
Les biotoxines marines

Les biotoxines marines sont produites naturellement lors de la prolifération d'algues nuisibles (HAB). Lorsque des conditions environnementales et climatiques favorables coïncident, les espèces de phytoplancton, principalement des dinoflagellés ou des diatomées, se reproduisent de manière exponentielle et libèrent des toxines potentiellement dangereuses. Les causes des HAB ne sont toujours pas claires. Cependant, les activités anthropiques et les changements climatiques ont contribué à l'augmentation récente de l'incidence de HAB dans les écosystèmes marins et d'eau douce, y compris dans des endroits inattendus (Hallegraeff, 2010). Parmi les milliers d'espèces de microalgues connues dans la nature, environ 100 produisent des toxines naturelles qui peuvent provoquer des intoxications ou même la mort chez l'homme et les animaux (Visciano et al., 2016). Ces toxines peuvent être de poids moléculaire petits ou élevés et présentent des caractéristiques chimiques et biologiques uniques. Dans tous les cas, les composés toxiques sont produits *de novo* par certaines microalgues photo ou mixo-trophiques, jamais par les coquillages. Ces micro-algues et toxines associées sont filtrées et concentrées par les mollusques, constituant une menace potentielle pour les consommateurs selon les concentrations en toxines accumulées (Nielsen et al., 2016).

Les épisodes d'intoxication chez l'homme dus aux biotoxines marines peuvent avoir une large gamme de symptômes liés au composé toxique spécifique. Les espèces appartenant au genre *Alexandrium*, *Gymnodinium*, *Dinophysis* et *Pseudo-Nitzschia* sont les principaux producteurs de biotoxines marines (Farabegoli et al., 2018). Sur la base de symptômes provoqués, elles peuvent être classifiées comme toxines paralysantes (PSP, Paralytic Shellfish Poisoning), amnésiantes (ASP, Amnesic Shellfish Poisoning), diarrhéiques (DSP, Diarrhetic Shellfish Poisoning), neurotoxiques (NSP, Neurotoxic Shellfish Poisoning) et aussi toxines ciguateriques (CFP, Ciguatera Fish Poisoning). Toutefois, d'autres syndromes

supplémentaires existent, chaque type d'intoxication étant associé à un groupe spécifique de biotoxines (Nicolas et al., 2017).

Elles peuvent également être regroupées en fonction de leur mécanisme d'action en :

- neurotoxines agissant sur le canal sodique voltage-dépendant, telles que les brevétoxines (BTX), responsables de NSP, les saxitoxines (STX), responsables de PSP et les tétrodotoxines (TTX) ;

- neurotransmetteurs excitateurs, tels que l'acide domoïque (AD) et ses analogues, qui se lient à des récepteurs spécifiques dans les neurones. Ces toxines sont responsables du syndrome ASP, qui comprend des symptômes gastro-intestinaux et/ou neurologiques (EFSA, 2009a) ;

- les IC à action rapide, telles que la gymnodimine (GYM), les spirolides (SPX) et les pinnatoxines (PnTX), bloquent les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, ce qui conduit à nouveau à une paralysie musculaire (Otero et al., 2011) ;

- les toxines d'acides gras polyéthers telles que l'acide okadaïque (AO) et les dinophysistoxines (DTX), qui se sont avérées inhibitrices de protéines phosphatases *in vitro* (EFSA, 2008) ;

- les palytoxines (PITX), gros polyalcools hydrophiles, qui se lient à la membrane plasmique $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase}$, convertissant la pompe ionique en un canal ionique non spécifique, permettant ainsi un transport non contrôlé d'ions à travers la membrane plasmique (Ramos and Vasconcelos, 2010) ;

- les azaspiracides (AZA), pecténotoxines (PTX) et yessotoxines (YTX), dont le mécanisme de toxicité est inconnu.

En conclusion, selon leur structure chimique propre, on peut distinguer dix groupes de biotoxines marines à savoir les azaspiracides (AZA), les brevétoxines (BTX), les imines cycliques (IC), l'acide domoïque (AD), les groupes acide okadaïque (AO), les pecténotoxines (PTX), les saxitoxines (STX), les yessotoxines (YTX), les palytoxines (PITX) et les tétrodotoxines (TTX).

Des directives et des législations ont été établies dans le monde entier pour le contrôle des biotoxines marines que l'on nomme également phycotoxines. Au 21^{ème} siècle, parmi les intoxications associées aux biotoxines marines, les plus répandues ont été les DSP et les CFP, sur la base des épisodes survenus dans le monde entier qui ont été signalés entre 2001 et 2015. Plus de 1200 intoxications identifiées ont été rapportées, la plupart en Europe, en Amérique du Nord et Amérique du Sud - le Chili affichant la plus forte incidence de DSP en Amérique latine - et également en Chine (Nicolas et al., 2017).

L'objectif de ce premier chapitre est de présenter une revue bibliographique la plus exhaustive possible sur les biotoxines marines que l'on trouve habituellement chez les invertébrés marins et leurs propriétés pertinentes, rassemblant des recherches à jour sur l'origine, les espèces où ils ont été trouvés, ainsi que leurs mécanismes d'action et principaux effets sur l'homme.

I.1. L'acide domoïque

L'acide domoïque (AD) est un acide aminé secondaire qui doit son caractère polaire à ses trois fonctions carboxyliques. C'est la molécule principale d'une famille de nombreux isomères et analogues (**Figure 1**) décrits dans la littérature (Clayden et al., 2005; Zaman et al., 1997).

L'acide domoïque est une neurotoxine isolée pour la première fois de la macroalgue rouge *chondria armata* (Takemoto and Daigo, 1958) qui était initialement connu pour ses propriétés insecticides et vermifuges (Maeda et al., 1984). Ce n'est qu'en 1987 que l'acide domoïque a été reconnu comme toxine responsable de cas d'intoxication amnésiante par les fruits de mer survenue sur l'île du Prince Edward au Canada suite à la consommation de moules (*Mytilus edulis*) contaminées (Perl et al., 1990; Wright et al., 1989). L'intoxication par l'AD provoque chez l'homme divers symptômes caractérisés par des vomissements, des crampes abdominales, des nausées et des diarrhées en plus des maux de tête, la confusion et la perte de mémoire.

L'AD est structurellement similaire au glutamate, un neurotransmetteur excitateur. Il se lie au récepteur glutamate d'acide kaïnique et le stimule au niveau du système nerveux central, ce qui permet un flux de Na^+ et une petite quantité de potassium provoquant une dépolarisation neuronale. Il agit principalement au niveau de l'hippocampe, qui est impliqué dans le traitement de la mémoire et des fonctions viscérales.

La microalgue associée à l'épisode de contamination sur l'île du Prince Edward est *Pseudo-nitzschia pungens*, un genre de diatomée pennée. Il existe plus de 10 autres espèces de diatomées productrices d'AD.

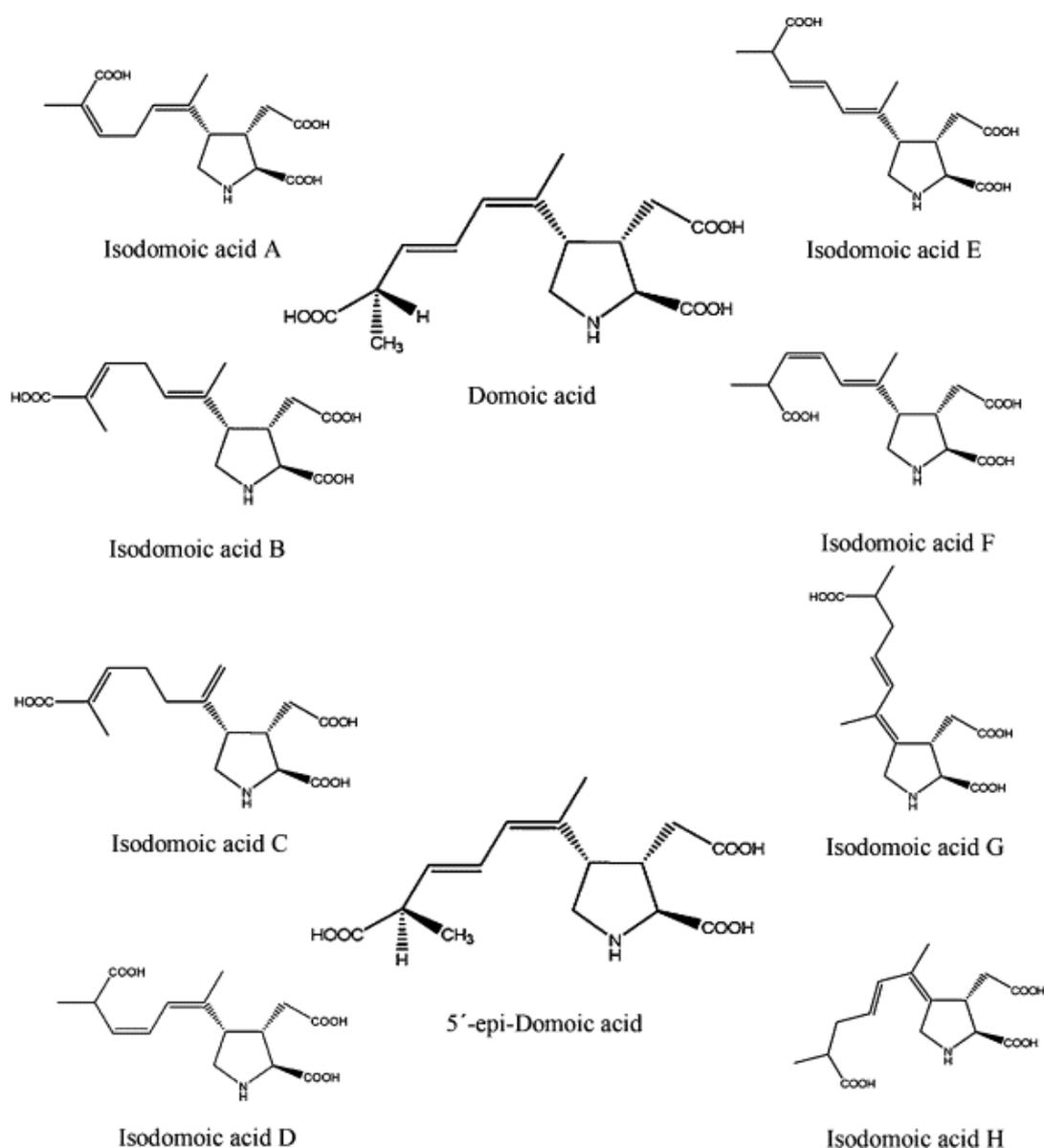
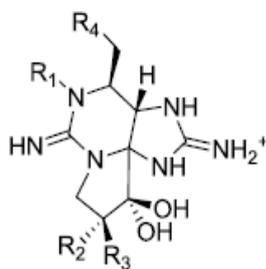


