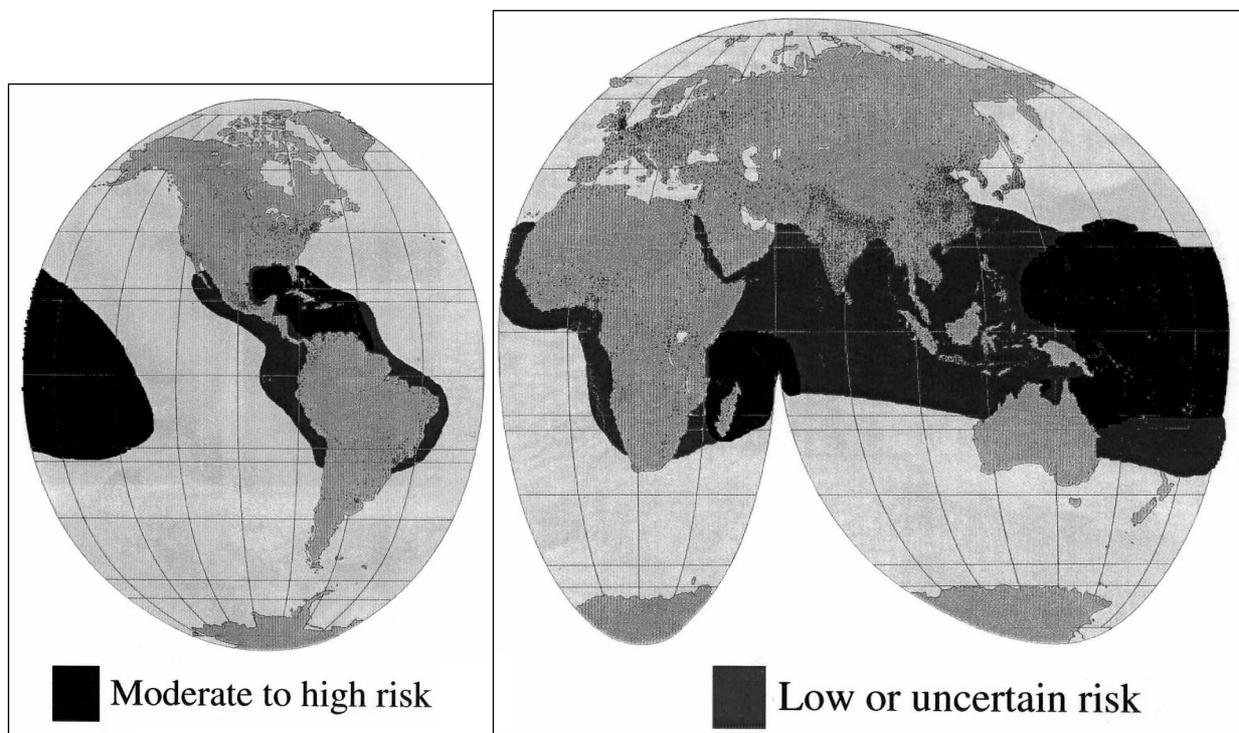


Figure 30 : Répartition mondiale des zones à risque ciguatérique en 2001 (50)

La ciguatera sévit aussi bien aux abords des îles hautes volcaniques que des îles basses coralliennes. Aucun archipel tropical à forte densité madréporique n'est épargné de façon absolue. Les zones toxigènes sont nombreuses et diverses : bancs coralliens océaniques, récifs barrières ou frangeants, lagons... mais elles sont souvent limitées à une passe ou à une portion de récifs ou lagons, tandis que les poissons des autres secteurs de l'île restent comestibles. (8)

Région	Taux d'incidence (100 000 personnes*année)	Période d'évaluation
<i>Caraïbes *</i>	10 à 900	2001
Puerto Rico	900	1980-1982
Antilles Françaises	210	1999
îles Cayman	43	1983
Martinique	41	1983
îles Saintes	300	1960-1980
îles Vierges	730	1982
Miami	50	1980
<i>Pacifique Sud*</i>	97	1973-1983
Polynésie Française	545	1973-1983
Kiribati, Nouvelle Calédonie, Les îles Marshall	10 à 50	1994
Vanuatu	460	1988
Australie	30	1965-84
Hawaï	8,7	1985-1989
<i>Océan indien et Asie</i>		
îles de la Réunion	7,8	1986-94
*Estimation moyenne dans la région		

Figure 31 : Incidence de la ciguatera dans le monde (13)

1.3. Agent étiologique de la ciguatera

En Polynésie, des prélèvements dans les îles Gambier (50), zones de forte endémicité, ont révélé la présence massive d'un Dinoflagellé lenticulaire de 90 µm, découvert par Bagnis en 1977, et dont la classification taxinomique est la suivante (10, 50) :

- Embranchement : Pyrrophyta (Pasher, 1914)
- Classe : Dinophyceae (Fritsch, 1929)
- Ordre : Péridiniales (Haeckel, 1894)
- Famille : Hétéraulacaceae (Loeblich, 1968)
- Genre et espèce : *Gambierdiscus toxicus* (Adachi et Fukuyo, 1980)



Figure 32 : Image en microscopie électronique du dinoflagellé *Gambierdiscus toxicus*, d'un diamètre de 60 µm (20)

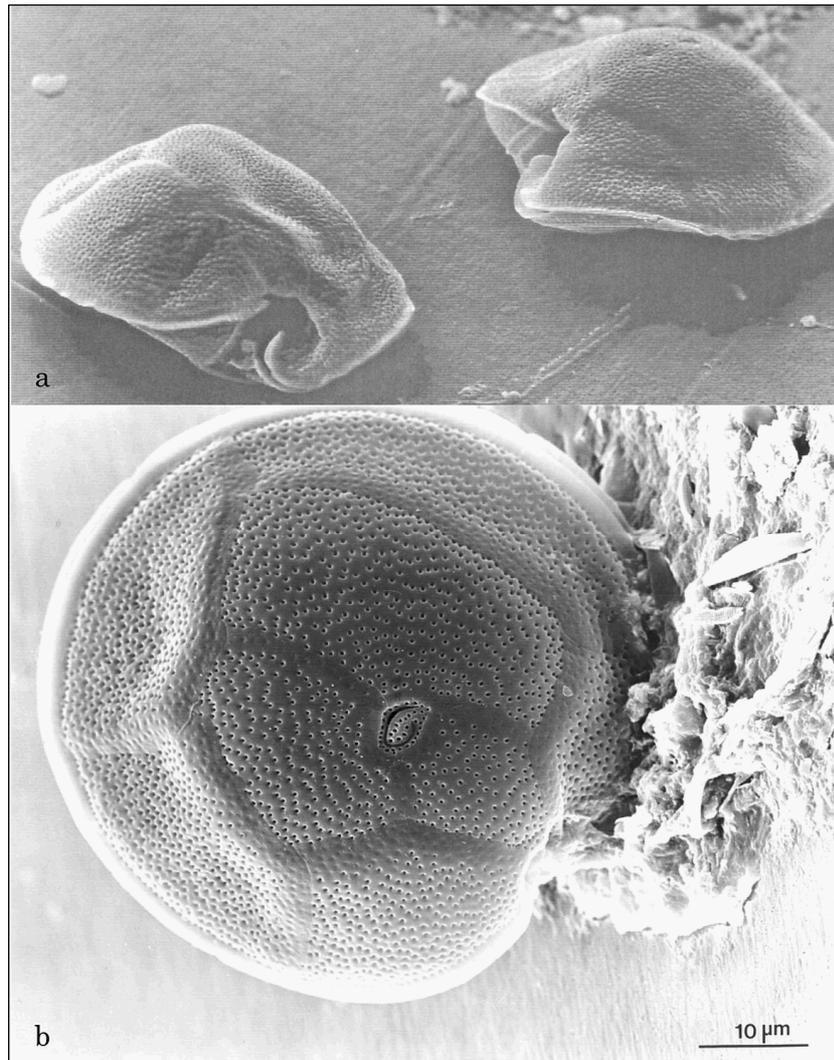


Figure 33 : Photographies en microscopie électronique de *G. toxicus* (35)

Cette algue semble mieux se développer par beau temps, à des températures optimales assez variables, comprises entre 25°C et 30°C. De plus, si la salinité et la quantité d'oxygène dissout dans l'eau ne semblent pas intervenir sur la croissance de *Gambierdiscus toxicus*, la turbidité de l'eau aurait un rôle à jouer, un indice de sédimentation élevé pouvant être, dans une certaine mesure, néfaste aux dinophycées. (67) De même le réchauffement climatique de la planète semble contribuer à la prolifération de *G. toxicus*. (42)

A noter également une association probable des *Gambierdiscus toxicus* à certaines macroalgues, les chloro-, phéo- et rodophycées surtout semblent produire et diffuser une ou plusieurs substances attirant fortement la dinophycée. (67)

1.4. La ciguatera parmi les ichtyotoxismes

L'ichtyotoxisme regroupe un ensemble d'intoxications liées aux poissons venimeux et vénéneux, à l'exclusion des contaminations bactériennes (salmonellose ou botulisme piscicole par exemple). (8)

Il faut distinguer les *poissons venimeux*, qui inoculent une toxine par piqûre ou morsure, des *poissons vénéneux* contenant la toxine dans leurs organes sans système d'inoculation spécifique.

