

UNIVERSITE DE LA NOUVELLE-CALEDONIE
ECOLE DOCTORALE DU PACIFIQUE (ED 469)

Thèse présentée pour l'obtention du grade de
Docteur en Sciences de la Vie et de la Santé

par

Claude MAILLAUD

L'INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER
EN NOUVELLE-CALEDONIE

Soutenue le 14 novembre 2017 devant un jury composé de :

Monsieur B. MEGARBANE,	Professeur, Université de Paris-Diderot	Rapporteur
Monsieur L. DE HARO,	Docteur HDR, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille	Rapporteur
Monsieur N. LEBOUVIER,	Docteur HDR, Université de la Nouvelle-Calédonie	Examineur
Monsieur O. AXLER,	Docteur HDR, Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie	Examineur
Monsieur E. HNAWIA,	Docteur HDR, Centre IRD de Nouméa, Nouvelle-Calédonie	Co-Directeur
Monsieur Y. BARGUIL,	Docteur HDR, Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie	Co-Directeur

L'INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER EN NOUVELLE-CALEDONIE

La consommation des crabes de cocotier ayant mangé des fruits de Cerbera provoque des vomissements.

On peut atténuer les effets de cette forme particulière d'empoisonnement en buvant de l'eau de coco.

Jean RAGEAU

Plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bruno MEGARBANE, Professeur à l'Université Paris–Diderot, Chef de service de la Réanimation Médicale à l'Hôpital Lariboisière à Paris, Responsable de l'équipe de recherche « Mécanismes de toxicité et optimisation thérapeutique des psychotropes », à l'INSERM UMRS-1144, Université Paris-Descartes

Nous sommes extrêmement honoré et vous remercions vivement d'avoir accepté d'être Rapporteur de cette thèse. Soyez assuré de nos sentiments respectueux et de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Luc DE HARO, Praticien Hospitalier, Responsable de l'UF Toxicovigilance du Centre Antipoison de Marseille, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, HDR en neuro-toxicologie au sein de la faculté de médecine de la Timone à Marseille

Nous vous remercions vivement de nous faire l'insigne honneur d'être Rapporteur de cette thèse, et également d'avoir accepté d'être présent à la soutenance de celle-ci. Soyez assuré de notre cordiale et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Edouard HNAWIA, Directeur de l'Institut de Recherche pour le Développement de Nouméa, Enseignant-chercheur, HDR, à l'Equipe de Chimie des Substances Naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées de l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous ne saurons assez vous exprimer notre reconnaissance à la fois pour l'honneur que vous nous faites en étant Co-Directeur de cette thèse, pour votre investissement sans faille dans la supervision du travail dont elle est l'objet, et pour le soutien déterminant de l'IRD à ce projet. Soyez assuré de nos sentiments les plus respectueux et amicaux.

A Monsieur le Docteur Yann BARGUIL, Chef de Service du Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, Chercheur associé, HDR, à l'Equipe de Chimie des Substances Naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées de l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous vous exprimons nos plus chaleureux remerciements pour l'honneur que vous nous faites en étant Co-Directeur de cette thèse, et pour votre implication avec rigueur et dynamisme dans la supervision du travail dont elle est l'objet. Soyez assuré de nos sentiments aussi respectueux qu'amicaux.

A Monsieur le Docteur Nicolas LEBOUVIER, Enseignant-chercheur, Maître de Conférences, HDR, à l'Equipe de Chimie des Substances Naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées de l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites de par votre présence au sein du Jury de cette thèse, et pour votre soutien effectif à la réalisation de celle-ci. Soyez assuré de nos sentiments tant respectueux qu'amicaux.

A Monsieur le Docteur Olivier AXLER, Praticien Hospitalier au Service de Cardiologie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, Chercheur associé, HDR, à l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous vous sommes extrêmement reconnaissant de l'honneur que vous nous faites de par votre présence au sein du Jury de cette thèse. Soyez assuré de nos sentiments les plus respectueux et amicaux.

A Madame le Docteur Marjorie CHEZE, du Laboratoire Toxlab de Paris

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour avoir développé une méthode de dosages des cardénolides essentielle à la réalisation du présent travail, et pour votre soutien technique déterminant tout au long des différentes étapes de celui-ci. Soyez assurée de notre profonde reconnaissance, ainsi que de nos sentiments respectueux et cordiaux.

A Monsieur le Docteur Marc DEVEAUX, du Laboratoire Toxlab de Paris

Nous vous sommes infiniment reconnaissant d'avoir engagé le laboratoire que vous dirigez dans la réalisation des dosages de cardénolides essentiels à la réalisation du présent travail. Veuillez agréer l'expression de nos sentiments respectueux et cordiaux.

A Monsieur le Docteur Frédéric LAPOSTOLLE, Praticien Hospitalier, Directeur médical adjoint du SAMU 93 de Bobigny

Nous ne saurons assez vous exprimer notre reconnaissance pour votre aide cruciale à la mise en forme et à la publication des résultats de notre travail. Soyez assuré de nos sentiments les plus respectueux et cordiaux.

A Monsieur le Docteur Hervé LE COQ SAINT GILLES, ancien Praticien Hospitalier et Chef du Service d'Anesthésie-Réanimation du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie

Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour votre apport aux données cliniques de ce travail. Veuillez agréer l'expression de nos sentiments respectueux et amicaux.

A Monsieur le Docteur Marc MIKULSKI, Praticien Hospitalier au Service d'Anesthésie-Réanimation du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie

Nous vous sommes infiniment reconnaissant pour votre contribution au volet clinique de ce travail. Soyez assuré de nos sentiments respectueux et amicaux.

A Madame le Docteur Anne-Laure GUITTONNEAU-LEROY, Praticien Hospitalier au SAMU 988 du Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie

Nous vous sommes extrêmement reconnaissant pour votre apport aux données cliniques de ce travail. Soyez assurée de nos sentiments aussi respectueux qu'amicaux.

A Monsieur le Docteur Bertrand RICHER DE FORGES, ancien Directeur de Recherches au Centre IRD de Nouméa, Correspondant du Muséum d'Histoire Naturelle de Paris

Nous vous sommes profondément reconnaissant pour votre aimable relecture du chapitre consacré à la biologie du crabe de cocotier. Soyez assuré de nos sentiments respectueux et amicaux.

A Monsieur Gildas GATEBLE, Ingénieur de recherche à l'Institut Agronomique néo-Calédonien, Centre IRD de Nouméa

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour votre aimable relecture du chapitre consacré à la botanique du faux manguier. Veuillez agréer l'expression de nos sentiments respectueux et cordiaux.

A Monsieur le Professeur Mohammed NOUR, Enseignant-chercheur, HDR, à l'Equipe de Chimie des Substances Naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées de l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour votre accueil au sein de l'Equipe de Chimie des Substances Naturelles que vous dirigez. Nous vous prions d'agréer l'expression de notre haute considération.

A Monsieur le Professeur Yves LETOURNEUR, Directeur de l'antenne UNC de l'école doctorale du Pacifique (ED 469)

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour l'encadrement de ce travail. Veuillez agréer l'expression de notre respectueuse considération.

A Monsieur Gaël LAGADEC, Président de l'Université de la Nouvelle-Calédonie

Nous vous sommes grandement reconnaissant de nous avoir accordé l'opportunité de mener à bien le présent travail. Nous vous prions d'agréer l'expression de notre respectueuse considération.

A Madame Isabelle BIZOS, Responsable des Ressources Documentaires de la Bibliothèque Universitaire de l'Université de la Nouvelle-Calédonie.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour votre soutien énergique à notre recherche bibliographique. Veuillez agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A l'ensemble du personnel de l'antenne UNC de l'école doctorale du Pacifique (ED 469).

Nous avons été très sensible à votre accueil bienveillant. Nous vous exprimons nos sentiments tant reconnaissants que cordiaux.

A l'ensemble du Personnel de l'Antenne IRD de Nouméa.

Votre soutien logistique et votre sympathique accueil furent essentiels à la réalisation de ce travail. Nous vous exprimons nos sentiments les plus reconnaissants et cordiaux.

A Philippe BACCHET

Nous vous exprimons notre sincère reconnaissance pour votre autorisation de reproduire la photographie de crabe de cocotier dont vous êtes l'auteur. Soyez assuré de nos sentiments les plus amicaux.

Au FONDS PACIFIQUE

Nous ne saurons assez vous exprimer notre reconnaissance pour votre contribution déterminante au financement des recherches objet du troisième volet de ce travail, sans laquelle nous n'aurions pu le mener à bien. Veuillez agréer l'expression de notre profonde gratitude.

Et à mes proches...

Merci encore pour votre patience !

SOMMAIRE

SOMMAIRE	p 8
INTRODUCTION	p 11
PREMIERE PARTIE : LE COMPLEXE TOXINIQUE	p 14
DESCRIPTION DES DEUX CAS PRINCEPS.....	p 14
CONSTRUCTION ET VALIDATION DE L’HYPOTHESE TOXICOLOGIQUE.....	p 15
BIOLOGIE DU CRABE DE COCOTIER.....	p 19
BIOLOGIE DU FAUX MANGUIER.....	p 38
CHIMIE DES CARDENOLIDES.....	p 45
DEUXIEME PARTIE : L’INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER - ASPECTS CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET TOXINOLOGIQUES	p 55
L’INTOXICATION DIGITALIQUE AIGUE, PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES, PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES.....	p 56
L’INTOXICATION PAR LE LAURIER JAUNE ET PAR LE LAURIER ROSE – PLACE DES ANTICORPS ANTI-DIGITALIQUES.....	p 61
PREMIERE ADMINISTRATION DES ANTICORPS ANTIDIGALIQUES LORS D’UNE INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER.....	p 67
L’INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER, SYNTHESE DES DONNEES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES – PLACE DES ANTICORPS ANTIDIGALIQUES.....	p 70

TROISIEME PARTIE : PERSPECTIVES DE PREVENTION.....	p 85
CONSTRUCTION D'UNE HYPOTHESE.....	p 86
MATERIEL ET METHODES.....	p 88
RESULTATS.....	p 98
DISCUSSION.....	p 106
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES.....	p 112
CONCLUSION GENERALE.....	p 115
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	p 118
ANNEXES.....	p 124

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Ce travail est le fruit du hasard. Hasard qui fit qu'un matin d'avril 2008, prenant la relève d'un de mes camarades ayant assuré la garde de nuit au SAMU de Nouméa, celui-ci, connaissant mon intérêt pour la toxicologie, me parle de deux décès survenus à une douzaine d'heures d'intervalle chez deux patients n'ayant pour point commun que d'avoir consommé du crabe de cocotier. Il s'agissait apparemment des tout premiers cas mortels d'intoxication par ce crustacé jamais constatés en Nouvelle-Calédonie, si ce n'est dans le monde.

La toxine à l'origine de l'intoxication n'était pas connue. Tout au plus était-il noté une similitude assez flagrante entre les symptômes de cette dernière et une intoxication digitalique. La clef de l'affaire nous était suggérée par Yann Barguil, chef du Service de biochimie du Centre Hospitalier Territorial, qui pour en avoir bavardé avec Edouard Hnawia, alors maître de conférences en chimie au Département des sciences et techniques de l'Université de la Nouvelle-Calédonie, connaissait le lien établi par les habitants des îles Loyauté entre la consommation par le crabe de cocotier des fruits du faux manguier et la toxicité potentielle du crustacé.

Le premier volet du travail qui est présenté ici a donc consisté en l'exploration de cette hypothèse, puis sa validation scientifique, matérialisée par une publication en 2010 ([Maillaud et al., 2010](#)), confirmant que la toxine en cause, la nériifoline, mise en évidence dans le fruit du faux manguier, le tube digestif de crabes de cocotiers issus du même lot que ceux consommés par les victimes et le sérum de celles-ci, est bien un hétéroside cardiotoxique chimiquement assez proche des digitaliques, également impliqué dans des intoxications sévères décrites par ailleurs.

La survenue de deux autres décès de patients en 2009, dans un contexte similaire, alors que la preuve du mécanisme toxique n'était pas encore officiellement apportée, a imposé la recherche d'une thérapeutique potentiellement efficace de cette intoxication redoutable. Les anticorps anti-digitaliques sont apparus prometteurs, et leur première administration avec succès dans ce contexte à un patient dont le pronostic vital était engagé a fait l'objet d'une deuxième publication ([Maillaud et al., 2012](#)).

Parallèlement, le recueil de données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques relatives à cette intoxication nous a permis de caractériser les principaux aspects de celle-ci. Ce travail de synthèse, essentiellement destiné au personnel soignant francophone potentiellement en charge de nouveaux cas, a donné lieu à une troisième publication ([Maillaud et al., 2015](#)). La mise à jour de ces données fait l'objet cette année d'un travail de rédaction en anglais, en vue d'une éventuelle publication.

Enfin, compte tenu d'une part de la dangerosité potentielle de l'intoxication, d'autre part des nombreuses contraintes logistiques impactant négativement l'usage qui peut être fait des anticorps anti-digitaliques, il est apparu essentiel de proposer aux pouvoirs publics en charge de la santé des populations de Nouvelle-Calédonie une démarche préventive. La recherche de celle-ci représente le cœur du présent travail. Elle passe par la reproduction expérimentale du complexe toxinique (portage de la nériifoline par le crabe de cocotier suite à la consommation par ce dernier des fruits du faux manguier), puis par l'évaluation de la faisabilité d'une mise en quarantaine des crustacés entre le moment de leur capture et celui de leur commercialisation, dans l'hypothèse où une décroissance de leur toxicité serait observée de façon assez rapide pour éloigner tout risque pour le consommateur.

Ce dernier volet a été entrepris sous couvert de l'Université de la Nouvelle-Calédonie, grâce au financement du Fonds Pacifique et avec le soutien logistique de l'Institut de Recherche pour le Développement. Qu'ils soient tous trois sincèrement remerciés.

PREMIERE PARTIE : LE COMPLEXE TOXINIQUE

PREMIERE PARTIE : LE COMPLEXE TOXINIQUE

DESCRIPTION DES DEUX CAS PRINCEPS (*Maillaud et al., 2010 ; Pivert, 2010*)¹

Cas N°1

Le 12 avril 2008 à 23h, M. K. P. âgé de 41 ans, d'origine futunienne (originaire de Wallis et Futuna), se présente au service d'accueil des urgences (SAU) du Centre Hospitalier Territorial (CHT) de Nouvelle-Calédonie Gaston Bourret pour malaise, diarrhée et vomissements évoluant depuis quelques heures, au retour d'un séjour à Maré. Ce patient a pour principaux antécédents un diabète de type 2 insulino-nécessitant et une insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine à 48 mL/min, pour une normale supérieure ou égale à 60 mL/min chez l'adulte).

À l'admission au SAU, sa tension artérielle est à 80/40 mm Hg, sa fréquence cardiaque oscille entre 20 et 30 bpm, sa saturation en oxygène mesurée par oxymétrie capillaire (SpO₂) est à 92% en air ambiant, sa température est à 34.5°. L'ECG effectué retrouve un bloc auriculo-ventriculaire complet et des troubles diffus de la repolarisation [Figure 1]. Quelques minutes après l'admission, le patient présente un arrêt cardio-respiratoire (ACR).

La prise en charge associe alors massage cardiaque externe, adrénaline par voie intraveineuse et intubation orotrachéale. Le cardiologue d'astreinte pose une sonde d'électro-entraînement systolique.

Le bilan biologique montre une hyperkaliémie majeure, à 9.4 mmol/L. L'ACR est alors imputé à une insuffisance rénale aiguë, et les traitements suivants sont alors instaurés : salbutamol au pousse-seringue électrique, association glucose-insuline, furosémide intraveineux (500mg), bicarbonate de sodium à 4,2%, remplissage vasculaire par sérum physiologique et macromolécules.

Le reste du bilan biologique montre une hyperleucocytose à 19.8 g/L (dont 17.3 de polynucléaires neutrophiles), sodium à 132 mmol/L, chlore à 103 mmol/L, réserve alcaline à 12 mmol/L, urée à 16.84 mmol/L, créatinine à 263 umol/L, lactates à 16mmol/L, troponine à 0.73ng/L. Il n'y a pas de trouble de la coagulation.

Le patient est transféré en réanimation pour épuration extra-rénale, avec poursuite du massage cardiaque externe en l'absence de reprise d'une activité cardiaque. La tension artérielle est alors à 110/20 mmHg, la saturation en oxygène par oxymétrie capillaire (SpO₂) imprenable. L'administration de salbutamol et d'adrénaline (20mg/h) au PSE est maintenue. Les gaz du sang montrent une acidose métabolique sévère (pH à 6.95). Sont administrés bicarbonate semi-molaire et gluconate de calcium.

L'épuration extra-rénale permet la diminution de la kaliémie à 5.5 mmol/L. Cependant, malgré la baisse de la kaliémie et le support adrénérgique à forte dose, l'absence de reprise d'une activité cardiaque persiste, avec dissociation électromécanique. Le décès est prononcé à 1h40 le 13 avril.

L'anamnèse du second cas indique que le patient a consommé du crabe de cocotier ramené de Maré (Ménaku) au repas de midi le 12 avril.

¹ Note : la publication princeps (*Maillaud et al., 2010*) figure en annexe du présent travail (Annexe 1).

Cas N°2

Le 13 avril 2008 à 7h40, M. S. S. âgé de 73 ans est amené au SAU du CHT de Nouvelle-Calédonie pour malaise et asthénie. Ce patient futunien, dont les antécédents cardio-vasculaires ne sont pas connus, a pour traitement quotidien : digoxine 0.25 mg, péridopril 2mg, furosémide 20mg, aspirine 100mg, acarbose 100mg. La famille est inquiète car M. S.S présente les mêmes symptômes que M. K. P., avec qui il a acheté les crustacés à Maré (Ménaku) ; ils ont tous les deux mangé le céphalothorax de l'animal, dont une partie noire de celui-ci. M. S. S. l'a consommé au repas du soir le 12 avril.

À 8h30, le patient est asthénique, il a le teint gris. Il ne parle que peu le français ; son fils explique qu'il présente une asthénie et une dyspnée depuis la veille au soir (21h). Sa tension artérielle est à 87/61 mm Hg, sa fréquence cardiaque à 30 bpm, sa SpO₂ à 90%. L'examen ne met pas en évidence de signe d'insuffisance cardiaque. L'ECG pratiqué montre une bradycardie à 26 bpm, sans ondes P et avec des complexes QRS larges, soit un bloc auriculo-ventriculaire complet (BAV 3) [Figure 2]. Un test biologique rapide sur automate portable iSTAT® est réalisé, qui met en évidence une hyperkaliémie à 7.7 mmol/L, une natrémie à 128 mmol/L, un pH à 7.25, des bicarbonates à 16 mmol/L (soit une acidose métabolique avec hyperkaliémie majeure).

Malgré l'administration d'atropine et de bicarbonates, le patient présente un arrêt cardio-respiratoire à 8h40. La prise en charge au SAU comprend alors : intubation orotrachéale, massage cardiaque externe, adrénaline (6 mg au total), gluconate de calcium (2 ampoules), association glucose-insuline. L'urgentiste pratique 4 chocs électriques externes (CEE), et prononce le décès à 9h25, après 30 minutes de réanimation.

Le bilan biologique reçu après le décès montre : urée à 11 mmol/L, créatinine à 279 umol/L, kaliémie à 8 mmol/L, pH à 7.23, digoxinémie à 1.9 ng/mL (dose thérapeutique). Le dosage de la digoxine chez le premier patient est réalisé également *a posteriori* : 2.7 ng/mL, alors même qu'il ne prenait pas de traitement digitalique.

Le médecin urgentiste prévient alors la veille sanitaire. Un prélèvement du crabe incriminé dans l'intoxication est envoyé au laboratoire de biochimie du CHT pour analyse.

CONSTRUCTION ET VALIDATION DE L'HYPOTHESE TOXICOLOGIQUE

L'analyse de ces deux cas cliniques permettait d'en dégager les caractéristiques suivantes : choc cardiogénique réfractaire avec décès par asystolie, précédé d'un bloc auriculo-ventriculaire complet, dans un contexte d'hyperkaliémie majeure avec insuffisance rénale et acidose métabolique. L'inefficacité des thérapeutiques entreprises, quoi qu'incluant la totalité des recours possibles dans ce type de situation, méritait d'être soulignée. La similitude de ce tableau clinique avec celui d'une intoxication digitalique apparaissait assez troublante.

L'hypothèse, assise sur les savoirs traditionnels océaniques des îles Loyauté, et rapportée par Rageau ([Rageau, 1973](#)), d'une toxicité du crabe de cocotier consécutive à la consommation du fruit du faux manguier *Cerbera manghas* par celui-ci amenait à s'interroger sur la toxicité potentielle du végétal, appartenant à la famille des Apocynacea. Les données disponibles ([Gaillard et al., 2004](#) ; [Cheenpracha et al., 2004](#)) tendaient à conforter l'hypothèse initiale, puisqu'elles confirmaient la présence de cardénolides, autrement dit d'hétérosides cardiotoxiques chimiquement proches des digitaliques, dans le noyau du fruit du faux manguier.

La toxicité potentielle du crabe de cocotier apparaissait attestée par de rares observations antérieures (*Hashimoto et al., 1968 ; Bagnis, 1970*), toutefois non concordantes quant au tableau clinique lorsqu'il était décrit et quant à la source végétale supposée de la contamination. La particulière toxicité du tube digestif de l'animal, attestée par la tradition orale des îles Loyauté, se trouvait confirmée par un travail expérimental antérieur (*Fusetani et al., 1980*).

Finalement, l'hypothèse d'une intoxication par un cardénolide produit par le faux manguier via le crabe de cocotier était confirmée par la mise en évidence de nériifoline, un hétéroside cardiotoxique, dans le noyau du fruit du faux manguier, le tractus intestinal d'un crabe de cocotier du même lot que ceux incriminés dans les deux intoxications fatales, et le sérum des deux patients décédés (*Maillaud et al., 2010*). Nous décrivons le détail de ce cheminement dans les chapitres suivants.

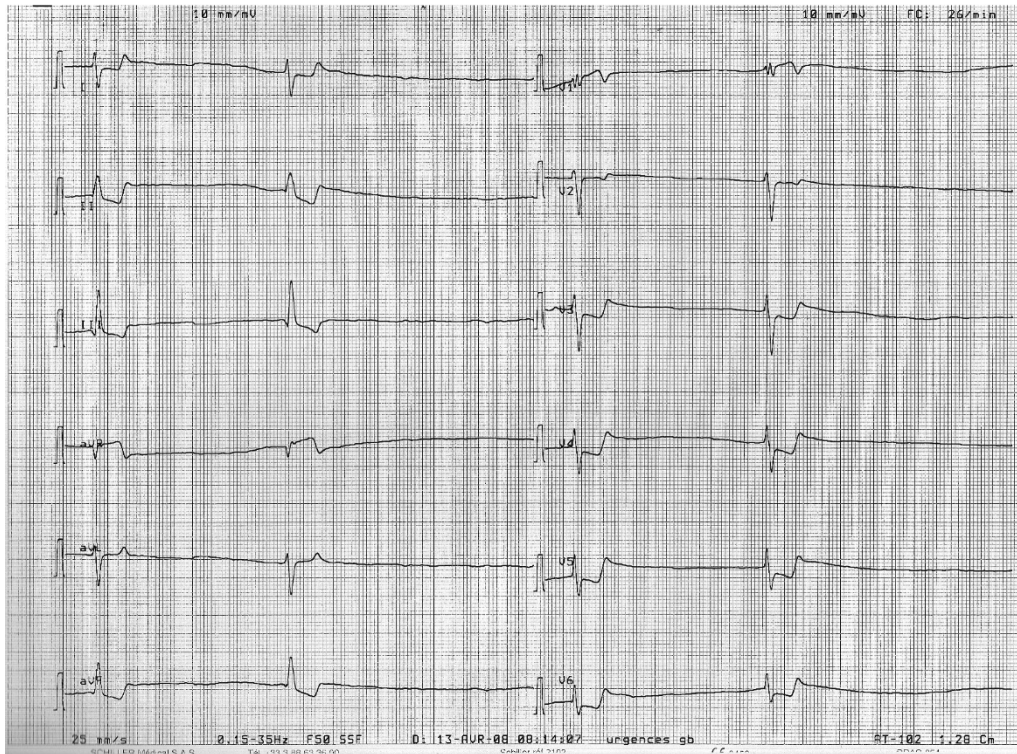


Figure 1 : tracé électrocardiographique de M. K. P. (cas n°1). BAV complet, grande bradycardie et troubles diffus de la repolarisation



Figure 2 : tracé électrocardiographique de M. S. S. (cas n°2). BAV complet, grande bradycardie et complexes QRS larges

BIOLOGIE DU CRABE DE COCOTIER

Introduction

Nous présentons une synthèse des données actuellement disponibles sur la biologie du crabe de cocotier, en nous basant entre autres sur les travaux de Drew ([Drew et al., 2010](#)), El Kadiri-Jan ([El Kadiri-Jan, 1995](#)), Wilde ([Wilde et al., 2004](#)), Stensmyr ([Stensmyr et al., 2005](#)), Sato ([Sato et al., 2013](#)), Oka ([Oka et al., 2016](#)), Fletcher ([Fletcher et al, 1990](#) ; [Fletcher, 1991](#) ; [Fletcher et al., 1991](#)), Brown, Fielder ([Brown & Fielder, 1991](#)), Amesbury ([Amesbury, 1980](#)) et Krieger ([Krieger et al., 2012](#)). L'analyse de la bibliographie disponible fait apparaître de nombreuses zones d'ombres, lesquelles apparaissent imputables aux particularités de cet animal telles qu'une particulière longévité et une distribution actuelle réduite à des zones généralement peu accessibles d'ensembles insulaires de l'Indo-Pacifique.

Taxonomie

La taxonomie du crabe de cocotier *Birgus latro* (Linnaeus, 1758) est la suivante ([El Kardi-Jan, 1995](#) ; [Eldredge, 1996](#) ; [McLaughlin, 2009](#)):

- Règne : Animalia (animal)
- Embranchement : Arthropoda (arthropodes)
- Sous-embranchement : Crustacea (crustacés)
- Super-classe : Multicrustacea
- Classe : Malacostraca (malacostracés)
- Sous-classe : Eumalacostraca
- Super-ordre : Eucarida (eucarides)
- Ordre : Decapoda (décapodes)
- Sous-ordre : Pleocyemata
- Infra-ordre : Anomura (anomoures)
- Super-famille : Paguroidea (paguroïdés)
- Famille : Cœnobitidae (cœnobites)
- Genre : *Birgus*
- Espèce : *Birgus latro*

Le genre *Birgus* est monotypique (une seule espèce : *Birgus latro*) ; la famille des Cœnobitidae comprend deux genres, *Birgus* et *Coenobita* (cœnobite, bernard l'ermite). Son appartenance à la famille des Cœnobitidae fait donc du crabe de cocotier un proche parent du bernard l'ermite, avec lequel il partage l'adaptation à la vie terrestre.

L'espèce a été initialement nommée par Linné *Cancer latro* puis renommée *Birgus latro* par Latreille (1816) ([McLaughlin, 2009](#)). Son appellation vient du latin *latro*, mot qui dans son sens le plus commun signifie « brigand » ou « voleur », en référence à la réputation de l'animal de s'introduire dans les habitations humaines pour y dérober de la nourriture.

Le crabe de cocotier *Birgus latro* (Linnaeus, 1758), aussi appelé birgoue, pagure larron, crabe à bourse, boursière ou crabe voleur, porte les noms, en anglais de *Coconut Crab*, *Robber Crab* ou *Palm Thief*, en

drehu (Lifou, Nouvelle-Calédonie) de *ziliwa*, en nengone (Maré, Nouvelle-Calédonie) de *ye enewanu*, en paumotu (Tuamotu, Polynésie française) de *kaveu*.

Distribution et structure des populations

La distribution du crabe de cocotier est limitée à une série d'ensembles insulaires de l'Indo-Pacifique tropical, s'étendant de la côte africaine à l'Ouest (îlots entre celle-ci et Zanzibar) aux îles Tuamotu (Polynésie française) à l'Est. Au Nord, l'animal est observé jusqu'aux îles Ryukyu (Japon) et au Sud jusqu'aux îles Loyauté à l'île des Pins (Nouvelle-Calédonie) [Figures 3 & 4].

Dans le Pacifique, le crabe de cocotier est recensé entre autres au Vanuatu, aux Fidji, aux Salomon, sur certains îlots de Papouasie Nouvelle-Guinée, sur l'île Christmas, dans les Mariannes du Nord, dans les Etats fédérés de Micronésie, à Tokelau, à Tuvalu, à Niue, aux Marshall, aux Philippines, à Formose, en Polynésie Française et en Nouvelle-Calédonie. Il n'est présent ni à Hawaï ni en Australie. Dans l'océan Indien, il est présent aux Seychelles et au large des côtes africaines ; il est éteint à l'île Maurice.

En Nouvelle-Calédonie, il est présent sur l'archipel des Loyauté. Il vit sur les îles principales et leurs îlots adjacents : Ouvéa et les Pléiades sud et nord, Tiga, Maré et Dudune, Lifou et les îlots Leliogat, Oua, Vauvilliers. Il est aussi signalé au sud de la Grande Terre, dans la région de Yaté, et sur l'île des Pins.

Toutefois, l'existence de certaines populations n'est attestée que par des recensements assez anciens. La pression anthropique (capture, plus accessoirement modifications de l'habitat) apparaît comme le principal facteur d'extinction du crabe de cocotiers sur un certain nombre d'ensembles insulaires.

De ce fait, la densité des populations apparaît liée à l'exposition à l'exploitation humaine, bien que les données concernant les zones exemptes de celle-ci apparaissent peu nombreuses. Elles vont de 190 crabes de cocotier à l'hectare sur l'atoll inhabité de Taiaro (Tuamotu), à 27,5 spécimens à l'hectare à Lifou. La densité apparaît nettement plus élevée dans les zones de forêt tropicale ou de cocoteraies que dans les zones soumises au déboisement du fait des activités humaines.

Le sex ratio apparaît variable d'une zone géographique à une autre : de 1/0,2 à 1/0,9 mâle/femelle selon l'habitat sur l'île Christmas ; de 1/0,26 dans une cocoteraie à 1/5,9 sur une plage de l'atoll de Taiaro. Les variations de sex ratio observées semblent explicables par des biais d'observation liés aux comportements des crustacés (femelles nombreuses sur les plages à la période de reproduction ; comportement moins sédentaire des mâles que des femelles en dehors de celle-ci).

Description : morphologie générale – dimorphisme sexuel - croissance

Le crabe de cocotier est considéré comme le plus grand arthropode terrestre au monde. La longueur maximum observée est de 40 cm, pour une envergure d'une patte à l'autre pouvant aller jusqu'à 1 m et un poids susceptible d'atteindre voire de dépasser 4 kg [Figures 5 & 6].