Figure 1. Structures chimiques de l'AD et ses analogues (FAO, 2004)

I.2. Les saxitoxines

La saxitoxine (STX) et sa cinquantaine d'analogues constituent un vaste groupe d'alkaloïdes neurotoxiques naturels, que l'on nomme de nos jours toxines du groupe de la STX, mais qui étaient plus communément appelées toxines paralysantes (PST) par le passé. Les PST ont une structure commune composée d'un noyau central tétrahydropurique (5,3,4,6-trialkyltetrahydropurine) sur lequel peuvent être greffés différents groupements fonctionnels conférant aux analogues des polarités et des toxicités variables. Les PST les plus courantes sont hydrophiles ; elles peuvent être non sulfatés, comme la STX et la néosaxitoxine (neoSTX), mono-sulfatés, comme les gonyautoxines (GTX 1-6), ou di-sulfatés (toxines C1-4). D'autres variantes décarbamoyl de ces analogues existent telles que les décarbamoyl-saxitoxines (dcSTX, dcneoSTX), les décarbamoyl-gonyautoxines (dcGTX 1-4), et les dérivés 13-désoxy-décarbamoyl (doSTX, doGTX 2,3). Trois familles structurelles principales de STX sont distinguées sur la base de la chaîne latérale R4 en tant que N-sulfocarbamoyl, décarbamoyl ou carbamoyl. (**Tableau 1**). Les PST d'origine naturelle peuvent subir des biotransformations modifiant leur structure sous l'influence de divers facteurs biologiques donnant lieu à de nouveaux analogues (Wiese et al., 2010). (**Figure 2**).

Tableau 1. Structures des principales saxitoxines

	R1	R2	R3	Carbamate	décarbamate	N-sulfocarbamate
	H	H	H	H	STX	dcSTX
OH	H	H	H	NEO	dcNEO	GTX6
H	OSO ₃ ⁻	H	H	GTX2	dcGTX2	C1
H	H	OSO ₃ ⁻	H	GTX3	dcGTX3	C2
OH	OSO ₃ ⁻	H	H	GTX1	dcGTX1	C3
OH	H	OSO ₃ ⁻	H	GTX4	dcGTX4	C4
		R4		H ₂ N-OCO-	HO-	⁻ O ₃ S-NH-OCO-

Elles sont reconnues comme l'agent responsable d'une intoxication humaine bien connue sous le nom d'intoxication paralysante par les fruits de mer « Paralytic Shellfish Poisoning »

(PSP) (Sommer and Meyer, 1937). Les symptômes initiaux suite à la consommation de produits marins contaminés par des toxines du groupe de la saxitoxine sont de nature gastro intestinale et apparaissent dans les 30 à 60 minutes après l'ingestion. Ces symptômes peuvent être suivis par des troubles neurologiques plus graves sous forme de fatigabilité musculaire importante, convulsions, détresse respiratoire pouvant aller jusqu'à une paralysie complète entraînant la mort en l'absence d'assistance.

Les premières déclarations d'intoxication avec des symptômes similaires aux intoxications de type PSP remontent à 1927 sur la côte pacifique des États-Unis avec 102 personnes intoxiquées dont au moins 6 décédées (Schantz, 1969).

L'intoxication par les PST chez l'homme est expliquée par l'inhibition de la transmission nerveuse ; les saxitoxines agissent principalement en bloquant irréversiblement le site I des canaux sodium voltage dépendants. Elles empêchent ainsi la propagation du potentiel d'action le long du système nerveux entraînant une paralysie et dans certains cas la mort (Narahashi et al., 1967). Il a également été démontré que la saxitoxine bloque les canaux calcium (Su et al., 2004) et prolonge l'ouverture des canaux potassium des cellules du muscle cardiaque. La saxitoxine est reconnue comme l'une des toxines des plus puissantes à l'état naturel, avec une DL50 intrapéritonéale de 10 µg/kg de poids corporel chez la souris et une dose fatale de 1 mg chez l'Homme pour un poids standard de 70 kg (Wiese et al., 2010). En raison de leur caractère létal et de leur accessibilité, les saxitoxines sont répertoriées depuis 1993 dans la première liste de la convention d'interdiction des armes chimiques.

Ces toxines ont été détectées pour la première fois sur la côte pacifique des États-Unis en 1937 et décrites par (Schantz, 1969). Depuis, elles ont été trouvées dans de nombreux autres sites en Europe, au Chili, en Afrique du Sud, en Australie ainsi que dans d'autres pays (Krock et al., 2007; Pitcher et al., 2007; Robertson et al., 2004). Cela s'explique en partie par la mise en œuvre progressive de programmes de surveillance, qui se sont développés parallèlement au développement de la conchyliculture, mais aussi par l'expansion géographique des organismes producteurs de ces toxines (Van Dolah, 2000). En effet, les PST sont associés aux dinoflagellés marins (eucaryotes) et aux cyanobactéries d'eau douce (procaryotes), qui

peuvent former de vastes efflorescences dans le monde entier. Les dinoflagellés producteurs de PST appartiennent principalement aux genres *Alexandrium*, *Gymnodinium* et *Pyrodinium*. Plusieurs genres de cyanobactéries ont également été identifiés comme producteurs de ces toxines tels qu'*Anabaena*, *Cylindrospermopsis*, *Aphanizomenon*, *Planktothrix* et *Lyngbya* (Dell'Aversano et al., 2005; Wiese et al., 2010).

Les saxitoxines sont accumulées et transférées via la chaîne alimentaire par l'intermédiaire de différents organismes vecteurs. Il s'agit notamment d'invertébrés filtreurs tels que les coquillages, crustacés et mollusques (Gainey, 1998) ainsi que d'autres vecteurs moins communs comme les gastéropodes et les poissons (Deeds et al., 2008). Ces organismes marins se nourrissant de phytoplanctons toxiques sont particulièrement résistants aux toxines et peuvent donc accumuler des niveaux dangereusement élevés en PST pour l'homme (Shumway and Cucci, 1987).