Parmi ces poissons vénéneux, on sépare :

- les **ichtyohémotoxiques**, contenant la toxine dans leur sang (ex : *anguilles, congres, murènes, lamproies, torpilles*) (44, 8)
- les **ichtyocrinotoxiques**, dont le tégument est seul toxique (ex : *bar*) (44)
- les **ichtyotoxiques** : la toxine est localisée dans les gonades, les œufs ou la laitance, mais la chair reste comestible si elle correctement préparée

(ex : la chair des *Tétrodons* est la base d'un plat traditionnel japonais, le Fugu, responsable de nombreuses intoxications alimentaires au Japon si la chair n'est pas abondamment lavée selon les méthodes traditionnelles, manœuvre permettant sans doute d'entraîner avec l'eau les toxines hydrosolubles ayant pu contaminer la chair) **(44)**

- les **ichtyosarcotoxiques** (cas de la ciguatéra) : étymologiquement formé d'*ichthys*, le poisson, *sarcos*, le muscle et *toxicon*, le poison. La toxine est stockée dans la chair, la peau et les viscères. A noter parmi les divers poissons ichtyosarcotoxiques : d'une part les *Scrombidés* (*thon, bonite*), responsables d'une intoxication de type histaminique, et d'autre part les *Mulidés* (*mulet, surmulet*), *Acanthuridés* (*poissons chirurgiens*), *Ostracionidés* (*poissons coffres*), *Pomacentridés* (*poissons demoiselles*) et *Mugilidés*, provoquant des troubles hallucinatoires. **(44, 8)**

Tableau 1. Risque ciguatérique comparé pour les principales familles ichtyologiques à espèces toxiques suivant les régions.

	Australie	Fiji	Kiribati	Nouvelle Calédonie	Papouasie française	Somalia	Tonga	Vanuatu	Mascareignes	Cuba	Jamaïque	Haiti	Porto Rico	Îles Vierges	Antilles françaises
Acanthuridae			●	●	●			●	●	●	●	●	●	●	●
Balantidae			●	●	●		●		●	●			●	●	●
Belontiidae					●		●	●		●			●	●	●
Carangidae	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
Caracanthidae		●	●			●	●	●	●		●			●	
Holocentridae					●	●	●				●			●	●
Labridae				●	●						●			●	●
Lethrinidae	●	●	●		●		●		●						
Lutjanidae	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●
Mugilidae		●			●										
Mulidae					●	●			●				●		
Muridae		●	●		●	●	●		●	●	●	●	●	●	●
Scorpaenidae			●	●	●			●	●	●		●		●	
Scombridae	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●
Serranidae	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Sphyraenidae	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figure 34 : Risque toxique comparé pour les principales familles ichtyologiques vénéneuses suivant les régions (46)

1.5. Autres animaux atteints

Via ces poissons vénéneux, la toxine peut remonter le long de la chaîne alimentaire, pour affecter prédateurs et/ou consommateurs occasionnels. L'on rencontre par exemple fréquemment dans les atolls tahitiens des chiens, des chats, des porcs ou des volailles apathiques, prostrés, présentant d'importants troubles digestifs et neurologiques après absorption de chair de poissons toxicophores. Certains carnassiers, telle la

mangouste (*Herpestes mungo*), des rongeurs tel le rat gris (*Rattus exulans*), des crustacés d'eau douce du type écrevisses et chevrettes sont également très sensibles, dans la nature, au poisson ciguatérique. (4)

1.6. Les différents types de toxines

Parmi les ichtyosarcotoxines, il faut distinguer tout d'abord 2 types de toxines (63) :

▫ les toxines liposolubles comprennent :

- la **ciguatoxine (CTX)** : mise en évidence en 1958 dans le muscle de *Lutjanus bohar*, puis isolée en 1967 à partir de muscle de *Gymnothorax javanicus* ; on en distingue actuellement différents sous-types (CTX-1, CTX-2, CTX-3...) et c'est sur cette toxine que portent la grande majorité des études sur la ciguatera

- la **scaritoxine (STX)** : isolée en 1976 du muscle de *Scarrus gibbus*

▫ les toxines hydrosolubles se divisent principalement en :

- la **ciguatérine** : isolée du foie de *Lutjanus bohar* et *Ctenochaetus striatus*

- les **tétramines** : trouvées dans les viscères du mollusque gastéropode *Turbo argyrostum*

- la **maïtotoxine (MTX)** : issue en 1975 des viscères digestifs de *Ctenochaetus striatus*

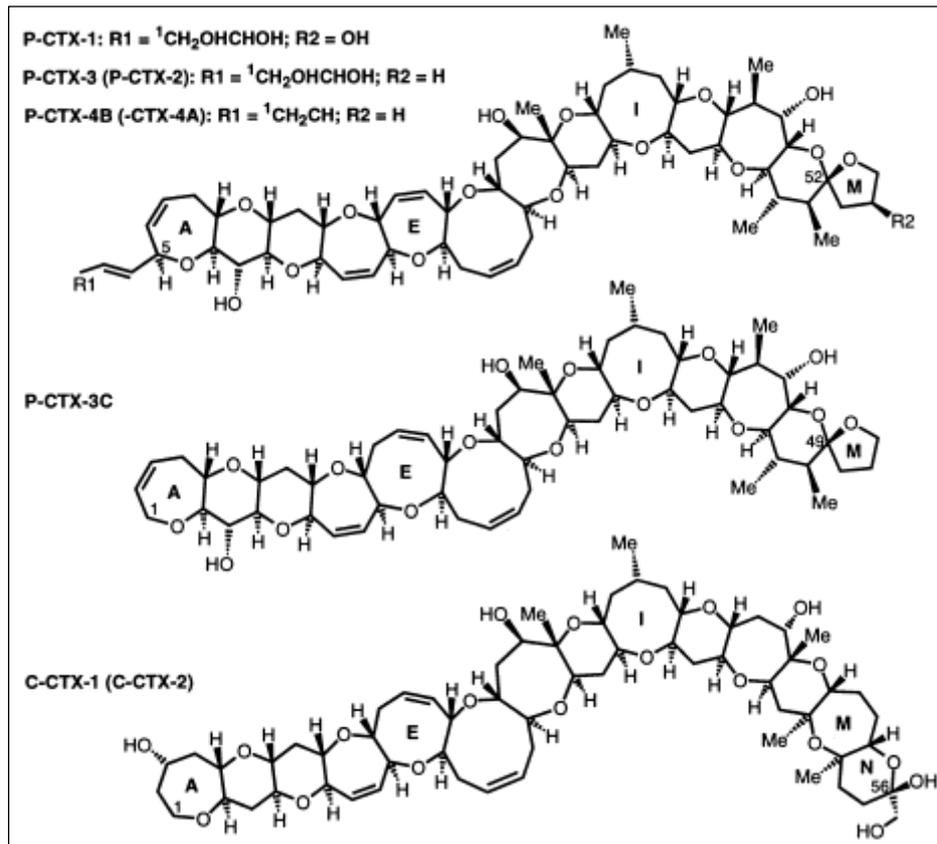


Fig. 2. Structure of Pacific and Caribbean ciguatoxins (CTXs). Shown are P-CTX-1 (Murata et al., 1990), P-CTX-3 (Lewis et al., 1991, 1993), P-CTX-4B (Murata et al., 1990), P-CTX-3C (Satake et al., 1993), and C-CTX-1 (Lewis et al., 1998). The energetically less favoured epimers, P-CTX-2 (52-epi P-CTX-3; Lewis et al., 1993), P-CTX-4A (52-epi P-CTX-4B; Satake et al., 1997), and C-CTX-2 (56-epi C-CTX-1; Lewis et al., 1998) are indicated in parenthesis. 2,3-DihydroxyP-CTX-3C and 51-hydroxyP-CTX-3C have also been isolated from Pacific fish (Satake et al., 1998).

Figure 35 : Exemples de structures de toxines ciguatériques (50)

En prenant comme exemple l'Océan Pacifique et la mer des Caraïbes, on constate que le potentiel toxique varie selon la structure de la toxine (notons par exemple que P-CTX-4b est **16 fois plus toxique** que P-CTX-1 !):

Ciguatoxin	Origin	[M + H] ⁺	Potency (µg/kg)
P-CTX-1	Carnivore	1111	0.25
P-CTX-2	Carnivore	1095	0.9
P-CTX-3	Carnivore	1095	0.9
P-CTX-3C	<i>G. toxicus</i>	1045	2
2,3-dihydroxyP-CTX-3C	Carnivore	1057	1.8
51-hydroxyP-CTX-3C	Carnivore	1039	0.27
P-CTX-4A	<i>G. toxicus</i> herbivore	1061	2
P-CTX-4B	<i>G. toxicus</i> ? herbivore	1061	4
C-CTX-1	Carnivore	1141	3.6
C-CTX-2	Carnivore	1141	1

^a Protonated molecular mass ([M + H]⁺) and intraperitoneal (i.p.) potency to mice are reported.