Le corps du crabe de cocotier, comme celui de tous les décapodes, se compose d'un céphalothorax muni de dix péréiopodes, et d'un abdomen. La première paire de péréiopodes se termine par des chélicèdes puissantes, asymétriques (pince gauche plus développée que la droite). Les deux paires suivantes servent à la locomotion. Les extrémités de la troisième paire sont biramées. Les deux péréiopodes de la paire postérieure sont de très petite taille et habituellement maintenus dans la chambre branchiale. La femelle possède trois paires de pléopodes (appendices articulés) destinés au transport des œufs, garnis de soies une fois atteinte la maturité sexuelle de l'animal. L'abdomen,

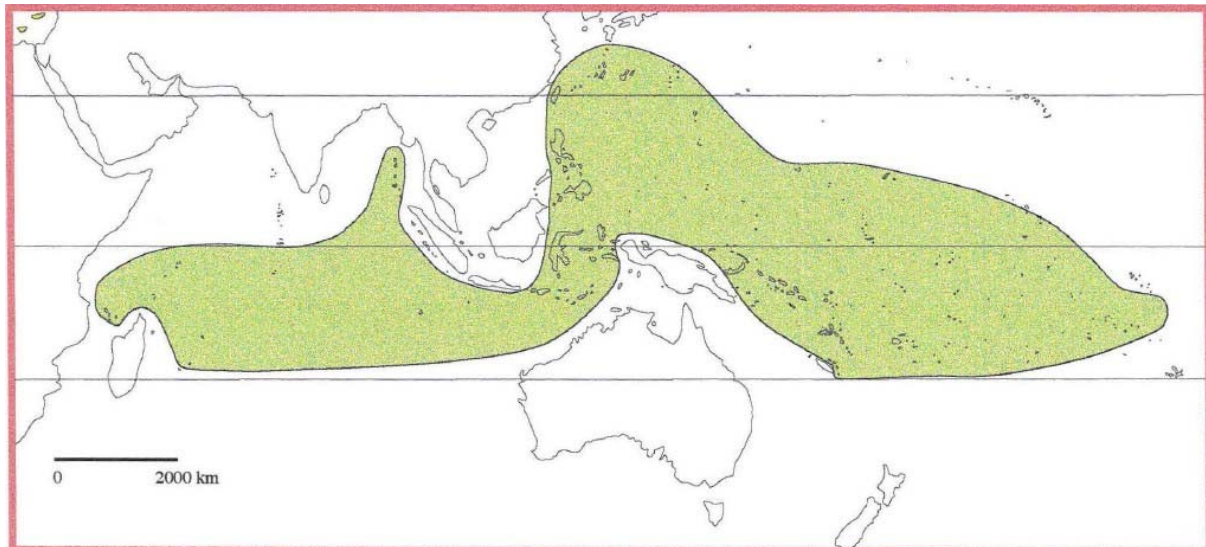


Figure 3 : aire de distribution globale du crabe de cocotier *Birgus latro* (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

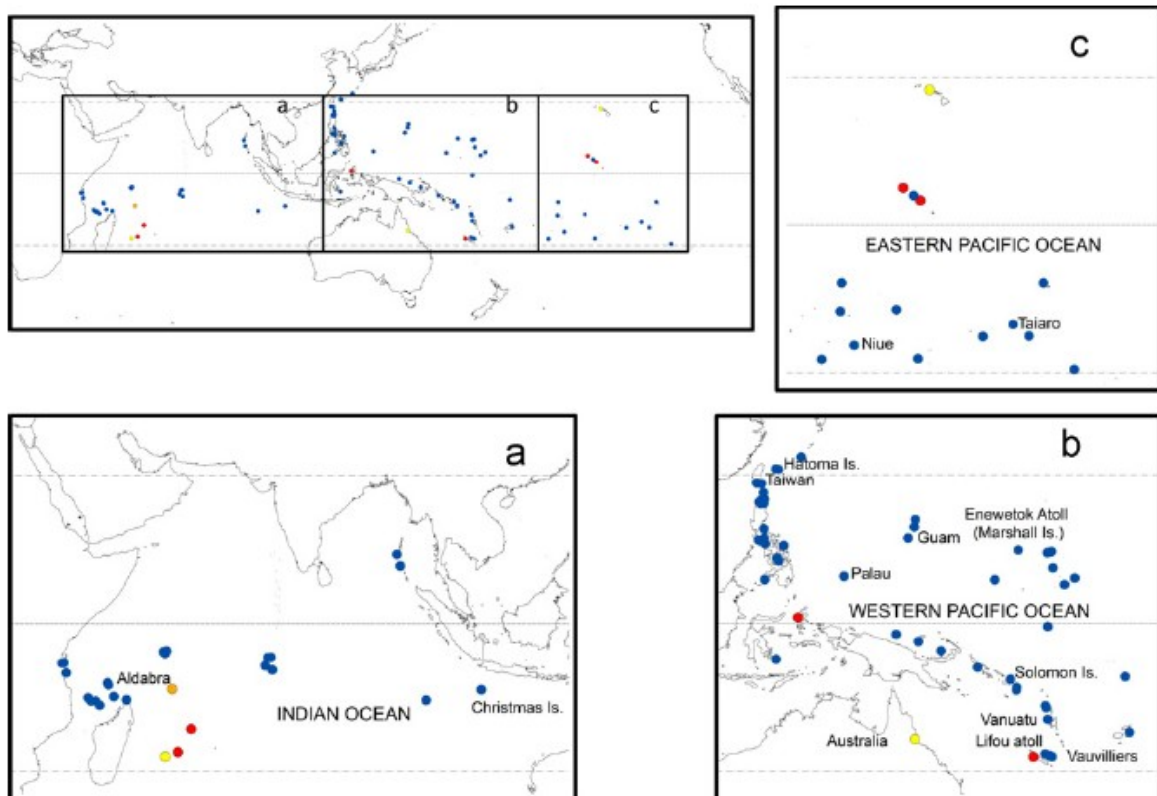


Figure 4 : distribution détaillée du crabe de cocotier *Birgus latro* (d'après Drew, 2010)

Les points représentent, en bleu les populations existantes, en rouge les populations éteintes, en jaune les populations dont l'existence présente ou passée est douteuse, en orange les populations introduites.



Figure 5 : crabe de cocotier *Birgus latro* (crédit Philippe BACCHET)



Figure 6 : crabe de cocotier *Birgus latro* (crédit Claude MAILLAUD)

dont la face ventrale est dépourvue de carapace, et la face dorsale porteuse de plaques tergaes, est porté généralement plaqué sur la pièce thoracique ; il est distensible, permettant un stockage important de graisses de réserve abdominales, tout particulièrement lorsque l'animal se dispose à muer (*Amesbury, 1980*) [Figure 7].

Il a été proposé, à fins de comparaison des tailles des crustacés, de mesurer la longueur thoracique (Thoracic Length, TL), correspondant à la dimension antéro-postérieure de la pièce thoracique de la carapace, rostre céphalique exclu [Figure 8]. D'autres auteurs utilisent comme mesure de référence la largeur thoracique, mesurée sur la même pièce anatomique (Thoracic Width, TB). La longueur thoracique (Thoracic Length, TL) est ainsi utilisée pour décrire le dimorphisme sexuel quant à la taille, les femelles apparaissant plus petites que les mâles (différence de l'ordre de 21,9 +/- 7,7 mm à 27,3 mm selon les auteurs entre la taille maximum (Maximum Carapace Length, MCL) des mâles et des femelles).

Contrairement aux autres Cœnobitidae, le crabe de cocotier adulte ne protège pas son abdomen. Toutefois, les juvéniles, tout comme les bernard-l'ermite, usent de coquilles de gastéropodes à cette fin, jusqu'à ce qu'ils aient atteint une longueur thoracique (TL) de 8 à 10 mm. Le choix de l'espèce de mollusque dont la coquille est utilisée varie selon le stade de croissance de l'animal.

La croissance du crabe de cocotier s'effectue au moyen de mues successives, dont la fréquence est estimée à trois par an chez le juvénile, puis une par an chez l'adulte. Chez celui-ci, la mue s'effectue à l'abri d'un terrier, et se conclut par la consommation par l'animal de son ancien exosquelette. Il semble qu'en Nouvelle-Calédonie les mues aient lieu préférentiellement durant l'hiver austral, ce qui apparaît en cohérence avec la plupart des observations faites ailleurs ; toutefois, elles ont été observées durant l'été austral sur d'autres îles du Pacifique.

La carapace, fortement calcifiée, du crabe de cocotier est d'une couleur variant d'un bleu violet à un rouge orangé suivant son habitat. Ses yeux sont rouge sombre.

Physiologie : respiration – équilibre hydroélectrolytique - digestion

L'adaptation du crabe de cocotier à la vie terrestre repose sur la capacité de ce crustacé à respirer dans l'air, qu'il partage avec les bernard-l'ermite. Bien qu'il possède un système de branchies rudimentaire, probablement vestige de son évolution, il est inapte à la vie dans l'eau passé le stade larvaire (*cf infra*)². La respiration aérienne s'effectue au moyen d'un organe appelé poumon branchiostégal. Cet organe peut être considéré comme un stade intermédiaire entre la branchie et le poumon. Les chambres de celui-ci sont situées dans la partie supérieure du céphalothorax, et contiennent un tissu similaire à celui des branchies, bien qu'adapté à l'extraction de l'oxygène de l'air mais nécessitant la présence d'eau pour fonctionner. L'humidification des chambres branchiales est assurée par transfert d'eau en provenance des maxillipèdes à l'aide de la cinquième paire de péréiopodes.

Le crabe de cocotier n'a de besoins qu'en eau douce durant l'interponte, bien que certains auteurs aient supposé que l'absorption, au moins sporadique, d'eau de mer soit nécessaire au maintien de son équilibre ionique. Celui-ci est assuré par les chambres branchiales antérieures, lesquelles réabsorbent sélectivement, en fonction des besoins, les ions contenus dans les urines. Ces dernières sont produites par les organes antennaires, situés à proximité des chambres branchiostégales et des maxillipèdes, et sont également réabsorbées de façon non sélective par le tube digestif (tout

² Nous avons pu observer plusieurs noyades par submersion chez nos sujets d'expérience (*cf infra*)

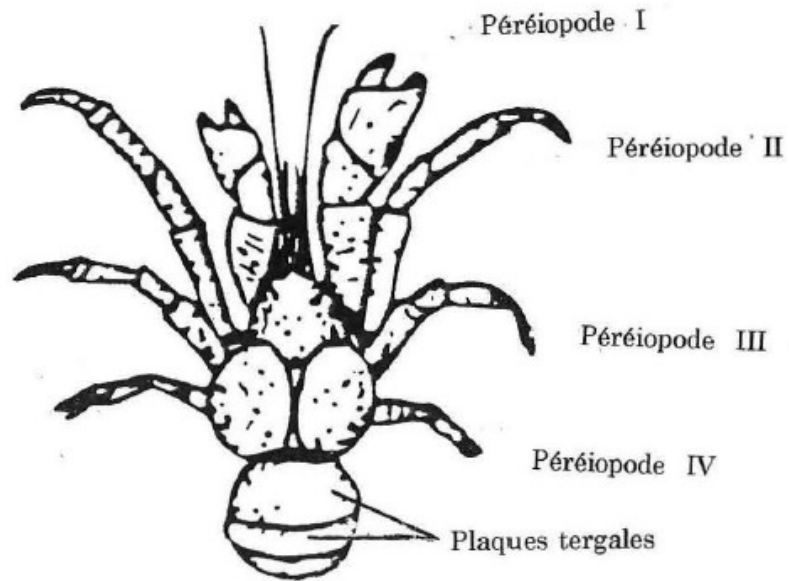


Figure 7 : morphologie générale du crabe de cocotier (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

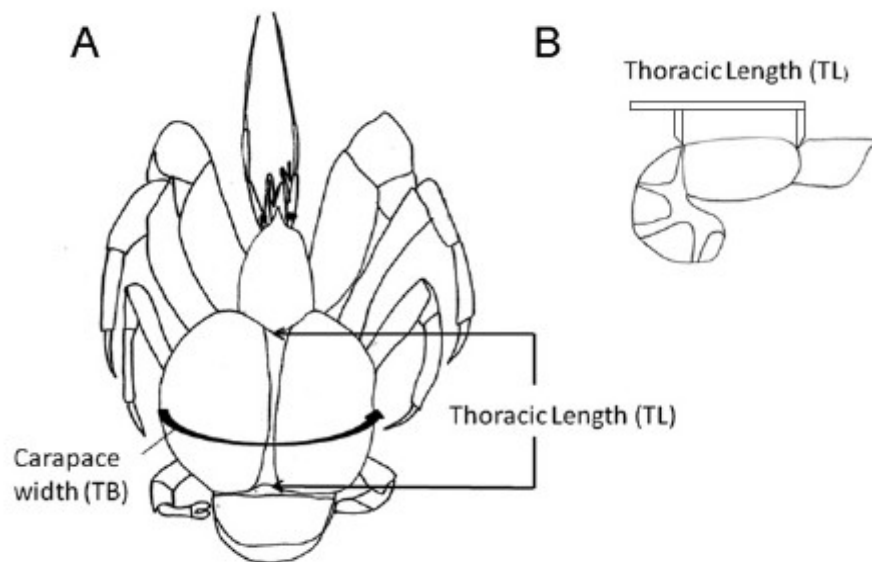


Figure 8 : mesure de la longueur thoracique (d'après Drew, 2010)

particulièrement par l'hépatopancréas). La réabsorption des sels minéraux n'intervient pas lorsque l'animal peut s'hydrater avec de l'eau de mer ([Greenaway et al., 1990](#))³. Celle-ci apparaît indispensable à la maturation des œufs portés par la femelle, et pourrait être également nécessaire à la mue ([Krieger et al., 2012](#)).

L'ingestion des aliments s'opère au moyen d'un système complexe de maxillipèdes puis de mandibules permettant de réduire ceux-ci en menu fragments ; puis un passage par la chambre stomacale les soumet à un traitement à la fois enzymatique et mécanique, les parois de l'estomac, situé dans le céphalothorax, étant munies de pièces ayant fonction de dents (bien que ce « moulin gastrique », présent chez les décapodes, n'ait pas fait l'objet d'une description chez *Birgus latro*, selon Wilde et collaborateurs ([Wilde et al., 2004](#)). Les enzymes digestives sont sécrétées par l'hépatopancréas et mêlées au bol alimentaire dans l'estomac. L'absorption des nutriments s'opère ensuite au moyen de l'hépatopancréas, et l'évacuation par voie fécale des particules non digestibles est assurée par l'intestin, lequel serpente dans l'abdomen au milieu de la graisse de stockage.

Birgus latro absorbe très efficacement les graisses, les protéines et les polysaccharides de stockage, et efficacement les polysaccharides de structure (dont chitine, cellulose et hémicellulose). La digestion des aliments est particulièrement lente : 24h selon Wilde ([Wilde et al., 2004](#)), ce qui permet une absorption optimale des acides aminés, lipides et polysaccharides de stockage. La stratégie alimentaire du crabe de cocotier privilégie donc les aliments susceptibles d'être convertis en graisse de stockage. Ce dernier s'effectue dans le tissu adipeux de la poche abdominale, laquelle peut s'expandre jusqu'à atteindre trois à quatre fois son volume initial. Cette disposition permet au crabe de cocotier d'affronter de longues périodes de disette, pouvant durer jusqu'à plusieurs mois, ainsi que de faire face aux impératifs énergétiques de la mue ([Fletcher et al., 1991](#) ; [Wilde et al., 2004](#)).

Physiologie : fonction sensorielle – olfaction

Peu de données sont disponibles sur les perceptions sensorielles de *Birgus latro*, à l'exception de l'olfaction, laquelle a fait l'objet de travaux approfondis de la part de Stensmyr et collaborateurs ([Stensmyr et al., 2005](#)). L'adaptation au milieu terrestre a supposé de la part de ce crustacé l'acquisition d'un système olfactif susceptible de détecter des molécules fortement hydrophobiques en milieu gazeux (à l'inverse de celles, hydrophiliques, servant de stimulus à la majorité des crustacés, habitant en milieu aqueux). Le repérage des aliments au moyen de l'olfaction a été démontré chez des crabes de cocotier actifs de nuit (à l'île Christmas). L'organe de perception est situé sur la face ventrale du segment terminal, appelé flagelle, de chaque antenne. Il présente, en particulier sur le plan anatomique, de nombreuses similitudes avec l'appareil olfactif des insectes, en particulier de ceux appartenant à des ordres chez lesquels le nombre de cellules neurosensorielles est élevé (hyménoptères, orthoptères). Par ailleurs, la détection des molécules par des mouvements de saccade des antennes du crabe de cocotier sont à rapprocher à la fois du comportement des insectes et de celui des crustacés marins.

La vue du birgus est réputée médiocre.

³ Nous avons maintenu des crabes de cocotier en captivité durant plus de six mois sans apport d'eau salée.

Locomotion – préhension

La locomotion du crabe de cocotier s'effectue au moyen des deuxième et troisième paires de péréiopodes. L'animal est capable d'escalader des surfaces rocheuses verticales ainsi que le tronc des arbres⁴.

La préhension s'opère au moyen d'une paire de chélicères puissantes. La force développée lors du serrage de la pince dominante est comprise entre 29.4 et 1765.2 N, selon Oka, proportionnelle au poids de l'animal (*Oka et al., 2016*). Selon cet auteur, la force développée par le birgue est supérieure à celle de tout autre crustacé, et dépasse de loin celle des mâchoires des prédateurs terrestres actuels, grands sauriens exclus.

Cycle reproductif – croissance – longévité – rapport poids/taille

La saison de la reproduction apparaît variable d'un ensemble insulaire à l'autre, mais a généralement lieu durant les mois les plus chauds. En Nouvelle-Calédonie, elle a lieu durant l'été austral (*El Kadiri-Jan, 1995*). La reproduction est à l'origine de mouvements migratoires intéressant les deux sexes, jusqu'aux sites de frai (*cf infra* : habitat – déplacements), lesquels se situent à proximité des rivages. Ces déplacements interviennent quatre à cinq semaines avant le frai, et précèdent de peu la ponte.

La maturité sexuelle intervient, selon Sato et collaborateurs (*Sato et al., 2013*) vers l'âge de 6 ans (TL = 22,2 mm) chez le mâle, et de 9 ans (TL = 24,5 mm) chez la femelle. Chez cette dernière, la présence de soies sur les pléopodes est un indice morphologique fiable de maturité sexuelle (*Drew et al., 2010*).

La copulation est brève (d'une durée de quelques minutes), quelquefois précédée d'interactions entre les partenaires au moyen des antennes. La femelle est renversée sur sa face dorsale et chevauchée par le mâle, celui-ci utilisant sa cinquième paire de péréiopodes pour transférer le spermatophore aux gonopodes de la femelle. L'émission des œufs, qui peut prendre jusqu'à deux heures, précède la fécondation, laquelle est externe, effectuée par la femelle par brassage de sa ponte avec le spermatophore au moyen de ses pléopodes. Les œufs fécondés, au nombre de 50.000 à 150.000, sont ensuite maintenus contre l'abdomen de la femelle, toujours au moyen des pléopodes, jusqu'à ce qu'ils soient prêts à éclore, soit en moyenne durant un mois (de 25 à 45 jours) (*El Kadiri-Jan, 1995 ; Drew et al., 2010*).

Les œufs sont largués dans le milieu marin par la femelle, laquelle se positionne sur une terrasse corallienne ou une paroi rocheuse brassée par les vagues. Dans les îles Loyauté, en particulier à Lifou, cette étape a lieu sur les falaises, où les femelles viennent attendre pour relâcher les œufs le contact d'une vague avec leur abdomen. Cette opération a lieu préférentiellement à marée montante, entre le crépuscule et minuit. Elle est également influencée par le cycle lunaire, les œufs étant libérés lors de la nouvelle, de la pleine et des quartiers de lune. Selon El Kadiri-Jan (*El Kadiri-Jan, 1995*), elle a lieu préférentiellement durant les nuits de mortes eaux.

Selon ce même auteur, des femelles à différents stades de maturation peuvent se rencontrer aux abords des sites de ponte, ce qui donne à penser que le frai (peu souvent observé) a lieu à proximité de ceux-ci. La sortie des femelles se fait ségréativement par classe de tailles, les individus les plus grands précédant les autres de quelques jours. La migration de retour a lieu 4 à 10 jours après le lâcher des œufs.

⁴ Selon nos observations, il est également capable de progresser sur la surface verticale enduite de crépi d'un immeuble d'habitation.

L'éclosion des œufs libère des larves zoés, qui passent par 3 à 5 stades larvaires pélagiques durant 17 à 28 jours. La survie et le développement des zoés sont influencés par la température de la mer, laquelle ne doit pas être inférieure à 19°C, les meilleures conditions étant représentées par une eau entre 27 et 29,8°C, et le passage d'un stade larvaire à un autre apparaissant d'autant plus rapide que la température est élevée, dans ces limites ([Hamasaki et al., 2009](#)). Les zoés montrent un phototaxisme marqué, et un géotaxisme inversement proportionnel à la pression bathymétrique. Elles vivent dans une profondeur d'1,50 m nuit et jour durant leurs deux premiers stades, puis durant les suivants à une profondeur de 3, puis 7 à 10 m la nuit, ne venant à la surface que durant la journée.

Du fait de leur soumission à l'effet des courants océaniques et de surface, leur recrutement au sein des populations dont elles sont issues apparaît fortement aléatoire, et de ce fait relativement peu fréquent. Le retour des larves au rivage de leur île d'origine semble n'intervenir qu'une seule fois tous les 5 à 10 ans, le succès de ce recrutement dépendant essentiellement des courants générés par les vents ([Drew et al., 2010](#)).

Le stade larvaire glaucothé, amphibie, dure de 21 à 28 jours et est le plus souvent atteint à l'issue du 4^{ème} stade zoé. La présence de coquilles de gastéropodes, portées vers le 5^e jour, et une humidité élevée (98%) sont nécessaires au passage des glaucothés du milieu marin au milieu terrestre, généralement entrepris vers le 10^e jour ([Hamasaki et al., 2011](#)).

Les larves glaucothés se métamorphosent ensuite, lors d'une mue effectuée enfoui, en juvéniles. Ceux-ci, qui muent tous les 4 mois durant un an, sont morphologiquement identiques aux adultes, mais protègent encore leur abdomen dans des coquilles de gastéropodes dont ils changent afin d'en adapter la taille à la leur, jusqu'à ce qu'ils aient atteint une longueur thoracique (TL) de 8 à 10 mm - 7,8 mm dans les Loyauté, selon El Kadiri-Jan ([El Kadiri-Jan, 1995](#)). Dans les îles Loyauté, les juvéniles utilisent successivement des coquilles de *Draparnaudia sp.*, d'*Achatina fulica* puis de *Placostylus sp.* au fur et à mesure de leur développement ([El Kadiri-Jan, 1995](#)). Toutefois, la durée du stade juvénile, caractérisé par le port de coquilles de gastéropode, fait l'objet d'observations divergentes d'un auteur à l'autre, certains considérant qu'elle peut atteindre 2 ans ½. Chez les adultes de petite taille, la fréquence des mues est également estimée à 3 par an. Elle diminue ensuite, pour atteindre une fréquence annuelle lorsque l'animal a atteint la maturité sexuelle, soit vers 22 mm de longueur thoracique (TL) chez le mâle et 24 mm chez la femelle, autrement dit vers l'âge, respectivement, de 6 et 9 ans selon Sato ([Sato et al., 2013](#)), voire vers 25 ou vers 30 mm de longueur thoracique selon d'autres auteurs, soit vers 3 ou 5 ans ([Fletcher, 1991](#) ; [El Kadiri-Jan, 1995](#) ; [Drew et al., 2010](#)).

La mue a lieu dans un terrier. Elle donne lieu à une migration vers une zone spécifique, où le crustacé creuse un tunnel d'1 m de long environ, terminé par une chambre située approximativement à 50 cm sous la surface du sol ([El Kadiri-Jan, 1995](#)). Ce terrier garantit au birgue une humidité constante ainsi qu'une protection vis-à-vis des prédateurs lors d'une phase de grande vulnérabilité. Elle a lieu, dans la plupart des populations récemment étudiées, durant l'hiver, lequel correspond à la période de l'année la plus sèche ([Sato et al., 2013](#) ; [Oka et al., 2015](#)), y compris en Nouvelle-Calédonie, où elle donne lieu à une période d'hibernation entre mai et août ([El Kadiri-Jan, 1995](#)). A la fin du processus, l'animal consomme son ancien exosquelette, riche en calcium.

La croissance du crabe de cocotier apparaît très lente. Les études menées par Sato et par Oka à Okinawa (Japon) ([Sato et al., 2013](#) ; [Oka et al., 2015](#)), basées sur des méthodes de marquage-recapture, font état d'un coefficient de croissance de Brody (K) estimé à 0,061 /an chez le mâle et 0,091 / an chez la femelle pour Sato ([Sato et al., 2013](#)), 0,063 dans les deux sexes pour Oka ([Oka et al., 2015](#)), ce dernier auteur ayant étudié une population de birgues plus importantes que le premier.

La taille maximum du crabe de cocotier a été évaluée par Oka (par l'utilisation de modèles mathématiques) à une longueur thoracique (longueur thoracique asymptotique, ThL, L_{∞}) de 69,87 mm chez le mâle et 42,79 mm chez la femelle (Oka et al., 2015), la croissance apparaissant plus lente chez les femelles, vraisemblablement du fait de la demande énergétique exigée par la reproduction. Elle pourrait être influencée par la qualité de l'alimentation, en particulier la présence de cocotiers sur le lieu de vie de l'animal, et pourrait être corrélée positivement à la température (Drew et al., 2010). Oka a de même estimé la longévité moyenne de *Birgus latro* à une cinquantaine d'années (Oka et al., 2015), généralement plus courte chez la femelle (30 ans), ses données corroborant globalement celles issues de précédents travaux (TL maximale inférieure à 80 mm chez le mâle et à 60 mm chez la femelle, longévité estimée à 50 ans pour Fletcher au Vanuatu), laissant supposer une longévité maximale de 70 voire 100 ans chez certains individus (Fletcher, 1991 ; Drew et al., 2010). Elle dépend entre autres de la pression anthropique (particulièrement de la mortalité résultant des captures).

Dans les îles Loyauté des longueurs thoraciques maximales de l'ordre de 65 mm chez le mâle et 45 mm chez la femelle ont été observées, pour une longévité estimée à seulement 8 à 12 ans selon El Kadiri-Jan, en discordance sur ce dernier point avec les conclusions d'autres auteurs (El Kadiri-Jan, 1995).

Nous reproduisons les courbes de croissance (longueur thoracique en fonction de l'âge) résultant des travaux de Oka et de Sato (Oka et al., 2015 ; Sato et al., 2013), dont les travaux apparaissent assez concordants, ainsi que celles d'El Kadiri-Jan pour Lifou (El Kadiri-Jan, 1995) et de Fletcher pour le Vanuatu (Fletcher, 1991). Selon ce dernier auteur, un poids d'1kg correspond au minimum à 10 ans d'âge, la taille maximale n'étant atteinte que vers 30 ans. [Figures 9, 10, 11, 12, 13]

La relation entre poids et taille a été déterminée par El Kadiri-Jan comme étant isométrique et définie par les fonctions suivantes : $W = 0,0109 L^{2,92}$ chez le mâle et $W = 0,0087 L^3$ chez la femelle, $W = 0,0138 L^{2,86}$ sexes confondus (W étant le poids en grammes et L la longueur thoracique en millimètres), résultats légèrement différents de ceux de Amesbury, qui avait précédemment trouvé pour les deux sexes : $W = 0.0077 L^{3,0008}$ (Amesbury, 1980). Nous reproduisons les courbes du premier de ces auteurs (El Kadiri-Jan, 1995). [Figures 14 & 14 bis].

Comportement alimentaire

Le crabe de cocotier, comme les autres Cœnobitidae terrestres, est omnivore. Son alimentation comprend des graines, des fruits, des charognes, des œufs de tortues, des gastéropodes et des crustacés (crabes, et accessoirement congénères de sa propre espèce) (Amesbury, 1980 ; Brown & Fielder, 1991 ; El Kadiri-Jan, 1995 ; Wilde et al., 2004). Selon les observations de Wilde sur l'île Christmas (Wilde et al., 2004), *Birgus latro* consomme dans le milieu naturel les crabes terrestres *Gecarcoidea natalis* et *Discoplax hirtipes*, ainsi que les carcasses en décomposition de ses congénères, d'autres crabes et d'oiseaux. Il s'alimente également des fruits de *Ochrosia ackeringae*, des graines de l'anone réticulée (cœur-de-bœuf) *Annona reticulata* et du châtaigner tahitien *Inocarpus fagifer*, des noix du bancoulier *Aleurites moluccana* et du takamaka *Calophyllum inophyllum*, ainsi que de l'amande du fruit du cocotier *Cocos nucifera*, du fruit et du cœur du palmier *Arenga listeri*, et des fruits des pandanus *Pandanus elatus* et *P. christmatensis*. S'ajoutent à cette liste selon Drew (Drew et al., 2010) le figuier *Ficus spp.*, le barringtonia *Barringtonia racemosa*, le badamier *Terminalia catappa*, le jacquier *Artocarpus integrifolia*. Les fruits de *Barringtonia sp.*, *Pandanus sp.*, *Calophyllum inophyllum* et *Terminalia catappa* sont tous présents dans l'alimentation du birgue

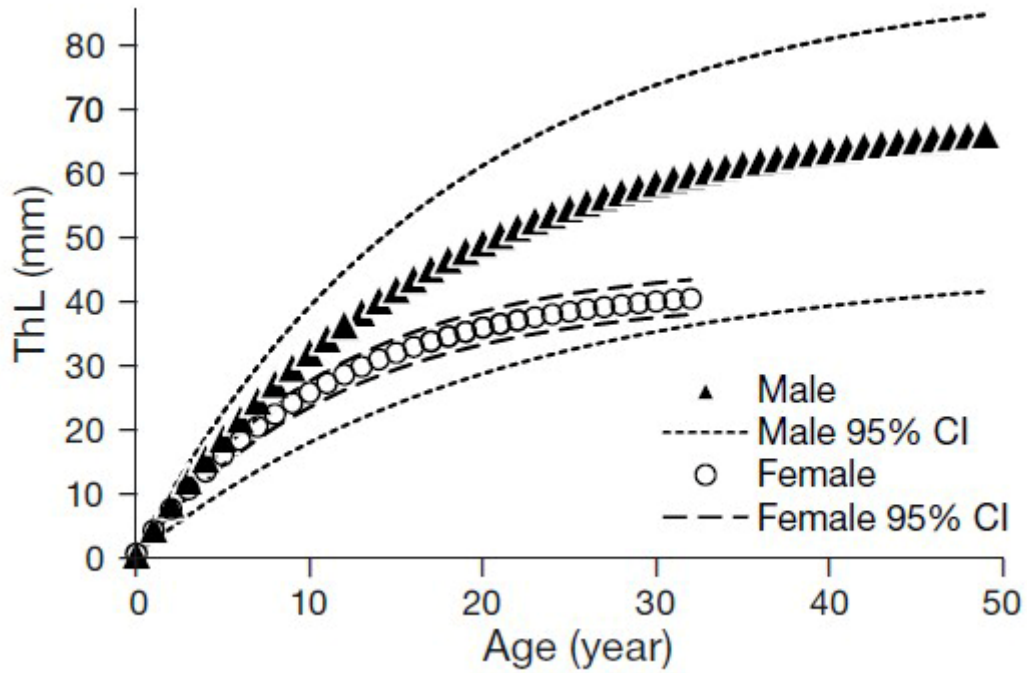


Figure 9 : relation entre taille et âge, à partir de 126 mesures (d'après Oka, 2015)

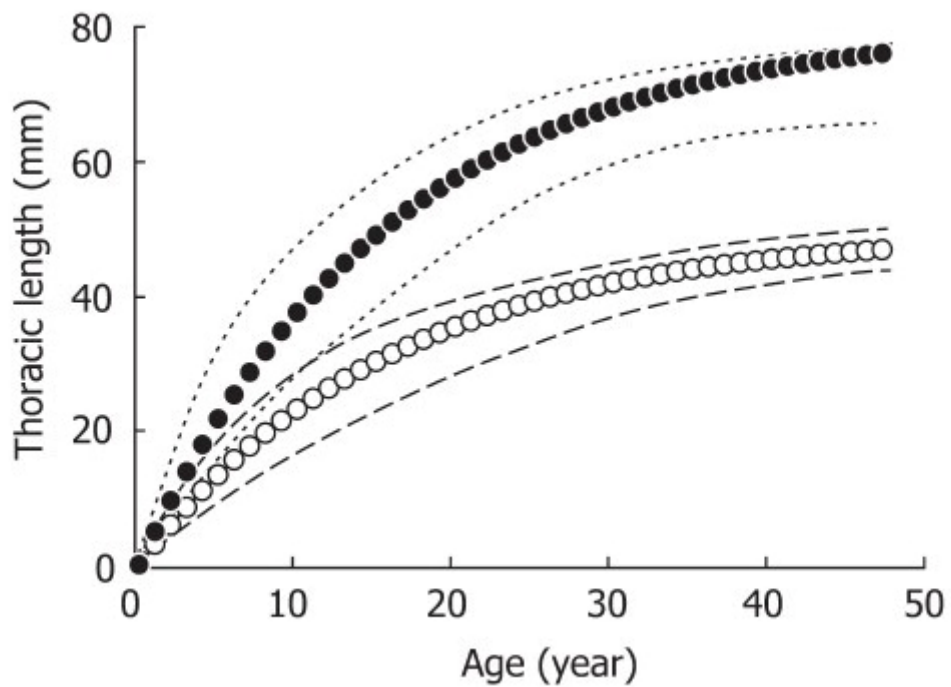


Figure 10 : relation entre taille et âge, à partir de 37 mesures, ajustées par la méthode de Von Bertalanffy (d'après Sato, 2013)