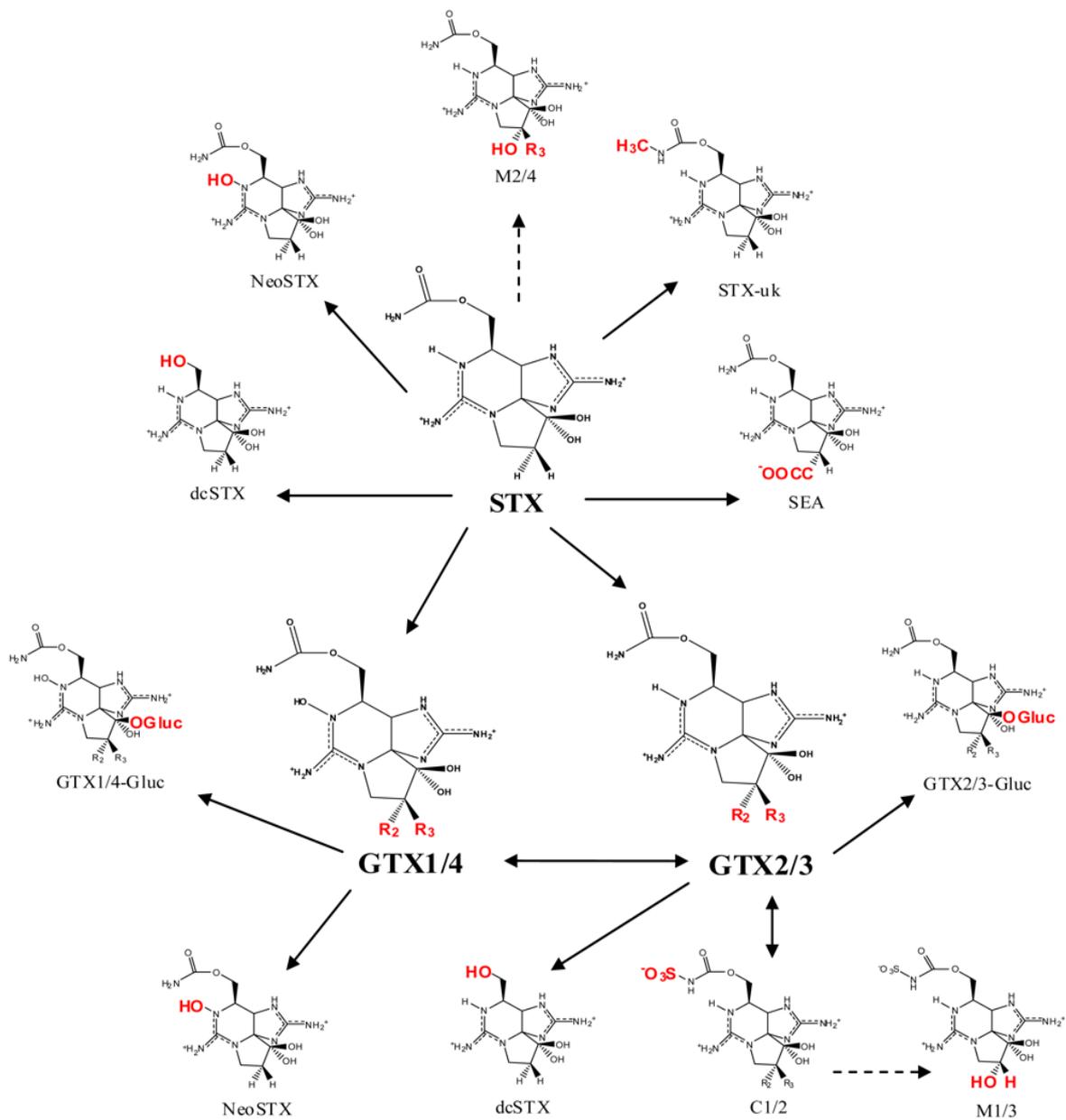


Figure 2. Biotransformation des toxines paralysantes dans les coquillages

Se référer au Tableau 1 pour les groupes R assignés. Les motifs surlignés en rouge indiquent une différenciation par rapport à la structure du STX. La ligne ininterrompue fait référence aux données expérimentales sur la conversion des toxines. La ligne brisée se réfère à la biotransformation putative basée sur l'analyse structurale (Wiese et al., 2010).

I.3. Les tétródotoxines

La tétródotoxine (TTX) est une neurotoxine extrêmement dangereuse avec une structure chimique et un mode d'action similaire à celui des saxitoxines (**Figure 3**). La TTX et ses analogues (**Figure 3**) sont responsables de l'intoxication avec le taux de mortalité le plus

élevé des intoxications marines courantes. Cette intoxication originellement associée aux poissons de la famille des tétrodons a été décrite depuis des siècles (Fuhrman, 1986; Kao, 1966). Suite à des empoisonnements récurrents au « fugu » espèce de poisson très prisée au Japon, le Dr Yoshizumi Tahara a mené des études pharmacologiques et a réussi en 1909 à identifier la TTX comme seul agent responsable de cette intoxication (Suehiro, 1994). Les intoxications par la TTX étaient principalement rapportées au Japon et quelques pays du sud-est de l'Asie (Bane et al., 2014). Mais durant la dernière décennie des occurrences en Europe ont été enregistrées (Cassiday, 2008; Rodriguez et al., 2008). La TTX a été retrouvée dans des espèces de poissons autre que le fugu mais aussi dans des crustacés, gastéropodes ainsi que chez certains vertébrés terrestres (Turner et al., 2015b). Contrairement aux autres familles de biotoxines marines, l'origine des TTX semble être incertaine même s'il a été démontré qu'elles sont produites par des bactéries endosymbiotiques dans le poisson globe (Lago et al., 2015).

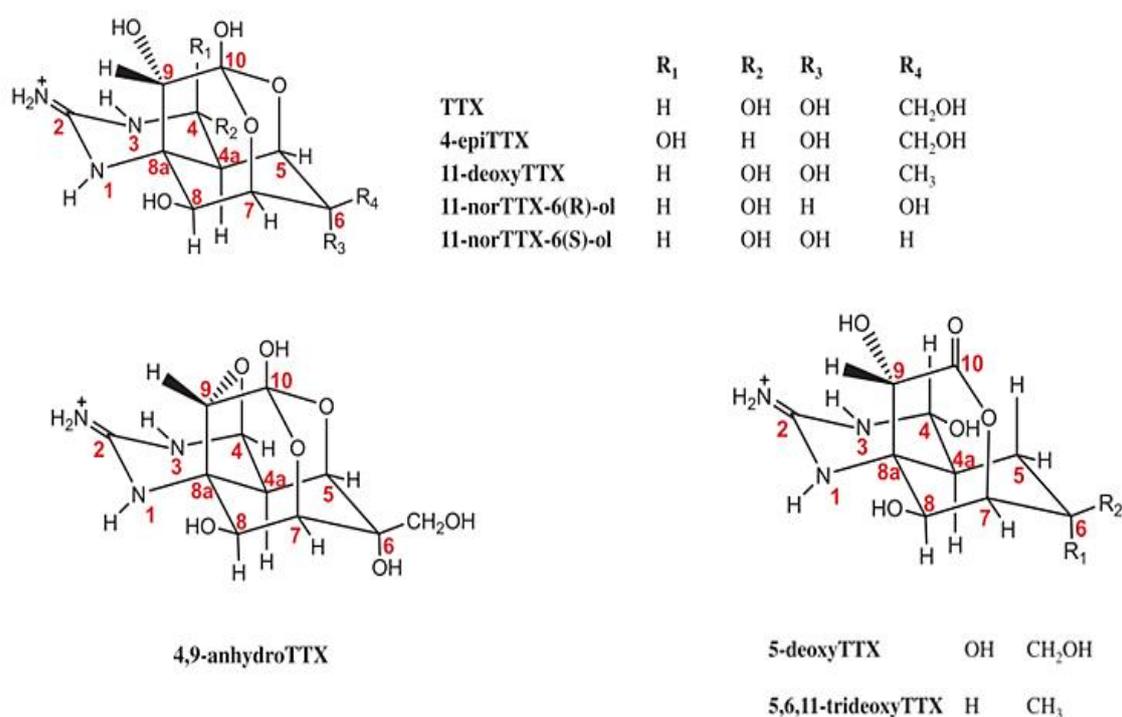


Figure 3. Structures des principaux analogues de TTX (Bane et al., 2016)

I.4. L'acide okadaïque et les dinophysistoxines

L'acide okadaïque (AO) et les dinophysistoxines (DTX) sont des polyéthers lipophiles qui se caractérisent par une fonction acide carboxylique et trois assemblages de cycles spiro-cétone. La DTX1 est le dérivé méthylé de l'AO, tandis que la DTX2 est l'isomère de l'AO. D'autres dérivés acyclés de type esters peuvent être formés par voie de métabolisation (Suarez-Gomez et al., 2001; Yasumoto, 1985) (**Figure 4**).

L'AO et les DTX sont les principales toxines responsables des intoxications diarrhéiques par les fruits de mer (DSP) qui se traduisent par des troubles gastro-intestinaux, diarrhées, crampes abdominales, nausées et vomissements. Ces symptômes apparaissent dans un délai de 30 minutes à quelques heures après la consommation de fruits de mer contaminés à des niveaux élevés (Amzil et al., 1992). Les premières intoxications de type DSP ont été répertoriées en 1961 aux Pays Bas (Bates S, 2006) puis décrites en détail en 1978 à la suite de la consommation de moules et de pétoncles contaminées au Japon (Stewart and McLeod, 2014; Yasumoto et al., 1987). On a assisté lors de ces vingt dernières années à une augmentation globale de la fréquence, de l'intensité et de la distribution géographique de ce type d'intoxication (Gerssen and Klijnstra, 2017). Aujourd'hui, des niveaux élevés d'AO et DTX sont fréquemment rapportés dans différentes autres régions du globe outre le Japon et les côtes Européennes, au Canada, en Amérique du Sud (Chili, Mexique), aux Philippines, en Australie et au Maroc (Elgarch et al., 2008b; García et al., 2005).

Chez l'homme, les toxines du groupe de l'AO agissent en inhibant les sérine et thréonine phosphatases PP1 et PP2A. Cette inhibition entraîne un dysfonctionnement de divers processus intracellulaires à l'origine des symptômes observés. Il a également été démontré par expérimentation animale que l'AO et la DTX1 sont des promoteurs tumoraux (Creppy et al., 2002). Cependant ce risque d'intoxication chronique n'est pas encore avéré chez les consommateurs de coquillages contaminés.

Initialement l'AO a été isolé de l'éponge *Halichondria Okadai* (Tachibana et al., 1981), la dinophysistoxine-1 (DTX1) isolée à partir de moules au Japon (Murata et al., 1982) et la dinophysistoxine-2 (DTX2) initialement isolée à partir de moules irlandaises (Hu et al.,

1992). Les dinoflagellés pélagiques du genre *Dinophysis* (ex : *D. acuta* et *D. acuminata*) (Reguera et al., 2014) et les espèces benthiques du genre *Prorocentrum* (ex : *P. lima* et *P. belizeanum*). (Granade et al., 1992) sont les principaux organismes identifiés comme producteurs d'AO et DTX. Ces toxines peuvent ensuite s'accumuler dans les moules, les huîtres, les palourdes, les coques et certains crustacés (EFSA, 2008)