Figure 36 : Toxines du Pacifique et des Caraïbes (50)

1.7 Conséquence : bioaccumulation des ciguatoxines

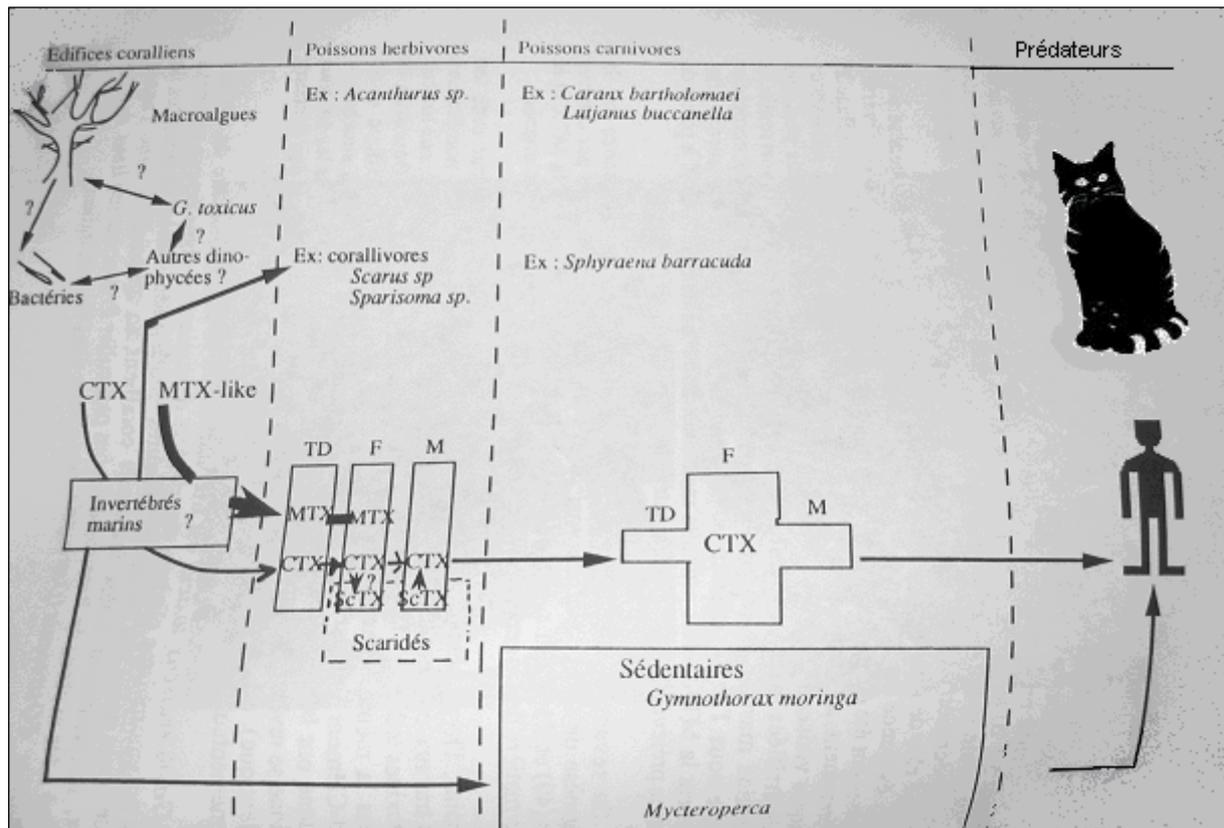


Figure 37 : Chaîne alimentaire des toxines ciguatériques (22)

Il faut cependant noter que la ciguatera est un phénomène **évolutif dans l'espace et dans le temps**. *G. toxicus* est normalement une espèce très peu mobile qui n'existe qu'en très faibles quantités dans les endroits riches en coraux vivants. Mais toute perturbation entraînant la formation de coraux morts en grande quantité (naturelles comme les cyclones et l'activité volcanique sous-marine, ou humaines comme la construction de digues ou chenal, l'échouage d'un bateau, la pollution...) est susceptible de déclencher une prolifération massive de *G. toxicus* et une « flambée ciguatérique ».

(74)

On considère qu'il faut **3 à 5 ans** pour qu'une perturbation écologique ait des répercussions sur la santé des populations locales, et qu'une **flambée ciguatérique dure en moyenne 10 à 20 ans**. **(74)**

Il est parfois possible qu'une espèce de poisson, atoxique dans les eaux d'une île donnée, puisse être fortement contaminée dans celles de l'île voisine. De même une île ne présentant aucun poisson toxique peut voir en moins d'une année proliférer des espèces pathogènes. Cela rend impossible la cartographie à long terme des zones affectées. **(74)**

2. Protocoles expérimentaux et symptomatologie chez l'Homme, le Rat, et surtout le Chat

2.1. Protocoles d'études de la ciguatera féline

2.1.1. Choix des animaux :

Si on prend l'exemple de Tahiti, les chats d'expérimentation sont soit fournis par le public soit par le Service de l'Elevage de la Polynésie. Il s'agit d'animaux récemment sevrés ou de femelles en gestation mettant bas à l'animalerie et dont la progéniture est élevée en captivité. **(4)**

Avant le début de toute expérience, les chats sont fichés, pesés, traités au besoin et observés régulièrement pendant un mois avant d'être utilisés, en recevant une ration équilibrée, à base de spécialités du commerce et de lait pasteurisé, le poisson étant exclu. Seuls sont conservés les animaux en excellente santé après cette période. **(4)**

2.1.2. Protocoles suivis :

Les animaux sont mis à jeûner 24 **(48)** ou 48 heures **(4)** avant le début des expérimentations. Les tissus potentiellement toxiques sont finement broyés puis administrés à l'état brut par voie orale, en une dose unique correspondant à 10 % du poids vif de l'animal **(4)**. La chair de poisson provenant des régions d'endémicité ciguatoxique avérée (*i.e.* chair de murène

(*Gymnothorax javanicus*), de Tao (*Tuamotus*) et de perroquet (*Scarus gibbus*) des îles Gambier) peut aussi être fournie telle quelle, chaque animal recevant une ration équivalente à 10% de son poids vif et le calcul de la quantité exacte ingérée étant fait précisément à la fin du repas (de 1 à 10% du poids corporel). **(48)** Une telle quantité est très rapidement absorbée et donne un tableau clinique assez uniforme. **(4)**

Chez BAGNIS et FEVAI, les prélèvements sont effectués par ponction intracardiaque sous anesthésie générale à l'éther. De plus, un examen anatomo-pathologique des cerveaux, cervelets et foies de chats sains et ciguatériques est pratiqué pour déceler d'éventuelles altérations tissulaires liées à l'intoxication. **(4)**

Chez LEGRAND et ses collaborateurs, on a enregistré les électrocardiogrammes en dérivation périphérique D II à l'aide de deux électrodes-aiguilles placées sur la peau mise à nu de l'animal : l'une au poignet droit, l'autre à la jambe gauche ; le signal électrique est alors amplifié et inscrit sur un physiographe. Ces enregistrements sont pratiqués avant le repas, 5 heures après, puis régulièrement pendant toute la durée de l'évolution du tableau clinique. **(48)**

2.1.3. Exclusions possibles :

Divers situations gênantes ont été rencontrées : chats morts au cours de l'anesthésie, quantités de sang prélevées insuffisantes pour réaliser la

totalité des examens prévus (il faut entre 20 et 25 mL), animaux morts de la maladie infectieuse « du jeune chat » avant d'avoir reçu le repas toxique. De plus certains ont dû être éliminés pour cause de mauvais état général chronique. Après administration du repas, certains chats présentaient un collapsus important induisant une impossibilité de recueillir assez de sang pour l'étude. (4, 48)

2.2. Symptomatologie observée

2.2.1. *Chez le Rat et l'Homme :*

2.2.1.1. **Rat (48)**

2 mg/kg de ciguatoxine de murène en intraveineuse chez un rat anesthésié provoquent uniquement une augmentation transitoire du rythme respiratoire sans modification de l'amplitude des mouvements, sans variation de la fréquence cardiaque ou de l'EKG.

Une injection de 4 mg/kg induit une forte diminution du rythme respiratoire, une bradycardie notable ainsi que quelques arythmies.

A 8 mg/kg, on observe une très forte diminution du rythme respiratoire avec des périodes d'apnée, une bradycardie importante et des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire.

2.2.1.2. Homme

Résumons la symptomatologie humaine sous forme d'un tableau :

Signes cliniques	Fréquence %
Vomissements	39
Diarrhée	65
Douleurs abdominales	64
Paresthésies des extrémités	87
Dysesthésies de contact au froid	84
Douleurs articulaires et musculaires	80
Hypersécrétion sudorale	56
Frilosité	67
Vertiges	50
Prurit	70
Difficultés à marcher	55
Dysurie	17
Dyspnée	14
Alitement	43
Bradycardie (pouls<60/min)	20
Hypotension artérielle	20

Figure 38 : Fréquence des principaux signes rencontrés en Nouvelle-Calédonie (1976-1977) (44)

2.2.2. Chez le Chat : (4)

A partir de plus de 500 cas expérimentaux, BAGNIS et FEVAI ont défini la succession d'évènements suivante :

2.2.2.1. Incubation

Variable suivant l'individu, l'espèce de poisson ingurgitée et son niveau toxique, elle est généralement courte (une à dix heures), mais le temps de latence peut-être réduit à quelques minutes dans les cas les plus sévères.