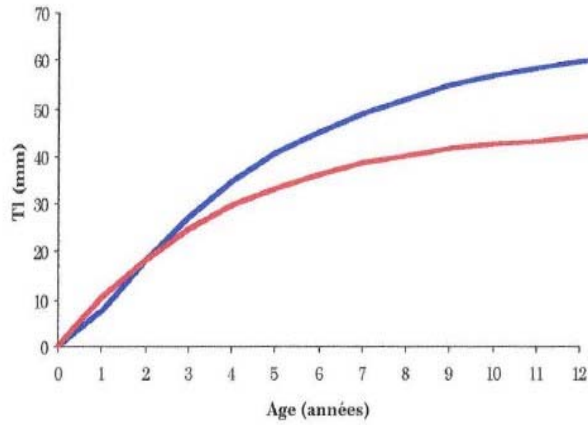


Figure 11 : relation entre taille et âge à Lifou, à partir de 199 (♂, en bleu) et 44 (♀, en rose) mesures, ajustées par la méthode de Von Bertalanffy (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

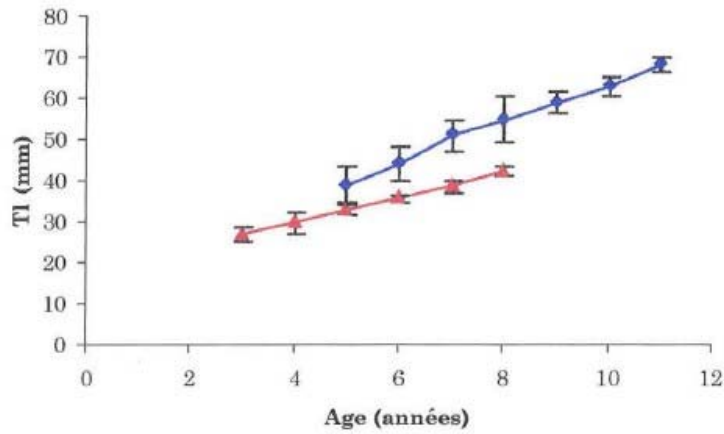


Figure 12 : relation entre taille et âge à Lifou, à partir de 199 (♂, en bleu) et 44 (♀, en rose) mesures, déduites par la méthode de Bhattacharya, et leur intervalle de confiance (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

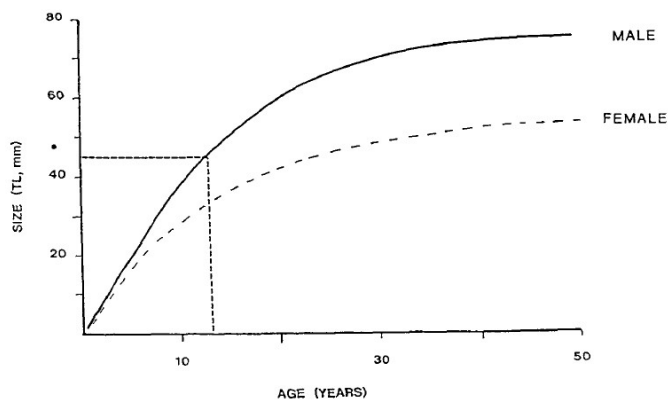


Figure 13 : relation entre taille et âge au Vanuatu, méthode de Von Bertalanffy, nombre de mesures inconnu (d'après Fletcher, 1991)

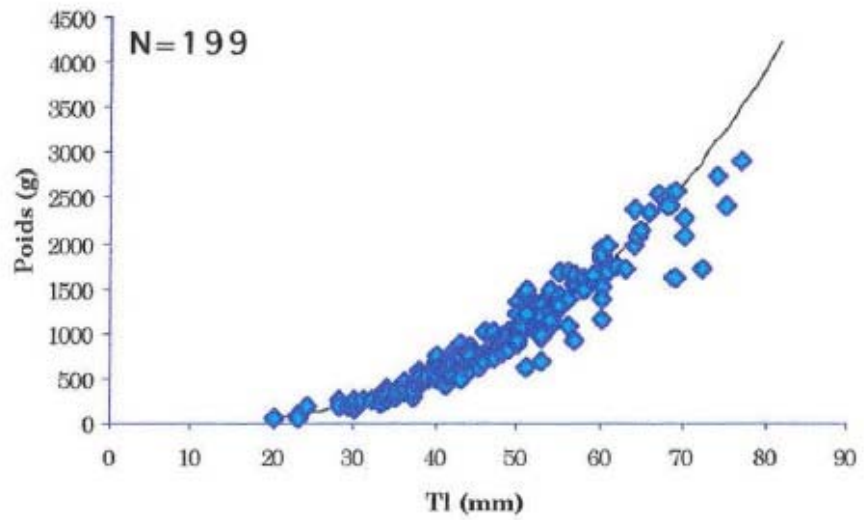


Figure 14 : relation entre la taille et le poids chez les mâles à Lifou, à partir de 199 échantillons (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

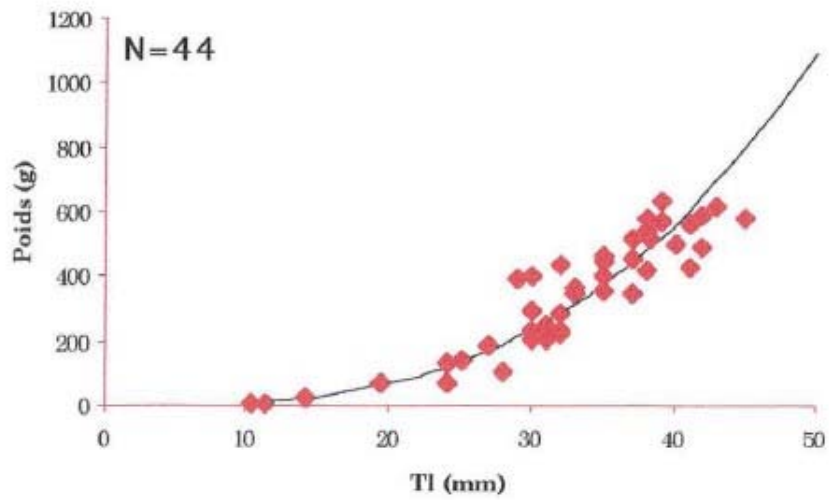


Figure 14 bis : relation entre la taille et le poids chez les femelles à Lifou, à partir de 44 échantillons (d'après El Kadiri-Jan, 1995)

lorsque disponibles. Le crabe de cocotier n'ingère pas de feuilles, ou d'autres aliments de faible teneur énergétique (Wilde et al., 2004).

Les végétaux consommés se distinguent par une forte teneur en lipides et également en protéides, contiennent peu d'amidon à l'exception de *Ochrosia ackeringae*, et des quantités significatives de polysaccharides de structure (cellulose et hémicellulose). Les animaux consommés (essentiellement des crabes) sont à l'origine d'un apport protéique, et contiennent également des polysaccharides de structure tels que de la chitine (Wilde et al., 2004).

La consommation par *Birgus latro* des fruits (amandes ou autres parties) du faux manguier *Cerbera manghas* n'apparaît pas avoir été rapportée antérieurement à nos travaux (Maillaud et al., 2010)⁵. Toutefois, il est troublant de noter que Wilde signale la consommation par l'animal des fruits d'une autre Apocynaceae, *Ochrosia ackeringae* (Wilde et al., 2004), appelé arbre à rats en Nouvelle-Calédonie, où il serait utilisé comme raticide (Barguil, communication personnelle, 30 mai 2017). De même, Hashimoto au Japon (Hashimoto et al., 1968) et Bagnis dans les Tuamotu (Bagnis, 1969) avaient émis l'hypothèse, à propos d'intoxications alimentaires dans ces zones géographiques respectives, que les birgues impliqués aient pu consommer des parties de *Diospyros maritima*, *Hernandia nymphaeifolia* ou de *Pisonia coronata*, ce qui n'a pas été confirmé (Fusetani et al., 1980)⁶.

La noix de coco n'apparaît pas indispensable à l'alimentation de l'animal, lequel survit sur des îlots qui en sont dépourvus (El Kadiri-Jan, 1995). L'aptitude du birgue à accéder à l'amande du fruit, naguère débattue, apparaît attestée (El Kadiri-Jan, 1995 ; Drew et al., 2010) ; toutefois, cette opération peut prendre plusieurs jours, voire mobiliser plusieurs crustacés. Des crustacés de plus grande taille ont été observés dans des cocoteraies, par rapport à des zones dépourvues de cocotiers (Drew et al., 2010).

A noter que l'appâtage au moyen d'amandes de noix de coco fixées sur des troncs à 50 cm du sol (appâts installés de jour et relevés de nuit) représente la méthode la plus souvent utilisée par les Océaniens pour capturer le crabe de cocotier, et permet de prélever essentiellement des individus mâles (El Kadiri-Jan, 1995).

Le crabe de cocotier consomme également de l'eau, provenant de la rosée ou recueillie sur divers substrats. Il y trempe une pince et transfère ensuite l'eau aux maxillipèdes.

Habitat - déplacements – comportements intra et interspécifiques

A l'âge adulte, le crabe de cocotier vit dans un terrier, généralement creusé à distance du rivage, qui lui sert de refuge lors de la mue et également à stocker d'éventuels surplus alimentaires. Les fentes, recoins et crevasses de la roche calcaire, les racines d'arbres ou le pied des cocotiers représentent des emplacements de choix (El Kadiri-Jan, 1995 ; Drew et al., 2010) .

Les juvéniles sont trouvés plus volontiers à courte distance du rivage, où ils affectionnent les amas végétaux au pied des cocotiers et les zones de débris coralliens. Les jeunes adultes tendent à s'éloigner du rivage au fil de leur croissance, la taille des individus rencontrés à Lifou apparaissant proportionnelle

⁵ Nos observations sur les birgues en captivité ont montré que l'animal ne consomme pas, contrairement à ce que nous avons précédemment avancé, l'amande, mais uniquement la peau et la mince couche de pulpe s'interposant entre celle-ci et la partie ligneuse du fruit entourant l'amande.

⁶ Nous n'avons pas mis en évidence de cardénolides dans la peau séchée et l'amande fraîche de *Hernandia nymphaeifolia* (cf *infra*). Leur recherche chez *Ochrosia sp.* pourrait mériter d'être entreprise.

à la distance entre le lieu de capture de ceux-ci et la mer, vraisemblablement en raison de modifications du régime alimentaire des birgues au fil de leur croissance.

Le crabe de cocotier semble se satisfaire d'habitats divers, tels que la forêt dense, les cocoteraies, les zones peu densément boisées et les abords rocheux des plages. Il peut être rencontré à l'âge adulte jusqu'à 300 m d'altitude sur des plateaux couverts de forêt dense, et jusqu'à 5 km à l'intérieur des terres. Toutefois, le nombre de birgues présents décroît proportionnellement à l'éloignement du rivage. L'humidité apparaît comme un facteur essentiel à l'habitat du crabe de cocotier. Ainsi, sur les îles soumises à l'exploitation humaine, il est absent des zones déboisées ou récemment reboisées, plus sèches ; outre la disponibilité de la ressource alimentaire, celle d'un sol susceptible d'abriter des terriers et d'offrir des refuges naturels tels que des anfractuosités rocheuses conditionne son habitat ([Drew et al., 2010](#)).

L'activité du birgue motivée par la quête alimentaire est essentiellement nocturne, quoique l'animal puisse être sporadiquement observé en fin de journée en cas de faible ensoleillement associé à des précipitations ([Helfman, 1977](#) ; [Drew et al., 2010](#)). Toutefois, il est possible que le rythme circadien du crustacé soit fortement influencé à la fois par les variations nyctémérales de l'humidité ambiante (en-dessous de 70% de celle-ci, il tend à s'abriter afin de limiter les risques de déshydratation) et par la pression anthropique (l'amenant à se dissimuler dans la journée), limitant ainsi ses déplacements à la nuit.

Les déplacements du crabe de cocotier motivés par la reproduction ont été évoqués plus haut. Ils se traduisent par une activité migratoire saisonnière intéressant les deux sexes, encore que ce dernier point ait été longtemps controversé ([El Kadiri-Jan, 1995](#) ; [Drew et al., 2010](#)). Elle s'opère par vagues chez les femelles, et de façon moins ordonnée chez les mâles, de l'intérieur des terres où habitent la plupart des individus ayant atteint la maturité sexuelle vers la proximité du rivage où se trouvent les sites d'accouplement. Longtemps extrapolés à partir de campagnes de marquage-recapture utilisant différentes méthodes (marquage au fer, reconnaissance d'après les caractéristiques de la carapace, radio-émetteurs, transpondeurs), les déplacements des birgues ont été récemment étudiés par [Krieger et al., 2012](#) chez 55 individus mâles équipés pendant 3 mois d'émetteurs GPS, sur l'île Christmas.

Il ressort des résultats de ce travail que les déplacements des birgues sont essentiellement nocturnes, importants au crépuscule, avec un pic entre 20 et 22h00. L'animal montre un comportement sédentaire, avec de longues périodes, jusqu'à plusieurs semaines, d'activité motrice limitée à un rayon de 25 m autour d'un site d'élection (*home site*). Cette donnée recoupe les observations plus anciennes d'El Kadiri-Jan à Lifou (par marquage-recapture), qui notait que, d'une nuit sur l'autre, 60% des birgues ne se déplaçaient pas, et seulement 16% sur les 40% restants le faisaient sur plus de 100 m (avec un maximum de 230 m) ([El Kadiri-Jan, 1995](#)), ainsi que celles d'autres auteurs attestant d'un rayon d'action de l'animal habituellement réduit à quelques centaines de mètres ([Fletcher et al., 1990](#) ; [Brown & Fielder, 1991](#) ; [Drew et al., 2010](#)). Ce site d'élection est déterminé par l'existence d'un abri utilisable par l'animal pour se dissimuler durant le jour (crevasse ou anfruosité rocheuse, tronc d'arbre creux, enchevêtrement de racines, voire terrier). Chaque animal peut avoir jusqu'à trois sites d'élection. La surface de chacune des zones d'activité sédentaire est de l'ordre d'1 ha (de 0,2 à 3,7 ha) selon [Krieger et al., 2012](#). Cet auteur signale par ailleurs le fort pouvoir attractif des troncs de palmier *Arenga listeri*, ainsi que des arbres porteurs de fruits, à l'origine du rassemblement de larges et durables congrégations d'individus en quête de nourriture.

Contrastant avec cette activité sédentaire, [Krieger](#) décrit des déplacements sur de longues distances, en moyenne 1,8 km (de 0,7 à 4,2 km, sur une île de 20 km de plus grande largeur), observés

principalement durant la saison humide, le long de corridors d'environ 500 m de large au sein desquels chaque mâle suit une route propre, parcourue à une vitesse pouvant atteindre 150 m/h. Ces déplacements s'opèrent en direction de la côte, où l'animal séjourne quelques jours (de 1 à 10 jours) avant de regagner son site d'élection, ce trajet pouvant être réalisé en plusieurs temps, voire se répéter plusieurs fois. Dans cette expérimentation, les mâles ont été observés rejoignant une zone côtière rocheuse exposée aux embruns, comprenant des falaises. Krieger conclut que ce comportement migratoire est motivé par la reproduction, confirmant les observations d'El Kadiri-Jan (*El Kadiri-Jan, 1995 ; Krieger et al., 2012*). Les déplacements vers la mer durant l'hiver, minoritaires, pourraient être motivés par la consommation d'eau de mer en préalable à la mue, ou de crabes rouges, peu présents dans l'intérieur des terres en-dehors de leur propre période de migration durant l'été. Lorsque l'animal est expérimentalement déplacé de son site d'élection, il apparaît en mesure, sous certaines conditions, de retrouver celui-ci (*Fletcher et al., 1990 ; Krieger et al., 2012*).

Le crabe de cocotier est réputé solitaire, une distance minimale interindividuelle d'environ 1 m étant généralement observée. Des comportements d'intimidation ont été décrits entre individus de cette espèce, tels que l'érection d'une voire de deux péréiopodes de la deuxième paire (première paire ambulatoire), l'extension-ouverture des pinces, le redressement du céphalothorax et le positionnement vertical des antennes. Lorsqu'un crabe de petite taille s'approche d'un plus grand, il observe à l'inverse une posture de soumission, caractérisée par un abaissement du céphalothorax, antennes pointées vers l'avant, dès lors qu'il aborde une distance interindividuelle de moins d'1 m. Lorsque deux birgues sont mis en présence autour d'une source de nourriture, le plus petit cède la place au plus grand. Faute de quoi, il s'expose à être capturé et consommé par ce dernier, ce type d'interaction étant toutefois principalement observé en captivité (*Helfman, 1977*).

Des comportements grégaires, sans aucun respect de la distance interindividuelle d'1m ont également été décrits, en particulier autour de sources abondantes d'alimentation (troncs couchés de palmiers par exemple). Dans ces mêmes conditions, les birgues sont susceptibles de comportements hostiles vis-à-vis de l'humain, matérialisés par des postures d'intimidation⁷. Enfin, le maintien artificiel de crustacés en nombre dans un espace restreint peut être possible sans que des comportements agressifs intraspécifiques soient observés (*Amesbury, 1980 ; Krieger et al., 2012 ; Drew et al., 2010*)

Toutefois, le cannibalisme est possible, des birgues de grande taille consommant occasionnellement de plus petits, y compris dans le milieu naturel (*Helfman, 1977*).

Le comportement copulatoire des birgues a été décrit plus haut.

Vulnérabilité – statut UICN - protection

Le crabe de cocotier est éminemment sensible à la pression humaine. Celle-ci s'exerce directement, du fait des captures, et indirectement, du fait de la modification de l'habitat de l'animal résultant de

⁷ Nous avons très fréquemment observé une posture d'intimidation des crabes de cocotiers captifs dirigée à notre rencontre : aux modifications posturales telles que le redressement du céphalothorax, l'extension-ouverture des pinces, l'érection accompagnée de mouvements saccadés d'une ou de la première paire de pattes, s'est ajoutée quelquefois l'émission d'un cliquètement semblant provenir des maxillipèdes. Par ailleurs, nous avons été témoins indirectement de comportements agressifs interspécifiques ayant abouti au démembrement et probablement à l'ingestion partielle de birgues de taille moyenne par un individu de plus grande taille – dans un contexte de confinement et de restrictions alimentaire susceptible de modifier le comportement des animaux d'étude.

la déforestation et de l'introduction d'espèces envahissantes prédatrices des juvéniles (telles que la fourmi jaune folle *Anoplolepis gracilipes*, le rat *Rattus rattus*, le cochon *Sus domesticus*) (Eldredge, 1996). L'impact des appâts empoisonnés destinés, sur certains sites, à contrôler la prolifération d'espèces invasives, est par ailleurs mal connu (Drew et al., 2010). L'humain est considéré comme le seul prédateur de l'adulte. Dans de nombreuses régions de l'Indo-Pacifique, une pression de capture exagérée du fait des exigences croissantes de consommation a amené au déclin des populations (Amesbury, 1980 ; El Kadiri-Jan, 1995 ; Eldredge, 1996).

La capture de l'animal est aisée, le plus souvent au moyen d'appâts disposés le jour et relevés la nuit. L'amande de la noix de coco, fixée à un support tel qu'un tronc d'arbre ou un piquet, est l'appât le plus souvent utilisé par les Océaniens. Les nuits pluvieuses de pleine lune sont particulièrement propices à la capture, laquelle concerne essentiellement les mâles, réputés plus actifs que les femelles dans leur quête alimentaire.

D'autres techniques, telles que la capture des femelles sur les falaises au moment de la ponte ou la fouille des terriers de mue sont moins utilisées ; la pose de nasses appâtées avec des amandes de noix de coco est tombée en désuétude (El Kadiri-Jan, 1995).

L'aléa du recrutement des larves océaniques au sein des populations d'origine, considéré comme efficace seulement une fois tous les 5 à 10 ans, fragilise les populations de *Birgus latro* dont elle limite considérablement le renouvellement. L'animal se distingue par ailleurs par une croissance très lente. Ces particularités rendent le crabe de cocotier peu apte à régénérer ses populations face à une importante pression de capture, de même qu'elle hypothèque ses possibilités d'adaptation aux changements climatiques (Drew et al., 2010).

Birgus latro est inscrit sur la liste rouge de l'Union internationale pour la conservation de la nature (IUCN - *The IUCN Red List of Threatened Species*), avec la mention « données insuffisantes ». Il s'agit donc d'une espèce menacée, vis-à-vis de laquelle des mesures de protection sont prises dans quelques zones, telles que la définition de tailles minimum de capture, l'interdiction de tout prélèvement durant la saison de reproduction ou la réglementation de l'activité de prélèvement (Amesbury, 1980 ; Eldredge, 1996). Dans d'autres endroits, comme l'île Christmas ou l'archipel des Chagos, l'espèce est protégée.

Il est à noter que le crabe de cocotier ne fait l'objet d'aucune mesure de protection en Nouvelle-Calédonie. A notre connaissance, l'état des stocks n'a fait l'objet d'aucune évaluation depuis les travaux d'El Kadiri-Jan il y a une vingtaine d'années. A cette époque, le nombre de birgues capturés à Lifou a été estimé par cet auteur compris entre 40.000 et 50.000 par an, dont 4/5 de mâles. Le stock de crabes de cocotier était alors évalué à un nombre compris 500.000 et 660.000 individus sur les zones soumises à l'exploitation, et entre 775.000 et 880.000 au total, en tenant compte d'une absence supposée d'exploitation sur le tiers sud de l'île, en raison de difficultés d'accès à cette zone. La densité de crabes de cocotier était estimée entre 24 et 31 individus à l'hectare, répartis sur une bande côtière de 28.000 ha. L'espèce n'était pas surexploitée, protégée à l'époque par les caractéristiques démographiques de la population humaine, moins dense que sur beaucoup d'autres îles de l'Indo-Pacifique. Tout au plus El Kadiri-Jan faisait-elle observer qu'une limitation de la taille à un minimum de 30 mm de longueur thoracique pour les femelles serait de nature à entraîner un meilleur rendement des captures (El Kadiri-Jan, 1995).

Toutefois, il semble permis de s'interroger sur l'impact, non pas de la croissance démographique, puisque la population de Lifou apparaît avoir décliné de près de 7,3% en deux décennies (9275 habitants en 2014 pour une superficie de 1207,1 km², soit une densité de 7,7 hab/km²) (Insee, 2017), mais du développement assez récent des activités touristiques dans cette île. Celui-ci pourrait en effet

s'être accompagné d'une augmentation de la demande pour un produit gastronomique prisé et original, dorénavant non seulement consommé dans le cadre familial, mais également proposé très régulièrement au menu des gîtes, restaurants et hôtels. Aucune donnée statistique n'est cependant disponible à ce jour qui permette d'explorer cette hypothèse⁸.

Toxicité potentielle

Deux auteurs ont antérieurement rapporté des cas d'intoxication par le crabe de cocotier. Hashimoto ([Hashimoto, 1968](#)) a le premier rapporté 5 cas d'intoxication à l'origine de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée), suivis d'une asthénie persistante, tout en avançant le chiffre de 4 décès sur 19 cas étudiés, mais sans donner davantage de détails. Il semble qu'il ait repris les mêmes cas une décennie plus tard, précisant leur survenue dans les îles Ryukyu (Sud du Japon), mais sans évoquer de décès ([Hashimoto, 1979](#)).

Fusetani fait de même état de nombreux cas, dont certains mortels, dans les îles Ryukyu, ainsi qu'à Palau et en Micronésie (île de Yap), mais ne fournit aucune description de ceux-ci ([Fusetani et al., 1980](#)). Les intoxications au Japon sont réputées n'avoir touché que des consommateurs des viscères des crustacés ; des intoxications mortelles ont également été répertoriées chez des cochons.

Bagnis ([Bagnis, 1969](#)), a quant à lui décrit un cas d'intoxication survenu dans les îles Tuamotu (Polynésie française), associant iléus, rétention urinaire, hypersialorrhée, rhinorrhée, lipothymies, sensations vertigineuses, nausées et adynamie évoluant vers la prostration. Le patient est décrit « incapable du moindre geste » sans que soit étiqueté ce symptôme. La survenue au 3^{ème} jour de vomissements noirâtres et d'une « débâcle diarrhéique et urinaire » signe le début d'une convalescence marquée par une importante asthénie, le malade « recouvrant progressivement l'usage de ses membres ».

Le peu de détails disponibles concernant les cas rapportés par Hashimoto ([Hashimoto, 1968](#) ; [Hashimoto, 1979](#)) rend délicate leur comparaison avec le tableau clinique que nous décrivons plus loin, observé en Nouvelle-Calédonie. Toutefois, l'observation de troubles digestifs et d'asthénie est concordante avec les nôtres, de même que la notion de décès encore que la cause n'en soit pas précisée par cet auteur. En revanche, le tableau clinique décrit par Bagnis ([Bagnis, 1969](#)) apparaît peu concordant avec celui observé en Nouvelle-Calédonie.

Ces deux auteurs ont émis l'hypothèse que la toxicité des birgues en cause ait été la conséquence de la consommation par ceux-ci de parties de *Diospyros maritima*, *Hernandia nymphaeifolia* de *Pisonia coronata*, ce qui n'a pas été confirmé.

Dans la tradition orale des îles Loyauté, rapportée entre autres par Boiteau ([Boiteau, 1981](#)), citant Rageau ([Rageau, 1973](#)), la toxicité du crabe de cocotier est imputée à la consommation par celui-ci de l'amande du fruit du faux manguier *Cerbera manghas*. Elle peut être suspectée par la constatation d'une couleur noire, inhabituelle, de la partie haute du tube digestif contenue dans le céphalothorax, voire de sa partie basse intra-abdominale. L'extraction du tube digestif, y compris si elle est effectuée après la cuisson, est censée protéger le convive de tout risque d'intoxication. Toujours selon la tradition des îles Loyauté, la consommation de la chair de l'animal (pattes et pinces) est réputée sans risque. Le maintien des birgues en captivité pendant quelques semaines, avec nourrissage d'amandes de noix de coco, voire le nourrissage de crustacés en liberté selon le même procédé (« rendez-vous

⁸ Nous avons d'ailleurs pu noter la totale méconnaissance affichée par les professionnels du tourisme interrogés à l'occasion d'un séjour privé à Lifou en 2017 de la problématique toxique soulevée par le présent travail.

donné aux crabes de cocotier dans les grottes »), fait partie des stratégies traditionnellement mises en œuvre dans les îles Loyauté, ainsi que dans d'autres archipels (*Fusetani et al., 1980*) afin de réduire le risque d'intoxication. Outre que ces procédés apparaissent actuellement tombés en désuétude, nous verrons plus loin leurs limites.

Les travaux de Fusetani (*Fusetani et al., 1980*) tendent à confirmer les données issues des savoirs traditionnels, puisque cet auteur a démontré que seuls l'hépatopancréas et le tube digestif du birgue sont susceptibles d'une action létale sur la souris, les autres parties du crustacé apparaissant dépourvues de toxines. L'hépatopancréas est apparu la partie la plus toxique, laissant supposer une accumulation de la toxine dans cet organe. Toutefois, cet auteur n'a pas individualisé la ou les toxine(s) en cause, et rien n'indique qu'il s'agisse de cardénolides comme c'est le cas en Nouvelle-Calédonie. La constatation chez les souris sacrifiées, lors de cette expérience, de la persistance d'une activité cardiaque postérieurement aux troubles neurologiques et ventilatoires semblant présider au décès plaiderait plutôt contre cette hypothèse. Fusetani conclut au demeurant en émettant des doutes quant à l'efficacité de la diète atoxique de quelques jours proposée dans certaines régions du Pacifique en préalable à la consommation du crabe de cocotier, fondant son scepticisme sur l'hypothèse d'un portage prolongé de la toxine dans l'hépatopancréas du crustacé (*Fusetani et al., 1980*).

Maintien en captivité

La complexité du développement, comprenant des stades larvaires marins, et la croissance très lente du crustacé rendraient extrêmement délicate toute tentative d'élevage du crabe de cocotier. En revanche, le maintien en captivité d'individus adultes durant plusieurs mois a précédemment été entrepris avec succès, selon des modalités que nous détaillerons dans la troisième partie de ce travail (*Amesbury, 1980 ; Wilde et al., 2004*).

BIOLOGIE DU FAUX MANGUIER

Introduction

Le faux manguier *Cerbera manghas* L. appartient à la famille notoirement toxique des Apocynaceae. L'analyse des données publiées sur le plan toxinologique prend en compte d'une part la synonymie retenue par certains auteurs de *C. odollam*, et d'autre part sa parenté avec d'autres Apocynaceae dont nous verrons plus loin qu'elle se retrouve dans une grande similitude des toxines produites par ces plantes. C'est cette similitude qui nous a permis de proposer un abord thérapeutique spécifique de l'intoxication par la nériifoline, un hétéroside cardiotoxique proche de la digitaline présent dans les parties du faux manguier ingérées par le crabe de cocotier. *Cerbera manghas* est assez souvent considérée comme une espèce introduite, point qui est débattu plus loin et qui n'est pas dénué d'incidence en termes de prévention de l'intoxication. Nous présentons dans ce chapitre des données tirées du référentiel taxonomique FLORICAL vers 22.IV.2016 ([Morat et al., 2012](#) ; [Munzinger et al., 2016](#)), ainsi que des ouvrages de Boiteau, de Suprin, de Butaud et de Gâteblé ([Boiteau, 1981](#) ; [Suprin, 2008](#) ; [Butaud et al., 2008](#) ; [Gâteblé, 2015](#)).

Taxonomie - distribution

La taxonomie du faux manguier *Cerbera manghas* (Linnaeus, 1753) est la suivante ([Endémia, 2017](#) ; [INPN, 2017](#)) :

Domaine : Biota

Règne : Plantae Haeckel, 1866

Sous-Règne : Viridiaeplantae (plantes vertes)

Groupe : Tracheophytes (plantes vasculaires)

Embranchement : Angiospermes (plantes à fleurs)

Classe : Dicotyledones (anc. Magnoliopsida)

Famille : Apocynaceae Juss., 1789 (Apocynacées)

Genre : *Cerbera* L.

Espèce : *Cerbera manghas* L., 1753

Variété : *Cerbera manghas* var. *acutisperma* Boiteau, 1981

Variété : *Cerbera manghas* var. *manghas* L., 1753

Le faux manguier, encore appelé en français arbre à lait, bois de lait rouge, faux tiaré, faux manguier rose, faux frangipanier, boulé, manguier cerbera, manglier vénéneux, tanghin, tanguin, porte les noms, en anglais de *red-eye-sea mango tree* et de *native frangipani* (en Australie), en drehu (Lifou, Nouvelle-Calédonie) de *jili*, de *so* et de *so madra*, en nengone (Maré, Nouvelle-Calédonie) de *co*, de *coo*, de *yecoo* et de *de co dridri*, et en tahitien (Iles de la Société, Polynésie française) de *reva* et de *hutureva*, selon Suprin et selon Cabalion ([Suprin, 2008](#) ; in : [Maillaud et al., 2010](#)).

Le nombre de variétés recensées par l'INPN n'apparaît pas consensuel, puisque la liste de Kew n'accepte que la variété type *Cerbera manghas* L., 1753, mais cite également comme non acceptées, outre la variété *acutisperma*, *Cerbera manghas* f. *luteola* Boiteau 1981, *Cerbera manghas* var. *mugfordii* (F.M.Bailey) et *Cerbera manghas* var. *samoensis* Hochr. 1934 (WCSP, 2017).

De même, la synonymie apparaît débattue. En effet, l'INPN donne pour synonymes de *Cerbera manghas* les taxons *Cerbera forsteri* Seem., *Cerbera odollam* Gaertn., *Cerbera tanghin* (Poir.) Hook., 1849 et *Tanghinia venenifera* Poir., 1827, alors que la liste de Kew ne retient comme synonymes homotypiques que *Tanghinia manghas* (L.) G.Don 1837 et *Odollamia manghas* (L.) Raf. 1838, *Cerbera odollam* var. *mugfordii* étant classé parmi les nombreux synonymes hétérotypiques (WCSP, 2017). Suprin considère la présence de *C. odollam* en Nouvelle-Calédonie comme controversée (Suprin, 2008). Le débat quant à la synonymie entre *C. manghas* et *C. odollam* pourrait résulter, en Nouvelle-Calédonie, davantage d'identifications erronées que d'une absence de consensus taxonomique, selon Cabalion (in : Maillaud et al., 2010).