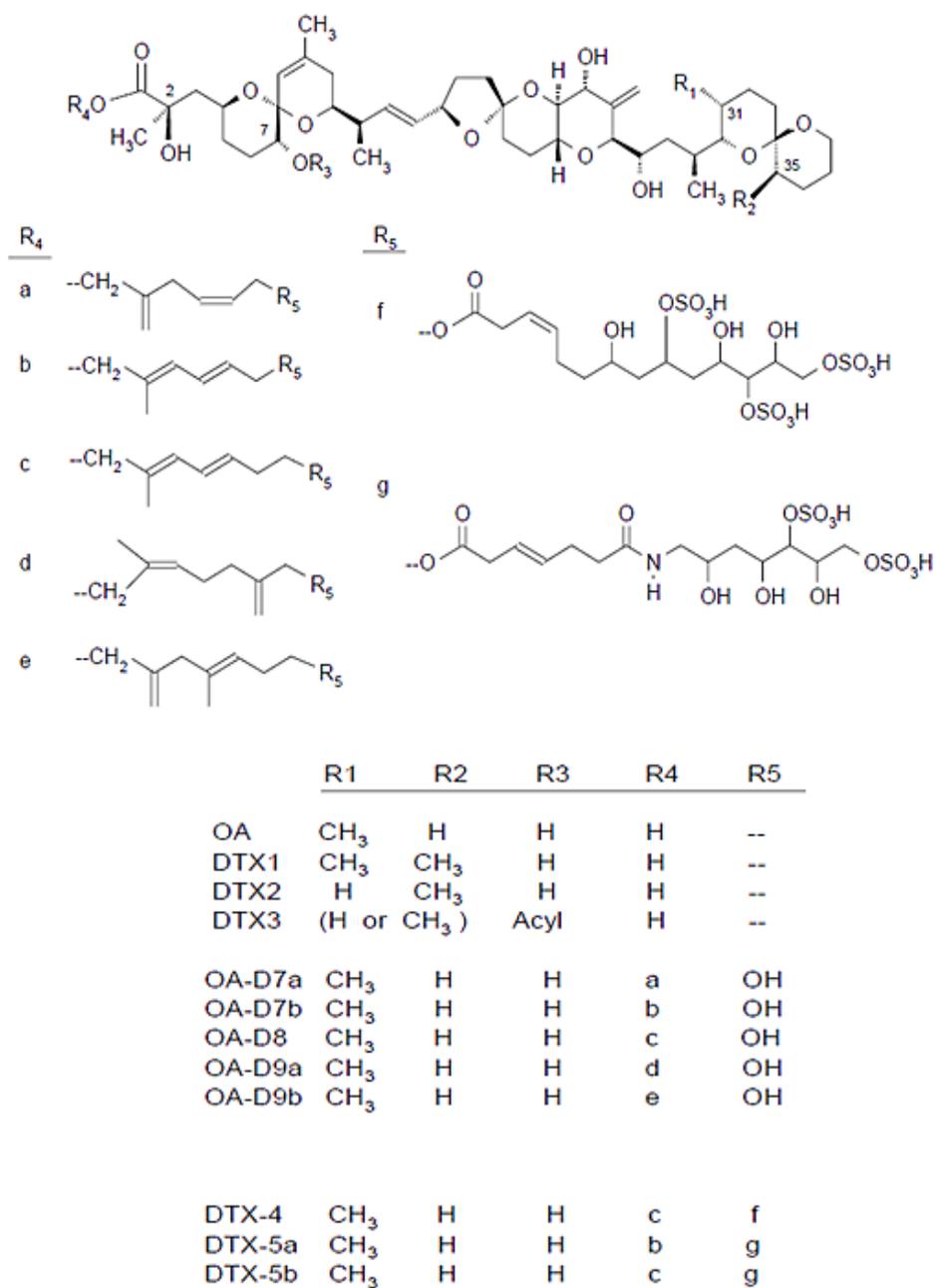


Figure 4. Structures chimiques des toxines du groupe de l'AO (Holmes and Teo, 2002)

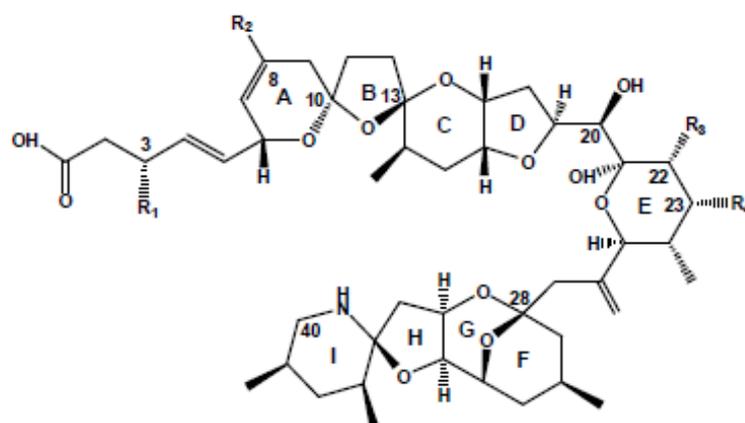
I.5. Les azaspiracides

Les azaspiracides (AZA) sont des toxines marines de type polyéther. Elles sont ainsi appelées à cause de leur structure chimique composée d'une amine cyclique (groupe AZA), un groupement tri-spiro et un groupe acide carboxylique (Twiner et al., 2008). Peu après la détermination de la première azaspiracide (AZA1), quatre autres analogues ont été découverts, AZA2 et AZA3 ne différant que par la position du groupe méthyle tandis que AZA4 et AZA5 sont des analogues hydroxyles de l'AZA3 (Hess et al., 2005). Ces dernières années, de nombreux autres analogues de l'AZA ont été identifiés, portant le nombre total d'analogues à une quarantaine de composés (**Figure 5**). Certains de ces analogues ne sont pas directement produits par des microalgues mais sont obtenus par biotransformation dans les coquillages. D'autres n'ont pas été identifiés comme contaminants dans les coquillages et sont donc considérés comme des artéfacts de stockage formés en solution méthanolique (Jauffrais et al., 2012).

Les AZA ont été associées pour la première fois à des intoxications humaines en 1995 lorsqu'aux Pays-Bas, au moins huit personnes sont tombées malades après avoir consommé des moules irlandaises importées de Killary Harbour (James et al., 2003). Les azaspiracides ont d'abord été assimilées au groupe des toxines diarrhéiques en raison des symptômes observés qui étaient similaires à ceux d'une DSP, à savoir des nausées, des vomissements, des diarrhées sévères, des douleurs stomacales (Krys and Frémy, 2002). Les essais biologiques chez le rat, normalement utilisés pour détecter les toxines de type AO, ont révélé la présence d'une activité toxique diarrhéique mais aucune toxine connue n'a été détectée laissant penser à un nouveau composé. Ce n'est qu'en 1998 que la structure de l'AZA1 fut élucidée à partir d'extraits purifiés des moules irlandaises contaminées. Le syndrome lié aux intoxications par les azaspiracides fut alors appelé azaspiracide shellfish poisoning (AZP). Le mécanisme d'action n'est pas encore entièrement compris, mais des expériences *in vitro* sur des lignées cellulaires de mammifères ont montré des altérations de la structure cytosquelettique et un effet sur le système E-cadhérine, qui est responsable des interactions

cellule-cellule (Ronzitti et al., 2007). Ces interactions pourraient expliquer les effets toxiques associés aux azapiracides.

Depuis leur découverte initiale, les AZA ont été successivement détectées en Irlande, au Royaume-Uni, en Norvège, en France, au Portugal, au Maroc, au Chili et aux États-Unis (Elgarch et al., 2008a; James et al., 2004; Torgersen et al., 2008). Ils sont principalement produites par de minuscules dinoflagellés toxiques des genres, *Azadinium spinosum*, et *Amphidoma* (Jaufrais et al., 2012).



Abbréviation	Nom	MM	R1 (C3)	R2 (C8)	R3 (C22)	R4 (C23)	R5 (?)
AZA1	Azapiracide	841,5	H	H	CH ₃	H	
AZA2	8-méthyle-azapiracide	855,5	H	CH ₃	CH ₃	H	
AZA3	22-desméthyle-azapiracide	827,5	H	H	H	H	
AZA4	22-desméthyle-3-hydroxy-azapiracide	843,5	OH	H	H	H	
AZA5	22-desméthyle-23-hydroxy-azapiracide	843,5	H	H	H	OH	
AZA6	22-desméthyle-8-méthyle-azapiracide	841,5	H	CH ₃	H	H	
AZA7	3-hydroxy-azapiracide	857,5	OH	H	CH ₃	H	
AZA8	23-hydroxy-azapiracide	857,5	H	H	CH ₃	OH	
AZA9	22-desméthyle-3-hydroxy-8méthyle-azapiracide	857,5	OH	CH ₃	H	H	
AZA10	22-desméthyle-23-hydroxy-8méthyle-azapiracide	857,5	H	CH ₃	H	OH	
AZA11	3-hydroxy-8-méthyle-azapiracide	871,5	OH	CH ₃	CH ₃	H	
AZA12	23-hydroxy-8-méthyle-azapiracide	871,5	H	CH ₃	CH ₃	OH	
AZA13	22-desméthyle-3,23-dihydroxy-azapiracide	859,5	OH	H	H	OH	
AZA14	3,23-dihydroxy-azapiracide	873,5	OH	CH ₃	H	OH	
AZA15	22-desméthyle-3,23-dihydroxy-8-méthyle-azapiracide	873,5	OH	H	CH ₃	OH	
AZA16	3,23-dihydroxy-8-méthyle-azapiracide	887,5	OH	CH ₃	CH ₃	OH	
AZA17	carboxy-22-desméthyle-azapiracide	871,5	H	H	H	H	COOH
AZA18	carboxy-azapiracide	885,5	H	CH ₃	H	H	COOH
AZA19	carboxy-22-desméthyle-8méthyle-azapiracide	885,5	H	H	CH ₃	H	COOH
AZA20	carboxy-8-méthyle-azapiracide	899,5	H	CH ₃	CH ₃	H	COOH
AZA21	carboxy-22-desméthyle-3hydroxy-azapiracide	887,5	OH	H	H	H	COOH
AZA22	carboxy-3-hydroxy-azapiracide	901,5	OH	CH ₃	H	H	COOH
AZA23	carboxy-22-desméthyle-3-hydroxy-8-méthyle-azapiracide	901,5	OH	H	CH ₃	H	COOH
AZA24	carboxy-3-hydroxy-8-méthyle-azapiracide	915,5	OH	CH ₃	CH ₃	H	COOH

Figure 5. Structure chimique des principaux azapiracides (Rehmann et al., 2008)

I.6. Les pecténotoxines

Les pecténotoxines (PTX) sont un groupe de toxines lipophiles qui comprend une quinzaine d'analogues composés de polyéthers lactones chimiquement neutres, également appelés macrolides. Les différents analogues résultent principalement des transformations métaboliques dans les mollusques : par exemple le groupement méthyle en position 43 de la PTX2 est progressivement oxydé en alcool (PTX1), en aldéhyde (PTX3) et en acide carboxylique (PTX6) alors que la forme seco-acide de la PTX2 (PTX2sa) résulte de l'hydrolyse de la fraction lactone avec une ouverture du macrocycle (Miles et al., 2004) **(Figure 6)**.