2.2.2.2. Début de la phase clinique

Pendant une période de une à deux heures, on observe une **perte de la vivacité habituelle, un poil hérissé, une hypersalivation et un grognement différent de celui d'animaux sains.**

2.2.2.3. Symptômes

Cinq groupes sont reconnaissables, isolés, successifs ou associés :

2.2.2.3.1. Syndrome digestif :

Diarrhée profuse, aqueuse, inconstante **(4, 48)**, ces désordres digestifs étant relativement discrets, avec parfois des vomissements. **(48)**

2.2.2.3.2. *Syndrome cardiopulmonaire :*

Bradycardie initiale rapidement suivie de tachycardie avec battements irréguliers du cœur (4) ou bradycardie principale avec légère tachycardie notée uniquement en début et fin d'intoxication chez certains individus, les valeurs minimales de la fréquence cardiaque étant observées entre 24 et 48 heures (voir **figure 39**) Chez les animaux fortement intoxiqués, des arythmies et troubles de la conduction intra-ventriculaire apparaissent en plus. (48)

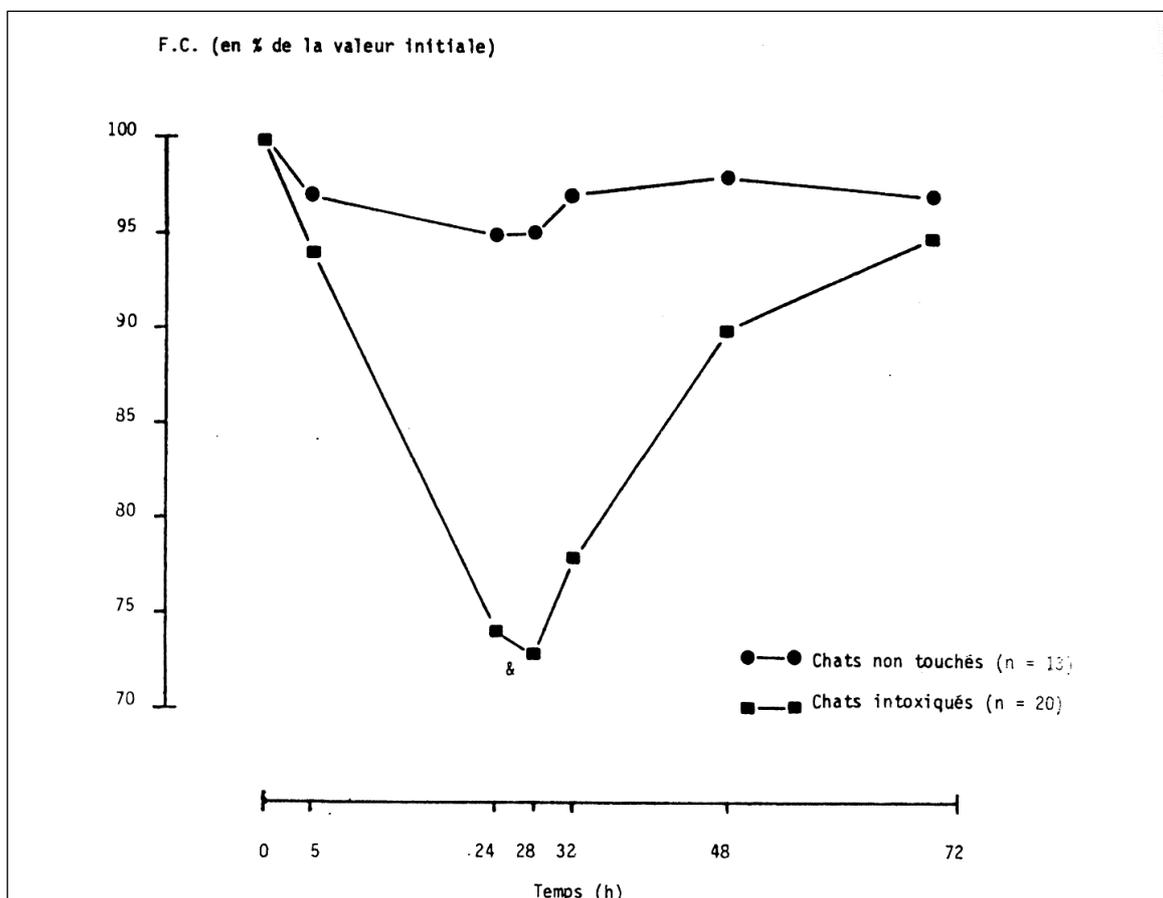


Figure 39 : Variation de la fréquence cardiaque (FC) du chat (n=33) pendant les 72 heures suivant l'ingestion de poisson ciguatérogène. Les résultats sont exprimés en pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale. (48)

Un calcul statistique a permis d'établir une corrélation (significative à plus de 5 %) entre la toxicité neurologique et la diminution de la fréquence cardiaque (voir **figure 40**). Par contre, il ne semble pas exister de liaison significative entre cette toxicité neurologique et la quantité de poisson ingérée, ni entre cette dernière et la diminution maximale de la fréquence cardiaque. (48)

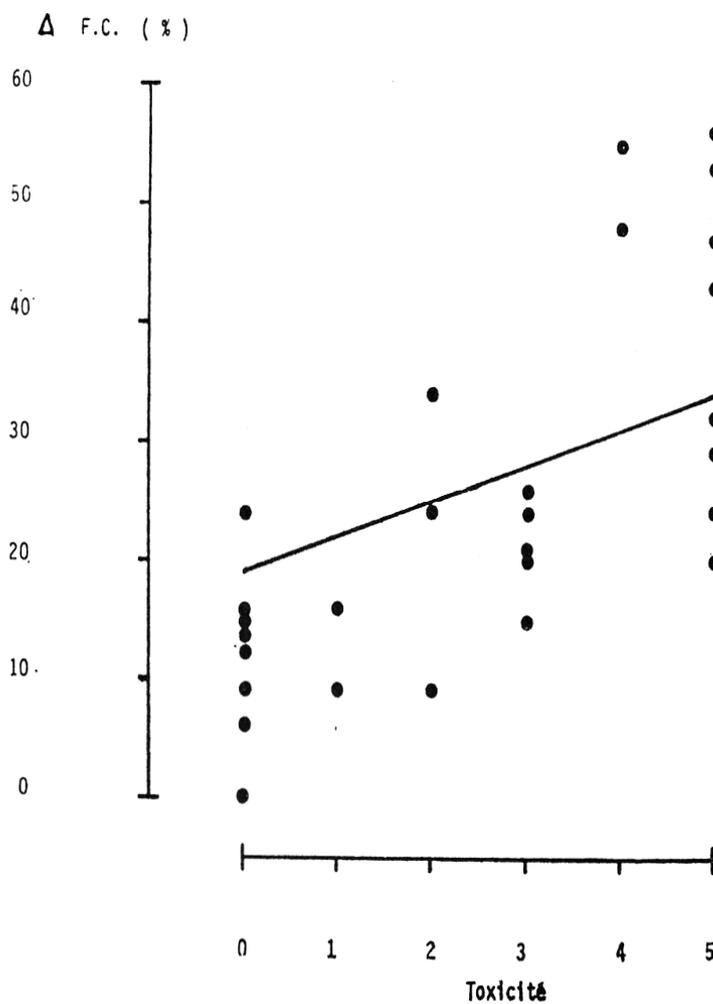


Figure 40 : Droite de régression observée illustrant la corrélation qui existe entre la diminution de la fréquence cardiaque Δ F.C. en % de la valeur initiale et la toxicité neurologique chez les chats (n=33) ayant ingéré du poisson ciguatérogène (48)

ANIMAL	Q	T	Δ F.C
1	1	0	0
2	10	0	0
3	10	0	- 24
4	10	0	- 14
5	3	0	0
6	4	0	- 16
7	7	0	- 9
8	10	0	- 12
9	7	0	0
10	9	0	0
11	6	0	- 16
12	10	0	- 7
13	8	0	- 21
14	4	1	- 16
15	10	1	- 9
16	7	2	- 9
17	2	2	- 34
18	2	2	- 24
19	7	3	- 26
20	9	3	- 21
21	6	3	- 20
22	7	3	- 15
23	7	3	- 24
24	9	4	- 48
25	7	4	- 55
26	6	5	- 20
27	9	5	- 29
28	1	5	- 43
29	6	5	- 56
30	1	5	- 24
31	7	5	- 47
32	10	5	- 32
33	9	5	- 53

Figure 41 : Variations maximales de la fréquence cardiaque (F.C., exprimée en % de la valeur initiale) en fonction de la symptomatologie neurologique (T 1 à 5 dans la classification de BAGNIS et FEVAI) et de la quantité de poisson ingéré (Q exprimée en % du poids corporel) chez le chat intoxiqué par voie orale (48)

Certains auteurs notent également des troubles respiratoires : hyperventilation suivie, chez les animaux fortement intoxiqués, d'une dyspnée avec rythme ralenti et irrégulier, et de périodes d'apnée. (48)

2.2.2.3.3. Syndrome neurologique : (4, 48)

Il survient en 12 à 24 heures et impose le diagnostic.

Dans un premier temps, on note une **ataxie** caractéristique avec incoordination motrice allant de la simple démarche titubante de type ébrieux à une totale incapacité à se mouvoir sans tomber. L'animal peut se tenir sur ses quatre pattes, mais perd l'équilibre au moindre déplacement et éprouve des difficultés à se redresser ensuite.

L'évolution peut s'arrêter à ce stade.

Mais cette phase est le plus souvent suivie de symptômes de type **paralytique** : parésies d'un segment de membre ou d'un membre entier, du train postérieur seul ou des deux trains, paralysies locales, hémiplésies, diplésies, paraplésies ou quadriplésies flasques. La paralysie gagne parfois les muscles masticateurs et releveurs des paupières. La déglutition devient difficile. L'incapacité rencontrée par les animaux à protéger leur cornée qui reste sans cesse éclairée entraîne souvent des kératites. Mydriases ou myosis sont également fréquents.

Les troubles moteurs s'accompagnent d'une atteinte sensitive, avec **hyperesthésies et dysesthésies de contact** (en particulier au froid).

Notons que des **tremblements myocloniques** et de véritables **crises convulsives** viennent épisodiquement aggraver ce syndrome.