Nous nous réfèrerons, pour simplifier ce débat, au référentiel taxonomique FLORICAL (Morat et al., 2012 ; Munzinger et al., 2016), au demeurant référence de l'INPN pour la Nouvelle-Calédonie, qui retient la présence dans cet archipel des deux variétés de *Cerbera manghas*, à savoir *Cerbera manghas* L. var. *manghas*, avec pour synonymes *Cerbera lactaria* Buch.-Ham. ex Spreng., *Cerbera linnaei* Montrouz., *Elcana seminuda* Blanco et *Tanghinia manghas* (L.) G.Don, et *Cerbera manghas* var. *acutisperma* Boiteau, globalement en concordance avec la liste de Kew (WCSP, 2017).

La première variété est considérée comme autochtone, la seconde comme endémique (Morat et al., 2012 ; Munzinger et al., 2016). L'espèce est largement distribuée dans l'Indo-Pacifique tropical, de la Tanzanie à l'ouest à la Polynésie orientale à l'est, et de l'Asie au nord à l'Australie au sud. Il semble qu'elle ait été disséminée à la fois par les courants marins, du fait de la flottabilité de ses noyaux, et par l'homme (Boiteau, 1981 ; Lemmens, 2006 ; Suprin, 2008 ; Gâteblé, 2015).

En Nouvelle-Calédonie, elle est présente dans la forêt dense comme dans la forêt sclérophylle (Morat et al., 2012 ; Munzinger et al., 2016). Toutefois, elle est généralement considérée comme une espèce du bord de mer, ayant été dispersée naturellement et par l'homme vers l'intérieur de terres. Elle affectionne les sols légers ou rocaillieux du littoral et les terres alluviales, et elle est volontiers trouvée à l'abri du vent, aux embouchures et au fond des baies, ou dans les forêts-galeries bordant le cours des rivières⁹. Elle est utilisée en aménagement paysager, notamment sur le littoral de Nouméa (Anse Vata, promenade Pierre Vernier, etc.) (Gâteblé, 2015).

Elle appartient à la famille des Apocynaceae, laquelle regroupe des arbres, arbustes dressés ou lianoïdes, plus rarement des lianes herbacées ou des plantes suffrutescentes, dont la caractéristique commune est de sécréter du latex (Boiteau, 1981 ; Butaud et al., 2008 ; Barrault, 2012). De distribution tropicale et sub-tropicale, cette famille comprend environ 200 genres et 2000 espèces, presque tous originaires de l'ancien continent du Gondwana, et dont 21 genres et 112 espèces sont répertoriés en Nouvelle-Calédonie, y atteignant un taux d'endémisme de 85,7% (Morat et al., 2012 ; Munzinger et al., 2016). S'y rencontrent entre autres le laurier rose *Nerium oleander* L., et le laurier jaune *Cascabela thevetia* (L.) Lippold (anciennement *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum), espèces introduites en Nouvelle-Calédonie et porteuses, comme nous le verrons plus loin, de toxines analogues à celles du faux manguier *Cerbera manghas* (INPN, 2017 ; Maillaud et al., 2010).

⁹ Nous en avons trouvé, pour les besoins de l'expérimentation décrite plus loin, plusieurs pieds, isolés ou en groupes de quelques arbres, dans les quartiers Sud de Nouméa. Les *Cerbera* de l'Anse Vata en aménagement sont peut-être des introductions modernes, selon Gâteblé (communication personnelle, le 15/6/2017).

Description – floraison - fructification

Cerbera manghas est un arbre, dense, bas branchu, à couronne arrondie, pouvant atteindre jusqu'à 20 m de hauteur et jusqu'à 70 cm de diamètre, à la croissance rapide et qui s'adapte à différents types de sols (Boiteau, 1981 ; Suprin, 2008 ; Butaud et al., 2008 ; Barrault, 2012 ; Gâteblé, 2015). Ses rameaux sont charnus, marqués par les cicatrices foliaires. Son écorce est grise, pourvue de lenticelles protubérantes, et tend à se crevasser en damier avec le temps. Sa sève se présente sous forme d'un latex blanc, collant et réputé irritant, dont l'aspect et l'abondance expliquent certaines appellations du faux manguier (arbre à lait, *Cerbera lactaria*). Ses feuilles, simples, sont insérées en spirale à l'extrémité des rameaux ; leur limbe est de couleur vert franc brillant, de forme elliptique à oblancéolée, d'une longueur de 8 à 30 sur 1,5 à 7 cm, et leur pétiole mesure de 1 à 5 cm [Figures 15, 16, 17].

L'inflorescence, en cymes terminales de 8 à 30 cm de long, se présente en grappes de plus de 5 fleurs, mesurant 3 à 4 cm. Le calice de celles-ci est divisé en 5 sépales, longs de 1 à 1,5 cm, la corolle comprend 5 pétales de couleur blanche, avec un centre rouge. Les fleurs sont très odorantes ; elles persistent longtemps, virant au gris sans faner tout en exacerbant leur odeur [Figures 15, 16, 17].

Les fruits sont charnus. Il s'agit de drupes au mésocarpe peu épais, à l'endocarpe fibreux, de faible densité, ce qui rend le fruit propre à la flottaison. La drupe est monosperme, l'embryon dicotylédone. Le noyau (endocarpe) est de forme ellipsoïdale à apex arrondi, et mesure de 7 à 11 cm de plus grand axe. La peau (exocarpe), lisse et brillante, est de couleur verte, et prend en murissant une couleur pourpre, rouge sombre, ou bien vire directement au noir, selon les variétés (il en existe de couleur jaune voire mauve). Sa forme, variable d'une variété à l'autre, est plus ou moins oblongue ; l'aspect général du fruit rappelle celui d'une petite mangue [Figures 17, 18, 19].

Les périodes de floraison et de fructification sont confondues (Butaud et al., 2008). En Nouvelle-Calédonie, elles sont réputées avoir lieu durant l'été austral¹⁰ ; en Polynésie française, elles durent toute l'année. La persistance de fruits en décomposition au pied des arbres durant l'hiver austral a été constatée par Pivert (Pivert, 2010) ; la fructification décalée de certains isolats est également possible (Maillaud et al., 2010). Le bois, de même que tous les autres organes, prend au cours du séchage une teinte noire, en raison de la présence dans la plante d'iridoïdes (Boiteau, 1981).

Cerbera odollam se distingue de *C. manghas* par les caractéristiques suivantes : petite taille (3 m), sépales vert pâle, centre de la corolle rouge, fruit à apex pointu, long de 10 à 13 cm.

Usages et toxicité – savoirs traditionnels

La toxicité du faux manguier est bien connue des populations de l'Indo-Pacifique (Boiteau, 1981). A Madagascar, *Cerbera venenifera*, synonyme de *C. manghas*, (WCSP, 2017), été utilisé dans des ordalies collectives à l'origine de milliers de décès ; en Inde, *Cerbera odollam* est couramment impliqué dans des centaines de décès par suicide ou homicide (Gaillard et al., 2004) ; *Cerbera manghas* est également à l'origine de décès au Sri-Lanka (Eddleston & Haggalla, 2008).

¹⁰ Selon nos observations, en Nouvelle-Calédonie, la période de fructification déborde de l'été austral *stricto sensu*, puisqu'elle s'est étendue d'octobre à mai sur les isolats prospectés, sans parfait synchronisme de l'un à l'autre. La fructification a été généralement abondante, excepté durant l'année 2015, où elle s'est avérée parcimonieuse et d'assez courte durée. La fructification aurait donc plutôt tendance à durer toute l'année, à l'exception des quatre mois d'hiver austral, de juin à septembre. Cette donnée apparaît en concordance avec la saisonnalité des intoxications par le crabe de cocotier, comme nous le verrons plus loin.



Figure 15 : fruits, fleurs et feuilles de *Cerbera* sp.

Illustration du XIXe siècle, auteur inconnu



Figure 16 : faux manguier *Cerbera manghas* L., portant fleurs et fruits (crédit Claude MAILLAUD)



Figure 17 : fruits, fleurs et feuilles de *Cerbera manghas* (crédit Claude MAILLAUD)



Figure 18 : fruits de *Cerbera manghas* (crédit Nicolas LE BOUVIER)

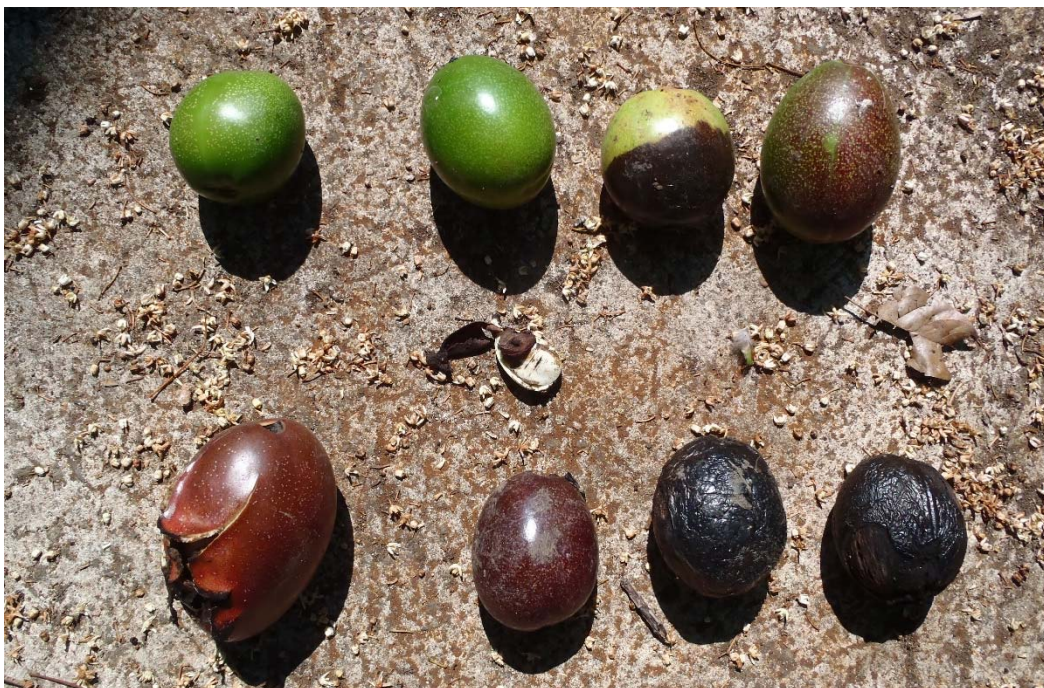


Figure 19 : fruits et amande de *Cerbera manghas*, évolution avec le temps (crédit Claude MAILLAUD)

En Océanie, sa toxicité est également bien établie : il aurait été entre autres utilisé aux îles Marquises à des fins de suicide ou d'homicide (mise à mort du révélateur d'un secret). Nous ignorons s'il est ou a été utilisé de la même façon en Mélanésie. L'arbre bénéficie d'un statut particulier dans les sociétés traditionnelles : autrefois sacré dans les îles de la Société, il était parfois planté aux alentours des *marae*. En Nouvelle-Calédonie, il est porteur d'une valeur symbolique de vie et de mort, notamment de celle du chef sur ses sujets, d'où traditionnellement sa disposition à proximité de la case de la chefferie. Dans certains mythes, il figure un lien entre le monde des vivants et celui des morts. En médecine traditionnelle, l'administration d'eau filtrée par les feuilles de l'arbre est utilisée pour guérir certaines maladies déclenchées par la transgression des interdits (Boiteau, 1981 ; Kasarherou et al., 1998 ; Suprin, 2008 ; Butaud et al., 2008).

En Nouvelle-Calédonie, l'ingestion accidentelle du fruit est à l'origine d'intoxications, touchant essentiellement les enfants (Suprin, 2008 ; Barguil et al., 2017).

En dépit de sa toxicité, ou en raison de propriétés liées à celle-ci, telles que l'effet purgatif et le tropisme cardiaque des hétérosides contenus dans la plante, le faux manguier a fait l'objet d'une multitude d'usages à fins thérapeutiques. Parmi ces derniers, nous citerons l'exploitation des propriétés suivantes, réelles ou supposées (Boiteau, 1981 ; Petard, 1991 ; Cambie & Ash, 1994 ; Suprin, 2008) :

- Cardiotoniques (Tahiti)
- Laxatives (écorce, feuilles et latex à Tahiti, racines et écorce aux Fidji, latex en Nouvelle-Calédonie, comme traitement de la ciguatera)
- Emétiques (feuilles et fruit aux Fidji, amande en Nouvelle-Calédonie)
- Narcotiques (amande en Australie et en Nouvelle-Calédonie)
- Abortives (fruit en Inde, feuilles en Chine, écorce par macération de l'intérieur de celle-ci, en usage externe aux Fidji), et contraceptives (Inde)
- Antirhumatismales (jus extrait des feuilles, en usage externe aux Fidji, écorce en Nouvelle-Calédonie)
- Vulnéraires (latex, écorce et écorce des racines en usage externe, en Nouvelle-Calédonie) et restauratrices de l'intégrité cutanée (feuilles macérées dans l'huile de coco aux Fidji, dans le traitement entre autres de la gale, latex mélangé à de l'eau en Papouasie Nouvelle-Guinée, dans le traitement de la varicelle, latex en Nouvelle-Calédonie, dans le traitement de la lèpre et afin de favoriser la pénétration des pigments utilisés lors des tatouages)
- Analgésiques (douleurs oculaires et céphalées, aux Fidji)
- Anti-cancéreuses (racines, en synergie avec d'autres plantes aux Samoa)
- Hépatoprotectrices (racines râpées, aux Fidji)
- Ostéoblastiques (macération des feuilles aux Fidji, en traitement des fractures ; latex appliqué sur la fontanelle des nourrissons pour activer l'ossification en Nouvelle-Calédonie)

Une autre application des propriétés toxiques du fruit a été son usage traditionnel halieutique. L'amande a longtemps été utilisée pour la pêche ichtyotoxique dans les îles du Pacifique. En Nouvelle-Calédonie, *Cerbera manghas* faisait partie de l'arsenal de capture par ce moyen, parmi d'autres plantes des genres *Euphorbia*, *Barringtonia*, *Derris*, *Excoecaria* et *Entada*. L'amande broyée ou râpée du faux manguier était utilisée pour capturer le poisson dans des étangs, des ruisseaux, des rivières et des trous d'eau du récif découverts à marée basse (Barrau, 1955).

Le latex cuit a été également utilisable comme glue pour la capture des oiseaux, les fleurs dans la confection des colliers d'accueil. Enfin, en Malaisie et en Birmanie, l'huile extraite par pression des amandes séchées au soleil a été employée comme brillantine aux qualités insecticides (Suprin, 2008).

CHIMIE DES CARDENOLIDES

Généralités - historique

Les hétérosides cardiotoniques, ou cardiotoxiques, d'origine végétale, encore appelés cardénolides, constituent une famille de toxines produites par des plantes très diverses dont certaines, telle que la scille maritime *Scilla maritima* (synonyme de *Drimia maritima* (L.) Stearn) sont connues depuis la haute antiquité, et d'autres comme le muguet *Convallaria majalis* L., la digitale pourpre *Digitalis purpurea* L. depuis la Renaissance (Joly, 2010 ; Pivert, 2010 ; The Plant List, 2017 ; Toxiplante, 2017). Ce n'est qu'au XVII^e siècle que le médecin, botaniste, chimiste et géologue anglais Withering identifie les propriétés dites tonocardiaques de cette dernière (et son effet bénéfique sur l'hydropisie), et qu'au XIX^e siècle que les travaux, entre autres, du médecin et du pharmacien français Homolle et Quevenne, puis du pharmacien français Nativelle, permettent d'isoler de la digitale pourpre *Digitalis purpurea* L., de la digitale laineuse *Digitalis lanata* Ehrh., du strophanthus *Strophanthus gratus* (Wall. & Hook.) Baill. et du ouabé *Acokanthera ouabaio* Cathelineau ex Lewin (synonyme de *Acokanthera schimperii* (A.DC.) Schweinf.) les digitaliques tels que la digitaline (ou digitoxine), l'ouabaïne (ou strophantine G) et le lanatoside (ou deslanoside), puis ouvrent la voie à la synthèse de la digoxine (Bruneton, 1999 ; Joly, 2010) [Figures 20 & 21].

En dépit de leur marge thérapeutique étroite, ces molécules ont longtemps représenté un traitement de choix de l'insuffisance cardiaque. Elles ont été réputées améliorer la capacité à l'effort, diminuer la gêne fonctionnelle et la fréquence des décompensations aiguës. Progressivement, leur champ d'indications s'est restreint à la rythmologie. De nos jours, seule la digoxine demeure toujours utilisée, ses indications tendant à se limiter à la prise en charge de la fibrillation auriculaire chronique.

Parallèlement à leur usage thérapeutique, et outre les contextes cités plus haut (suicides, homicides, ordalies), certaines Apocynaceae contenant des cardénolides ont été utilisées dans la confection d'armes de chasse et de combat : en Afrique et en Asie, des extraits de ces plantes entraient dans la composition de poisons de flèches, lesquels associaient fréquemment des cardiotoxiques tels que les graines de *Strophanthus*, bois et racines d'*Acokanthera*, latex des *Adenium*, à des substances irritantes favorisant leur diffusion tissulaire.

Les cardénolides sont présents chez quelques dizaines de genres répartis inégalement dans une quinzaine de familles. Si le nombre de genres concernés est assez important chez les Apocynaceae (*Acokanthera*, *Adenium*, *Strophanthus*, *Apocynum*, *Cerbera*, *Nerium*, *Cascabela*, *Asclepias*, *Calotropis*, *Pervillaea*, *Pachycarpus*, *Parsonsia*, *Xysmalobium*), dans la plupart des cas la faculté d'élaborer ces structures ne concerne qu'un nombre de genres très limité par famille, comme *Digitalis* dans la famille des Plantaginaceae (anciennement Scrofulariaceae).

Une seconde famille d'hétérosides cardiotoxiques, les bufadiénolides (dont la bufotaline, la bufotoxine, la bufotalinine, l'hellebrigénine, la téllocinobufagine, et la marinobufagine) a été individualisée dans les venins des crapauds *Bufo* sp. La structure et les propriétés des bufadiénolides sont proches de celles des cardénolides (Anger & Kintz, 2006 ; Melero et al, 2010 ; Joly, 2010) [Figure 22].

A noter la présence chez l'arbre d'Australie *Erythrophleum couminga* d'alkaloïdes cardiotoxiques aux propriétés pharmacologiques assez proches de celles des hétérosides cardiotoniques, bien que leur structure soit terpénique (Bruneton, 2005 ; Melero et al., 2010 ; Joly, 2010 ; Bosch, 2017).



Figure 20 : *Digitalis purpurea* (illustration du XIXe siècle, auteur inconnu)



Figure 21 : digitaline Nativelle, forme en gouttes buvables (crédit photo inconnu)

Structure – extraction – propriétés physiques et pharmacologiques - relation structure-activité

Les hétérosides cardiotoxiques constituent un groupe bien individualisé et d'une grande homogénéité tant structurale que pharmacologique (Bruneton, 1999 ; Melero et al., 2010 ; Joly, 2010).

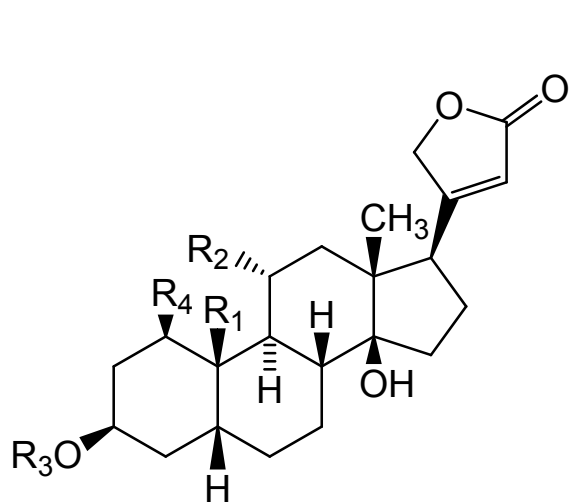
Leur structure comporte une génine (ou aglycone) stéroïdique de type cardénolide (en C23) ou bufadiénolide (en C24) et une partie osidique (glucidique), le plus souvent oligosidique.

La partie osidique est habituellement liée à la génine par l'intermédiaire de l'hydroxyle en C3. La génine est porteuse de l'activité pharmacologique ; elle est composée, s'agissant des cardénolides, d'un noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène, d'un cycle lactonique pentagonal α, β insaturé en C17 et d'un groupement hydroxyle en C14. L'enchaînement des quatre cycles du noyau stéroïdique est habituellement de type cis-trans-cis. La partie glucidique (R) comporte 1 à 4 oses branchés en C3, modulant la polarité (et donc l'hydrosolubilité et la pénétration intracellulaire) de la molécule (Bruneton, 1999 ; Bruneton 2005 ; Joly, 2010). Nous reproduisons la structure de la digoxine, qui a pour formule brute $C_{41}H_{64}O_{14}$ [Figure 23].

La digitaline a pour formule brute $C_{41}H_{64}O_{13}$ [Figure 24]. Son extraction des feuilles de la digitale pourprée (*Digitalis purpurea*) et de la digitale laineuse (*Digitalis lanata*) est obtenue par différents procédés assez complexes. Le plus connu est le procédé mis au point par Nativelle, qui permet d'obtenir la digitaline cristallisée, encore appelée digitoxine ou digitoxoside (Courrière, 2017). Une solution aqueuse de poudre de feuille est distillée en présence d'acétate de plomb ; le distillat est évaporé à sec, puis dissous à chaud dans l'alcool puis dans le chloroforme, et finalement évaporé pour obtenir la digitaline sous forme de cristaux microscopiques, peu colorés, inodores mais à saveur très amère. Ces cristaux sont insolubles dans l'eau mais très solubles dans l'alcool ; ils fondent vers 240 °C.

Les propriétés pharmacocinétiques des digitaliques varient en fonction de leur structure. La digoxine, qui est actuellement le seul composé encore utilisé, est résorbée pour 50 à 70 % par voie orale, est modérément liposoluble et peu liée aux protéines plasmatiques, a une demi-vie d'élimination plasmatique de 33 heures et est éliminée principalement par le rein. Les autres composés, tels que la digitaline (digitoxine), très liposoluble, et donc facilement absorbée et fixée dans les tissus, ont été progressivement exclus de la pharmacopée en raison, entre autres, de demi-vies d'élimination élevées (de 7 jours pour la digitoxine), limitant leur marge thérapeutique.

A doses thérapeutiques, les propriétés pharmacodynamiques de la digitaline et des autres hétérosides cardiotoxiques sur le muscle cardiaque sont un accroissement de la contractilité myocardique (effet inotrope positif), un ralentissement de la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), une diminution de l'excitabilité myocardique (effet bathmotrope négatif) et de la conductibilité auriculo-ventriculaire (effet dromotrope négatif). Chez l'insuffisant cardiaque, l'effet inotrope positif se traduit par une augmentation du débit cardiaque, une augmentation du travail myocardique sans élévation de la consommation en oxygène, et indirectement, par une diminution des résistances artérielles. L'effet sur la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif) intervient par modification de la régulation végétative (effet indirect parasymphomimétique). Les effets sur la conduction et l'excitabilité (dromotrope et bathmotrope négatifs), entre autres d'origine cholinergique, se traduisent par un ralentissement de la vitesse de conduction de la jonction auriculo-ventriculaire et par un allongement de la période réfractive du nœud auriculo-ventriculaire. Toutefois, à des doses supra-thérapeutiques (et donc toxiques), les digitaliques augmentent l'excitabilité ventriculaire (effet bathmotrope positif). S'ajoute à ces effets une action diurétique (Bruneton, 1999 ; Cracowski, 2010).



CARDENOLIDE

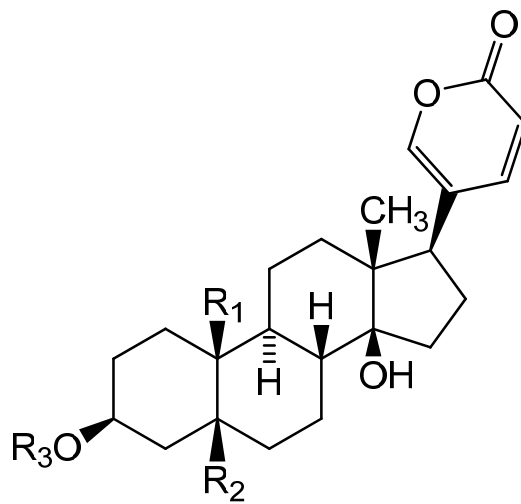
III Ouabain

R₁ : CH₂OH

R₂ : OH

R₃ : α-L-rhamnose

R₄ : OH



BUFADIENOLIDE

IV Hellebrine

R₁ : CHO

R₂ : OH

R₃ : α-L-rhamnose-β-D-glucose

Figure 22 : structure des cardénolides et des bufadiénolides

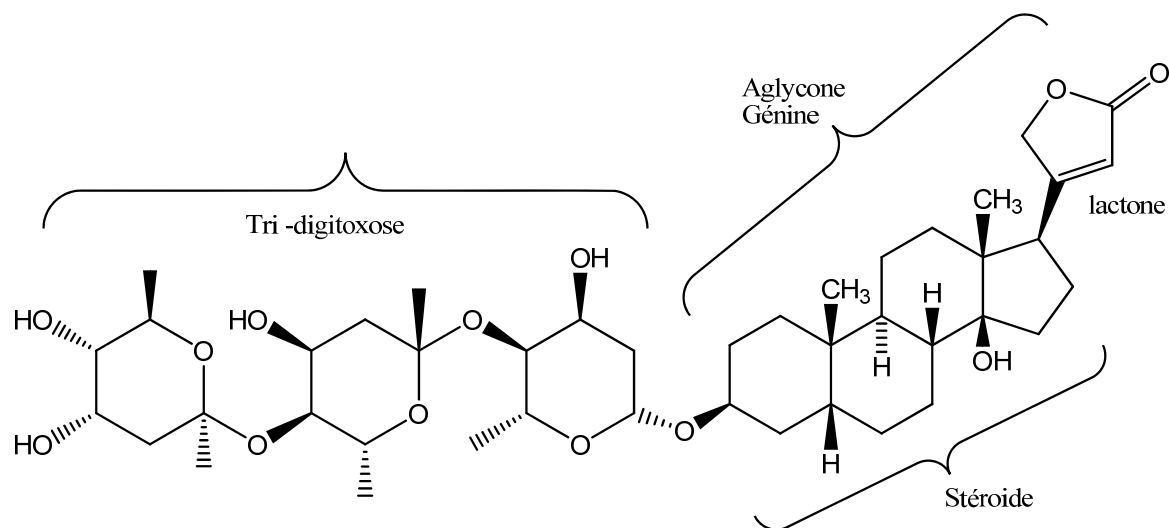


Figure 23 : structure de la digoxine

L'effet inotrope positif des digitaliques résulte de leur inhibition de l'ATPase $\text{Na}^+ \text{K}^+$ (autrement nommée pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire), laquelle, freinant le système d'échange $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$ transmembranaire du myocyte, bloque la sortie des ions Na^+ hors de la cellule (en même temps que l'entrée des ions K^+) et augmente la concentration de Ca^{2+} intracellulaire. La limitation ainsi induite de la sortie du Ca^{2+} , pour des doses thérapeutiques de digitaliques amenant une inhibition enzymatique modérée (autour de 30%) aboutit à un renforcement de la contraction de la cellule myocardique, rendant compte de l'effet inotrope positif. Lorsque la dose de digitaliques atteint un seuil toxique (correspondant à une inhibition enzymatique autour de 60%), il se produit une déplétion en potassium, en même temps qu'une accumulation de calcium intracellulaire. La déplétion potassique intracellulaire participe à la diminution de la conduction auriculo-ventriculaire et se traduit par une hyperkaliémie, dont nous verrons plus loin qu'elle conditionne le pronostic de l'intoxication. L'accumulation du calcium intracellulaire est à l'origine de l'augmentation de l'excitabilité ventriculaire rendant compte de certains effets toxiques des digitaliques, tels que l'induction de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie, fibrillation ventriculaire) (*Melero et al., 2000*).

L'ATPase $\text{Na}^+ \text{K}^+$ membranaire se décompose en deux sous-unités principales, α et β , comprenant chacune différentes isoenzymes, et en une troisième sous-unité, γ , laquelle interagit avec le complexe formé par les deux premières. Elle procède à l'échange de 3 ions Na^+ , transportés vers le milieu extracellulaire, contre 2 ions K^+ , transportés dans le milieu intracellulaire. Son fonctionnement nécessite la présence d'ATP et de Mg^{2+} . Les hétérosides cardiotoxiques interviennent en inhibant la liaison du K^+ avec l'enzyme. L'ATPase $\text{Na}^+ \text{K}^+$ est régulée par différentes hormones telles que l'aldostérone, les hormones thyroïdiennes, les catécholamines et les hormones peptidiques (vasopressine, insuline). Le site d'action des hétérosides cardiotoxiques, communément appelé récepteur aux digitaliques, apparaît commun à l'ensemble de cette famille de composés, de même qu'aux terpènes issus du genre *Erythrophleum* (*Melero et al., 2000*).

L'activité des hétérosides cardiotoxiques sur le récepteur aux digitaliques de l'ATPase $\text{Na}^+ \text{K}^+$ dépend de quatre sites de leur structure impliqués dans des liaisons avec celui-ci : le stéroïde, au moyen d'une liaison hydrophobique ; le cycle lactone, par deux liaisons, l'une électrostatique, l'autre par un pont hydrogène ; l'ose, par une liaison hydrophobique et par un pont hydrogène ; enfin, par une quatrième, plus accessoire, au moyen de ponts hydrogènes avec la sous-unité β , lorsque la structure générale de l'hétéroside s'y prête.

Le stéroïde est considéré comme responsable de l'activité pharmacologique du composé ; tout particulièrement, le squelette $5\beta, 14\beta$ -androstène- $3\beta, 14$ -diol est responsable des liaisons déterminant l'action sur le récepteur aux digitaliques. La disposition spatiale intervient également dans l'intensité de l'action du composé, l'activité de celui-ci étant déterminée par une angulation entre les cycles A-B et C-D du stéroïde, que permettent les liaisons cis entre ceux-ci. La présence de groupements hydroxyles (OH) à différents points du stéroïde est susceptible de minorer l'intensité de son action, d'une part en réduisant le champ positif favorable à celle-ci (résultant de la polarité de ses liaisons C-H), et d'autre part pour des raisons stériques. Elle intervient de même dans la liposolubilité du composé, laquelle augmente inversement au nombre de groupements hydroxyles, et conditionne l'absorption digestive, la réabsorption rénale et la liaison aux protéines plasmatiques de celui-ci. De même, la disposition spatiale de l'ose et de la lactone intervient dans l'intensité de l'activité de la génine. L'action du cycle lactone, longtemps rendu responsable de l'effet inotrope positif, apparaît indissociable de celle du stéroïde. Enfin, la présence de l'ose modifie les propriétés tant pharmacocinétiques que pharmacodynamiques du composé ; elle ralentit l'absorption, le stockage et la métabolisation de celui-ci. Le type de sucre influe également sur l'intensité de l'action de l'hétéroside (*Melero et al., 2000 ; Joly, 2010*).

A noter une action inotrope positive modeste des stéroïdes tels que prednisone et prednisolone, pourtant dépourvus de cycle lactone et d'ose, ceux-ci étant remplacés par des radicaux 3, 20 bisguanylhydrazones, ce qui autorise cependant ces composés à se lier au récepteur aux digitaliques ([Melero et al., 2000](#)).

Cardénolides présents dans les Apocynaceae

Différents cardénolides ont été mis en évidence dans les différents Apocynaceae mis en cause dans des intoxications humaines. Nous en proposons un inventaire succinct. Ces composés ont une grande proximité structurale, autorisant pour certains des transformations de l'un à l'autre. Ce dernier point n'apparaît pas sans incidence quant à la systématique de ces composés, fertile en synonymes...

Cardénolides présents dans le faux manguier *Cerbera manghas* L.