Les PTX ont souvent été associées au groupe des toxines diarrhéiques (Yasumoto and Murata, 1993) de par leur origine commune. Elles sont en effet produites par les mêmes algues du genre *Dinophysis* principaux producteurs des toxines du groupe AO. Les PTX 1 et 2 ont été découvertes simultanément chez des pétoncles contaminées *Pactinopecten yessoensis* au Japon (Yasumoto, 1985). Depuis elles ont été mise en évidence dans différents types de coquillages dont les moules, les huîtres et les palourdes (EFSA, 2009b). Cependant leur toxicité chez l'homme n'a pas été confirmée.

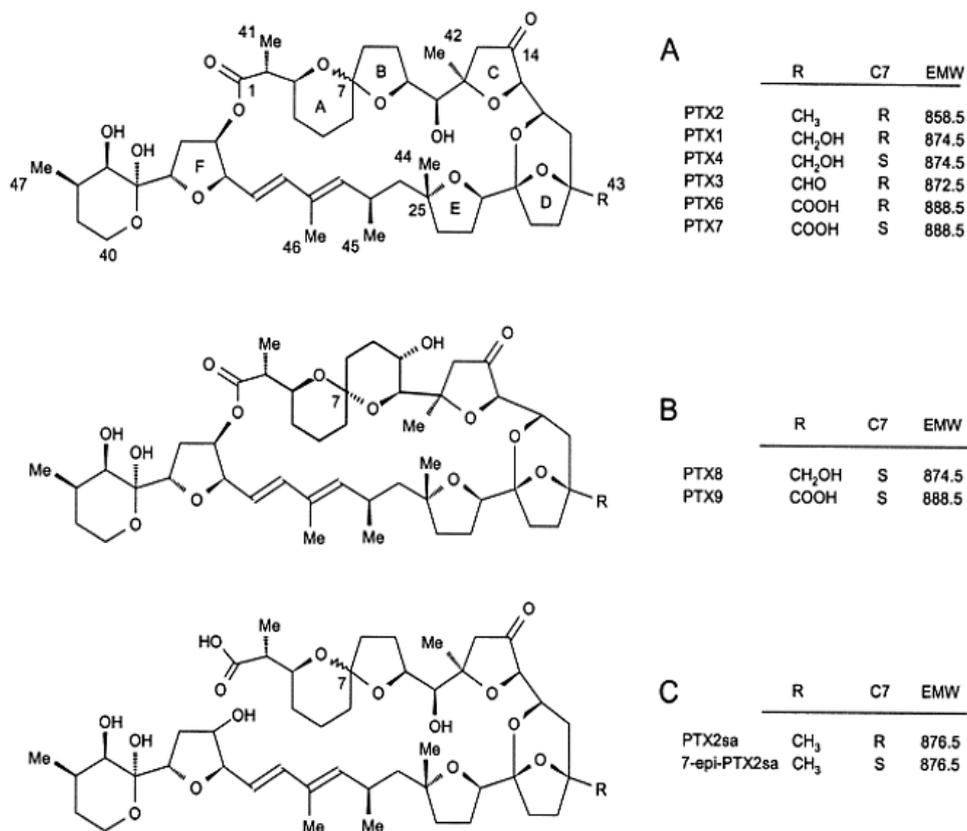


Figure 6. Structure chimique des pecténotoxines (Suzuki et al., 2003)

I.7. Les yessotoxines

Les yessotoxines (YTX) sont constituées d'un squelette unique en forme d'échelle de polyéthers polycycliques composés de 11 cycles accolés, d'une chaîne insaturée et de deux fonctions sulfate (**Figure 7**). La structure rigide de la chaîne cyclique présente un caractère apolaire qui est contrebalancé par les groupements sulfates polaires (Hess and Aasen, 2007). Une centaine d'analogues de la YTX a été identifiée dans un seul isolat de *P. reticulatum* (Miles *et al.*, 2005). Les analogues les plus fréquemment rapportés sont la YTX, la 45-hydroxy-YTX, et la carboxy-YTX.

À l'instar des pecténotoxines, les YTX ont souvent été retrouvées coexistant avec certaines DTX. Elles ont donc été d'abord regroupées avec les toxines diarrhéiques avant de prouver qu'elle ne sont impliquées dans aucune intoxication humaine (Tubaro et al., 2004).

Les YTX ont été découvertes pour la première fois en 1987 au Japon (Murata et al., 1987) dans des pétoncles contaminés. Plusieurs espèces de dinoflagellés productrices de yessotoxines ont été identifiées : *Prorocentrum reticulatum* a été le premier à être identifié (Satake et al., 1999) suivi de *Lingulodinium polyedrum* et *Gonyaulax spinifera* (Paz et al., 2004; Rhodes et al., 2006). Les YTX peuvent s'accumuler dans diverses espèces de mollusques bivalves filtreurs telles que les huîtres, les moules, les coquilles Saint-Jacques et les palourdes (EFSA, 2008). Leur présence a été mise en évidence dans de nombreux pays tel que le Japon, le Chili, la Nouvelle-Zélande, la Norvège et l'Italie (Aasen et al., 2005b; Draisci et al., 1999; Vale et al., 2008).

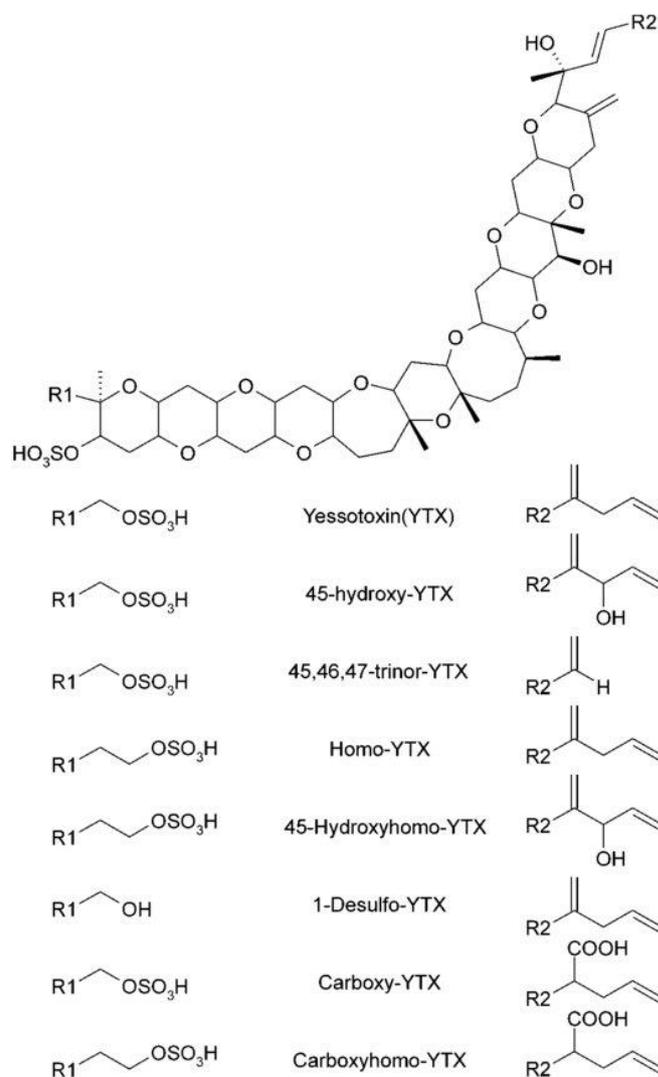


Figure 7. Structure chimique de quelques analogues de yessotoxines

[Toxic episodes in shellfish produced by lipophilic phycotoxins An overview](#)

I.8. Les brevéttoxines

Les brevéttoxines (BTX ou PbTX) sont des composés polyéthers cycliques lipophiles. Deux structures dorsales A et B (A possédant 10 cycles polyéthers accolés et 11 cycles pour B) sont à la base de tous les analogues connus de la brevéttoxines. Les brevéttoxines 1, 7 et 10 ont le squelette de type A tandis que les brevéttoxines 2, 3, 4, 5, 6, 8 et 9 ont le squelette de type B. La **Figure 8** montre un exemple de brevéttoxines de type A et de type B.