2.2.2.3.4. Syndrome hypersécrétoire :

Sudation, salivation et sécrétion lacrymale sont accrues de façon importante : museau et poil sont humides en permanence, tandis que les conjonctives sont hyperémées. (4)

2.2.2.3.5. Altération de l'état général :

L'animal apparaît rapidement **déshydraté, très amaigri, prostré** dans un coin sombre de sa cage, blotti en décubitus sterno-ventral, refusant toute nourriture solide et répondant à peine aux sollicitations. Toutefois il est important de noter qu'il ne présente **aucun trouble de la régulation thermique**. (4)

2.2.2.4. Evolution

L'état de prostration s'aggrave rapidement et les troubles pupillaires s'accroissent. Le sujet, en décubitus latéral, entre dans le coma. **Dans 50% des cas, avec ou sans traitement, la mort survient en 24 à 72 heures** dans un état de cachexie avancée. Des chats ont ainsi pu perdre en 48 heures la moitié de leur poids initial. Dans l'autre moitié des cas, spontanément ou

après traitement symptomatique, les **malades récupèrent en une semaine à dix jours sans séquelles. (4)**

Il est également intéressant de noter qu'une **première intoxication ciguatérique n'immunise pas mais au contraire confère une sensibilité supérieure à la toxine ciguatérique. (4, 10)** Ainsi, lorsque l'on souhaite réutiliser un animal ayant montré une réaction nulle ou faiblement positive face à un poisson toxique, il faut attendre deux ou trois mois entre les deux tests pour éviter l'effet cumulatif **(10)** (période dite de « wash-out »).

2.3. Examens complémentaires

2.3.1. *Bilans sanguins :*

On ne relève que peu d'anomalies constantes imputables à la ciguatera, mais on peut toutefois noter une forte inhibition d'activité cholinestérasique enregistrée par la méthode colorimétrique Acholest, qu'il faut nuancer car il semble exister naturellement, dans le sérum félin, un taux plus faible de cholinestérases que chez l'humain.

L'**hémococoncentration**, vraisemblablement liée à l'importante déperdition hydrique, a conduit à observer :

- ▣ une perturbation des ionogrammes avec **hypernatrémie, hyperkaliémie, hyperchlorémie et hypermagnésémie** ;
- ▣ une **augmentation du taux des protides totaux** sans variations homogènes ou suffisantes des fractions albumine et globuline à l'électrophorèse (le rapport A/G reste pratiquement inchangé) ;
- ▣ une **élévation des lipides totaux** et parfois du cholestérol ;
- ▣ une **augmentation globale des éléments figurés du sang**.

Quant à l'hyperazotémie fréquemment rencontrée, elle peut être en rapport avec une augmentation du catabolisme azoté lié à l'amaigrissement.

2.3.2. Autopsie :

Aucune atteinte microscopique spécifique n'a été révélée lors de l'examen macroscopique et microscopique des cerveaux, cervelets et foies des chats intoxiqués par rapport aux chats sains témoins. **(4)** ASAO HIRANO avait également noté cet aspect négatif en 1959 sur des mangoustes atteintes de ciguatera

2.4. Interprétation des troubles

La constance des signes cardiaques et leur bonne corrélation avec la symptomatologie neurologique suggère une origine centrale des troubles observés qui entraînerait secondairement une stimulation cholinergique périphérique (48), confirmée par l'inhibition constante et importante du taux des cholinestérases sériques. (4)

De plus, le peu de modifications humorales ou tissulaires par rapport à la sévérité du tableau clinique suggère que le point d'impact toxique se fait au niveau de certaines synapses et intéresse l'activité des médiateurs chimiques, en particulier l'acétylcholine. (4)

Certains animaux présentant une légère bradycardie sans aucune atteinte neurologique visible suggèrent que l'effet cardiaque pourrait aussi être lié à une action directe de la toxine au niveau du cœur. (48)

Une notion importante est celle de l'établissement d'un index de toxicité : pour une approche plus quantitative, BAGNIS et FEVAI ont défini en 1971 un barème de notation en fonction de la symptomatologie neurologique existant à la 48^{ème} heure après l'ingestion :

0 : absence de signes cliniques

T1 : perte de la vivacité habituelle, faiblesse musculaire, hypersécrétions salivaires, sudorales et lacrymales

T2 : parésies isolées, ataxie touchant un ou plusieurs membres

T3 : paralysie d'un train

T4 : paralysie des deux trains

T5 : mort

En ce qui concerne le **diagnostic différentiel**, on retrouve des syndromes proches essentiellement dans les grandes maladies infectieuses du chat, notamment la maladie dite « du jeune chat », présentant des formes suraiguës ou aiguës avec des symptômes neurologiques et une évolution voisines de la ciguatera mais également une forte hyperthermie précoce et constante, doublée d'un catarrhe oculonasal avec exsudat séreux et verdâtre puis mucopurulent.(4)

Au niveau du **traitement**, notons que la corticothérapie, les oximes associés à l'atropine, la vitaminothérapie du groupe B et les analeptiques cardiovasculaires ont été utilisés avec succès dans certains cas de stade 3.
(4)

3. Utilisation du chat et méthodes de dépistage alternatives

3.1. Intérêts du chat

Les chats sont relativement **nombreux** à Tahiti et **s'adaptent** rapidement et convenablement à la vie en captivité, surtout les individus jeunes (2 à 4 mois). Les **poids sont peu variables** d'une race à l'autre, et les individus pesant entre 300 et 1 000 grammes sont apparemment les plus **voraces** (particulièrement de chair de poisson à l'état brut), **sans présenter de phénomènes de régurgitation**, donnant ainsi des renseignements précis sur la toxicité de la nourriture proposée. **Les réactions cliniques sont ainsi très homogènes.** (4)

3.2. Méthodes de dépistage

3.2.1. Propriétés recherchées :

Les propriétés recherchées sont la **rapidité** (le poisson étant une denrée périssable, il faut que le temps de réaction soit très court), la **fiabilité** (il faut éliminer à coup sûr un poisson toxique mais ne pas obtenir trop de faux positifs non plus, conduisant à un gaspillage de poisson sain), la **simplicité** (la méthode doit être utilisable par n'importe qui sans

connaissances techniques particulières), et enfin la méthode doit être **peu coûteuse. (4)**

3.2.2. Dépistage « scientifique » : méthodes biologiques :

Après l'apparition des premières intoxications alimentaires ciguatériques dans l'espèce humaine, il parût logique d'utiliser des animaux comme goûteurs, ce que firent les Polynésiens et les premiers chercheurs travaillant sur la ciguatera.

Après avoir testé 37 espèces différentes disponibles localement à Hawaii, seuls 5 animaux ont été jugés sensibles à la toxine ciguatérique par BANNER : le chat, la mangouste, la souris blanche, l'écrevisse (qui présente des réactions voisines de celles de la mangouste, mais les quantités ingérées sont impossibles à déterminer précisément) et la tortue (chez qui la seule réaction est de se rétracter dans sa carapace et de présenter une anorexie totale). **(10)**

Test-mangouste : analogue au test-chat, tous deux étant utilisés couramment aussi bien par les scientifiques que les familles de pêcheurs, il consiste en l'observation des symptômes après administration *per os* de chair de poisson crue, à raison de 10 à 15 % du poids vif de l'animal d'expérience. **(10)**

Test-poussin : les volailles pouvant être atteintes lors d'intoxications naturelles en consommant des restes de poissons, ce test a été mis au point par VERNOUX en reprenant le principe du test-chat. Des poussins âgés de 8 à 10 jours reçoivent par gavage 10% de leur poids en foie de poisson cru homogénéisé. Les premiers symptômes (essentiellement nerveux) apparaissent dans les premières 24h. (67)

On définit ainsi 5 stades (9) :

0 : aucun signe clinique

1 : perte d'activité, paupières gonflées, arrêt croissance

2 : perte du réflexe de fuite, refus d'alimentation et indigestion

3 : ataxie mais station debout possible, refus d'abreuvement

4 : ataxie irréversible, station debout impossible, dyspnée

5 : mort en 1 à 7 jours, sans régurgitation ni diarrhée

Test-souris : initialement utilisée comme pour le test-chat, la souris blanche s'est révélée un mauvais choix car elle refusait la chair de poisson crue et gaspillait beaucoup de nourriture lorsque celle-ci lui était présentée sous forme de granulés ;

puis vinrent les premiers essais d'injections intra-péritonéales d'extraits, mais ils s'avérèrent inefficaces car les extraits étaient aqueux ;

l'évolution de ce test-souris ayant par la suite suivi celui de l'extraction des toxines ciguatériques, c'est à l'heure actuelle le test de référence.

Il est ainsi utilisé **(8)** :

- pour déceler la toxicité éventuelle d'un poisson donné : on procède à une extraction de la toxine puis à l'évaluation de la DLM (dose létale minimum sur souris), qui est la dose de toxine minimale capable de tuer dans un délai de 5 à 24h une souris de 20g après injection intrapéritonéale de l'extrait toxique ;
- pour doser précisément la toxicité d'un extrait ciguatérique : par chromatographie sur colonnes, avec ou sans HPLC (permettant de déceler jusqu'au $\mu\text{g}/\text{kg}$). La quantité de toxine présente dans l'échantillon peut alors être exprimée en nombre de DLM.

Test-moustique : élaboré en 1983 à l'Institut Louis Malardé, ce test est basé sur la sensibilité des moustiques à la CTX. Praticué sur des femelles adultes d'*Aedes aegypti polynesiens* anesthésiées par le froid et recevant une injection intrathoracique de chair de poissons purifiée et diluée, on note le nombre de moustiques encore inanimés une heure après l'injection. La DL50 s'exprime alors en milligrammes de chair dont l'extrait tue la moitié d'un lot de 10 moustiques en une heure (abrégé megp/m).