Plusieurs auteurs, tels que Yamauchi, Chang, Cheenpracha, et plus récemment Carlier, ont mis en évidence la présence de multiples cardénolides dans les feuilles ([Yamauchi et al., 1987](#)), les racines ([Chang et al., 2000](#)), l'amande du fruit ([Cheenpracha et al., 2004](#) ; [Carlier et al., 2014](#)) de *Cerbera manghas*, et, pour certains d'entre eux, de *C. odollam*.

Nous nous référerons principalement aux travaux de Carlier ([Carlier et al., 2014](#)), basés sur une identification des composés actifs par chromatographie liquide à ultra haute performance (CLUHP MS) et spectrométrie de masse à haute résolution (SMHR), et leur quantification par chromatographie liquide à ultra haute performance et détecteur à barrette de diode (CLUHP-DAD-SM). Selon les résultats de cette équipe, sont présents dans l'amande du fruit du faux manguier la déacétyltanghinine, la nériifoline, la tanghinine, et la cerbéline (ou monoacétylnériifoline) [Figures 25, 25 bis, 25 ter, 25 quart, 25 quint, 25 sext].

La possibilité de fragmentation de ces composés, lors de l'analyse dans le spectromètre de masse, en tanghinigénine et en digitoxigénine (ou cerberigénine) est notée par ces auteurs [Figure 26]. Nous verrons plus loin que nos travaux ont permis le dosage de la cerberigénine, synonyme de la digitoxigénine ([Maillaud et al., 2010](#) ; [Deveaux et al., 2010](#)).

Les concentrations de déacétyltanghinine, de nériifoline, de tanghinine et de cerbéline mises en évidence par Carlier, de l'ordre de la centaine ou du millier de $\mu\text{g/g}$ d'extrait sec d'amande, sont reproduites dans le tableau extrait de l'article de cet auteur ([Carlier et al., 2014](#)) [Figure 27]. Elles sont supérieures à celles mises en évidence lors de notre premier travail ([Maillaud et al., 2010](#) ; [Deveaux et al., 2010](#)), ainsi, comme nous le verrons plus loin, à celles que nous avons trouvées par la suite. Carlier explique ces différences par l'origine des plantes étudiées (dans son cas, la Thaïlande), la saison de récolte (la sienne n'est pas précisée), et des différences dans les modes de détection utilisées par les deux équipes.

Cardénolides présents chez le laurier jaune *Cascabela thevetia* et le laurier rose *Nerium oleander*.

Plusieurs hétérosides cardiotoxiques ont été identifiés dans les graines du laurier jaune *Cascabela thevetia* (L.) Lippold (anciennement *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum), dont principalement les thévétines A et B et la nériifoline, mais aussi le péruvoside et le ruvoside ([Eddleston & Warrell, 1999](#) ; [Rajapakse, 2009](#) ; [Bandara et al., 2010](#)) [Figure 28].

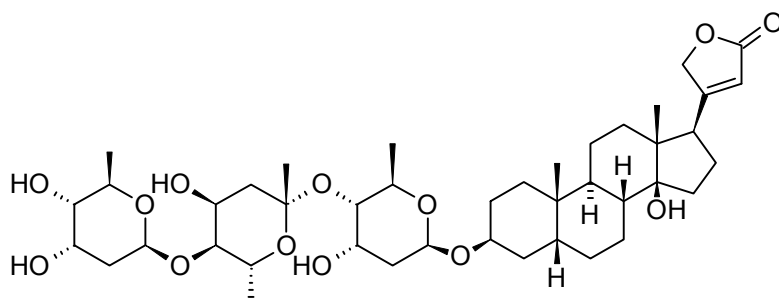
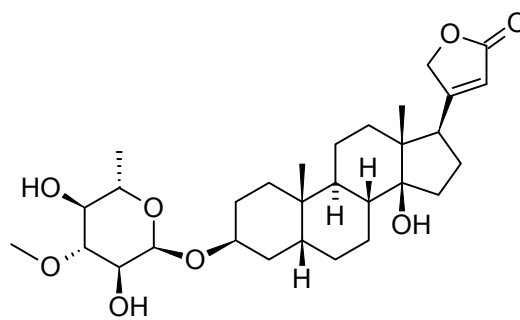
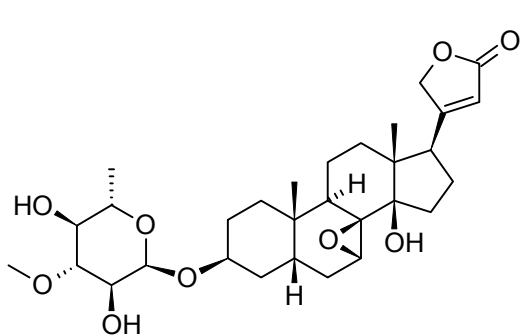
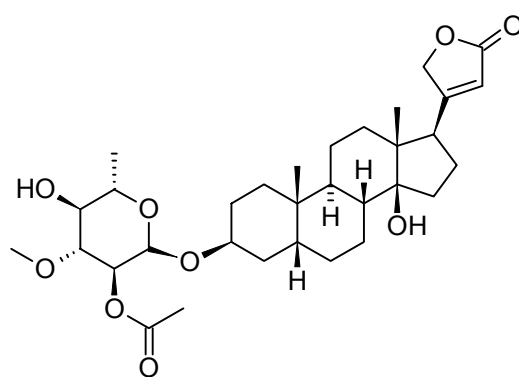
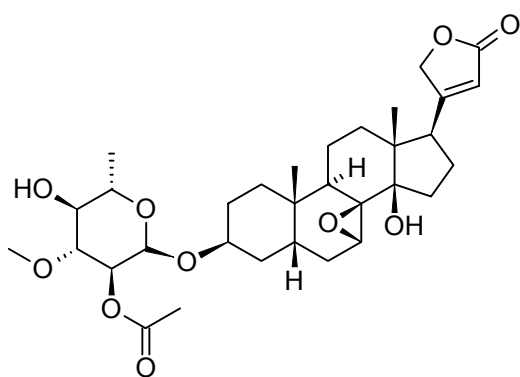


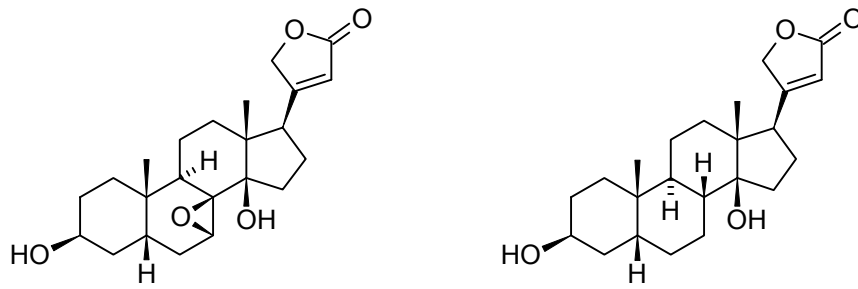
Figure 24 : structure de la digitaline, ou digitoxine



Figures 25 & 25 bis : structures de la déacétyltanghinine et de la nériifoline



Figures 25 ter & 25 quart : structures de la thanghinine et de la cerbéline



Figures 25 quint & 25 sext : structures de la tanghinigénine et de la cerbérogénine

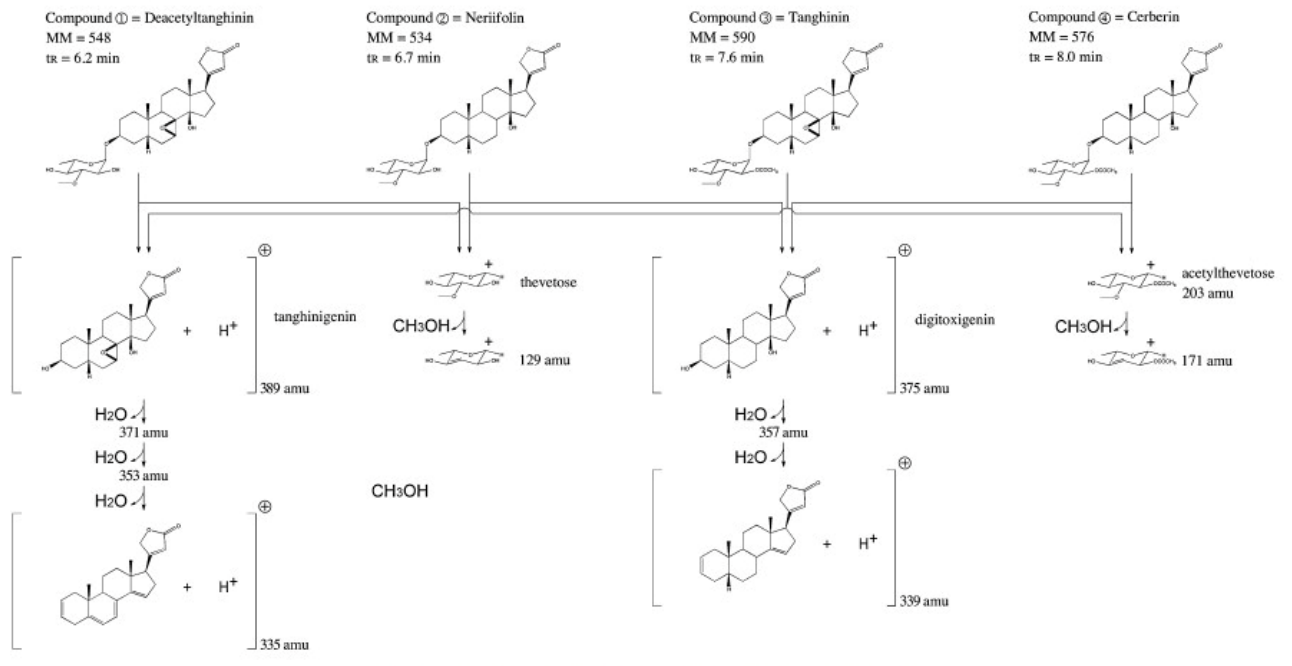


Figure 26 : fragmentations possibles, lors de l'analyse dans le spectromètre de masse, des cardénolides contenus dans l'amande de *Cerbera manghas* (d'après Carlier, 2014)

Deacetyltanghinin, neriifolin, tanghinin and cerberin content in a methanolic extract of *C. manghas* seeds.

	Dried fruits (n = 10)		Fresh fruits (n = 9)	
	Concentration ± S.D. (µg/g)	Precision (%)	Concentration ± S.D. (µg/g)	Precision (%)
Deacetyltanghinin	1090.6 ± 54.5	4.0	47.2 ± 3.3	6.9
Neriifolin	750.6 ± 42.0	5.6	47.1 ± 3.2	6.7
Tanghinin	558.8 ± 38.0	6.8	3.1 ± 0.3	10.8
Cerberin	270.1 ± 18.4	6.8	2.3 ± 0.3	11.7

S.D., standard deviation.

Figure 27 : dosages des cardénolides contenus dans l'amande de *Cerbera manghas* par Carlier et al. (d'après Carlier, 2014)

Il en va de même dans les feuilles du laurier rose *Nerium oleander* L., où ont été mises en évidence principalement l'oléandrine (ou folinérine), mais aussi l'adynérine et la digitoxigénine (ou cerberigénine) ([Tracqui et al., 1997](#) ; [Bourgeois et al., 2005](#) ; [Bandara et al., 2010](#) ; [Praveen et al., 2012](#)) [Figure 28 bis]. Toutes les parties de ces plantes sont réputées toxiques. Leur ingestion est pourvoyeuse de nombreuses intoxications, parfois létales, en particulier au Sri Lanka, et plus généralement dans le Sud de l'Asie pour *Cascabela thevetia*, et en Inde pour *Nerium oleander* [Figures 29 & 30]. Leur toxicité est également bien connue dans le Pacifique, incluant l'Australie et, pour *Nerium oleander*, dans le bassin méditerranéen.

La parenté structurelle proche des différents cardénolides cités invite à considérer l'intoxication par les hétérosides cardiotoniques comme une entité globale, appelant, comme nous le développerons plus loin, une stratégie thérapeutique commune.

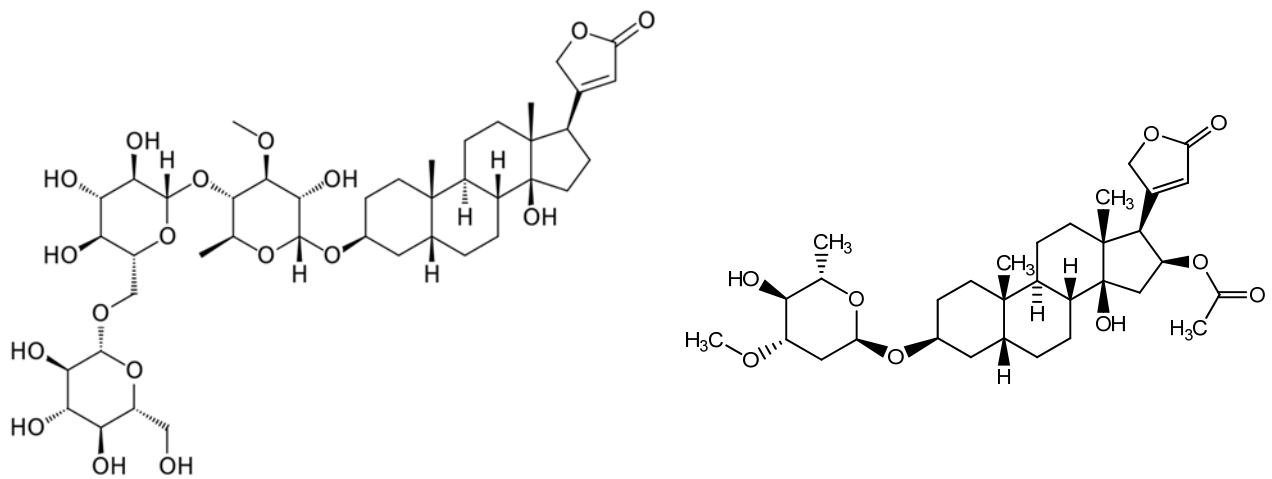


Figure 28 & 28 bis : structures de la thévétine B et de l'oléandrine



Figure 29 : *Cascabela thevetia*, feuilles, fleurs et fruit (Crédit Claude MAILLAUD)



Figure 30 : *Nerium oleander*, feuilles et fleurs (Crédit Claude MAILLAUD)

**DEUXIEME PARTIE : L'INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER - ASPECTS CLINIQUES,
THERAPEUTIQUES ET TOXINOLOGIQUES**

L'INTOXICATION DIGITALIQUE AIGUE, PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES, PRONOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES

Généralités

L'intoxication digitalique aiguë est assez rare mais potentiellement létale. Son pronostic, entaché jusque-là d'une mortalité atteignant 20%, s'est radicalement modifié avec l'introduction, à partir de 1976, d'un traitement antidotique, représenté par les fractions Fab antidigitaliques.

L'intoxication digitalique aiguë est le plus souvent suicidaire ; elle peut être également accidentelle, en particulier chez l'enfant, voire résulter d'un surdosage.

Nous tirons les données du présent chapitre principalement des travaux de Lapostolle et de Mégarbane ([Lapostolle, 2000](#) ; [Lapostolle et al., 2007](#) ; [Lapostolle et al., 2008a](#) ; [Lapostolle et al., 2008b](#) ; [Lapostolle et al., 2012](#) ; [Mégarbane & Aout, 2013](#) ; [Mégarbane & Baud, 2014](#)).

Clinique

Le tableau clinique de l'intoxication aiguë était commun aux différents digitaliques, à l'époque où plusieurs étaient encore utilisés (digoxine, digitoxine, deslanoside), les caractéristiques pharmacocinétiques respectives des différentes molécules n'influençant que la durée de mise en jeu du pronostic vital (36 heures pour la digoxine, 5 jours pour la digitoxine dont la demi-vie d'élimination est plus longue). La présence d'une insuffisance rénale, facteur favorisant de l'intoxication, influe également sur la durée de celle-ci ([Lapostolle, 2000](#)).

Les premiers signes de l'intoxication digitalique sont digestifs. Nausées et vomissements sont présents dans 80% des cas, précoces et non corrélés avec la gravité de l'intoxication. Ils sont attribués à une action excitatrice des digitaliques sur l'*area postrema*, ainsi qu'à une possible irritation gastrique. Douleurs abdominales et diarrhée sont plus rares. Une nécrose ischémique du tube digestif a été rapportée dans quelques cas, attribuable à une vasoconstriction mésentérique induite par les digitaliques. Les troubles digestifs ne sont pas calmés par l'atropine, mais sont accessibles au traitement antidotique.

Des manifestations neuropsychiatriques précoces, telles qu'une obnubilation, une somnolence ou un état d'agitation avec angoisse, sont présentes chez 25% des patients intoxiqués. Les troubles du comportement peuvent prendre l'aspect d'une confusion, voire d'un épisode délirant avec hallucinations. Ils sont susceptibles d'être aggravés par l'atropine, mais répondent aux anticorps antidigitaliques ([Lapostolle, 2000](#)).

Céphalées, asthénie et myalgies sont fréquentes. Des manifestations épileptiformes sont quelquefois décrites. La physiopathologie des manifestations neuropsychiatriques est inconnue ([Lapostolle, 2000](#)).

Des manifestations neurosensorielles, principalement visuelles, sont possibles, toutefois plus fréquentes lors des surdosages médicamenteux que lors des intoxications aiguës. Il s'agit de flou visuel, de photophobie, de dyschromatopsie, de scotomes scintillants, de micropsie ou d'amblyopie ([Lapostolle, 2000](#)).

Une insuffisance rénale fonctionnelle affecte les deux tiers des sujets intoxiqués ; elle concourt significativement à la survenue d'une hyperkaliémie ([Lapostolle, 2000](#) ; [Lapostolle et al., 2007](#) ; [Lapostolle et al., 2012](#)).

Les manifestations cardio-vasculaires font toute la gravité de l'intoxication. Elles sont de deux types :

- des troubles de la conduction sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire, se traduisant par une bradycardie extrême, des blocs auriculo-ventriculaires (BAV) volontiers de haut grade, des pauses sinusales, susceptibles d'évoluer vers l'asystolie ; ce sont les plus fréquemment observés ; ils peuvent engendrer une désynchronisation des périodes réfractaires, de nature à favoriser l'expression de foyers de suppléance bas situés ou une réentrée ventriculaire, elles-mêmes génératrices de troubles du rythme ventriculaire ;
- des troubles de l'automatisme, résultant au niveau ventriculaire de foyers ectopiques ou de phénomènes de réentrée ; peuvent s'observer des extrasystoles ventriculaires (ESV) bigémisées, polymorphes ou bidirectionnelles, susceptibles d'évoluer vers une tachycardie voire une fibrillation ventriculaire (TV, FV).

Outre la traduction électrocardiographique des troubles de la conduction et les troubles du rythme décrits plus haut, à savoir grande bradycardie, BAV, ESV, FV, TV, les anomalies de l'électrocardiogramme suivantes peuvent également s'observer : troubles de la repolarisation tels qu'aplatissement ou négativation de l'onde T, sous-décalage du segment ST avec abaissement du point J et apparition d'une cupule à concavité supérieure, raccourcissement de l'espace QT.

Le décès survient du fait d'une fibrillation ventriculaire (65% des cas), d'une asystolie (25% des cas), ou d'un choc cardiogénique (10% des cas).

Les manifestations cardio-vasculaires sont accessibles au traitement antidotal.

Biologie

L'élévation de la digoxinémie (voire de la digitoxinémie, jusqu'au retrait du commerce de la digitaline en 2004) confirme l'intoxication digitalique. Les concentrations thérapeutiques plasmatiques sont comprises pour la digoxine entre 0,50 et 2,00 ng/mL. Une toxicité peut s'observer selon Lapostolle dès une concentration de 1,95 ng/mL, cette valeur seuil constituant pour cet auteur un critère diagnostique pouvant donner lieu à un traitement antidotal en cas d'intoxication aiguë ou chronique ([Lapostolle et al., 2008](#)). Toutefois, l'indication du traitement par les fractions Fab antidigitaliques repose sur des critères pronostiques que nous détaillerons plus loin. En effet, la concentration plasmatique en digitaliques ne représente pas le meilleur reflet du blocage de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase membranaire, ni le meilleur indicateur de la sévérité d'une intoxication digitalique aiguë sur le plan cardio-vasculaire ([Mégarbane & Aout, 2013](#)).

L'élévation de la kaliémie est considérée comme le reflet de l'inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase membranaire, laquelle conduit à l'accumulation extracellulaire en potassium, et donc comme le reflet de la toxicité des digitaliques. Elle représente un facteur pronostique essentiel de l'intoxication aiguë par les digitaliques, et un critère majeur de l'administration de l'antidote ([Bismuth et al, 1973](#) ; [Dally et al., 1981](#) ; [Taboulet et al., 1993](#) ; [Lapostolle et al., 2007](#) ; [Lapostolle et al., 2008a](#) ; [Lapostolle et al., 2008b](#) ; [Lapostolle et al., 2012](#) ; [Mégarbane & Aout, 2013](#) ; [Mégarbane & Baud, 2014](#)). La valeur seuil de la kaliémie varie entre 4,5 et 5,0 mmol/L, selon que les fractions Fab d'anticorps antidigitaliques sont administrées à dose semi-molaire (préventive, en présence de facteurs de mauvais pronostic) ou équimolaire (curative, en cas d'intoxication grave d'emblée).

L'influence d'une insuffisance rénale aiguë, fréquemment observée lors de surdosages en digitaliques, sur la kaliémie, est débattue ([Lapostolle et al., 2012](#) ; [Mégarbane & Aout, 2013](#)). Du fait de l'élimination rénale de la digoxine, une corrélation entre digoxinémie et créatininémie a été démontrée en cas de surdosage. Toutefois, cette éventualité concerne essentiellement des patients volontiers âgés, sous traitement digitalique au long cours, et de façon plus anecdotique les victimes d'intoxications digitaliques aiguës.

L'influence de la kaliémie sur le pronostic de l'intoxication digitalique aiguë est bien illustrée par le travail de Bismuth, antérieur à l'introduction en 1976 des anticorps anti-digitaliques dans l'arsenal thérapeutique, puisque dans cette étude aucun patient avec une kaliémie inférieure à 5,0 mmol/L n'est décédé, alors que la mortalité atteignait 100 % pour une kaliémie supérieure à 6,4 mmol/L ([Bismuth et al., 1973](#)). Dans ce contexte, l'élévation de la kaliémie impacte significativement la toxicité cardiovasculaire du digitalique, en même temps qu'elle en est le reflet.

Pronostic – Indication des fractions Fab antidigitaliques

Les facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë sont intimement liés aux indications des anticorps antidigitaliques. Les recommandations émises par Lapostolle, quant à un usage précoce des fractions Fab antidigitaliques, y compris en pré-hospitalier ([Lapostolle et al., 2004](#)), considèrent deux cas de figure ([Lapostolle et al., 2008a](#) ; [Lapostolle et al., 2008b](#)) :

- Toxicité avec mise en jeu du pronostic vital
 - Arythmie, telle que tachycardie ou fibrillation ventriculaire (TV, FV)
 - Bradycardie < 40/bpm, résistant à l'administration d'1 mg d'atropine
 - Hyperkaliémie > 5,0 mmol/L
 - Choc cardiogénique

- Facteurs de mauvais pronostic
 - Sexe masculin
 - Age > 55 ans
 - Cardiopathie sous-jacente (avec altération de la fonction myocardique)
 - Bradycardie sévère avec bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou 3^{ème} degré (BAV 2, BAV 3)
 - Bradycardie < 60 bpm, résistant à l'administration d'1 mg d'atropine
 - Hyperkaliémie > 4,5 mmol/L

La présence d'au moins trois de ces facteurs pronostiques conditionne l'administration de l'antidote. Toutefois, la présence d'un seul facteur représente actuellement une indication habituelle des fractions Fab antidigitaliques en France ([Mégarbane et Baud, 2014](#)).

Ces recommandations sont applicables aussi bien à l'intoxication digitalique aiguë qu'au surdosage en digitaliques. Elles définissent la place du traitement par anticorps anti-digitaliques tant en traitement curatif lors d'une toxicité avec mise en jeu du pronostic vital qu'en traitement prophylactique lorsque sont présents des facteurs de mauvais pronostic. Elles supposent une connaissance de la dose de digitaliques ingérés et/ou le dosage de la digoxinémie. Ces deux dernières données n'interviennent toutefois pas comme des facteurs influant directement sur le pronostic ; toutefois, elles peuvent servir de base au calcul de la quantité d'antidote à administrer dans l'une et l'autre situation (*cf infra*).

Prise en charge de l'intoxication digitalique aiguë

L'administration d'anticorps antidigitaliques représente actuellement la clef de voûte du traitement de cette intoxication. D'autres interventions peuvent être proposées en première ligne :

- Décontamination digestive

L'administration de charbon activé peut être indiquée en premier recours. Elle peut être répétée, à raison de 25 g toutes les 6h pour l'intoxication à la digoxine. Sa tolérance est limitée par les propriétés émétisantes des digitaliques. La tendance actuelle est à se limiter à une administration unique ([Lapostolle, 2000](#) ; [Lapostolle et al., 2008a](#)).

- Correction des désordres hydro-électrolytiques

Elle consiste essentiellement en un contrôle de la kaliémie. L'hypokaliémie est un facteur aggravant de l'intoxication, en ce qu'elle favorise la fixation des digitaliques sur les récepteurs myocardiques et la survenue d'arythmies. L'hyperkaliémie est un facteur de gravité de l'intoxication. La plupart des moyens médicaux visant à sa correction, tels que l'utilisation de résines échangeuses d'ions (Kayaxalate®), de l'association insuline-glucose et de bicarbonate de sodium, voire l'épuration extra-rénale, sont inefficaces à infléchir le pronostic de l'intoxication. La correction d'une hypercalcémie, susceptible d'une synergie avec les digitaliques quant à leur action sur le myocarde et sur l'automatisme cardiaque, est essentielle ; en revanche, une hypocalcémie n'appelle aucune mesure corrective, étant de nature à limiter les effets toxiques des digitaliques. Les anomalies du magnésium, du phosphore ou du sodium, susceptible de potentialiser la toxicité des digitaliques, méritent d'être prises en compte.

- Injections intraveineuses d'atropine

Elles sont à envisager en première intention (0,5 à 1 mg IVL), renouvelables à la demande, en cas de bradycardie ; l'échec de ce traitement de première ligne peut représenter une indication aux anticorps antidigitaliques.

- Administration d'anti-arythmiques et pose d'une sonde d'entraînement électro-systolique externe (SEES)

En dehors de l'atropine, laquelle, en accélérant la fréquence cardiaque, est susceptible de limiter la survenue d'arythmies ventriculaires, l'utilisation d'anti-arythmiques est, selon le produit considéré, soit contre-indiquée, soit controversée, soit de peu d'effet. En cas de troubles du rythme ventriculaire, seules les fractions Fab antidigitaliques ont fait la preuve de leur efficacité.

Devant des troubles sévères de la conduction auriculo-ventriculaire, la pose d'une sonde d'entraînement électro-systolique externe peut se concevoir. Toutefois, elle est actuellement à considérer uniquement comme une solution d'attente lorsque les fractions Fab antidigitaliques ne sont pas immédiatement disponibles.

Lorsque les fractions Fab antidigitaliques sont indiquées, leur utilisation se conçoit soit à titre curatif, devant une intoxication sévère mettant en jeu le pronostic vital, soit à titre prophylactique, devant la constatation de facteurs de mauvais pronostic (*cf supra*). La tendance actuelle est, du moins en France, de privilégier leur usage le plus précoce possible, une attitude attentiste étant considérée, surtout dans le second cas de figure, comme susceptible d'impacter négativement le pronostic vital ([Lapostolle et al., 2007](#) ; [Lapostolle et al., 2008a](#) ; [Lapostolle et al., 2008b](#) ; [Mégarbane & Baud, 2014](#)).

La dose de fractions Fab antidigitaliques à administrer est calculée en fonction de la quantité Q de digitaliques présents dans l'organisme. Celle-ci s'évalue de deux façons ([Lapostolle, 2000](#)) :

- A partir de la quantité supposée ingérée (QSI), selon la formule suivante :

$$Q = F \times \text{QSI}$$

Avec F représentant la biodisponibilité du digitalique ingéré, soit 60% dans le cas de la digoxine (pour mémoire, F = 100% dans le cas de la digitaline)

$$\text{Donc, pour la digoxine : } Q = 0,6 \times \text{QSI}$$

- A partir de la concentration plasmatique en digitalique (DG), selon la formule suivante :

$$Q = \text{DG (ng/mL)} \times \text{Vd} \times \text{P} \times 10^{-3}$$

Avec Vd représentant le volume de distribution du digitalique ingéré, soit 5,61 L/kg pour la digoxine (pour mémoire, Vd = 0,56 L/kg pour la digitaline), et P le poids du patient en kg

$$\text{Donc, pour la digoxine : } Q = \text{DG (ng/mL)} \times 5,61 \times \text{P} \times 10^{-3}$$

Partant du principe qu'un flacon de 80 ou de 76 mg (selon la spécialité) d'anticorps antidigitaliques (DIGIDOT®, DIGIBIND®, DIGIFAB®)* neutralise 1 mg de digitalique (digoxine ou autre), le calcul de la dose de fractions Fab antidigitaliques à administrer s'effectue de la façon suivante, selon l'indication, curative ou prophylactique, retenue :

- Neutralisation curative (toxicité avec mise en jeu du pronostic vital)
 - Quantité de digitaliques estimés présents dans l'organisme connue : la quantité de flacons d'antidote à administrer = Q (mg)
 - Quantité de digitaliques estimés présents dans l'organisme inconnue : la quantité de flacons d'antidote à administrer est fixée à 10, éventuellement renouvelable selon la réponse au traitement
- Neutralisation prophylactique (présence de facteurs de mauvais pronostic)
 - La quantité de flacons d'antidote à administrer = Q/2, renouvelable selon la réponse au traitement

L'utilisation des fragments Fab antidigitaliques se heurte, sur le terrain, à des considérations relatives à leur coût élevé et à leur disponibilité sur le marché. Pour mémoire, en 2009, le coût à Nouméa d'une ampoule de DIGIBIND® (actuellement retiré du commerce) était d'environ 70.000 CFP, soit une contre-valeur de 587€. Un stock de 20 à 30 ampoules était entretenu à la pharmacie du Centre Hospitalier de Nouvelle-Calédonie, destiné à couvrir les besoins de l'ensemble du territoire¹¹.

**Actuellement, seule est disponible la spécialité DIGIFAB® 40 mg, neutralisant 0,5 mg de digoxine, ce qui multiplie par deux le nombre de flacons à administrer, par rapport aux formules de référence reproduites plus haut (SERB Laboratoires, 2015).*

¹¹ La pharmacie du CHT a opposé un refus à notre demande du 03.07.2017 visant à réactualiser ces données.

L'INTOXICATION PAR LE LAURIER JAUNE ET PAR LE LAURIER ROSE – PLACE DES ANTICORPS ANTI-DIGITALIQUES

Le laurier jaune *Cascabela thevetia* L. (anciennement *Thevetia peruviana*) et de laurier rose *Nerium oleander* L., porteurs comme nous l'avons vu plus haut d'hétérosides cardiotoxiques (thévétines A et B, nériifoline, péruvoside et ruvoside pour le premier, oléandrine (ou folinérine), adynérine et digitoxigénine (ou cerberigénine) pour le second, sont pourvoyeurs d'intoxications aiguës mettant en jeu le pronostic vital, tout comme l'intoxication digitalique. Leur prise en charge optimale repose sur l'utilisation des fractions Fab antidigitaliques lorsque celles-ci sont disponibles. Nous nous référerons pour ce chapitre essentiellement aux travaux de Eddleston, ainsi que des ses collaborateurs tels que Rajapakse, exerçant pour la plupart en Inde et au Sri Lanka, où les intoxications par cardénolides via ces Apocynaceae apparaissent à l'origine d'une mortalité préoccupante, le plus souvent dans un contexte suicidaire (Eddleston et al., 1999 ; Eddleston & Warrell, 1999 ; Eddleston et al., 2000a ; Eddleston et al., 2000b ; Eddleston & Persson, 2003 ; Eddleston & Haggala, 2008 ; Roberts et al., 2006 ; Rajapakse, 2009 ; Bandara et al., 2010). La plupart des articles parus sur ce sujet se rapportent principalement aux intoxications par *Cascabela thevetia*, celles-ci apparaissant nettement plus fréquentes que celles par *Nerium oleander* (caractère qualifié d'épidémique des suicides par intoxication au laurier rose au Sri Lanka à partir de 1980).