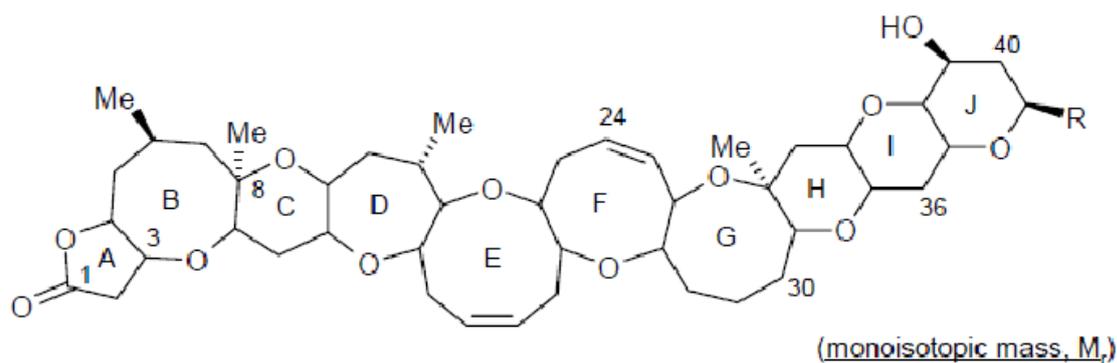
Elles sont responsables d'intoxication neurologiques connue sous le nom de NSP de l'anglais « Neurologic Shellfish Poisoning » et consécutive à l'ingestion de fruits de mer contaminés. Parmi les symptômes décrits chez l'homme figurent nausées, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, paresthésie, myalgie, ataxie, bradycardie, vertige et mydriase (Watkins et al., 2008). L'intoxication par les BTX peut également survenir par inhalation d'aérosols résultants du déferlement des vagues sur le rivage (Pierce and Henry, 2008) et entraîner des problèmes respiratoires et une irritation des yeux et des membranes nasales.

Les BTX agissent en se fixant au site 5 des canaux sodiques voltage-dépendant, ce qui entraîne une activation persistante des cellules neuronales, musculaires et cardiaques (Plakas and Dickey, 2010).

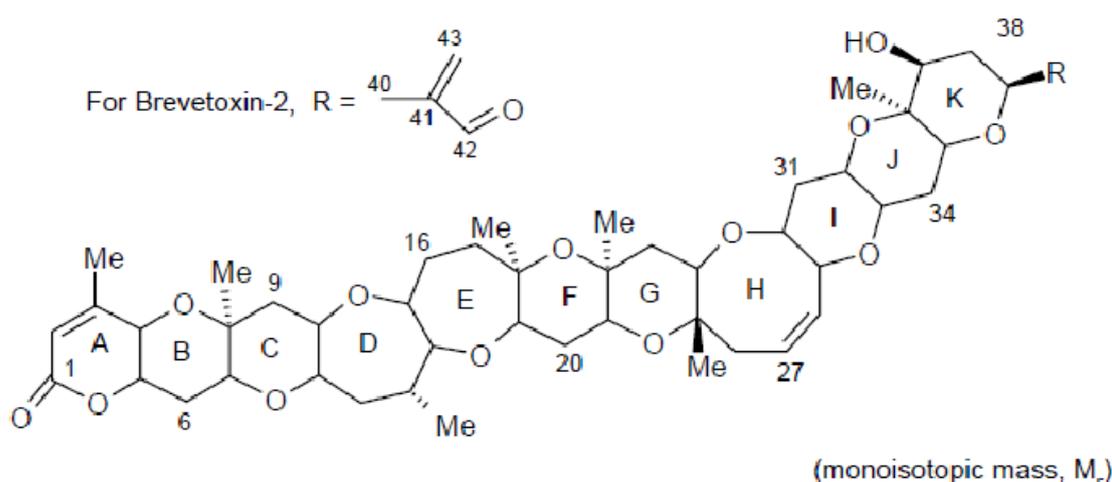
Les principaux organismes producteurs des brevéttoxines sont des dinoflagellés du genre *Karenia brevis*, *Karenia brevisulcatum*, *K. mikimotoi*, *K. selliformis*, and *K. papilionacea* (Daneshian et al., 2013).

Les BTX ont été mises en évidence de nombreuses espèces de mollusques dont les moules, les huîtres et les palourdes qui sont les principaux vecteurs de contamination chez l'Homme. Elles ont également été trouvées dans des pétoncles, des tuniciers et certaines espèces de poissons mais à des concentrations beaucoup plus faibles (FAO, 2004; Naar et al., 2007).

Les plus importants épisodes d'intoxication par les BTX ont été enregistrés en Nouvelle-Zélande entre 1992 et 1993. Des intoxications ont également été rapportées aux Etats-Unis (Golfe du Mexique) mais aucune présence de BTX n'a été signalée en Europe jusqu'à présent (Farabegoli et al., 2018).



Type-A Brevetoxins:	Brevetoxin-1, R=CH ₂ C(=CH ₂)CHO	(866.5)
	Brevetoxin-7, R=CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OH	(868.5)
	Brevetoxin-10, R=CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH	(870.5)



Type-B Brevetoxins:	Brevetoxin-2, R=CH ₂ C(=CH ₂)CHO	(894.6)
	Brevetoxin-3, R=CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OH	(896.6)
	Brevetoxin-8, R=CH ₂ COCH ₂ Cl	(916.4)
	Brevetoxin-9, R=CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH	(898.6)
	Brevetoxin-5, the K-ring acetate of brevetoxin-2	(936.6)
	Brevetoxin-6, the H-ring epoxide of brevetoxin-2	(910.6)

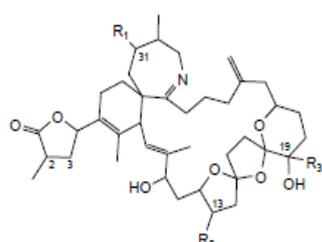
Figure 8. Structure chimique des brevéttoxines (Baden et al., 2005)

I.9. Les imines cycliques

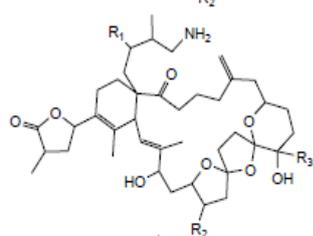
Les imines cycliques (IC) forment un groupe de biotoxines marines émergentes structurellement apparentées. Ce groupe comprend les spirolides, les gymnodimines, les pinnatoxines, les ptériatoxines, les procontrolides et la portimine (Selwood et al., 2013; Silva et al., 2015a) (**Figure 9**). La principale caractéristique commune de ces composés est la présence d'un macrocycle et d'une partie imine cyclique responsable de leurs activités biologiques. Le mécanisme d'action des imines cycliques n'est pas encore tout à fait élucidé.

Cependant leur toxicité aiguë évaluée par les bio-essais sur souris (BES), les classe dans la catégorie des toxines "à action rapide" ou en anglais « Fast Acting Toxins » (FAT) (Tindall, 1984). En effet, elles provoquent chez la souris l'apparition rapide de symptômes neurologiques suivis d'un décès en quelques minutes. Les congénères des spirolides sont les plus toxiques après l'injection intrapéritonéale, alors que les pinnatoxines sont considérées comme le groupe le plus toxique après l'administration orale.

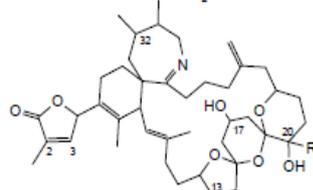
Spirolides



R ₁	R ₂	R ₃	Δ ^{2,3}	[M+H] ⁺
H	CH ₃	CH ₃	✓	692.5
H	CH ₃	CH ₃	–	694.5
CH ₃	CH ₃	CH ₃	✓	708.5
CH ₃	CH ₃	CH ₃	–	708.5
CH ₃	H	CH ₃	✓	692.5
CH ₃	H	H	✓	678.5

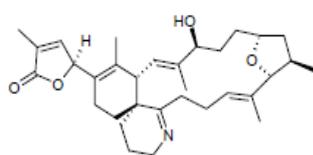


H	CH ₃	CH ₃	✓	710.5
H	CH ₃	CH ₃	–	712.5

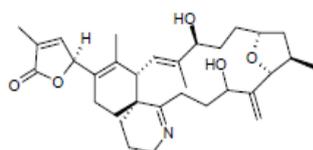


R	MW
H	692.5
CH ₃	708.5

Gymnodimines

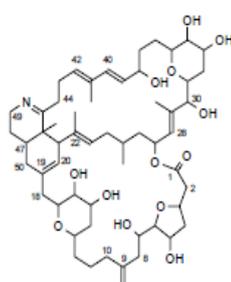


Gymnodimine
[M+H]⁺ = 508.3

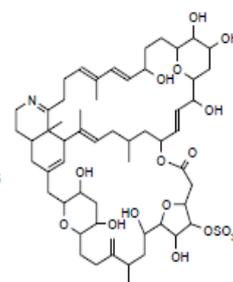


Gymnodimine B
[M+H]⁺ = 524.3

Procentrolides

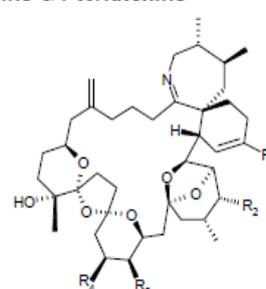


Procentrolide
C₃₆H₅₈NO₁₃
[M+H]⁺ 980.5
[M+NH₄]⁺ 997.5



Procentrolide B
C₃₆H₅₈NO₁₃
[M-H]⁻ 1074.5
[M+H]⁺ 1076.5
[M+NH₄]⁺ 1093.5

Pinnatoxins & Pteriatoxins



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	[M+H] ⁺	
Pinnatoxin	A	COOH	OH	H	H	712.4
	B	CH(NH ₂)COOH (S)	OH	H	H	741.5
	C	CH(NH ₂)COOH (R)	OH	H	H	741.5
	D	COCH ₂ CH ₂ COOH	H	OH	CH ₃	782.5
Pteriatoxin	A	CH(OH)CH ₂ SCH ₂ CH(NH ₂)COOH	OH	H	H	831.5
	B,C	CH(CH ₂ OH)SCH ₂ CH(NH ₂)COOH	OH	H	H	831.5