La comparaison des tests-moustique, -souris et -chat a permis de répartir les poissons testés en **classes de toxicité** :

Poissons fortement toxiques :

DL50 moustique < 2 megp/moustique

soit DL50 souris < 20 g/souris

soit les chiffres 3 ou 4 dans l'échelle test chat

Poissons moyennement toxiques :

DL50 moustique : 2 à 4 megp/m

soit DL50 souris : 20 à 40 g/souris

soit 1 à 3 sur l'échelle test chat

Poissons faiblement toxiques :

DL50 moustique : 4 à 7 megp/m

soit DL50 souris : 40 à 80 g/souris

Grâce au test-moustique uniquement, deux autres classes peuvent encore être définies :

Poissons douteux : DL50 moustique : 7 à 10 megp/m

Poissons atoxiques : DL50 moustique > 10 megp/m

Ce test présente également comme avantages les faibles quantités utilisées (chair et solvants), le matériel limité et la rapidité d'obtention du résultat en 3h pour un poisson donné (contre 2 à 3 jours pour un test-souris avec méthode d'extraction toxinique classique). (6, 8)

Notons qu'il existe également actuellement sur le marché un kit destiné aux consommateurs, supposé permettre de détecter la présence de ciguatoxine. Une bandelette doit être mise en contact avec de la chair du poisson à tester, on obtient après 50 minutes un résultat colorimétrique (bleu : poisson contaminé, blanc : poisson jugé sain). Chaque kit contient un témoin positif et un témoin négatif. Cependant, la société ne précise pas comment fonctionne leur test, sa sensibilité, sa spécificité, quelles types de toxines sont détectables, et ce test reste cher : 10.99\$ le kit unidose (utilisable sur un seul poisson uniquement) et 29.30\$ le kit de 3 tests.

3.2.3. Tests « traditionnels » répandus parmi les pêcheurs :

Tests sur animaux domestiques : nécessitant de nourrir un chat (parfois un chien) et d'observer ses réactions dans les 12 heures suivant l'ingestion, le problème principal pour les familles de pêcheurs est qu'ils requièrent de grandes quantités de poisson et ne sont donc avantageux que sur des gros spécimens (10% de poids vif sur un chat moyen de 3kg représente 300g, l'équivalent d'une bonne part humaine). De plus il faut un animal domestique en bonne santé sur lequel on ne pourra pas refaire le test trop régulièrement, ce qui peut poser un problème supplémentaire sur les îlots isolés où les chiens et chats, même errants, ne sont pas nombreux, les chiens étant parfois eux-mêmes consommés. **(10)**

Leur sont donc bien souvent préférés les tests suivants, plus faciles à mettre en œuvre et moins coûteux en poisson :

Test du saignement de la queue : lorsque l'on coupe la queue d'un poisson qui vient d'être pêché, très peu ou pas du tout de sang doit s'écouler. Si le sang est trop fluide et coule facilement, le poisson est rejeté. **(10)**

Test des mouches : au retour de la pêche, le poisson à tester est placé dans un endroit accessible aux mouches. Si ces insectes se posent sur le poisson mais repartent rapidement, le poisson est refusé. Si au contraire elles restent dessus, le poisson est déclaré comestible. **(10)**

Test des fourmis : analogue au précédent en plaçant le poisson près d'une fourmilière, les critères d'appréciation restant identiques. **(10)**

Test lingual : le testeur met sa langue en contact avec le foie du poisson à tester : s'il ressent des picotements, la chair n'est pas comestible. **(74)**

Méthode marquisienne : les pêcheurs marquisiens tâtent la chair du poisson et la consomment si elle est dure et ferme. **(44)**

Méthode guadeloupéenne : Une profonde inspiration en plongeant le nez dans l'ouïe du poisson ne doit pas provoquer d'éternuements ; il n'est alors pas déclaré ciguatoxique. **(44)**

Méthode de la pièce de métal : Une pratique courante en Nouvelle Calédonie consiste à faire cuire le poisson avec une cuiller en argent ou une pièce en cuivre ; si elle noircit, celui-ci est déclaré toxique. (44)

CONCLUSION DE LA TROISIEME PARTIE

La ciguatera est une intoxication alimentaire d'origine piscicole qui reste responsable de plusieurs milliers de victimes humaines par an. Nous avons vu que le chat a été utilisé d'une part pour son rôle dans la chaîne alimentaire comme modèle, afin d'étudier les structures et effets des différents types de toxines peu à peu découvertes, dans le but d'éviter de mieux appréhender ces intoxications chez l'homme à l'avenir, mais également d'autre part qu'il a été et reste parfois utilisé comme « goûteur » familial pour tenter d'établir le potentiel toxique des produits de la pêche, bien que d'autres méthodes existent également et que le « test-chat » ne soit pas des plus fiables qu'il soit..

En conclusion, nous pouvons résumer la bioaccumulation des toxines ciguatériques le long de la chaîne alimentaire par le schéma suivant :

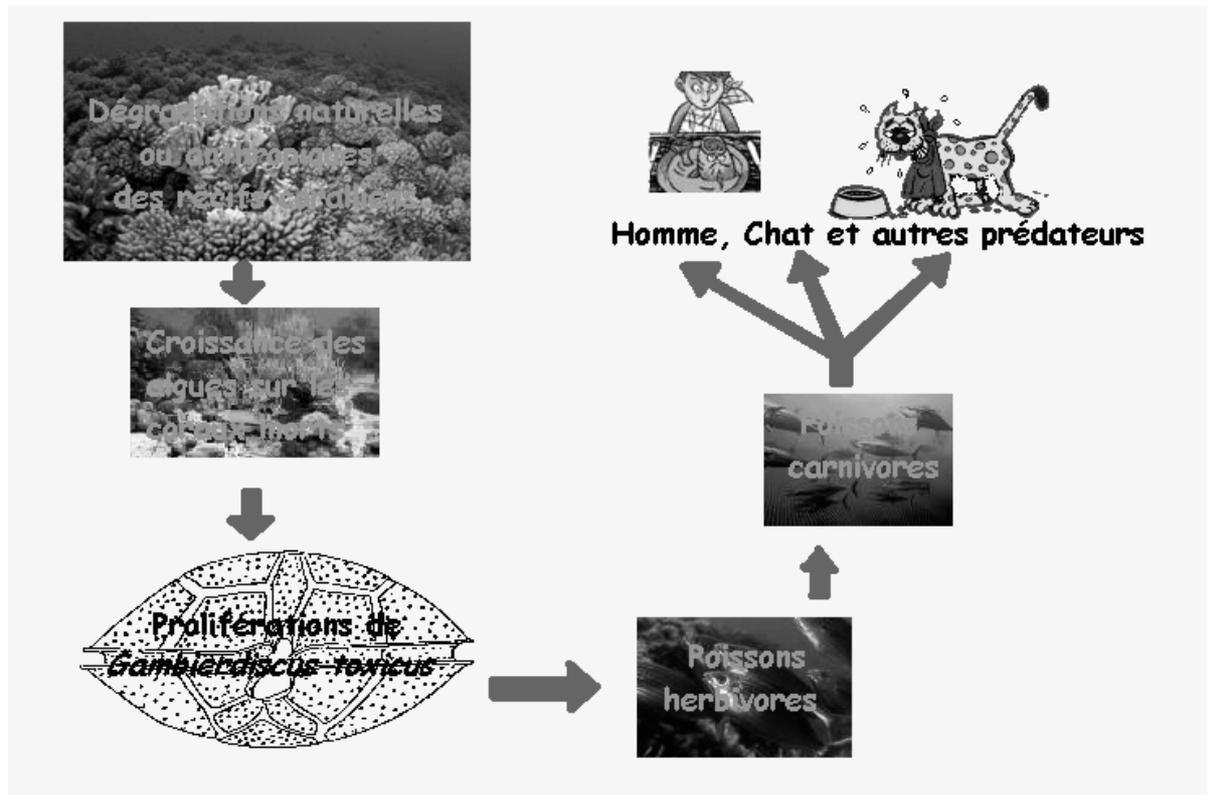


Figure 43 : Résumé - bioaccumulation le long de la chaîne alimentaire ciguatérique

CONCLUSION

Après avoir rappelé les spécificités métaboliques et comportementales du chat qui le prédisposent aux intoxications, nous avons étudié deux phénomènes d'intoxication alimentaire d'origine piscicole par des toxiques biocumulatifs ayant certaines similitudes dans les espèces félines et humaines, pour lesquelles le chat a joué tour à tour le rôle de sentinelle ou de cobaye, dans le cadre familial ou expérimental. Autant l'épisode spectaculaire de la contamination de la baie de Minamata par du méthylmercure d'origine industrielle que le phénomène toujours d'actualité de l'intoxication par les toxines ciguatériques ont été à l'origine d'études sur les effets à court et long terme de ces toxiques, sur les moyens à mettre en œuvre pour éviter ce type d'accidents et plus généralement sur la balance bénéfiques/risques de la consommation de poisson à chaque période de la vie.

**Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

 Gérard KECK

Le Président de la thèse

 Jacques Desnot

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le **22 DEC. 2009**

**Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY**



**Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon**

Pour le Directeur et par délégation,
LA DIRECTRICE DE L'ENSEIGNEMENT



Professeur Françoise GRAILL

BIBLIOGRAPHIE

1. AKAGI, H., CASTILLO, E.S., CORTES-MARAMBA, N., FRANCISCO-RIVERA, A.T., TIMBANG, T.D. (2000)
Health Assessment for Mercury Exposure Among Schoolchildren Residing Near A Gold Processing and Refining Plant in Apokon, Tagum, Davao del Norte, Philippines.
Sci Total Environ., 2, 259, 1-3, 31-43
2. ARNAT (Australian Research Network for Algal Toxins) (2000-2005)
Ciguatoxins and Ciguatera.
URL : <http://www.aims.gov.au/arnat/arnat-0004.htm>
3. ARONSON, S. M. (2005)
The Dancing Cats of Minamata Bay.
Med Health R I, 88, 7, 209
4. BAGNIS, R., FEVAI, G. (1971)
La Ciguatera féline expérimentale à Tahiti.
Rev. Méd. vét., 122, 6, 629-637
5. BILLE, C. (2008)
L'utilisation systémique de la morphine et de ses dérivés dans la gestion de la douleur périopératoire chez le chien et le chat.
PMCAC, 43, 3, 97-107
6. BONACKER, D., STOIBER, T., WANG, M., BOHM, K. J., PROTS, I., UNGER, E., THIER, R., BOLT, H. M., DEGEN, G. H. (2004)
Genotoxicity of inorganic mercury salts based on disturbed microtubule function.
Arch. Toxicol., 78, 10, 575-583
7. BONNAT, C. (1995)
Données actuelles des ichtyosarcotoxismes à la Réunion. Revue de 153 observations.
Thèse pour le Doctorat en Médecine, Université Paris XI, Faculté de Médecine Paris-Sud, 136 p.
8. BOUNOUS, P. (1987)
L'intoxication de type ciguatera à Mayotte.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 106 p.