Toxicité du laurier jaune *Cascabela thevetia* L. et du laurier rose *Nerium oleander* L – données cliniques et paracliniques

L'intoxication aiguë par le laurier jaune *Cascabela thevetia* et par le laurier rose *Nerium oleander* peut être d'origine suicidaire, criminelle, accidentelle ou thérapeutique (phytothérapie traditionnelle). S'agissant du laurier rose, elle a été rapportée dans de nombreuses zones géographiques (Europe, Etats-Unis d'Amérique, Pacifique, Inde, Sri Lanka, Sud-Est Asiatique, Afrique du Sud). L'intoxication par le laurier jaune concerne essentiellement le Sud-Est Asiatique, dont l'Inde et le Sri Lanka.

La dose toxique et la dose létale apparaissent difficiles à déterminer s'agissant d'intoxications faisant suite à l'ingestion de quantité souvent mal déterminées de végétaux, dont la teneur en cardénolides apparaît variable (y compris pour une même partie de la même plante). L'ingestion de quelques feuilles de *Nerium oleander* est réputée toxique, voire potentiellement létale, en particulier chez l'enfant. De même, une dizaine de graines de *Cascabela thevetia* serait susceptible de représenter une dose létale chez l'adulte. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre la quantité ingérée et le pronostic, pour des raisons tenant à la fois aux caractéristiques du végétal et à la manière dont il est absorbé, et à des facteurs personnels tels que l'existence d'antécédents cardiaques chez la victime. Toutefois, la majorité des intoxications répertoriées concerne des individus jeunes et indemnes de pathologies préexistantes (Eddleston et al., 1999 ; Bandara et al., 2010).

Les symptômes de l'intoxication apparaissent dans un délai de quelques heures suivant l'ingestion du végétal, éminemment variable selon le mode d'intoxication. De même, le délai d'apparition d'une toxicité cardiaque menaçant le pronostic vital dépend des modalités d'ingestion du produit en cause (apparition rapide des signes de toxicité et gravité précoce de ceux-ci en cas d'absorption de graines de laurier jaune finement broyées, ou d'infusions de feuilles ou de racines de laurier rose). Les tableaux cliniques et les prises en charge des intoxications par laurier jaune et laurier rose étant étroitement similaires, nous les considérerons dans la suite de cet exposé, ainsi que nous y invite Eddleston, comme une même entité (Bandara et al., 2010).

Les symptômes digestifs comprennent constamment nausées et vomissements, très fréquemment diarrhée et douleurs abdominales ; ils s'accompagnent très fréquemment d'asthénie et de malaises.

Les symptômes cardiovasculaires comprennent bradycardie sinusale, blocs auriculo-ventriculaires (BAV), fibrillation auriculaire, troubles du rythme ventriculaire (TV, FV) et choc cardiogénique réfractaire. La fréquence des troubles du rythme ventriculaire, imputable ou non à l'activation de foyers ectopiques ventriculaires, apparaît toutefois assez rare, comparée à celle observée dans l'intoxication digitalique aiguë. Les troubles de la conduction sino-auriculaire et/ou auriculo-ventriculaire (bradycardie sinusale < 40 bpm, pauses sinusales, BAV y compris BAV 2 Möbitz II et BAV 3) font en pratique toute la gravité de l'intoxication. Fibrillation et flutter auriculaires sont peu fréquents, l'intoxication concernant principalement des sujets jeunes et indemnes de cardiopathie préexistante ([Eddleston et al., 2000a](#)).

Les anomalies de l'électrocardiogramme observées sont les suivantes : bradycardie sinusale, pauses sinusales, BAV, disparition de l'onde P, bradyarythmie, troubles du rythme ventriculaire (TV, FV), troubles de la repolarisation (sous-décalage du segment ST, négativation de l'onde T).

Des signes neurologiques et neurosensoriels sont assez fréquents, tels que, outre asthénie et malaises, tremblements, céphalées, somnolence, confusion, ataxie, troubles visuels (dyschromatopsie en jaune) une mydriase, hypersialorrhée, hypersudation.

Insuffisance rénale et atteinte hépatique apparaissent exceptionnelles.

Enfin, des signes d'irritation muqueuse sont possibles, à savoir érythème, dysesthésies et sensation de brûlures de la cavité buccale.

Bien que les circonstances de l'intoxication puissent être souvent connues, venant étayer le diagnostic, la confirmation biologique de celle-ci peut être recherchée de deux façons : soit au moyen de tests diagnostiques visant à la mise en évidence de digitaliques, utilisant le principe d'une réaction croisée de ceux-ci avec d'autres cardénolides, soit au moyen de dosages spécifiques par chromatographie liquide couplée à un détecteur par spectrométrie de masse en tandem, ou par chromatographie sur couche mince haute performance mettant en particulier en évidence l'oléandrine ([Eddleston et al., 2000a](#) ; [Bandara et al., 2010](#) ; [Praveen et al., 2012](#)). Toutefois, ce dernier type de dosage semble réservé à un usage essentiellement médico-légal.

Une corrélation entre les concentrations sériques de glycosides (estimées par réaction croisée avec le dosage des digitaliques) et de potassium a été mise en évidence ; cette corrélation n'est pas retrouvée avec le magnésium sérique.

L'hyperkaliémie apparaît également corrélée à la sévérité de l'intoxication. L'hypokaliémie est peu fréquente, sa valeur pronostique apparaît incertaine dans ce contexte. La magnésémie n'est pas corrélée avec la sévérité de l'intoxication. L'insuffisance rénale n'est pas évoquée comme un facteur pronostique de celle-ci ([Eddleston et al., 2000a](#)).

Des valeurs d'hétérosides cardiotoxiques sériques élevées ont été corrélées avec des troubles de la conduction à la fois sinusale et auriculo-ventriculaire, mais pas avec des troubles isolés de la conduction sinusale. En pratique, il n'a pas été établi de corrélation entre les concentrations sériques d'hétérosides cardiotoxiques et le pronostic de l'intoxication ([Eddleston et al., 2000a](#)).

Toxicité du laurier jaune *Cascabela thevetia* L. et du laurier rose *Nerium oleander* L – données pharmacologiques

Les propriétés pharmacodynamiques des cardénolides portés par *Cascabela thevetia* et *Nerium oleander* sont généralement considérées comme communes à la famille des hétérosides cardiotoxiques, telles que décrites dans la première partie de ce travail. En revanche, leurs propriétés pharmacodynamiques apparaissent imparfaitement déterminées.

Le travail de Roberts ([Roberts et al., 2006](#)), utilisant, pour évaluer la pharmacocinétique des cardénolides de *Cascabela thevetia*, le principe d'une réaction croisée de ceux-ci avec les méthodes de dosages des digitaliques, propose quelques données fondées sur cette approximation. L'absorption des toxines s'est montrée éminemment variable, s'établissant souvent sur une durée prolongée pouvant atteindre 50 heures, ce qui peut vraisemblablement s'expliquer entre autres par les caractéristiques des produits ingérés (substances végétales non homogènes d'un cas à l'autre, puisque susceptibles de dépendre de la manière dont sont concassées ou non les graines). La demi-vie d'élimination des composés en cause était estimée à environ 43 h, avec des extrêmes de 13 à 94 h.

Les données de ce travail sont particulièrement pauvres concernant la nériifoline, découverte par Frèrejacque ([Frèrejacque, 1945](#)), mais dont la pharmacodynamie demeure inconnue. Selon Roberts ([Roberts et al., 2006](#)), la thévétine A se métabolise *in vivo* en péruvoside, et la thévétine B en nériifoline.

Les travaux maintenant anciens de Chen ([Chen et al., 1950](#)), tendant à cerner les propriétés pharmacodynamiques, entre autres, de la nériifoline attribuent à ce composé une DL 100 de 196 µg/kg, par voie intraveineuse chez le chat, résultat qui, en pratique, a le mérite de donner un ordre de grandeur, et qui fait de la nériifoline le composé le plus puissant parmi ceux présents dans les graines de *Cascabela thevetia*. De même, cet auteur a déterminé une dose émétisante DE 50, de 64,7 µg/kg. Des résultats similaires sont trouvés par Mezey ([Mezey, 1950](#)), avec une DL 100 de 199 µg/kg, toujours chez le chat par voie intraveineuse, et une dose minimale émétisante de 75 µg/kg. Selon cet auteur, il peut être déterminé un rapport entre dose émétisante et dose létale de 1/2,6, ce qui fait de la nériifoline un composé plus émétisant que l'ouabaïne, testée en référence. Chen ([Chen et al., 1950](#)) indique que l'activité des composés étudiés (nériifoline, monoacétylnériifoline ou cerbéline, diacétylnériifoline), est intimement liée à la structure de chacun d'eux, celui comportant le plus petit nombre de radicaux osidiques (à savoir la nériifoline, monoside) étant le plus actif, l'activité des autres composés décroissant proportionnellement au nombre d'acétylations.

Nous ne sommes pas arrivés à déterminer, en dehors des pistes données par Roberts ([Roberts et al., 2006](#)), quelles sont toutes les biotransformations susceptibles de modifier la structure, et donc l'activité, des différents cardénolides contenus par les Apocynaceae. Nous retiendrons toutefois que des désacétylations successives sont susceptibles d'aboutir à la transformation de composés moins puissants en un composé très puissant, à savoir la nériifoline.

Toxicité du laurier jaune *Cascabela thevetia* L. et du laurier rose *Nerium oleander* L – aspects thérapeutiques

L'intoxication par ces Apocynaceae survenant principalement dans des zones géographiques où le coût du traitement par antidote limite l'emploi de celui-ci, des données assez étoffées sont disponibles quant aux différentes thérapeutiques susceptibles d'être mises en œuvre, telles que la décontamination digestive et l'administration d'atropine.

▪ Décontamination digestive par le charbon activé

Cette méthode thérapeutique fait l'objet d'après controverses, entre les tenants d'une dose unique et ceux de doses multiples de charbon activé, censé se lier aux cardénolides présents dans le tractus digestif et réduire leur absorption. En raison de l'absorption prolongée des hétérosides contenus dans différentes parties des Apocynaceae incriminés, l'intérêt de l'administration répétée de charbon activé a été longuement étudié, sa supériorité par rapport à une dose unique donnant lieu à de nombreux débats. Au total, il semble que le bénéfice en termes de survie de l'administration de charbon activé, quelle que soit la modalité choisie, soit inexistant. En revanche, contrairement à d'autres méthodes de décontamination digestive telles que les vomissements provoqués (par l'ipéca) ou le lavage gastrique, de nos jours abandonnées, l'administration de charbon activé a pour elle le mérite de l'innocuité ([Roberts et al., 2006](#) ; [Rajapakse, 2009](#) ; [Bandara et al., 2010](#)).

▪ Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et traitement symptomatique

La restauration de la volémie et de l'équilibre hydro-électrolytique s'impose en cas de pertes digestives ; le sérum salé isotonique est le soluté de réhydratation le plus souvent utilisé. Le contrôle de la kaliémie est la mesure la plus importante, l'hyperkaliémie apparaissant comme un facteur de gravité, tout comme dans l'intoxication digitalique ; la correction d'une éventuelle hypokaliémie apparaît peu consensuelle. Le traitement de l'hyperkaliémie peut faire appel à l'association insuline-glucose, cependant que l'utilisation de résines échangeuses d'ions apparaît débattue ; l'administration de bicarbonate n'apparaît utile qu'en cas d'acidose ou d'insuffisance rénale aiguë ([Rajapakse, 2009](#)).

La persistance d'anomalies hydro-électrolytiques pourrait expliquer, dans cette indication, certains échecs des fractions Fab antidigitaliques ([Bandara et al., 2010](#)).

L'intérêt de la prise en compte d'une hypomagnésémie, susceptible de favoriser l'apparition de troubles du rythme ventriculaire, mérite d'être confirmé. L'administration de sels de calcium est généralement considérée comme contre-indiquée.

Le traitement symptomatique des troubles digestifs peut faire appel à des antiémétiques tels que le métoclopramide, voire l'ondansetron.

▪ Injections intraveineuses d'atropine et de β -mimétiques

Le décès par bradyarythmie apparaît assez fréquent lors d'intoxications par le laurier jaune. A défaut d'autres moyens de prise en charge, l'utilisation d'atropine, voire d'inotropes tels que l'isoprénaline et le salbutamol, est courante en zone d'endémie. L'administration de l'atropine, en titration, doit être prudente, visant à maintenir la fréquence cardiaque entre 60 et 90 bpm. Il existe un risque au moins théorique d'induction d'une tachyarythmie ventriculaire d'évolution fatale ; toutefois, le bénéfice de l'utilisation d'atropine semble l'emporter sur ce risque, son utilisation apparaissant assez consensuelle. Inversement, les arguments en faveur de l'utilisation de l'isoprénaline voire du salbutamol ne compensent pas le risque d'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, et partant de tachyarythmie ventriculaire attaché à ces molécules ([Rajapakse, 2009](#)).

- **Injection d'anti-arythmiques et de magnésium**

La lidocaïne est indiquée en cas de tachyarythmie ventriculaire ; en revanche, les autres anti-arythmiques tels que l'amiodarone, la quinidine, les inhibiteurs calciques et les β -bloquants sont contre-indiqués. L'utilisation, un temps proposé dans le traitement de l'intoxication digitalique, de magnésium par voie intraveineuse a été abandonnée en raison d'une surmortalité attachée à celle-ci ([Rajapakse, 2009](#)).

- **Pose d'une sonde d'entraînement électro-systolique externe (SEES) et choc électrique externe (CEE)**

L'entraînement électro-systolique externe (SEES) représente, en l'absence ou en l'attente d'une administration d'antidote, le traitement de choix d'une bradycardie sinusale profonde (< 40 bpm), d'une pause sinusale ou d'un bloc auriculo-ventriculaire de haut grade. Son bénéfice en termes de survie apparaît toutefois discuté, et sa mise en œuvre non dénuée de risques, en particulier par des équipes peu entraînées ([Rajapakse, 2009](#)).

Les tachycardies ventriculaires apparaissent, dans ce contexte, souvent résistantes au choc électrique externe (CEE). Le CEE est crédité d'effets potentiellement délétères, tels qu'un passage en FV ou en asystolie, ce qui en limite l'indication aux formes résistantes aux autres thérapeutiques, et impose l'administration de chocs de faible énergie ([Rajapakse, 2009](#)).

- **Administration d'anticorps antidigitaliques**

L'administration d'anticorps antidigitaliques représente le traitement de choix de l'intoxication par Apocynaceae menaçant le pronostic vital. Une dose minimale de 800 mg (ce qui correspond à celle recommandée à visée thérapeutique en présence d'une quantité de digitaliques absorbée inconnue) de fractions Fab antidigitaliques est recommandée. Toutefois, une dose plus élevée, de 1200 mg, a été préconisée par Eddleston dans l'intoxication au laurier jaune ([Eddleston et al, 2000b](#)). Outre les caractéristiques pharmacodynamiques, mal connues, mais allant dans le sens d'une demi-vie d'élimination prolongée, de la nériifoline et des autres cardénolides portés par *Cascabela thevetia*, cet auteur invite à prendre en compte l'absorption intestinale prolongée des substances végétales et la demi-vie relativement courte des fractions Fab antidigitaliques ; ces considérations amènent à envisager au besoin des administrations répétées d'antidote. Le schéma posologique suivant est actuellement proposé : administration de 400 mg de fractions Fab antidigitaliques en perfusion intraveineuse sur 20 minutes, suivie de 400 à 800 mg en perfusion intraveineuse lente sur 4 à 8 heures ([Eddleston et al, 2000b](#) ; [Bandara et al., 2010](#)).

Les recommandations d'Eddleston sont résumées en deux encadrés que nous reproduisons ([Bandara et al., 2010](#)) [Figures 31 & 32]. Nous n'avons pas trouvé de données spécifiques de l'intoxication par *Nerium oleander*, laquelle fait l'objet de publications plus rares ([Bourgeois et al., 2005](#)).

1. Resuscitate the patient as necessary.
2. Take pulse, blood pressure and oxygen saturation. Place on a cardiac monitor and take a 12-lead ECG. Insert IV cannula and give fluids IV.
3. Treat marked hypotension (systolic < 70 mmHg) or bradycardia (<40 bpm) with bolus doses of atropine (2–3 mg). Otherwise give small bolus of atropine (0.3–0.6 mg) or an infusion (0.6 mg/h) to keep the heart rate around 70–80 bpm.
4. Consider the administration of a single dose of activated charcoal.
5. Measure serum electrolytes and magnesium. Treat hypokalaemia and hypomagnesaemia until both concentrations are back in the high normal range.
6. AV node and/or severe sinus node block, ventricular tachycardias, and serum potassium > 5.5 are indications for anti-digoxin Fab if available. The best regimen is currently unclear. Consider giving 400 mg over 20 min followed by 400–800 mg over 4–8 h by infusion to provide a therapeutic concentration for longer.
7. In the absence of anti-digoxin Fab, give insulin/dextrose for potassium > 5.5. Do not give calcium.
8. In the absence of anti-digoxin Fab, consider treating severe bradycardia due to AV block with temporary pacing.
9. In the absence of anti-digoxin Fab, treat VF with low energy DC cardioversion.

Figure 31 : guide pratique de prise en charge de l'intoxication par Apocynaceae (d'après Bandara, 2010)

Treatment	Efficacy	Purpose	Comments	Reference
Digoxin specific Fab antibodies	A	Bind with cardiac glycosides to reduce the active concentration	RCTs show resolution of cardiac dysrhythmias. Observational study suggests improved clinical outcomes.	Eddleston et al. (2000b); Eddleston et al. (2003)
Activated charcoal	B	Adsorb toxin and reduce absorption	Uncertain efficacy. However, a safer option than gastric lavage or emesis	de Silva et al. (2003); Eddleston et al. (2008a,b)
Intravenous atropine and/or isoprenaline	C	Positive inotropic effect	No high quality evidence of improved clinical outcome	Rajapakse (2009)
Temporary cardiac pacing	C	Treatment of tachyarrhythmia or bradyarrhythmia	No high quality evidence of improved clinical outcome	Pietsch et al. (2005)
Gastric lavage or emesis ^a	D	Reduce absorption of toxins	Discouraged due to the 1999 AACT/EAPCCT position statements*	AACT/EAPCCT (2004b)

A-recommendation based on consistent and good quality patient oriented evidence. B-recommendation based on inconsistent or limited quality patient evidence. C-recommendation based on consensus, usual practice, opinion and case studies. D-Not supported by current evidence (From a modification of the Strength Of Recommendation Taxonomy (SORT); after Ebell et al., 2004).

^a Bowel irrigation is also occasionally used in these cases. However, to date, data are insufficient for full assessment of the efficacy of this intervention.

Figure 32 : synthèse de la prise en charge de l'intoxication par Apocynaceae (d'après Bandara, 2010)

PREMIERE ADMINISTRATION DES ANTICORPS ANTIDIGITALIQUES LORS D'UNE INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER

Nous basant sur les arguments précédemment développés, nous avons considéré comme licite en Nouvelle-Calédonie l'utilisation des fractions Fab antidigitaliques lors d'intoxications par le crabe de cocotier menaçant le pronostic vital.

La première utilisation de l'antidote dans ce contexte, début 2011, a fait l'objet d'une publication, laquelle est portée en annexe du présent travail ([Maillaud et al., 2012](#)) [Annexe 2].

Il s'est agi d'une patiente de 63 ans (*Patiente n°1*), aux antécédents d'hypertension artérielle (HTA) avec hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) mais fraction d'éjection systolique conservée (FEVG = 60%), diabète de type 2 et insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 50 et 60 mL/min). Elle avait pour traitement de la félodipine, du péridopril, de la rilménidine, de la metformine, de l'acide acétylsalicylique et de la rosuvastatine.

Elle a déclaré avoir consommé, 19 heures avant l'apparition de vomissements et d'une asthénie intense motivant son recours aux soins au SAU du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, la chair de la base des pattes d'un crabe de cocotier capturé à Lifou (îles Loyauté). A l'admission, sa fréquence cardiaque était de 60 bpm, sa tension artérielle à 140/50 mm Hg, son électrocardiogramme montrait un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (BAV 1 : espace PR = 0,40 s), et des anomalies de la repolarisation évocatrices d'une imprégnation digitalique (cupule digitalique) [Figure 33]. Le monitoring de l'électrocardiogramme montrait par la suite l'apparition de trois pauses sinusales prolongées (5 à 10 secondes) avec retour spontané à la fréquence de base, cependant que la mesure du potassium sérique au moyen d'un automate (i-STAT®) s'avérait normale (4,5 mmol/L). La patiente était transférée en Soins intensifs.

Elle ne vomissait plus. Sa tension artérielle atteignait 210/120 mm Hg, sa fréquence cardiaque diminuait jusqu'à 50 bpm. Une insuffisance rénale modérée était confirmée (clairance de la créatinine = 55 mL/min). Elle recevait de la nicardipine par voie intraveineuse, et sa tension était ramenée à 160/75 mm Hg. 21 h après le repas toxique, le monitoring de l'électrocardiogramme montrait la survenue de nouvelles pauses sinusales [Figure 34], sans altération de la conscience. Devant la constatation d'une situation susceptible de menacer son pronostic vital, la répétition de pauses sinusales prolongées étant considérée comme susceptible de prélude à un passage en asystolie, la patiente recevait alors 760 mg de fractions Fab antidigitaliques (DIGIBIND®). Plus aucune pause sinusale n'était notée, et le transfert en service de médecine était décidé, puis une semaine plus tard le retour à domicile. Au moment de celui-ci, il persistait un BAV 1 asymptomatique (interprété comme vraisemblablement préexistant à l'intoxication). La patiente était ensuite perdue de vue.

En même temps que cette première patiente, la fille de celle-ci, âgée de 34 ans et sans antécédents (*Patiente n°2*), était admise avec des troubles digestifs sans manifestation cardiovasculaire (ni clinique ni électrocardiographique), suite à la consommation déclarée du céphalothorax du même crustacé.

La confirmation biologique d'une intoxication par la nériifoline était obtenue *a posteriori*, par le dosage de cette toxine dans le sérum et les urines des deux patientes par chromatographie en phase liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse à piégeage d'ions en tandem (LC-IT-MS/MS). La recherche de cerbéline et de cerbérgénine s'avérait négative. Singulièrement, les concentrations sériques et urinaires de nériifoline chez la patiente ayant présenté les pauses sinusales et reçu les

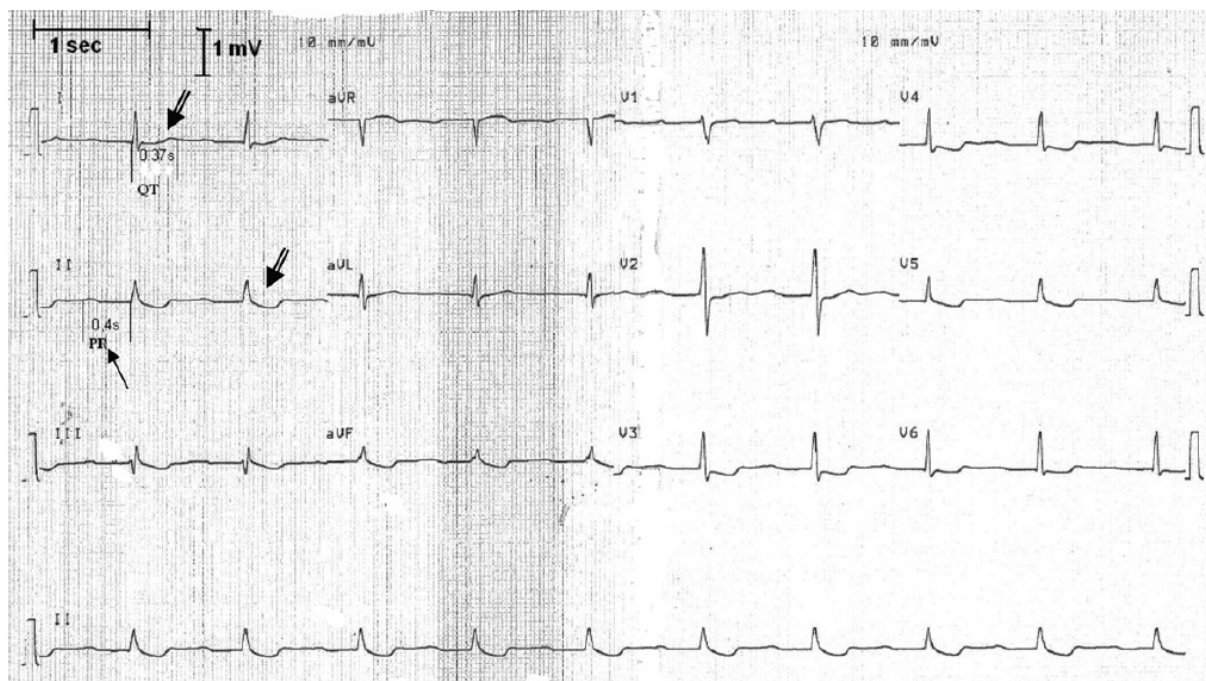


Figure 33 : *patiente N° 1*, électrocardiogramme à l’admission. Noter le BAV 1 (PR = 0,40 s – normale = 0,16 s - flèche unique) et la cupule digitalique (sous-décalage du segment ST et raccourcissement de l’intervalle QT = 370 ms – normale = 440 ms – double flèche) (d’après Maillaud, 2012)

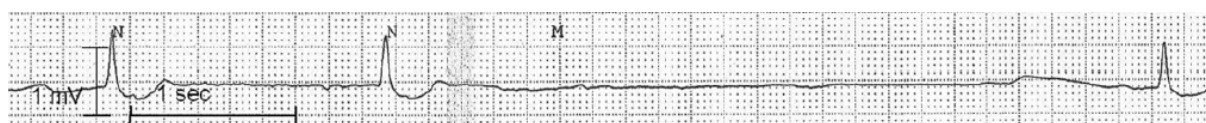


Figure 34 : *patiente N° 1*, pause sinusale prolongée (4,6 s) sans onde P (bloc auriculo-ventriculaire) (d’après Maillaud, 2012)

Results obtained by LC-IT-MS/MS on patients’ serum and urine samples.

Patient	Matrix	Total neriifolin (ng/mL)
Patient n°1	Serum, first examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	1.30
	Serum, second examination in the Intensive Care Unit (H22 after coconut crab ingestion)	0.59
	Serum, third examination the day after the treatment (H35 after the coconut crab ingestion)	3.04
	Urine, first examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	0.31
Patient n°2	Serum, examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	2.95
	Urine, examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	7.02

Tableau 1 : résultats des dosages de nériifoline sériques et urinaires chez les deux patientes (d’après Maillaud, 2012)

anticorps antidigitaliques se sont avérés moins élevés que ceux observés chez sa fille présentant uniquement des troubles digestifs.

Les résultats des dosages sériques et urinaires de nériifoline sont reproduits sous forme d'un tableau [Tableau 1]. Outre la démonstration de l'efficacité des fractions Fab antidigitaliques dans un cas d'intoxication par le crabe de cocotier s'accompagnant de troubles de la conduction cardiaque mettant en jeu le pronostic vital, cette observation amène un certain nombre d'éléments de réflexion, sur les plans clinique et toxinologique :

- L'apparition de manifestations cardiovasculaires potentiellement létales peut être différée par rapport à l'ingestion du repas toxique : le délai est de 21 h dans cette observation, alors que les premiers symptômes cardiovasculaires étaient constatés 19 h après l'ingestion, sans que leur apparition puisse être datée ;
- La sévérité de l'intoxication n'apparaît pas corrélée aux concentrations sériques et urinaires de nériifoline mis en évidence chez les victimes de celle-ci ; les concentrations sériques et urinaires de nériifoline à l'admission sont apparus deux fois moins élevés chez la patiente ayant présenté des troubles sévères de la conduction (*Patiente N° 1*) que chez la patiente paucisymptomatique (*Patiente N° 2*) ;
- Toutes les parties du crabe apparaissent toxiques ; dans cette observation, les concentrations sériques et urinaires de nériifoline étaient plus élevés chez celle des victimes ayant consommé le céphalothorax du crustacé, cette différence étant apparue sans conséquence clinique ;
- Il est observé une ascension des concentrations sériques de nériifoline suite à l'administration des fragments Fab antidigitaliques à la première patiente ; nous l'interprétons comme la détection de formes liées de la nériifoline à son anticorps, le déplacement de la toxine de sa cible myocardique s'accompagnant de son passage dans le compartiment circulant ;
- Des facteurs de susceptibilité individuelle sont probablement déterminants dans la survenue de manifestations sévères ; dans cette observation, les pauses sinusales ont été présentes chez une patiente âgée de plus de 55 ans (63 ans), porteuse d'une insuffisance rénale modérée, d'une HTA avec cardiopathie hypertensive peu sévère, d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale modérée ; comme nous l'exposerons plus loin, bien que le manque de portée statistique du recueil d'un nombre modeste de cas ne nous autorise pas à formuler d'hypothèse quant aux facteurs pronostiques de l'intoxication à la nériifoline via le crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie, il est troublant de noter la présence d'antécédents similaires chez la grande majorité de nos patients ayant présenté des intoxications mettant en jeu leur pronostic vital.

Nous proposons ci-après une synthèse des données clinique, paracliniques et toxinologiques à partir de la série de cas colligés en Nouvelle-Calédonie jusqu'au début de cette année.

L'INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER, SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES – PLACE DES ANTICORPS ANTIDIGITALIQUES

Données cliniques

Le recueil des données s'est échelonné d'avril 2008 à avril 2017 ; la synthèse qui en est présentée ici inclut des données publiées ([Maillaud et al., 2015](#)) et non publiées (projet de publication en cours)¹².

L'intoxication par le crabe de cocotier a été définie par la survenue, dans les douze heures suivant la consommation du crustacé, de nausées et/ou de vomissements, accompagnés ou non de diarrhée, de bradycardie, de troubles de la conduction et de perturbations de la kaliémie et de la créatininémie, et en présence ou non d'une confirmation toxicologique obtenue *a posteriori*.

Ont été inclus les patients pris en charge initialement au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie par le SAMU/SMUR/SAU/UHCD, puis pour certains par les services de Soins Intensifs ou de Réanimation, leurs dossiers cliniques étant identifiés et exploités par les médecins alors en poste dans ces services (CM, MM, HL, CP). Ce recueil de cas a été complété par la recherche par l'un des auteurs (CP) de cas survenus en 2008 et 2009 dans les îles Loyauté, mais n'ayant pas bénéficié d'une évacuation sanitaire aérienne vers le Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, situé à Nouméa.

D'avril 2008 à avril 2016, 32 cas ont été documentés en Nouvelle-Calédonie, dont 4 cas mortels.

Les patients intoxiqués ont été de sexe féminin 17 fois, masculin 15 fois (donnée renseignée dans 32 cas) ; ils étaient âgés de 54 ans en moyenne, avec des extrêmes de 30 à 83 ans (donnée renseignée dans 32 cas).

Les premiers signes cliniques de l'intoxication, à type de nausées ou de vomissements (quelquefois limités à un épisode unique) et de diarrhée (quelquefois limitée à un épisode unique), parfois accompagnés d'asthénie ou de malaises, sont apparus dans un délai moyen de 4 heures après le repas toxique, avec des extrêmes compris entre 30 minutes et 10 à 11 heures (donnée renseignée dans 21 cas). Les signes digestifs, lorsqu'ils ont été isolés, ont constamment cédé en moins de 24 h, avec ou sans traitement symptomatique.

Nausées et/ou vomissements ont été constatés 32 fois (critère d'inclusion) ; une diarrhée a été mentionnée 24 fois, et dans 3 observations il est fait état de « troubles digestifs » ou de « troubles gastro-intestinaux », sans précision (cette dénomination incluant obligatoirement nausées et/ou vomissements) ; une asthénie et/ou des malaises ont été signalés 9 fois.

La survenue de symptômes cardio-vasculaires, inconstante, a suivi celle des symptômes digestifs dans 17 cas, dont 4 d'évolution fatale. Le délai moyen de survenue des symptômes cardio-vasculaires a été de 10 heures après le repas toxique, avec des extrêmes de 4 à 36 heures.