Figure 9. Structure de quelques imines cycliques (McCarron et al., 2012; Miles et al., 2000; Selwood et al., 2010; Selwood et al., 2013; Sleno et al., 2004)

I.9.1. Les gymnodimines

Le groupe des gymnodimines (GYM) est composé de 3 analogues pentacycliques comportant un motif buténolide et une imine cyclique. En 1995, l'extraction de 3 kg d'huîtres (*Tiostrea chilensis*) contaminées a conduit à l'isolement et la caractérisation de la gymnodimine A (GYM-A) (Seki et al., 1995). Les analogues GYM-B et GYM-C sont deux épimères qui se distinguent de la GYM-A par la présence d'un groupement hydroxyle porté par le carbone C-18 ; ce même groupement permet de différencier les deux épimères entre eux en fonction de sa position dans l'espace (Miles et al., 2003) (**Figure 9**). La gymnodimine (GYM) a été découverte suite à des analyses réalisées par BES sur des huîtres plates pêchées en 1993 dans l'île du Nord de la Nouvelle Zélande entraînant une mortalité très rapide des souris. Les analyses ont été menées dans le cadre d'un plan de surveillance pour les biotoxines neurologiques mais les symptômes observés chez la souris étaient différents de ceux attendus avec une forte toxicité (Seki et al., 1995). Malgré leur toxicité chez l'animal, les GYM n'ont pas été associées à des intoxications humaines. Ces toxines sont produites par le dinoflagellé *Karenia selliformis* et ont été trouvées dans différentes espèces de moules, huîtres et de palourdes en Nouvelle-Zélande (MacKenzie et al., 2002), en Australie (Paredes et al., 2011) et en Tunisie (Biré et al., 2002).

I.9.2. Les spiroolides

Les spiroolides (SPX) partagent un squelette constitué de six à sept cycles (en fonction de la présence ou non de l'imine cyclique) parmi lesquels un buténolide (ou lactone), un cyclohexène et trois noyaux éther (**Figure 9**). Les SPX B et D ont été découvertes pour la première fois dans des mollusques contaminés au Canada en 1995 (Hu et al., 1995) et en 2001, la même équipe a découvert de nouveaux analogues dans les mollusques contaminés, y compris les spiroolides A, C et SPX-1 (également appelée 13-desméthyl SPX C). De nouveaux analogues sont régulièrement découverts incluant des isomères et d'autres composés avec une structure légèrement modifiée telles que la spiroolide 13,19-didesméthyl-C, la spiroolide G et la spiroolide 20,methyl-G (Botana and Alfonso, 2015). La spiroolide la plus courante dans les mollusques et crustacés reste la 13-desméthyl SPX C.

De la même manière que pour les gymnodimines, les SPX ont été identifiées suite à l'apparition de symptômes atypiques chez des souris suite à l'administration d'extraits de coquillages contaminés. Bien que globalement toxiques chez les souris, peu de cas confirmés d'intoxication humaine par les spirolides sont décrits dans la littérature (Hu et al., 2001; Richard et al., 2001). Cependant, de vagues symptômes, tels qu'une détresse gastrique et une tachycardie, ont été observés chez des patients ayant consommé des bivalves contaminés en Nouvelle-Ecosse et au Canada (Gribble et al., 2005). Ces symptômes pourraient être liés à la présence de spirolides (Marrouchi, 2008).

Les SPX sont principalement produites par les espèces *Alexandrium ostenfeldii* et *A. peruvianum* (Cembella et al., 2000) et s'accumulent le plus souvent dans les moules, les huîtres et les palourdes (EFSA, 2008). Les SPX ont d'abord été découvertes dans les eaux froides de l'Atlantique Nord (Canada, Danemark, Norvège) (Aasen et al., 2005a; Ciminiello et al., 2006; MacKinnon et al., 2006), et elles ont depuis été détectées dans divers fruits de mer sur les côtes d'Italie, d'Espagne (González et al., 2006) et de France (Amzil et al., 2007).

I.9.3. Les pinnatoxines et ptériatoxines

Les pinnatoxines (PnTX) et ptériatoxines (PtTX) partagent la même structure macrocyclique polyéthers (**Figure 9**). Plusieurs analogues de PnTX obtenus par transformations métaboliques chez les mollusques et crustacés ont été caractérisés chimiquement. Il est suggéré que les analogues PnTX F et G soient les précurseurs de toutes les PnTX et PtTX connues (Selwood et al., 2010).

Comme dans le cas des autres toxines « FAT », les pinnatoxines causent une mort rapide chez l'animal par BES, mais il n'existe aucune preuve reliant directement ces composés à des intoxications humaines.

Les PnTX ont été identifiées pour la première fois en Chine dans des coquillages du genre *Pinna* alors que les PtTX ont été mises en évidence dans des viscères de coquillages appartenant à l'espèce *Pteria penguin* régurgités par une murène (Takada et al., 2001). Elles

ont été retrouvées dans diverses régions du monde comme la Nouvelle-Zélande, le Japon, l'Australie, et récemment à l'est du Canada. En Europe, des PnTX ont été retrouvées pour la première fois en Norvège en 2011, dans des moules et de l'eau de mer (Rundberget et al., 2011). C'est grâce aux isolats de microalgues en Mer Méditerranée qu'a pu être décrite une nouvelle espèce et un nouveau genre de dinoflagellé benthique : *Vulcanodinium rugosum* (Nézan and Chomérat, 2011), producteur de pinnatoxines (Hess et al., 2013).

I.9.4. Les palytoxines

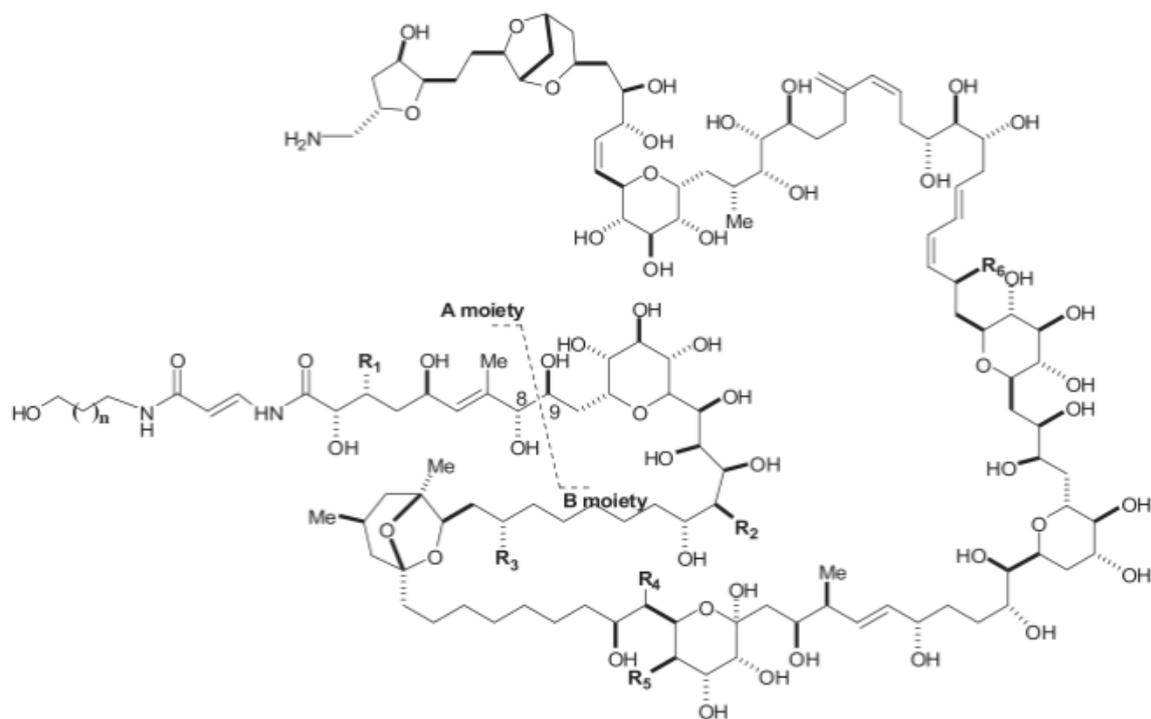
La Palytoxine (PITX) est une macromolécule non peptidique complexe aux propriétés amphiphiles connue comme l'une des toxines marines les plus puissantes. La structure chimique de la palytoxine a été élucidée en 1981 (Moore and Bartolini, 1981; Uemura et al., 1981). Il s'agit de l'une des plus grandes et plus complexes molécules produite naturellement connues à ce jour (**Figure 10**). La palytoxine est un composé polyhydroxylé partiellement insaturé (8 doubles liaisons) à longue chaîne carbonée (115 carbones). La présence des groupes hydroxyles, amines et amides (hydrophiles) d'une part et la longue chaîne carbonée (lipophiles) d'autre part confère à la palytoxine un caractère amphiphile. Elle possède également 64 centres chiraux. En raison de la chiralité et de la possibilité d'isoméries cis-trans à double liaison, elle possède plus de 1021 stéréo-isomères possibles (Ciminiello et al., 2011a).