9. BOURDEAU, P.

Etude épidémiologique de la ciguatéra aux Antilles françaises.
Mémoire de recherche, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 150 p.

10. CAIRE, J.-F. (1983)

Contribution à l'étude de la Ciguatera. Méthodes de dépistage du poisson toxique.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Créteil, 107 p.

11. CANIVENC, P. (2002)

Ichtyosarcotoxismes.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 183 p.

12. CCPA (Canadian Council on Animal Care) (1984)

Chapitre VIII : Les Chats
In : Manuel sur le soin et l'utilisation des animaux d'expérimentation, vol. 2

13. CHATEAU-DEGAT, M-L. (2005)

Portrait épidémiologique de la Ciguatera dans le Pacifique-sud
Thèse de doctorat en épidémiologie, Université Laval, Québec

14. CNVSPA (Conférence Nationale des Vétérinaires Spécialisés en Petits Animaux) (1988)

Particularités pharmacologiques du chat et accidents iatrogènes.
In : Journées nantaises de pathologie féline, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, 20-23 octobre 1988, 55-62

15. COCCINI, T., RANDINE, G., CANDURA, S. M., NAPPI, R. E., PROCKOP, L. D., MANZO, L. (2000)

Low level exposure to methylmercury modifies muscarinic cholinergic receptor binding characteristics in rat brain and lymphocytes: physiologic implications and new opportunities in biologic monitoring.
Environ. Health Perspect., 108, 29-33

16. CORDIER, S. (2003)

Retentissement néonatal d'une alimentation maternelle riche en mercure (poisson) pendant la grossesse
Journal de pédiatrie et de puériculture, 16, 234-239

17. COURT, M.H., GREENBLATT, D.J. (1997)

Biochemical Basis for Deficient Paracetamol Glucuronidation in Cats: An Interspecies Comparison of Enzyme Constraint in Liver Microsomes.
J Pharm Pharmacol. 49, 4, 446-449

- 18.** COURT, M.H., GREENBLATT, D.J. (1997)
Molecular Basis for Deficient Acetaminophen Glucuronidation in Cats. An Interspecies Comparison of Enzyme Kinetics in Liver Microsomes.
Biochem Pharmacol., 53, 7, 1041-1047
- 19.** COURT, M.H., GREENBLATT, D.J. (2000)
Molecular Genetic Basis for Deficient Acetaminophen Glucuronidation by Cats: UGT1A6 is a pseudogene, and evidence for reduced diversity of expressed hepatic UGT1A isoforms.
Pharmacogenetics, 10, 4, 355-369
- 20.** CRUMP, J. A., McLAY, C. L., CHAMBERS, S.T. (1999)
Ciguatera Fish Poisoning.
Postgrad Med J, 75, 678-679
- 21.** DAVIDSON, P. W., MYERS, G. J., COX, C., AXTELL, C., SHAMLAYE, C., SLOANE-REEVES, J., (1998)
Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study.
JAMA, 280, 701-707
- 22.** DIEI, Y. (1991)
Les toxines ciguatériques : données actuelles et étude toxicologique d'une série de poissons des Antilles françaises.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine de Nantes, Nantes, 122 p.
- 23.** DOMINGO, J. L., BOCIO, A., FALCO, G., LLOBET, J. M. (2007)
Benefits and risks of fish consumption. Part I. A quantitative analysis of the intake of omega-3 fatty acids and chemical contaminants.
Toxicology, 230, 219-226
- 24.** DUMAS, F. (2002)
Le chat, animal d'expérimentation. Particulièrement en Toxicologie.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 87 p.
- 25.** EKINO, S., SUSAKI, M., NINOMIYA, T., IMAMURA, K., KITAMURA, T. (2007)
Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning.
J Neurological Sciences, 262, 131-144

- 26.** ELHASSANI, S.B. (1982)
The Many Faces of Methylmercury Poisoning.
J Toxicol Clin Toxicol., 19, 8, 875-906
- 27.** ETO, K., YASUTAKE, K., NAKANO, A., AKAGI, H., TOKUNAGA, H., KOJIMA, T. (2001)
Reappraisal of the Historic 1959 Cat Experiment in Minamata by the Chisso Factory.
Tohoku J. Exp. Med., 194, 4, 197-203
- 28.** FONNUM, F., LOCK, E. A. (2004)
The contributions of excitotoxicity, glutathione depletion and DNA repair in chemically induced injury to neurones: example with toxic effects on cerebellar granule cells.
J. Neurochem., 88, 3, 513-531
- 29.** GOCHFELD, M. (2003)
Cases of Mercury Exposure, Bioavailability and Absorption
Ecotoxicology and Environmental Safety, 56, 174-179
- 30.** GODFREY, M., WOJEIK, D., CHERYL, K. (2003)
Apolipoprotein-E as a potential biomarker for mercury neurotoxicity.
J. Alzheimer's Dis., 5, 189-195
- 31.** GOODMAN, A., WILLIAMS, T. N., MAITLAND, K. (2003)
Ciguatera Poisoning in Vanuatu.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 68, 2, 263-266
- 32.** GRANDJEAN, P., WEIHE, P., WHITE, R. F., DEBES, F., ARAKI, S., YOKOHAMA, K. (1997)
Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury.
Neurotoxicol Teratol, 19, 417-28
- 33.** GREGUS, Z., WATKINS, J.B., THOMPSON, T.N., HARVEY, M.J., ROZMAN, K., KLAASSEN, C.D. (1983)
Hepatic Phase I and Phase II Biotransformations in Quail and Trout: Comparison to Other Species Commonly Used in Toxicity Testing.
Toxicol Appl Pharmacol., 67, 3, 430-441
- 34.** GROUPE DE TRAVAIL INTERMINISTÉRIEL DE SANTÉ CANADA (2004)
Le mercure : votre santé et l'environnement - Outils de ressources
Santé Canada, Octobre 2004, 62 p.

- 35. HAHN, S., CAPRA, M. (2003)**
Chapter 26 - Fishborne Illnesses: Scombroid and Ciguatera Poisoning.
In : Foodborne Microorganisms of Public Health Significance, 6th Edition, AIFST Inc. (NSW Branch) Food Microbiology Group., Waterloo, 187-200
- 36. HANSEN, J.C., GILMAN, A.P. (2005)**
Exposure of Arctic Populations to Methylmercury from Consumption of Marine Food: An Updated Risk-Benefit Assessment.
Int J Circumpolar Health., 64, 2, 121-136
- 37. HARADA, Y (1968)**
Congenital (or Fetal) Minamata Disease.
In : Study group of Minamata disease, Kumamoto University, Japan
- 38. HARADA, M. (1995)**
Minamata Disease: Methylmercury Poisoning in Japan Caused by Environmental Pollution.
Crit Rev Toxicol., 25, 1, 1-24
- 39. HESSEL, D. W. (1961)**
Marine Biotoxins : the Extraction and Partial Purification of Ciguatera Toxin from *Lutjanus bohar*.
Toxicology and Applied Pharmacology, 3, 5, 574-583
- 40. JEDRYCHOWSKI, W., PERERA, F., JANKOWSKI, J., RAUH, V., FLAK, E., CALDWELL, K., JONES, R. L., PAC, A., LISOWSKA-MISZCZYK, I. (2007)**
Fish consumption in pregnancy, cord blood mercury level and cognitive and psychomotor development of infants followed over the first three years of life
Krakow epidemiologic study.
Environment International, 33, 1057-1062.
- 41. KADA, Y. (1999)**
Environmental Justice in Japan : Case Studies of Lake Biwa, Nagara River, Minamata and Niigata-Minamata.
Congrès "Public Philosophy, Environment, and Social Justice", 21 et 22 octobre 1999,
Carnegie Council on Ethics and International Affairs, New York, 14 p.
- 42. KEMPPAINEN, B. (2004)**
Field Cases of Feline Ciguatera.
Comp. Cont. Ed. Pract. Vet., 26, 2, 132-135

- 43. KONDO, K. (1996)**
Incidence of Minamata Disease in Communities Along the Agano River, Niigata, Japan -
Patterns of the Exposure and Official Diagnosis of Patients.
Nippon Eiseigaku Zasshi., 51, 2, 599-611
- 44. LAMBERT, C.H.A. (1985)**
L'ichtyosarcotisme de type ciguatera en Polynésie française et en Nouvelle Calédonie :
moyens actuels de prophylaxie.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul Sabatier, Toulouse, 194 p.
- 45. LARSON, E., ROTHMAN, L. (1967)**
Ciguatera Poisoning by the Horse-eye Jack, *Caranx latus*, a Carangid Fish from the Tropical
Atlantic.
Toxicon, 5, 2, 121-124
- 46. LEGRAND, A.M., BAGNIS, R. (1991)**
La ciguatera : un phénomène d'écotoxicologie des récifs coralliens.
Annales de l'Institut Pasteur, 4, 253-266
- 47. LEGRAND, A.-M., GALONNIER, M., BAGNIS, R. (1982)**
Studies on the Mode of Action of Ciguateric Toxins.
Toxicon, 20, 1, 311-315
- 48. LEGRAND, A.-M., RENTLER, J.-F., BAGNIS, R. (1979)**
Ciguatera : effets cardiaques chez le Chat et le Rat intoxiqués expérimentalement.
Rev. Méd. vét., 130, 12, 1659-1667
- 49. LEHANE, L., LEWIS, R. J. (2000)**
Ciguatera : Recent Advances but the Risk Remains.
International Journal of Food Microbiology, 61, 91-125
- 50. LEWIS, R. J. (2001)**
The changing face of ciguatera.
Toxicon, 39, 97-106
- 51. LEWIS, R. J., ENDEAN, R. (1984)**
Ciguatoxin from the Flesh and Viscera of the Barracuda, *Sphyraena jello*.
Toxicon, 22, 5, 805-810