La manifestation la plus constante sur le plan cardio-vasculaire a été une bradycardie comprise entre 40 et 45 bpm, avec des pics entre 30 et 35 bpm (12 cas). Dans 4 cas l'espace PR est demeuré inchangé (avec hyperkaliémie modérée à 5,1 mmol/L dans 1 cas) ; dans 6 cas, il a été observé l'apparition d'un BAV I (avec hyperkaliémie à 5,8 mmol/L dans 1 cas), dans 1 cas, la majoration d'un BAV I connu, dans

¹² Note : l'article de synthèse publié en langue française ([Maillaud et al., 2015](#)) est porté en annexe du présent travail (Annexe 3).

2 cas l'apparition de pauses sinusales brèves (2 s, dont un cas avec hyperkaliémie à 5,7 mmol/L) et dans 2 cas, de pauses sinusales prolongées (5 à 10 s) ; dans un cas, une bradycardie à 40 bpm sans allongement de l'espace PR, avec hyperkaliémie modérée (5,4 mmol/L), sans insuffisance rénale, s'est accompagnée d'une hypotension artérielle (TA = 90/40 mm Hg) ; dans un cas sont apparus des ESV nombreuses, parfois groupées en doublets et triplets, un bloc de branche droit (BBDt) incomplet se complétant temporairement (élargissement des complexes QRS à 140 ms), en l'absence de bradycardie et de dyskaliémie ; le BBDt disparaissait en 48h cependant que persistaient les ESV (hyperexcitabilité ventriculaire préexistantes ?).

Enfin, dans 4 autres cas, une bradycardie majeure (jusqu'à 20 bpm) et un BAV III ont précédé la survenue du décès dans un tableau de choc cardiogénique puis d'asystolie. Dans ces 4 cas, il a été noté une hyperkaliémie le plus souvent majeure (en moyenne à 7,5 mmol/L, comprise entre 5,3 et 9,4 mmol/L), associée à une insuffisance rénale (créatininémie à 261 µmol/L en moyenne, comprise entre 241 et 279 µmol/L) et à une acidose métabolique.

Il était noté chez ces quatre derniers patients, outre un âge moyen de 65 ans, des antécédents de diabète de type 2 traité par antidiabétiques oraux dans 2 cas et insuline dans 2 cas, d'insuffisance rénale dans 2 cas, d'hypertension artérielle certaine dans 2 cas et probable dans 2 cas (au vu des traitements en cours, en l'absence d'informations fiables), de traitement par digoxine (avec digoxinémie à une concentration thérapeutique) dans 1 cas, d'AVC ischémique dans 1 cas. Le délai moyen entre le repas toxique et le décès a été de 35 heures en moyenne (de 13, 14, 22 et 93 heures selon le cas) [Tableau 2].

Données thérapeutiques

L'utilisation des fractions Fab antidigitaliques a été entreprise à partir de février 2011, après validation des hypothèses initiales émises par deux des auteurs (YB, EH) et identification du complexe toxinique ([Maillaud et al., 2012](#)) (*cf supra*). Le critère d'indication de l'administration de l'antidote a été défini par l'apparition, dans un contexte clinique d'intoxication par le crabe de cocotier, d'un trouble de la conduction susceptible de menacer le pronostic vital, tel qu'un BAV de haut grade et/ou des pauses sinusales, voire une bradycardie profonde avec troubles hémodynamiques¹³.

Le critère de jugement principal de l'efficacité thérapeutique a été ainsi défini : non récurrence, après administration de l'antidote, des pauses sinusales, et absence d'apparition de tout autre élément susceptible de menacer le pronostic vital, tel qu'un BAV de haut grade ou une bradycardie profonde avec troubles hémodynamiques ; les critères de jugement secondaires ont été représentés par la régression d'une bradycardie et/ou d'un BAV I, avec retour à un tracé ECG superposable avec celui de référence (si disponible).

L'atropine, administrée dans onze cas, s'est montrée d'efficacité inconstante sur la bradycardie, avec ou sans allongement de l'espace PR.

¹³ Note : Le protocole de soins définissant les indications thérapeutiques des fractions Fab antidigitaliques dans l'intoxication par le crabe de cocotier, tel que nous l'avons établi au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, où il est toujours en vigueur, est porté en annexe au présent travail (Annexe 4).

	Cas létal n° 1	Cas létal n° 2	Cas létal n° 3	Cas létal n° 4
Date de survenue	12/04/2008	12/04/2008	17/04/2009	24/04/2009
Sexe du patient	M	M	F	F
Age du patient	41 ans	73 ans	72 ans	75 ans
Antécédents connus	Diabète de type 2, insuffisance rénale chronique	Diabète de type 2	Diabète de type 2, HTA, AVC ischémique	Diabète de type 2, HTA, Insuffisance rénale chronique
Traitements en cours	Insuline	Acarbose, digoxine, aspirine, perindopril, furosemide	Perindopril + indapamide, atenolol, metformine, clopidogrel, atorvastatine	Insuline, aspirine, fésartan, pravastatine
Lieu de capture des crustacés consommés	Ménaku (Maë)	Ménaku (Maë)	Padawa (Maë)	Rô (Maë)
Parties du crustacé consommées	Céphalothorax et pinces	Céphalothorax (même crabe que cas n° 1)	Céphalothorax (peu) et pinces	Céphalothorax et pinces
Mode de préparation	Non préparé	Non préparé	Préparé (extraction du tube digestif)	Non préparé
Symptômes initiaux et évolution	Malaise, vomissements, diarrhée, TA : 80/40, FC : 20-30 bpm, BAV III, puis arrêt cardio-respiratoire	Asthénie, malaise, vomissements, diarrhée, dyspnée, TA : 16/13, FC : 26 bpm, BAV III, spO2 : 90% AA, puis arrêt cardio-respiratoire	Nausées, vomissements, diarrhée TA : 21/10, FC : 42/min, bradycardie sinusale et troubles de la repolarisation, puis FC : 20 bpm, BAV III ; secondairement, astypolie, TV, FV.	Vomissements, diarrhée, TA : 20/5, FC : 82 bpm, BBDt ; secondairement : bradycardie extrême, BAV III, astypolie, choc cardiogénique réfractaire
Données biologiques	Kaliémie : 9,4 mmol/L, créatininémie : 263 µmol/L, acidose métabolique, digoxinémie : 2,7 ng/mL.	Kaliémie : 7,7 mmol/L, créatininémie : 279 µmol/L, acidose métabolique, digoxinémie : 1,9 ng/mL.	Kaliémie : 7,6 mmol/L, créatininémie : 279 µmol/L, acidose métabolique	Kaliémie : 5,3 mmol/L, créatininémie : 241 µmol/L, acidose métabolique, Hb : 7,3 g/dL.
Traitements entrepris	MCE, IOT, adrénaline, furosemide, albutamol, glucose + insuline, SEES, bicarbonate de sodium, gluconate de calcium, EER	Atropine, bicarbonate de sodium, MCE, IOT, adrénaline, gluconate de calcium, glucose + insuline, 4 CEE	Isoprénaline, bicarbonate de sodium, insuline + glucose, salbutamol, EER, SEES, IOT, MCE, adrénaline, 17 CEE	Adrénaline, sulfonate de polystyrène sodique, gluconate de calcium, 2 CCE, uradipil, SEES, EER, dobutamine
Délai entre consommation du repas toxique et signes digestifs	6-8 h	1 h	2-3 h	3-5 h
Délai entre consommation du repas toxique et signes cardio-vasculaires	8-10 h	10-12 h	4 h	6-7 h
Délai entre consommation du repas toxique et décès	13 h	14 h	22 h	3 jours + 21 h
Cardénolides sanguins	Nérifoline < 1 ng/mL (plasma) Cerbérine et cerbérigénine ND	Nérifoline = 7 ng/mL (plasma) Cerbérine et cerbérigénine ND	Nérifoline = 141,6 ng/mL (sang clair)	Nérifoline = 24,3 ng/mL (sang clair) et 16,6 ng/mL (plasma)
Cardénolides dans les échantillons de crustacés et de fruits	Noyau de <i>Cerbera manghas</i> (150 g, poudre de noyau sec) : nérifoline = 70 µg/g, cerbérigénine = 68 µg/g, cerbérine = 0,71 µg/g. Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nérifoline = 2,7 µg/g, cerbérigénine = 63 µg/g, cerbérine = 0,014 µg/g.			Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nérifoline = 56,6 µg/g ; cerbérigénine = 9,8 µg/g ; Chair de <i>Birgus latro</i> : nérifoline = 7,7 µg/g ; cerbérigénine = 1,9 µg/g ; cerbérine = 0,06 µg/g

Tableau 2 : caractéristiques cliniques, biologiques et toxinologiques des 4 cas létaux (d'après Maillaud, 2010)

Elle s'est montrée efficace dans un cas de bradycardie sinusale à 45 bpm, sans allongement de l'espace PR ni hyperkaliémie (critère de jugement secondaire), et dans un cas de bradycardie à 40 bpm, sans allongement de l'espace PR, avec hyperkaliémie modérée et chute de la tension artérielle, associée à un remplissage vasculaire (critère de jugement principal). Elle s'est montrée inefficace dans un cas de pauses sinusales multiples avec allongement du PR et dans les 4 cas de BAV III avec choc cardiogénique d'évolution fatale (critère de jugement principal) (*Maillaud et al., 2010 ; Maillaud et al., 2012*).

Les thérapeutiques entreprises ont été les suivantes à l'occasion des 4 cas mortels : massage cardiaque externe, intubation oro-trachéale avec ventilation mécanique, adrénaline, atropine, isoprénaline, sonde d'entraînement électro-systolique, gluconate de calcium, bicarbonate de sodium 4,2%, G5% avec insuline rapide, salbutamol au pousse-seringue électrique, lavage gastrique, épuration extra-rénale (amenant une normalisation de la kaliémie) ; elles se sont montrées constamment inefficaces (critère de jugement principal) (*Maillaud et al., 2010*).

Les fractions Fab antidigitaliques, administrées dans 7 cas, se sont montrées efficaces à la dose de 760 mg, soit 20 ampoules de DIGIBIND® dans 1 cas de pauses sinusales multiples prolongées (5 à 10 s) avec allongement de l'espace PR (majoration d'un BAV 1 vraisemblablement préexistant), 1 cas de bradycardie avec arythmie et pauses sinusales prolongées (5 à 10 s), et à la dose de 380 mg, soit 10 ampoules de DIGIBIND® dans 1 cas de bradycardie avec BAV 1, pauses sinusales brèves (2 s) et hyperkaliémie (à 5,7 mmol/L) (critère de jugement principal) (*Maillaud et al., 2010 ; Barguil et al., 2014*).

Elles se sont montrées efficaces à la dose de 1600 mg (soit deux doses de 800 mg, soit 2 x 20 ampoules de DIGIFAB® à au moins 6 h d'intervalle) sur une bradycardie isolée avec hyperkaliémie très modérée (5,1 mmol/L), à l'issue de la deuxième injection (critère de jugement secondaire) (*Barguil et al., 2017*).

Elles se sont montrées inefficaces, aux doses de 1140 mg, soit 30 ampoules de DIGIBIND® et de 800 mg, soit 10 ampoules de DIGIDOT®, dans 2 cas de bradycardie sinusale isolée sans allongement de l'espace PR ni hyperkaliémie (critère de jugement secondaire).

Enfin, dans un cas, elles ont été administrées hors critère d'indication (troubles digestifs isolés).

Discussion

Le recueil de données cliniques présenté ici ne saurait prétendre à l'exhaustivité. En effet, l'exploitation de données principalement de source hospitalière représente un biais de sélection, amenant à surestimer la proportion de cas représentée par les formes graves, menaçant potentiellement le pronostic vital, au détriment des formes bénignes limitées à un tableau purement digestif, dont il a été montré la durée habituellement brève, susceptible de limiter le recours aux soins. Lors de séjours sur le terrain – à titre privé, à Lifou, en 2016 et 2017, et n'ayant absolument pas valeur d'enquête -, il nous a été donné de recueillir d'assez nombreux témoignages de sujets ayant eu personnellement, ou ayant dans leur entourage des personnes ayant présenté des troubles digestifs – vomissements et/ou diarrhée de courte durée - suite à la consommation de crabe de cocotier.

De même, nous avons pu nous rendre compte – sans pouvoir nous donner les moyens de la chiffrer – de la banalité de la consommation de ce crustacé dans les îles Loyauté : capturé et consommé de façon régulière par les habitants des îles, il est présent sur les marchés et au menu de la plupart des hôtels et tables d'hôtes, voire quelquefois présent sur certains marchés de Nouméa. En dépit de campagnes de communication menées à l'occasion de la survenue des intoxications sévères, puis de certaines étapes du travail dont les résultats sont ici présentés, il semble que d'une manière générale le risque

encouru lors de la consommation du crustacé soit très mal connu des populations concernées. Dès lors, la survenue de troubles digestifs, considérés comme banals, nous paraît échapper à toute possibilité de recensement. En conclusion, le présent recueil de cas ne rapporte vraisemblablement qu'une faible fraction des intoxications par le crabe de cocotier survenant réellement dans les îles Loyauté, mais paraît représentatif de la proportion, impossible à estimer mais probablement assez faible, d'intoxications susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Le tableau clinique que nous avons décrit apparaît donc comparable avec les autres intoxications par les cardénolides. Les troubles digestifs, constants, sont communs à l'intoxication digitalique et aux intoxications par les Apocynaceae. Les manifestations cardiovasculaires sont à rapprocher davantage – avec les réserves qu'appelle le faible nombre de cas de notre série – des intoxications par les Apocynaceae que de l'intoxication digitalique, puisque ont été très majoritairement observés des troubles de la conduction sinusale et auriculo-ventriculaire, ce que semble expliquer la mise en cause de la nériifoline comme toxine responsable de l'intoxication.

L'hyperkaliémie est apparue comme un facteur de mauvais pronostic, conformément à ce qui est connu des intoxications par digitaliques et autres cardénolides. Il est possible que, dans les 4 cas létaux que nous avons observés, l'existence d'une insuffisance rénale ait concouru à l'élévation de la kaliémie, et donc à renforcer la toxicité de la nériifoline. En l'absence de données quant à l'élimination de celle-ci, nous ne savons pas si l'insuffisance rénale peut constituer un facteur d'accumulation de la toxine. Nous ignorons également si le diabète est intervenu autrement que comme une cause plausible de l'insuffisance rénale préexistante chez ces patients.

L'évaluation des possibilités thérapeutiques s'est de même heurtée à plusieurs écueils, principalement d'ordre méthodologique.

D'une part, les fractions Fab antidigitaliques n'ont pas été, pour les raisons exposées plus haut, administrées dans les quatre cas d'intoxication létales, précédées de BAV 3 avec choc cardiogénique, hyperkaliémie majeure, insuffisance rénale aiguë et acidose métabolique. Des intoxications d'une telle gravité apparaissent, avec un recul de plusieurs années, tout à fait exceptionnelles, à telle enseigne que l'opportunité d'une administration d'antidote dans cette situation précise ne s'est pas présentée depuis ces quatre cas létaux.

Dès lors, il convient de préciser que l'efficacité des fractions Fab antidigitaliques n'a été établie que dans trois intoxications de gravité intermédiaire, avec troubles de la conduction menaçant le pronostic vital tels que des pauses sinusales (prolongées dans deux cas, brèves dans un cas), et dans un cas de bradycardie avec hyperkaliémie très modérée. Inexplicablement, elles n'ont pas montré d'effet cliniquement patent dans deux cas de bradycardie sinusale, lors d'administration hors indication puisqu'en l'absence de défaillance hémodynamique associée. Ces réserves ne nous semblent pas minorer l'intérêt, ni modifier les indications de l'antidote, mais elles révèlent une certaine zone d'incertitude, en particulier quant à la pertinence de leur utilisation dans les intoxications avec troubles de la conduction mineurs, ce qui ne plaide pas pour une extension de leurs indications telles que nous les avons définies. Nous maintenons donc que celles-ci sont limitées à l'apparition d'un trouble de la conduction susceptible de menacer le pronostic vital, tel qu'un BAV de haut grade et/ou des pauses sinusales, voire une bradycardie profonde (< 40 bpm) avec troubles hémodynamiques et/ou hyperkaliémie, voire d'un trouble du rythme ventriculaire tel que TV ou FV.

Nous proposons de les utiliser à la posologie de de 800 mg, soit 20 ampoules de DIGIFAB®, cette administration pouvant être répétée si nécessaire. Nous calquons cette recommandation sur la conduite à tenir à visée curative lors de l'ingestion d'une dose inconnue de digitaliques (*cf supra*).

Bien qu'une dose de 380 mg de DIGIBIND® se soit montrée efficace dans un cas (bradycardie, BAV1, pauses sinusales brèves, hyperkaliémie), nous ne saurions préconiser l'utilisation de cette posologie minorée. En effet, dans un autre cas (bradycardie avec pauses prolongées), elle s'est avérée insuffisante, l'effet thérapeutique n'étant obtenu qu'à l'issue d'une seconde administration de 380 mg de DIGIBIND®. C'est au demeurant sur la base d'une posologie de 760 mg de DIGIBIND® qu'a été initialement validée l'efficacité thérapeutique des fractions Fab antidigitaliques dans ce contexte ([Maillaud et al., 2012](#)).

Le schéma posologique proposé pour l'intoxication par Apocynaceae (administration de 400 mg de fractions Fab antidigitaliques en perfusion intraveineuse sur 20 minutes, suivie de 400 à 800 mg) invite au demeurant à recommander des doses d'au moins 800 mg d'anticorps antidigitaliques, dans une intoxication apparaissant plus proche de ce contexte que de celui de l'intoxication digitalique.

L'efficacité de l'atropine s'est montrée globalement satisfaisante dans la plupart des cas de bradycardie isolée sans allongement de l'espace PR ; lorsque cela n'a pas été le cas, les fractions Fab antidigitaliques n'ont pas eu davantage d'efficacité sur la fréquence cardiaque. L'inefficacité de l'atropine a justifié, lors de pauses sinusales, l'usage des fractions Fab antidigitaliques. L'administration le plus souvent concomitante des deux thérapeutiques rend au demeurant difficile l'interprétation de leur efficacité respective dans certains cas de bradycardie, où des fluctuations de la fréquence cardiaque ont été observées jusqu'à 48h après le repas toxique.

Au demeurant, l'exploitation des dossiers cliniques s'est heurtée à des problèmes de méthodologie, l'évolution de la fréquence cardiaque ou de l'espace PR n'étant souvent que faiblement renseignée au décours de telle ou telle démarche thérapeutique, et le suivi des anomalies de l'électrocardiogramme inconstamment effectué.

Par ailleurs, les antécédents des patients, pour la plupart vivant dans les îles Loyauté où le recours aux spécialistes (cardiologues compris) s'avère en pratique moins aisé que sur la Grande Terre en général et sur l'agglomération de Nouméa en particulier, apparaissent souvent mal connus. Ces mêmes patients sont ensuite le plus souvent perdus de vue, rendant illusoire la consultation d'un électrocardiogramme de référence ou post critique (dans plusieurs cas où la préexistence d'un BAV 1 a été supposée mais n'a jamais pu être démontrée). Ces considérations expliquent un certain degré de flou dans les conclusions ayant trait aux intoxications avec manifestations cardio-vasculaires peu menaçantes (bradycardie avec ou sans BAV 1).

La survenue des manifestations cardio-vasculaire au cours d'une intoxication par le crabe de cocotier apparaissant imprévisible, il semble licite de proposer la mise en observation, si possible en milieu réanimatoire, à défaut en service porte, avec garantie de la disponibilité de l'antidote, de tout patient présentant les signes digestifs permettant d'en poser le diagnostic. Bien que le faible nombre de cas répertoriés n'autorise aucune conclusion statistique, l'analyse des antécédents des victimes de la plupart des intoxications graves voire létales, ainsi que l'analogie de l'intoxication par la nériifoline avec l'intoxication digitalique, incite à porter une attention toute particulière aux personnes âgées de plus de 55ans, aux antécédents de pathologie cardio-vasculaire, de diabète et d'insuffisance rénale. Ces facteurs pronostiques potentiels méritent d'être pris en compte en particulier lorsque doit s'opérer la décision d'un transport médicalisé secondaire (évacuation sanitaire intra-territoriale) de l'une des îles Loyauté vers le Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, situé à Nouméa.

Enfin, l'éloignement de la Nouvelle-Calédonie de ses sources d'approvisionnement en produits pharmaceutiques se traduit par une disponibilité faible – deux à trois doses seraient stockées en permanence à la pharmacie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie – des fractions Fab antidigitaliques, lesquelles représentent au demeurant une thérapeutique extrêmement onéreuse.

Ces considérations rendent illusoire leur stockage dans les îles. Elles sous-tendent la nécessité d'une évacuation sanitaire, elle-même coûteuse en temps et en moyens, et supposant, dans un contexte potentiel d'urgence vitale, que les moyens nécessaires ne soient pas déjà engagés ailleurs¹⁴, chaque fois que la prise en charge dans des conditions optimales de sécurité d'une intoxication par le crabe de cocotier doit être entreprise.

Remarque

La consommation de crabe de cocotier n'apparaît pas comme la seule source d'intoxication par la nériifoline en Nouvelle-Calédonie. Une observation récente (octobre 2016) illustre la toxicité directe des fruits du faux manguier.

Il s'est agi d'un enfant de 2 ans et 9 mois, pesant 11,5 kg, transféré d'Ouvéa sur le CHT de Nouvelle-Calédonie, suite à l'ingestion d'un quart de la partie externe d'un fruit du faux manguier (d'après les empreintes dentaires constatées dans celui-ci). Le jeune patient a présenté des vomissements alimentaires deux heures après le repas toxique. Aucun symptôme cardiovasculaire n'a été observé, et l'évolution a été favorable. L'intoxication par la nériifoline a été confirmée par dosages sanguins et urinaires ([Barguil et al., 2017](#)).

Conclusions

La mise en jeu du pronostic vital lors d'une intoxication par le crabe de cocotier apparaît une éventualité rare, mais non exceptionnelle, du fait de la possibilité de survenue de troubles de la conduction potentiellement létaux, tout particulièrement s'ils s'accompagnent d'un choc cardiogénique et d'une hyperkaliémie majeure avec insuffisance rénale aiguë et acidose métabolique.

L'atropine mérite d'être utilisée en première intention, en particulier devant une bradycardie isolée sans retentissement hémodynamique, sans allongement de l'espace PR ni hyperkaliémie.

Les fractions Fab antidigitaliques sont indiquées dès l'apparition d'un trouble de la conduction de nature à menacer le pronostic vital, tel qu'un BAV de haut grade et/ou des pauses sinusales, voire une bradycardie profonde avec troubles hémodynamiques, *a fortiori* en cas d'hyperkaliémie. Elle apparaît également licite, bien que cette éventualité n'ait pas été documentée dans ce contexte, en cas de survenue de troubles du rythme ventriculaire menaçant le pronostic vital (TV, FV).

La prise en charge dans des conditions optimales de sécurité des victimes d'intoxication soulève des questions de coût de de logistique, du fait de l'éloignement des populations les plus exposées et des problèmes de disponibilité des fractions Fab antidigitaliques.

¹⁴ Le nombre d'équipes de SMUR, ainsi que d'équipes de personnel navigant et d'aéronefs affectés au transport secondaire apparaît en effet une contrainte majeure dans la mise en œuvre des évacuations sanitaires intra-territoriales. Selon nos informations, ce nombre est actuellement de un, ce qui signifie que la réponse immédiate à une demande d'évasan ne peut être positive qu'à condition que l'équipe de transport aérien ne soit pas engagée sur une autre opération – chaque évasan durant plusieurs heures...

DONNEES TOXINOLOGIQUES

Analyse des données tirées des intoxications recensées

Les 32 cas documentés ont tous été consécutifs à l'ingestion de crabes de cocotier capturés aux îles Loyauté (16 cas à Maré dont 4 mortels, 9 cas à Lifou, 3 cas à Ouvéa, et 4 cas à Tiga) [Figure 35]. L'île de Maré concentre donc le plus grand nombre de cas, mais toutes les îles Loyauté sont concernées.

Selon la tradition orale des îles Loyauté, seul le céphalothorax du crustacé serait toxique, à condition que celui-ci soit consommé en entier, y compris une partie centrale noirâtre correspondant au tube digestif. Une préparation adéquate (consistant en l'ablation du tube digestif après cuisson de l'animal) serait censée mettre à couvert du risque d'intoxication. Les 4 cas mortels ont concerné des patients qui avaient consommé le céphalothorax du crustacé, dans 3 cas sans précaution particulière, dans 1 cas en suivant les recommandations traditionnelles (donnée renseignée dans ces 4 cas). Sur les 28 cas non mortels, 16 ont concerné des consommateurs du céphalothorax, préparé ou non conformément aux recommandations traditionnelles, et dégusté seul ou avec d'autres parties de l'animal (donnée renseignée dans 21 de ces cas), 2 des consommateurs de l'abdomen, seul ou avec d'autres parties de l'animal, et 3 des consommateurs des pinces et pattes seules (pinces seules dans 2 cas, seul segment proximal des pattes dans 1 cas). Dans ce dernier cas, l'intoxication s'est accompagnée de manifestations cardiaques menaçant le pronostic vital (Maillaud *et al.*, 2012). La consommation du céphalothorax apparaît donc corrélée à un risque élevé d'intoxication, quelle que soit la méthode de préparation utilisée ; cependant, la consommation d'autres parties de l'animal (pinces, pattes, abdomen) à l'exclusion du céphalothorax n'apparaît pas dénuée de risque, y compris d'intoxications susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital.

Toujours selon la tradition orale des îles Loyauté, la toxicité du crabe de cocotier serait limitée dans le temps à l'été austral, de fin novembre à fin avril, correspondant à la période de fructification du faux manguier. Sur les 32 cas répertoriés, 28 l'ont été entre novembre et avril, soit effectivement durant l'été austral ; 2 l'ont été en mai et 2 en octobre, respectivement au début et à la fin de l'hiver austral, dont 1 avec mise en jeu du pronostic vital (Barguil *et al.*, 2014). L'été austral représente donc une période à haut risque d'intoxication, mais la consommation du crustacé en-dehors de celle-ci ne garantit pas contre tout risque toxique. Il convient plutôt de noter l'absence d'intoxication recensée durant 4 mois de l'année, du juin à septembre, correspondant au creux de l'hiver austral [Figure 36]. Cette donnée peut être corrélée avec nos observations quant à la fructification de *Cerbera manghas* (*cf supra* : Biologie du faux manguier) et mieux encore avec la période d'hibernation observée chez *Birgus latro* entre mai et août, durant laquelle le crustacé est moins exposé à la capture (*cf supra* : Biologie du crabe de cocotier). Le nombre de cas d'intoxication recensés varie largement d'une année sur l'autre, sans que nous soyons en mesure d'expliquer ce point [Figure 37].

Enfin, il semble que des zones de capture à moindre risque aient été identifiées par les Loyaltiens, de même que des zones où la capture du crustacé doit être évitée du fait de la présence du faux manguier. Le non-respect de cette cartographie traditionnelle, soit du fait de l'émoussement de la transmission du savoir oral et du respect des traditions, soit du fait de la pression croissante d'une économie de marché (vente sur les marchés et aux établissements hôteliers), soit encore d'une possible raréfaction de la ressource depuis les derniers recensements de populations datant de plus de vingt ans (El Kadiri-Jan, 1995), soit enfin de la conjonction de ces facteurs hypothétiques, pourrait représenter une ébauche d'explication à l'émergence en Nouvelle-Calédonie de cette intoxication, encore inconnue de la communauté scientifique il y a une dizaine d'années. Des enquêtes de terrain, axées sur les sciences sociales, seraient éventuellement utiles à l'exploration de cette hypothèse.

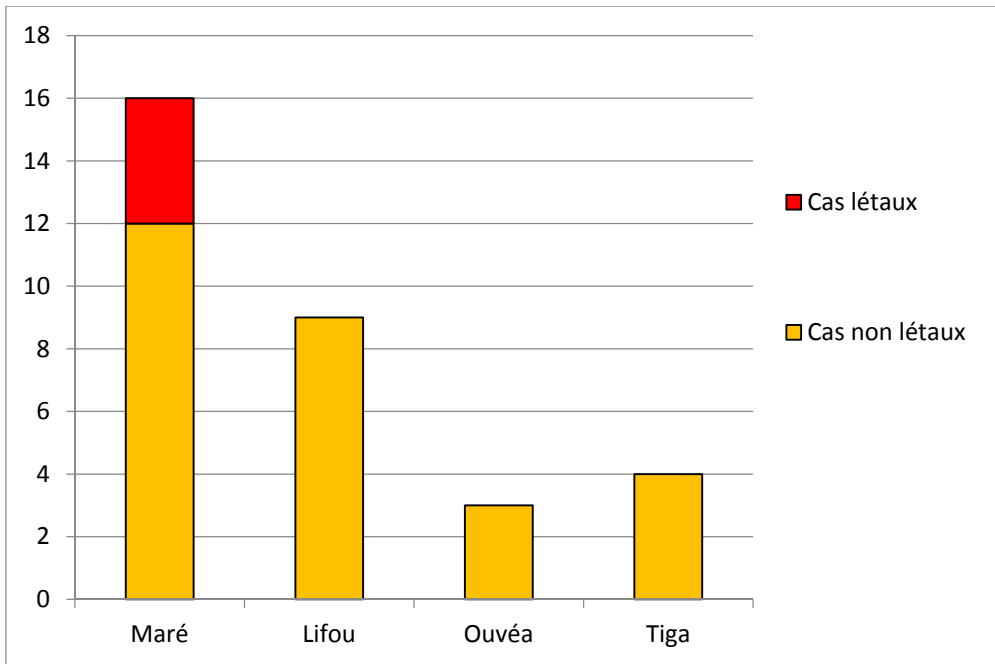


Figure 35 : répartition géographique des cas

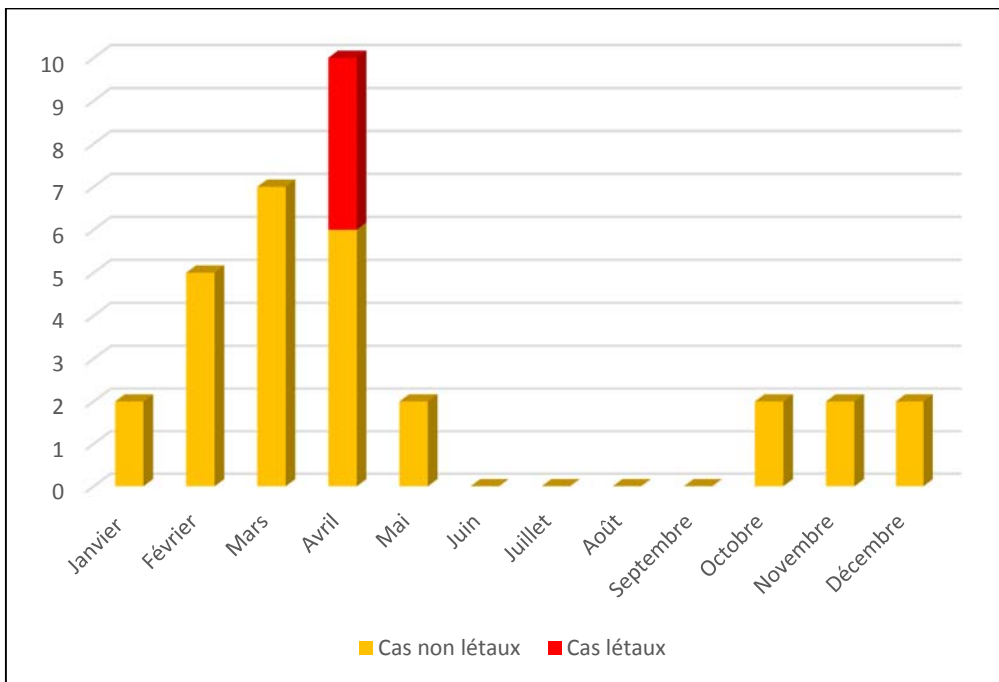


Figure 36 : répartition mensuelle des cas

A la suite des premiers résultats, à savoir la mise en évidence d'un cardénolide, la nériifoline (deacétylcerbérine), dans le sérum des deux premiers patients décédés, le tube digestif d'un crabe de cocotier *Birgus latro* provenant du même lot que ceux consommés, et le noyau du fruit du faux manguier *Cerbera manghas* (Maillaud et al., 2010), la recherche d'hétérosides cardiotoxiques a été entreprise chez un certain nombre de victimes d'intoxications. Pour des raisons de coût et de faisabilité (expédition des prélèvements en France métropolitaine, réception différée des résultats), tous les patients intoxiqués n'ont pas bénéficié de dosages sanguins ou urinaires de nériifoline, et les sujets asymptomatiques suspects d'avoir consommé des crustacés toxiques, dans l'entourage des patients symptomatiques, n'ont pour la plupart pas été testés.