Les symptômes d'une intoxication à la palytoxine et leur rapidité d'apparition dépendent de la quantité et de la voie d'exposition (par ingestion, inhalation ou par contact cutané). Les manifestations les plus courantes sont l'apparition d'un goût amer/métallique, des crampes abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, une léthargie légère à aiguë, des picotements, un rythme cardiaque lent, une insuffisance rénale, une altération de la sensation, des spasmes musculaires, des tremblements, une myalgie, une cyanose et une détresse respiratoire. Dans les cas extrêmes, la palytoxine cause généralement la mort par arrêt cardiaque (Patocka et al., 2015). Plusieurs cas d'intoxication humaine incriminant la palytoxine et/ou ses analogues ont été rapportés principalement dans les caraïbes et la zone

indopacifique mettant en cause des crabes et quelques espèces de poissons, des décès ont notamment été enregistrés à Madagascar (Vilariño et al., 2018). Plus récemment, des contaminations d'oursins et de mollusques bivalves ont été rapportées en Grèce, en Italie, en Espagne et en France (Aligizaki et al., 2008; Amzil et al., 2012; Biré et al., 2013; Biré et al., 2015; Ciminiello et al., 2010) Par ailleurs, des zones de baignades ont été fermées suite à la présence d'*Ostreopsis spp.*, dinoflagellés producteurs de la palytoxine et des composés analogues (ex : les ovatoxines-a, -b, -c, -d, -e dans *O. ovata*) (Brissard et al., 2014b).

La palytoxine agit principalement sur l'enzyme Na⁺,K⁺-ATPase, convertissant la pompe en un canal ionique et résultant en un flux de K(+), un flux de Na(+) et une dépolarisation de la membrane. En conséquence, la palytoxine provoque un large spectre d'actions pharmacologiques secondaires telles que la dépolarisation des membranes excitables et l'activation secondaire des canaux Ca²⁺ (Ibrahim and Shier, 1987; Wu, 2009).

Elle a été découverte à Hawaï en 1961 et a d'abord été isolée à partir de cnidaires du genre *Palythoa* : *P. toxica* et *P. tuberculosa* (Moore et Scheuer, 1971). La palytoxine et ses analogues ont ensuite été signalées chez des dinoflagellés benthiques du genre *Ostreopsis*, *O. ovata*, *O. mascarenensis* et *O. siamensis* (Biré et al., 2013; Lenoir et al., 2004; Onuma et al., 1999) reconnus comme principaux producteurs. Kerbrat *et al.*(2011) ont isolé deux analogues de PITX à partir de la cyanobactérie *Trichodesmium spp.* (PITX and 2-OH-PITX) Les expositions humaines font suite soit à l'ingestion de crustacés ou de poissons contaminés par de la palytoxine ou palytoxine-like (certaines espèces de crabes comme *Lophozozymus pictor*, maquereaux tropicaux, poissons perroquets) (Louzao et al., 2008), soit par contact d'aérosols produits par les algues toxiques présentes dans l'eau. De manière plus anecdotique, des cas d'intoxications ont été rapportés chez des patients aquariophiles ayant manipulé à mains nues les coraux mous et inhalé des aérosols lors du nettoyage de leur aquarium (Farooq et al., 2017; Pelin et al., 2016; Schmitt et al., 2018; Tartaglione et al., 2016a; Tartaglione et al., 2016b).



	n	R1	R2	R3	R4	R5	R6
Palytoxin	1	Me	OH	Me	H	OH	OH
Ostreocin-D	1	H	H	H	OH	H	OH
42-Hydroxy-palytoxin	1	Me	OH	Me	OH	OH	OH

Figure 10. Structure de la palytoxine et ses analoges (Ciminiello et al., 2011b)

I.10. Les ciguatoxines et maïtotoxines

Les CTX sont les toxines responsables de l'intoxication par les poissons de la ciguatéra (CFP). La ciguatéra caractérise l'intoxication provoquée par la consommation de poissons contaminés des zones tropicales et subtropicales. On estime que 10000 personnes souffrent annuellement de la PCP, qui est l'intoxication alimentaire d'origine non bactérienne la plus importante (Chinain et al., 2014). Les CTX sont produits par certaines souches du dinoflagellé *G. toxicus* et d'autres *Gambierdiscus* spp., et sont vraisemblablement accumulés dans divers types de poissons de récif dans la chaîne alimentaire. L'ingestion des poissons affectés entraîne des troubles neurologiques (par exemple, picotements, démangeaisons), gastro-intestinaux (par exemple, vomissements, diarrhée, nausées) et cardiovasculaires (par exemple, hypotension, bradycardie) pouvant durer jusqu'à un mois ou plus.

Les analogues de CTX se trouvent principalement dans les régions du Pacifique, des Caraïbes et de l'océan Indien et sont classés comme étant des toxines du groupe CTX du Pacifique (P), des Caraïbes (C) (**Figure 11**) et de l'océan Indien (I). Aucune structure des CTX de l'océan Indien n'a encore été élucidée.

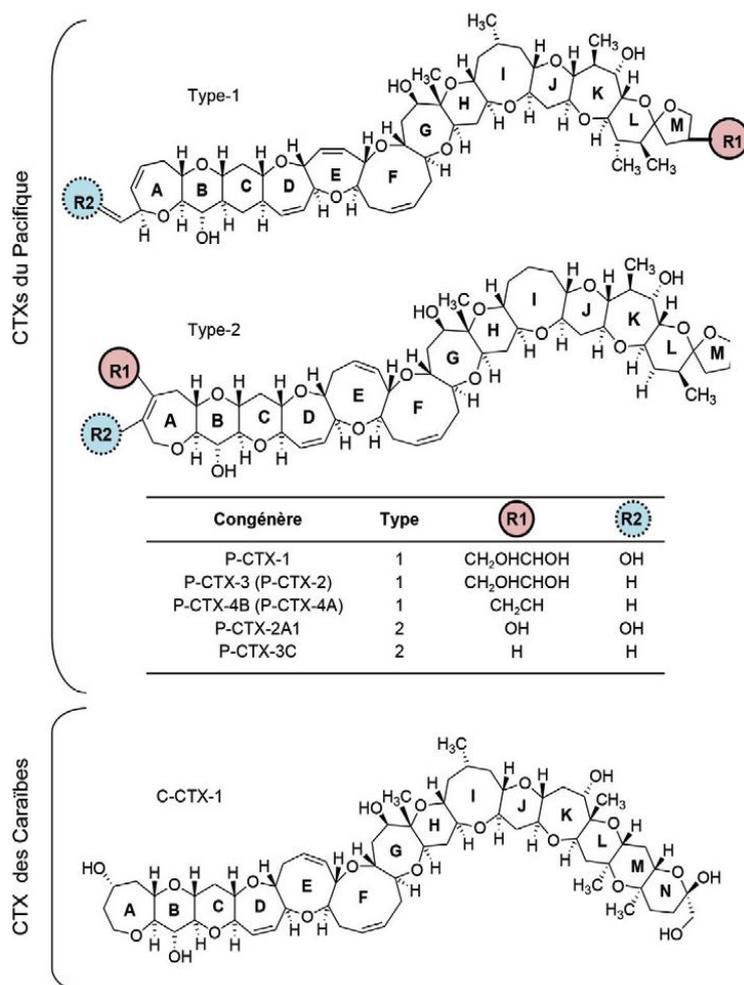


Figure 11. Structure chimique des ciguatoxines du Pacifique (P-CTXs) qui se différencient selon 2 types distincts (Type-1 et -2), ainsi que d'une ciguatoxine des Caraïbes (C-CTX-1) (Chinain et al., 2014)

La maïtotoxine (MTX) est un polyéther polyhydroxylé (**Figure 12**) possédant deux groupements sulfate. De par son caractère amphiphile elle est soluble dans l'eau, le méthanol et le diméthylsulfoxyde. La MTX est ainsi parmi les polyéthers les plus hydrophiles, ce qui limite sa bioaccumulation dans la chaîne alimentaire. Au contraire, les gambierols et les

ciguatoxines qui sont des polyéthers beaucoup plus lipophiles, seront plus facilement bioaccumulables.

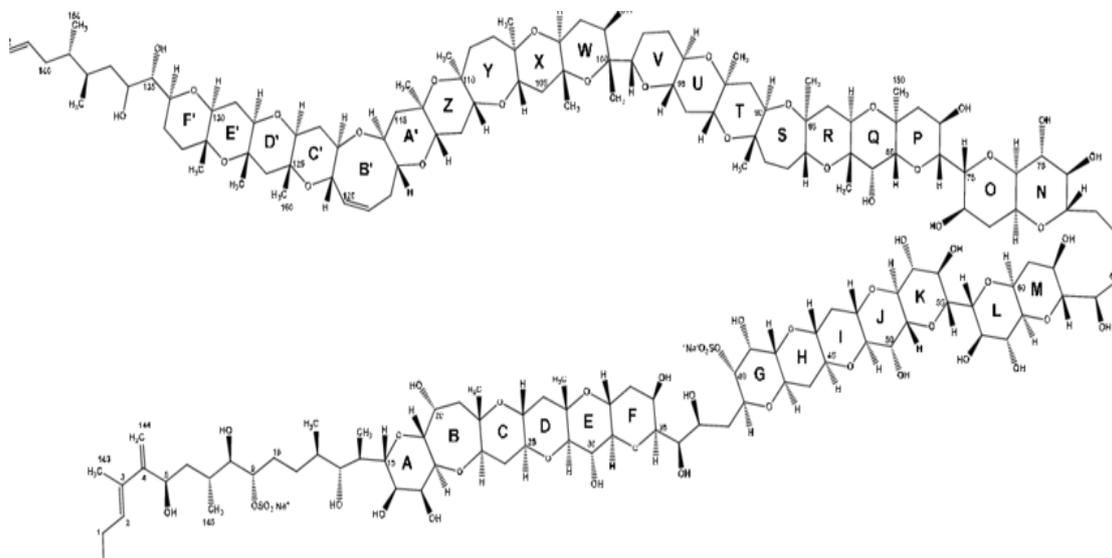


Figure 12. Structure chimique de la maitotoxine (MTX) (Nonomura et al., 1996)