- 52. MAHAFFEY, K. (1999)**
Methylmercury: A New Look at the Risks.
Public Health Reports, 114, 396-413
- 53. MATHIESON, P. W. (1995)**
Mercury and TH2 cells.
Clin. Exp. Immunol., 102, 2, 229-230
- 54. MIYAI, M. (1997)**
An Appraisal on the Judgements of the Kumamoto Minamata Disease Certification Commission.
Nippon Eiseigaku Zasshi, 51, 4, 711-721
- 55. MORIKAWA, N. (1961)**
Pathological Studies on Organic Mercury Poisoning. Experimental Organic Mercury Poisoning in Cats and Its Relation to the Causative Agent of Minamata Disease. Experimental Production of Congenital Cerebellar Atrophy by Dimethylmercuric Sulfide in Cats.
Kumamoto Medical J, 14, 71-93
- 56. NAKAI, K., SATOH, H. (2002)**
Developmental Neurotoxicity Following Prenatal Exposures to Methylmercury and PCBs in Human from Epidemiological Studies.
Tokohu J. Exp. Med., 196, 89-98
- 57. NAKATA, H., SHIMADA, H., YOSHIMOTO, M., NARUMI, R., AKIMOTO, K., YAMASHITA, T., MATSUNAGA, T., NISHIMURA, K., TANAKA, M., HIRAKI, K., SHIMASAKI, H., TAKIKAWA, K. (2008)**
Concentrations and Distribution of Mercury and Other Heavy Metals in Surface Sediments of the Yatsushiro Sea including Minamata Bay, Japan.
Bull Environ Contam Toxicol, 80, 78-84
- 58. NGUYEN, P., MARTIN, L., LOUKIL, L., DUMON, H. (1996)**
Particularités métaboliques du chat.
Le Point vét, 28, 175, 16-18
- 59. NINOMIYA, T., IMAMURA, K., KUWAHATA, M., KINDAICHI, M., SUSU, M., EKINO, S. (2005)**
Reappraisal of somatosensory disorders in methylmercury poisoning.
Neurotoxicology and Teratology, 27, 643-653

- 60.** NINOMIYA, T., OHMORI, H., HASHIMOTO, K., TSURUTA, K., EKINO, S. (1995)
Expansion of Methylmercury Poisoning Outside of Minamata: an Epidemiological Study on Chronic Methylmercury Poisoning Outside of Minamata.
Environ Res., 70, 1, 47-50
- 61.** PARET, E. (1984)
Ichtyosarcotoxisme de type ciguatera chez le chien et le chat (Etude en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française).
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Créteil, 100 p.
- 62.** PARK, D. L. (1994)
Evolution of Methods for Assessing Ciguatera Toxins in Fish.
Rev. Environ. Contam. Toxicol., 136, 1-20
- 63.** RABUEL, R. (1982)
Les dangers du milieu marin animal. Ichtyosarcotoxismes. Saxitoxine. Tétrodontoxine et toxines ciguatériques.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 81 p.
- 64.** REICHART, E. (1988)
Zootechnie du chat, animal de laboratoire
Sci Tech Anim Lab, 13, 4, 263-294
- 65.** ROSS, C. (1995)
Minamata Disease Redress Settled.
The Lancet, 246, 1695-1696
- 66.** ROUSSEL, T. (1996)
Les intoxications liées aux particularités métaboliques et comportementales du Chat.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Paul-Sabatier, Toulouse, 188 p.
- 67.** ROUX-MORIN, I., JOUANEAU, C. (1990)
Contribution à l'étude de la ciguatera : Etude de l'agent étiologique et des poissons toxiques aux Antilles françaises.
Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Créteil, 124 p.
- 68.** SAITO, H. (2004)
Congenital Minamata Disease: a Description of Two Cases in Niigata
Seychelles Medical and Dental Journal, 7, 1, 134-137

- 69.** SANFELIU, C., SEBASTIA, J., CRISTOFOL, R., RODRIGUEZ-FARRE, E. (2003)
Neurotoxicity of Organomercurial Compounds.
Neurotoxicity Research, 5, 4, 283-306
- 70.** SATOH, H. (2000)
Occupational and Environmental Toxicology of Mercury and Its Compounds.
Ind Health, 38, 2, 153-164
- 71.** TAKEUCHI, T., ETO, K. (1999)
The Pathology of Minamata Disease.
Fukuoka Kyushi University Press, Japon, 292 p.
- 72.** TREPANIER, L.A., CRIBB, A.E., SPIELBERG, S.P., RAY K. (1998)
Deficiency of Cytosolic Arylamine N-acetylation in the Domestic Cat and Wild Felids Caused by the Presence of a Single NAT1-like Gene.
Pharmacogenetics, 8, 2, 169-179
- 73.** UCHINO, M., OKAJIMA, T., ETO, K., KUMAMOTO, T., MISHIMA, I., ANDO, M. (1995)
Neurologic Features of Chronic Minamata Disease (Organic Mercury Poisoning) Certified at Autopsy.
Internal Medicine, 34, 8, 744-747
- 74.** URBAIN-MONNIER, D. (2004)
La ciguatera : techniques de dépistage du poisson ciguatérique, traitement classique et traditionnel de la ciguatera en Nouvelle-Calédonie.
Thèse de doctorat vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 147 p.
- 75.** UNITED STATES GEOLOGICAL SURVEY (U.S.G.S.)
Mercury Contamination of Aquatic Ecosystems
URL : http://water.usgs.gov/wid/FS_216-95/FS_216-95.html
- 76.** VAN DER SCHALIE, W. H., GARDNER, H. S. Jr, BANTLE, J. A., DE ROSA, C. T., FINCH, R. A., REIF, J. S., REUTER, R. H., BACKER, L. C., BURGER, J., FOLMAR, L. C., STOKES, W. S. (1999)
Animals as Sentinels of Human Health Hazards of Environmental Chemicals.
Environmental Health Perspectives, 107, 4

- 77. VIA, C. S., NGUYEN, P., NICULESCU, F., PAPADIMITRIOU, J., HOOVER, D., SILBERGELD, E. K. (2003)**
Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus.
Environ. Health Perspect., 111, 10, 1273-1277
- 78. WATANABE, C., SATOH, H. (1996)**
Evolution of Our Understanding of Methylmercury as a Health Threat.
Environmental Health Perspectives, 104, 2, 367-379
- 79. WATTS, J. (1997)**
Minamata Bay Finally Declared Free of Mercury.
The Lancet, 350, 422
- 80. WEISS, B., CLARKSON, T. W., SIMON, W. (2002)**
Silent Latency Periods in Methylmercury Poisoning and in Neurodegenerative Disease.
Environmental Health Perspectives, 110, 5, 851-854
- 81. WHEATLEY, B., BARBEAU, A., CLARKSON, T.W., LAPHAM, L.W. (1979)**
Methylmercury Poisoning in Canadian Indians - the Elusive Diagnosis.
Can J Neurol Sci., 6, 4, 417-22
- 82. WILCKE, J.R. (1988)**
Particularités du métabolisme des médicaments chez le chat et conséquences pratiques.
Le Point Vét., 20, 177-184
- 83. ZAHIR, F., RIZWI, S. J., HAQ, S. K., KHAN, R. H. (2005)**
Low dose mercury toxicity and human health.
Environmental Toxicology and Pharmacology, 20, 351-360

REES MARIE

LE CHAT, ANIMAL SENTINELLE EN TOXICOLOGIE ;
Etude de deux intoxications majeures : méthylmercure et ciguatera

Thèse Vétérinaire : Lyon, 2010

RÉSUMÉ : Le chat présente des particularités métaboliques et comportementales intéressantes en toxicologie environnementale et a joué un rôle particulier dans la mise en évidence et l'étude de deux grandes causes d'intoxication humaine massive par des produits piscicoles, pour lesquelles les toxiques s'accumulent le long de la chaîne alimentaire. D'une part, la maladie de Minamata, due à une intoxication massive par du méthylmercure d'origine industrielle, où le chat est apparu à la fois comme un avertisseur du fait de ses symptômes précoces, et comme un animal d'expérimentation utile pour déterminer la cause des affections observées et les modes d'action des toxiques incriminés. D'autre part, la ciguatera est un problème toujours d'actualité, causant encore de nombreux cas d'intoxications chaque année dans les zones tropicales, pour lequel le chat a pu également servir de sentinelle au niveau familial pour prévenir ces empoisonnements, et d'animal d'expérimentation pour découvrir les différentes toxines en jeu et leur mode d'action.

MOTS CLÉS :

- chat
- intoxication
- mercure
- ciguatera

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur DESCOTES
1er Assesseur :	Monsieur le Professeur KECK
2ème Assesseur :	Monsieur le Professeur BERNY

DATE DE SOUTENANCE : 22 janvier 2010

ADRESSE DE L'AUTEUR :

7, rue des Carmélites
67100 STRASBOURG