Les résultats montrent des concentrations de nériifoline sériques, plasmatiques, sanguines et urinaires, de l'ordre du ng/mL. Nous n'avons noté aucune corrélation entre l'importance des concentrations sanguines et la gravité de l'intoxication, du fait de la survenu de troubles de la conduction cardiaque. L'administration de fractions Fab antidigitaliques s'est traduite par une augmentation des concentrations sanguine de nériifoline, traduisant le passage dans le compartiment circulant de la toxine sous forme liée à l'anticorps. Les dosages dans le sang total ont montré des concentrations plus élevées que les dosages sériques et plasmatiques, susceptibles de minorer les résultats (Maillaud et al., 2010 ; Maillaud et al., 2012 ; Barguil et al., 2014 ; Barguil et al., 2017).

Du fait de la réception très différée des résultats toxicologiques, ceux-ci ne peuvent constituer une aide décisionnelle dans une perspective diagnostique ou thérapeutique. Au demeurant, l'absence de corrélation décrite plus haut entre concentrations de toxine et sévérité de l'intoxication limiterait leur intérêt sur ce plan, s'ils étaient disponibles en routine.

Bien qu'une réaction croisée entre la nériifoline et le test permettant le dosage de la digoxine ait été observée à l'occasion de la première intoxication mortelle (digoxinémie = 2,7 ng/mL, en l'absence de toute prise médicamenteuse), cette méthode n'a pas été développée à titre diagnostique. En effet, cette réaction croisée n'est pas apparue assez fiable et reproductible pour que son utilisation puisse être recommandée dans ce contexte. Au demeurant, l'appareil et les réactifs fournis par le laboratoire Abbott (TDX Abbott®) ne sont plus commercialisés depuis plusieurs années.

La mise au point d'un test Elisa spécifique de la nériifoline pourrait représenter une solution originale tant à titre diagnostique qu'à des fins de contrôle de sécurité alimentaire.

Quoi qu'il en soit, le diagnostic d'intoxication à la nériifoline via le crabe de cocotier est avant tout clinique, fondé sur une anamnèse généralement sans équivoque et sur des signes cliniques assez stéréotypés, et il mérite d'être établi dans un contexte d'urgence. Ceci amène à privilégier dans un premier temps l'utilisation d'automates (i-STAT®) afin d'évaluer dans les meilleurs délais la kaliémie et la fonction rénale des victimes, plutôt qu'une confirmation toxinologique de l'intoxication.

Nous reproduisons sous forme de tableaux les différentes séries de dosages sériques, plasmatiques, sanguins et urinaires effectués chez les patients intoxiqués, issus de travaux précédemment publiés (Maillaud et al., 2010 ; Maillaud et al., 2012 ; Barguil et al., 2014 ; Barguil et al., 2017), ainsi que de données inédites [Tableau 3].

Nous reproduisons également les résultats des dosages de différents cardénolides, à savoir la nériifoline, la cerbérine (ou monoacétylnériifoline), la cerberigénine (ou digitoxigénine), la tanghinine et la deacétyltanghinine, effectués dans l'amande du fruit du faux manguier et/ou dans différents tissus de crabes de cocotier [Tableaux 4, 4 bis, 4 ter].

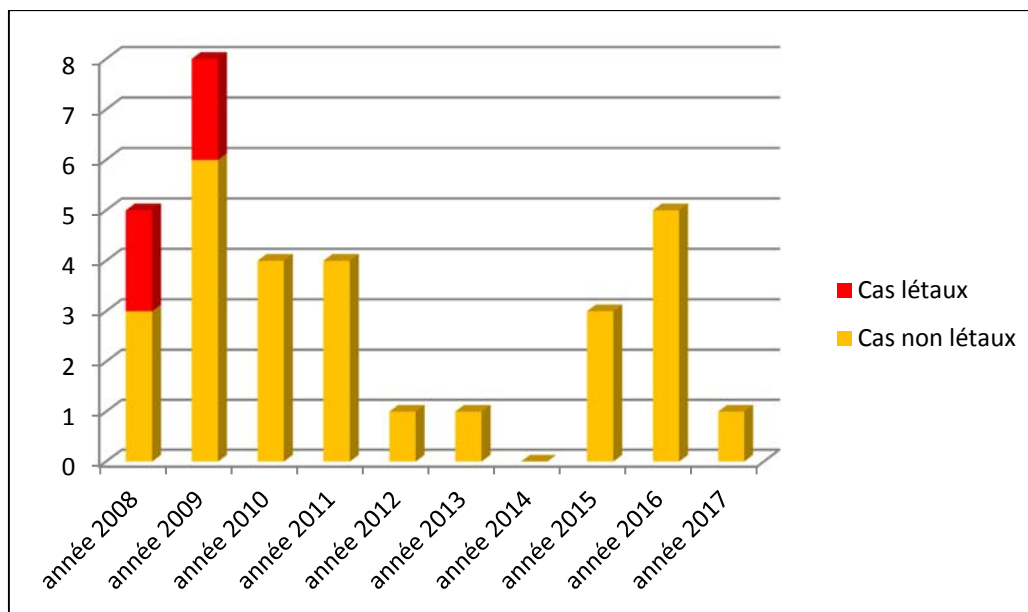


Figure 37 : répartition annuelle des cas

	Cas léta1 n° 1	Cas léta1 n° 2	Cas léta1 n° 3	Cas léta1 n° 4
Cardénolides sanguins chez les victimes d'intoxications létales	Nériifoline < 1 ng/mL (plasma) ; Cerbérine et cerbérigénine ND	Nériifoline = 7 ng/mL (plasma) ; Cerbérine et cerbérigénine ND	Nériifoline = 141,6 ng/mL (sang clair) ; Cerbérine et cerbérigénine ND	Nériifoline = 24,3 ng/mL (sang clair) et 16,6 ng/mL (plasma) ; Cerbérine et cerbérigénine ND
Cardénolides dans un échantillon de fruit	Noyau de <i>Cerbera manghas</i> (150 g de poudre de noyau sec) : nériifoline = 70 µg/g cerbérigénine = 6,8 µg/g cerbérine = 0,71 µg/g			
Cardénolides dans les échantillons de crustacés	Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 2,7 µg/g cerbérigénine = 6,3 µg/g cerbérine = 0,014 µg/g			Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 56,6 µg/g cerbérigénine = 9,8 µg/g Chair de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 7,7 µg/g cerbérigénine = 1,9 µg/g cerbérine = 0,06 µg/g

Tableau 3 : dosages des cardénolides dans le sang des 4 patients décédés, et dans les échantillons d'un fruit (amande de *Cerbera manghas*) et de tissus de crabes de cocotiers (cas léta1 N°1 & 2 : crustacé du même lot que les crustacés impliqués ; cas léta1 N°4 : crustacé impliqué) (d'après Maillaud, 2010)

	Symptômes et traitements éventuels	Nériifoline sanguine (ng/mL)	Nériifoline urinaire (ng/mL)
Cas n°7	Troubles digestifs	Sérum = 0.61 ng/mL	1.97 ng/mL
Cas n°10	Troubles digestifs	Sérum = 0.61 ng/mL	1,89 ng/mL
Cas n°11	Troubles digestifs Pauses sinusales prolongées (DIGIBIND 760mg, en 1 injection)	Sérum = 1,30 ng/mL 1 h avant Fab, Sérum = 0,59 ng/ mL 12 h après Fab, Sérum = 3,04 ng/mL	0,59 ng/mL
Cas n°12	Troubles digestifs	Sérum = 2,95 ng/mL	7,02 ng/mL
Cas n°14	Troubles digestifs Bradycardie sinusale (ATROPINE)	Sérum = 0,08 ng/mL	0,25 ng/ML
Cas n°16	Troubles digestifs Pauses sinusales prolongées (DIGIBIND 380 mg, deux administrations à 3h d'intervalle, efficacité de la seconde injection)	1 h après Fab n°1 : sérum < 0,1 ng/mL ; plasma < 0,1 ng/mL ; sang total = 3,17 ng/mL. 3 h après Fab N°2 : sérum = 5,01 ng/mL ; 5 h après Fab N°2 : sérum = 3,90 ng/mL ; plasma = 4,36 ng/mL.	

Tableau 4 : symptômes principaux, traitements éventuellement reçus, concentrations sanguines et urinaires de nériifoline chez des patients victimes d'intoxications non létales (cas 1 à 16).

	Symptômes et traitements éventuels	Nériifoline sanguine (ng/mL)	Nériifoline urinaire (ng/mL)
Cas n°17	Troubles digestifs Bradycardie sinusale BAV 1 Hyperkaliémie Pauses sinusales brèves (ATROPINE, DIGIBIND 380 mg)	Sérum = 3,3 ng/mL	4,7 ng/mL
Cas n°18	Troubles digestifs Bradycardie sinusale BAV 1 Pauses sinusales brèves (ATROPINE)	Sérum < 0,5	< 0,5
Cas n°20	Troubles digestifs Bradycardie sinusale (ATROPINE, DIGIBIND 760 mg, deux cures efficacité de la seconde)	Sang total = 4,1 ng/mL Plasma = 0,7 ng/mL Sérum 1,6 ng/mL	27,3 ng/mL
Cas n°21	Troubles digestifs Bradycardie sur FA	Plasma hépariné = 6,4 ng/mL Plasma fluorure = 3,3 ng/mL Sérum = 1,4 ng/mL	6,1 ng/mL
Cas n°21 bis	Troubles digestifs Bradycardie sinusale Hypotension artérielle (ATROPINE + remplissage)	plasma hépariné et plasma fluorure = < 0,1 ng/mL à l'admission ; plasma hépariné = 0,2 ng/mL 6 h plus tard	

Tableau 4 bis : symptômes principaux, traitements éventuellement reçus, concentrations sanguines et urinaires de nériifoline chez des patients victimes d'intoxications non létales (cas 17 à 23).

Cas n° 21 et 21 bis (consommation par les victimes du céphalothorax – non disponible pour les dosages)	Crabe impliqué : Muscle (dosage n°1) : nériifoline = 0,0063 µg/g.
	Muscle (dosage n°2) : nériifoline = 0,151 µg/g ; cerbérine = 0,003µg/g ; cerbérigénine = 0,007 µg/g ; tanghinine = 0,004 µg/g ; deacétyltanghinine = 3,143 µg/g.
	Muscle (dosage n°3) : nériifoline = 0,068 µg/g ; cerbérine = 0,003µg/g ; cerbérigénine = 0,007 µg/g ; tanghinine = 0,004 µg/g ; deacétyltanghinine = 0,090 µg/g.

Tableau 4 ter : dosages de cardénolides dans la chair d'un crabe impliqué dans une double intoxication (d'après Barguil, 2017).

La présence chez les sujets intoxiqués de la seule nériifoline laisse supposer soit une absorption sélective, peu probable, de celle-ci, soit de possibles biotransformations des différents composés présents dans les tissus du crabe de cocotier en nériifoline, après absorption par l'homme. Bien que nous privilégions cette seconde hypothèse, les arguments pour étayer celle-ci nous font défaut. En effet, elle ne s'adosse qu'à des considérations théoriques quant à la proche parenté structurale de ces différents composés, et à un parallèle avec des transformations considérées comme possibles *in vivo* d'autres cardénolides (dont la métabolisation de la thévétine B en nériifoline (Roberts et al., 2006)).

Nos résultats présentent, dans la forme, une certaine similitude avec ceux de Praveen (Praveen et al., 2012), qui a mis en évidence qualitativement la seule oléandrine dans des prélèvements autopsiques faisant suite une intoxication par *Nerium oleander*.

En dépit de nos incertitudes, nous serons amenés par la suite à considérer dans leur globalité les résultats des dosages de cardénolides effectués dans les tissus de crabes de cocotier. En effet, nous limiter aux seuls résultats concernant la nériifoline, en excluant toute possibilité de biotransformation d'autres cardénolides en celle-ci *in vivo* chez l'homme, nous semblerait de nature à minimiser, quelquefois de façon assez considérable, la toxicité potentielle des échantillons étudiés. Par ailleurs, la toxicité intrinsèque de ces autres cardénolides, mis en évidence dans les fruits de *Cerbera manghas* et les tissus de *Birgus latro*, n'est plus à démontrer.

Détermination du seuil de concentration toxique de la nériifoline chez le crabe de cocotier

Nous avons vu précédemment que les données concernant la toxicité de la nériifoline sont faibles, éparses et anciennes. L'extrapolation à l'homme des données de Chen (Chen et al., 1950) et de Mezey (Mezey, 1950) chez le chat, à supposer que les effets toxiques des cardénolides soient similaires chez cet animal et chez l'humain, et que des données résultant d'une administration intraveineuse soient transposables à des intoxications par ingestion, laisserait supposer que, pour un adulte de 60 kg, la dose émétisante serait autour de 4000 µg (soit 4 mg), la dose létale autour de 12000 µg (soit 12 mg). Postulant qu'une portion moyenne de crustacé tourne autour de 150 g, des concentrations émétisantes se situeraient dans un ordre de grandeur de 25 µg de nériifoline/g de crustacé, des concentrations létales dans un ordre de grandeur 80 µg/g de crustacé. Nous ne présentons ces extrapolations qu'à défaut de données fiables ; nous considérons qu'elles n'ont pour mérite que de proposer un très vague ordre de grandeur des concentrations potentiellement toxiques de nériifoline chez le crustacé. Nous ne nous autoriserons à en retenir que l'idée que les concentrations toxiques sont vraisemblablement de l'ordre du µg/g.

L'analyse des données tirées des intoxications recensées amène à prendre en compte des résultats assez compatibles avec cette approche très sommaire, avec une marge d'erreur grossièrement estimée à un facteur 10. En particulier, les concentrations de nériifoline trouvée dans le tube digestif et dans le muscle de crabes de cocotier impliqués dans les cas d'intoxication létale apparaissent bien comprises entre 2,7 et 56,6 µg/g pour le tube digestif du crustacé, et mesurée à 7,7 µg/g, cerbéline et cerbérigénine étant mises en évidence à des concentrations inférieures [Tableau 3]. Ces premiers résultats tendent à confirmer la particulière toxicité du tube digestif de l'animal, avec pour le même birgue une concentration de nériifoline 7,35 fois plus élevée dans celui-ci que dans le muscle. En pratique, et compte tenu de la masse respective de ces tissus chez l'animal, de l'ordre de quelques grammes à quelques dizaines de grammes quant au tube digestif, et d'une à quelques centaines de grammes s'agissant de l'ensemble des muscles, selon la taille du spécimen, il est toutefois possible d'attendre une consommation de quantités plus élevées de chair que de viscères du crustacé, ce qui

pourrait constituer une ébauche d'explication quant à la survenue d'intoxications chez les consommateurs des seules pinces et pattes.

L'analyse des données relatives à une double intoxication non létale, mais avec dans un cas une bradycardie sévère avec chute tensionnelle, est plus délicate [Tableau 4 ter]. Dans un souci de cohérence des données entre elles, nous retiendrons comme significatif le résultat faisant état dans la chair du crustacé d'une concentration de deacétyltanghinine égale à 3,143 µg/g, en nous basant sur l'hypothèse d'une biotransformation, après absorption chez l'homme, de la déacétyltanghinine en nériifoline avec une activité équivalente des deux composés. Dans ce double cas, le tube digestif ayant été ôté, et le céphalothorax consommé par les convives, nous ne disposons pas du dosage de la nériifoline et des autres cardénolides dans les viscères de l'animal.

Nous nous autoriserons donc à retenir comme toxique une valeur seuil de nériifoline de l'ordre du µg/g de tissu du crustacé. Nous considérerons comme susceptible d'être prise en compte l'hypothèse de biotransformations *in vivo* des cardénolides présents dans les échantillons en nériifoline, seule mise en évidence chez les victimes d'intoxications. Ces postulats, en dépit de la relative faiblesse de leurs assises, serviront de base d'interprétation aux résultats issus de la troisième partie de ce travail.

TROISIEME PARTIE : PERSPECTIVES DE PREVENTION

TROISIEME PARTIE : PERSPECTIVES DE PREVENTION

CONSTRUCTION D'UNE HYPOTHESE

Une fois identifié le complexe toxinique, et cerné l'intérêt et les limites d'un traitement par antidote, il est apparu indispensable de rechercher des moyens de prévention de l'intoxication par le crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie.

Une interdiction pure et simple de sa capture et de sa consommation, ou à défaut du moins de sa vente, eût représenté, au nom du principe de précaution, une mesure radicale. Même peu respectée, elle eût permis de soustraire au risque les groupes de population non informés de celui-ci, tels que les touristes à qui la dégustation du crustacé est systématiquement proposée dans les îles Loyauté, et d'une manière plus générale toutes les personnes non originaires de celles-ci, exclues du partage des connaissances traditionnelles locales de la problématique. Nous verrons plus loin que si ces dernières s'avèrent très incomplètes, elles ont du moins le mérite d'attirer l'attention du consommateur potentiel sur l'existence d'un risque.

Devant le peu d'empressement des pouvoirs publics à s'engager plus avant que la diffusion ponctuelle d'un message de prudence limité à la période de fructification du faux manguier, et le peu d'impact ressenti du relai par les médias de nos propres mises en garde, beaucoup plus larges, il nous a paru opportun de rechercher matière à constituer les bases d'une stratégie de prévention.

Nous avons pris le parti de tenter de fonder celle-ci sur la recherche de données expérimentales quant aux mécanismes présidant à la toxicité du crabe de cocotier, partant du principe que la contamination de ce dernier par le fruit du faux manguier représente le point de départ de la chaîne de causalités aboutissant à la mise en jeu de la vie du consommateur.

Connaissances issues du savoir traditionnel des îles Loyauté

Les populations des îles Loyauté, qui consomment, semble-t-il assez communément, le crustacé, sont dépositaires d'un savoir traditionnel, lequel est à l'origine de l'hypothèse toxicologique que nous avons exploitée. Le lien est établi par ces populations entre la consommation des fruits du faux manguier, et tout particulièrement de l'amande de celui-ci, par le crabe de cocotier et la toxicité de celui-ci. Une saisonnalité de ce risque, calquée sur la période de fructification du faux manguier, est connue, avec une plus grande probabilité de rencontrer des crustacés toxiques durant l'été austral.

La concentration élevée des toxines en cause dans le tube digestif de l'animal, et tout particulièrement dans la partie céphalothoracique de celui-ci, est également connue. De ces connaissances est issue la croyance selon laquelle l'extraction de la partie proximale du tube digestif, dès lors que celui-ci prend un aspect noirâtre associé à un risque accru de toxicité, geste effectué y compris après la cuisson de l'animal, est de nature à prévenir tout risque d'intoxication. La consommation des pattes et des pinces est de même réputée généralement sans danger.

Nous avons vu plus haut les limites de ce savoir traditionnel, tout particulièrement s'agissant du volet préventif s'attachant à celui-ci. L'une des patientes décédées en 2009 avait, selon son entourage, préparé son crabe de cocotier conformément à la tradition des îles Loyauté ; il en est allé de même pour plusieurs autres cas d'intoxications moins sévères ; une autre, dont l'intoxication menaçait le pronostic vital et qui a bénéficié de l'administration de fractions Fab antidigitaliques, a déclaré n'avoir consommé que la partie proximale des pattes du crustacé.

La capture du crustacé dans des lieux privilégiés semble être considérée dans les îles Loyauté comme une mesure préventive susceptible d'efficacité, mais nous avons vu plus haut les doutes raisonnables qu'il est permis d'entretenir à son sujet. Enfin, le maintien en captivité avec jeûne du crustacé en préalable à sa consommation est quelquefois évoqué, mais nous n'avons pas recueilli d'éléments tangibles quant à son éventuelle mise en application.

Construction d'une hypothèse – expérimentations antérieures d'autres auteurs

Une fois établi le lien entre la consommation des fruits du faux manguier par le crabe de cocotier et la toxicité du crustacé, la question s'est posée de savoir quelle était la durée moyenne du portage toxinique par l'animal.

S'il pouvait en effet être démontré que le maintien en captivité de spécimens durant un laps de temps acceptable en termes de contraintes logistiques – soit de l'ordre de trois à quatre mois – soit susceptible de s'accompagner d'une décroissance de leur toxicité du fait d'une élimination naturelle des cardénolides de leur organisme, alors le développement d'une filière de commercialisation basée sur une mise en quarantaine contrôlée avec diète atoxique des crabes de cocotier en préalable à leur mise sur le marché pourrait être envisagée.

En effet, si la complexité du cycle larvaire du crabe de cocotier et la lenteur de sa croissance rendent particulièrement difficile son élevage en captivité, il a en revanche été précédemment établi que le maintien en captivité d'individus adultes pendant plusieurs mois était parfaitement réalisable. Amesbury, aux îles Mariannes, a ainsi maintenu des crabes de cocotier en captivité durant dix-huit mois dans des enclos individuels mesurant de 25 x 30 x 12 cm à 60 x 60 x 45 cm, selon la taille de l'individu captif, et dont le fond avait été recouvert d'une épaisseur de 5 à 10 cm de sable ou de terre. Le nourrissage des animaux d'étude était assuré par un mélange de légumes (principalement chou et laitue), d'aliments industriels pour animaux de compagnie et de noix de coco ; de l'eau douce était proposée dans des récipients. Aucune croissance n'avait été observée, mais plus de la moitié des birgues avaient mué. Un cinquième des crustacés était mort en captivité, près d'un sur dix s'était échappé. L'expérimentation avait ensuite été prolongée de six mois, portant sur des régimes alimentaires sélectifs, et permettant d'observer encore quelques mues (Amesbury, 1980).

Dans un second temps, ce même auteur a maintenu un autre lot de birgues dans un enclos collectif de 6,4 m sur 6,4 m, constitué d'un quadrilatère grillagé reposant sur des fondations de béton jusqu'à une profondeur de 60 cm, la partie basse du grillage étant doublée de plaques de tôle jusqu'à une hauteur d'1 m afin d'interdire aux crustacés l'escalade de la clôture. La végétation d'origine était laissée en place, mais taillée de façon à limiter les risques d'évasion, deux bassins en béton étaient disposés dans l'enclos, l'un contenant de l'eau douce et l'autre de l'eau salée. L'alimentation était composée de noix de coco fendues en deux. La densité des birgues captifs était d'1 crustacé par 1,5 à 1,8 m² ; il n'a été observé qu'un décès accidentel (écrasement d'un animal par un des observateurs de l'expérience) et aucun comportement agressif intraspécifique durant une période de deux mois, l'expérience ayant été interrompue du fait de la destruction des installations par un cyclone. Amesbury souligne la densité élevée de crabes de cocotier maintenus en captivité (qu'il compare à la densité naturelle observée dans l'archipel, variant selon l'île entre 1 crustacé par 15 m² à 1 crustacé par 68 à 74 m²), tout en précisant que l'expérience s'est déroulée au printemps, et que les comportements agressifs intraspécifiques sont susceptibles de varier selon la saison (Amesbury, 1980).

De même, Wilde a maintenu en captivité, pour les besoins de son expérimentation sur le régime alimentaire de l'animal, des birgues dans des boîtes en plastique de 60 x 24 x 60 cm durant environ trois mois, dans un local dont l'humidité était maintenue constante à 80 % (Wilde *et al.*, 2004).

Nous nous sommes largement inspiré des expériences de ces deux chercheurs lors de la détermination des nos matériels et méthodes, exposés ci-après.

MATERIEL ET METHODES

L'expérimentation que nous détaillons ci-après, censée initialement durer deux ans, s'est échelonnée sur trois en raison de contraintes logistique, de novembre 2013 à juillet 2016. Menée sous l'égide de l'Université de la Nouvelle-Calédonie, elle a bénéficié du financement du Fonds Pacifique, du soutien logistique de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) de Nouméa, qui en a accueilli le déroulement, et de la participation du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie quant à l'acheminement des prélèvements.

Le principe de l'expérimentation était fondé sur le maintien en captivité de crabes de cocotier capturés aux îles Loyauté, la reproduction expérimentale du complexe toxinique, et l'étude de la décroissance de la toxicité de crabes de cocotier, rendus porteurs de toxine, au fil du temps.

Matériel - Installations

Un enclos sécurisé a été aménagé sur un terrain mis à disposition par l'IRD de Nouméa. Il s'est agi d'une ombrière de 3m50 sur 5m20, reposant sur une dalle de béton et abritant sept modules de cinq cages - ou alvéoles - individuelles, composées de bois de coffrage sur le fond et les côtés, et d'une ouverture grillagée sur le dessus [Figure 38 & 38 bis]. Chaque alvéole individuelle mesurait 45 cm de large, 55 cm de profondeur et 75 cm de hauteur, et accueillait un animal [Figure 39]. Le fond en était percé d'orifices de drainage (4 trous d'1 cm de diamètre, recouverts d'une géomembrane) visant à l'écoulement de l'eau de pluie, et tapissé d'environ vingt litres de terre agricole par alvéole, afin de garantir une hygrométrie contrôlable. Le fond des alvéoles était séparé du sol par un vide sanitaire de 5cm de hauteur. En raison de précipitations abondantes et d'un sous-dimensionnement du dispositif de drainage, une bâche a secondairement été installée sur l'ossature métallique de l'ombrière. La porte d'accès et les fermoirs des modules étaient équipés de cadenas, et une signalétique dissuasive apposée sur à l'entrée et à l'intérieur de l'enclos, censée décourager les éventuels prélèvements de crustacés toxiques par des tiers non autorisés [Figure 40].

Le dispositif initial ainsi conçu a montré les limites suivantes :

- Sous-estimation des précipitations durant l'été austral, inadéquation du système de drainage tel que nous l'avons conçu, amenant à la stagnation d'eau de pluie en quantité conséquente dans certaines alvéoles ; ce défaut de conception n'a pas entraîné de conséquence notable sur la survie des crabes en captivité, ceux-ci supportant non seulement une très forte hygrométrie, mais encore l'inondation de leur alvéole, dès lors qu'ils ne sont pas soumis eux-mêmes à la submersion (escalade de débris végétaux, prise sur l'ouverture grillagée) ;
- Insuffisance de la correction de ce défaut de conception par l'adjonction d'une bâche, en raison des aléas de la fixation de celle-ci, régulièrement déplacée par les rafales de vent accompagnant les fortes précipitations ;



Figure 38 : enclos d'élevage, vue extérieure



Figure 38 bis : enclos d'élevage, vue intérieure



Figure 39 : crabe de cocotier *Birgus latro* en captivité (avec fruit de *Cerbera manghas*)



Figure 40 : signalétique dissuasive

- Altération par pourrissement, au bout de la première année d'expérimentation, des cloisons séparant les alvéoles les unes des autres dans certains modules – un renforcement opéré à la base de cages, explique que cet effet n'ait pas été ressenti sur les cloisons extérieures – rendant ces cloisons intérieures friables et permettant à certains spécimens de rompre leur isolement et de passer d'une alvéole à l'autre au sein d'un même module ; cet incident s'est avéré sans effet quant à la méthodologie de l'étude – crabes toxiques et non toxiques stockés dans des modules distincts – mais a permis l'expression de comportements hétéroagressifs entre les crustacés avec mise à mort de certains spécimens par d'autres, suivi de cannibalisme ; l'adjonction de plaques de fibrociment venant doubler les cloisons entre les alvéoles a constitué une correction efficace de ce défaut de conception ;
- Insuffisance du grillage fin alvéolé initialement choisi pour occlure la face supérieure des cages ; plusieurs crustacés se sont montrés capables de passer au travers d'un tel dispositif ; l'installation de grilles rigides a corrigé ce défaut initial de conception, et mis fin aux évasions ;
- Difficulté de la gestion de l'hydratation des crustacés au moyen de récipients disposés dans les cages ; compte tenu de l'activité des animaux, des récipients rendus solidaires du fond ou des parois des alvéoles auraient été plus adaptés.

A la fin de l'année 2014, le déménagement de l'enclos accueillant l'expérimentation nous a été imposé. L'attribution tardive d'un emplacement de substitution a retardé et, compte tenu du caractère immuable du cycle de fructification du faux manguier et de celui d'alimentation du crabe de cocotier, écourté les manipulations réalisées en 2015 – dont les objectifs ont été revus à la baisse afin de s'adapter à cette contrainte.

L'installation à partir de 2015 de l'enclos sur un terrain inondable, associé à une défaillance imprévisible des dispositifs de pompage censés se mettre en branle en cas d'intempérie, et à la survenue de plusieurs épisodes de précipitations exceptionnelles, a été à l'origine d'une mortalité significative par noyade des crustacés captifs en 2016 ; en conséquence nous avons été amenés à travailler sur du matériel putréfié, compte tenu de l'absolue nécessité d'exploiter, au prix d'une adaptation du chronogramme du projet aux événements météorologiques, une partie des crabes de cocotier décédés accidentellement, mais dont les cadavres se sont avérés en pratique inaccessibles jusqu'à la décrue de chaque inondation.

Capture et acheminement des crustacés

Les crabes de cocotier sujets de la présente étude ont été tous capturés à Lifou, par des professionnels de la commercialisation de ce produit. Leur capture a eu lieu sur des zones réputées indemnes de toute implantation du faux manguier. Leur acheminement s'est opéré par voie aérienne, les crabes de cocotier voyageant entravés dans des glacières fermées jusqu'à Nouméa.

La mortalité imputable au transport est estimée de 10 à 15%, constatée dès l'ouverture des colis, ou dans les premiers jours de l'acclimatation des crustacés.

Nourrissage et hydratation

L'hydratation des crabes de cocotier a été assurée au moyen, deux fois par semaine – voire davantage durant les mois les plus chauds –, du remplissage de récipients d'une contenance d'environ 50 mL avec de l'eau douce. Cette distribution s'est accompagnée – hormis durant les périodes de stagnation des eaux pluviales dans les alvéoles – d'un arrosage systématique des crustacés – effectué en méconnaissance des stratégies d'hydratation de ceux-ci.

L'adjonction d'eau de mer, supposée contribuer au maintien de l'équilibre électrolytique des crustacés (*Greenaway et al., 1990*), a été abandonnée au bout des premiers mois de la première année d'expérimentation, en raison des contraintes logistiques qu'elle supposait.

L'alimentation atoxique a été composée exclusivement d'amandes de noix de coco (fruits de l'arbre *Cocos nucifera*), l'adjonction de croquettes pour chiens, en référence à la diète conseillée par l'un de nos prédécesseurs (*Amesbury, 1980*), ayant été abandonnée dès les premières semaines de l'expérimentation, en raison de l'absence apparente de consommation de cet aliment par les birgues.

L'alimentation toxique a été composée de fruits du faux manguier, recueillis au pied d'une série d'arbres repérés dans Nouméa. Les fruits étaient proposés frais, à différents stades de maturité – verts à rouge violacé. Des fruits congelés et décongelés ont été utilisés au cours de l'année 2015, en raison d'un décalage du chronogramme dû à des contraintes extérieures, et d'une fructification particulièrement faible de l'arbre cette année-là.

Dissection et traitement des prélèvements

Les crabes étaient – à l'exception de situations exceptionnelles vécues en 2016 – sacrifiés selon un chronogramme préétabli. La mise à mort avait lieu par désinsertion de la carapace dorsale du céphalothorax [Figure 41]. Poids et sexe de chaque spécimen était noté.

Les crustacés sacrifiés étaient aussitôt disséqués, selon un protocole défini [Figure 42].

Le tube digestif était repéré et clampé avant section à la partie haute du céphalothorax, son trajet suivi et isolé de la graisse abdominale, son extrémité distale clampée avant section en amont de l'orifice anal [Figure 43 & 43 bis]. Le tube digestif dans son ensemble a fait, pour chaque animal, l'objet d'un premier échantillon.

L'isolement de l'hépatopancréas, pourtant préalablement réalisé par d'autres auteurs (*Fusetani et al., 1980*), s'est avérée très délicate, la mise en évidence de l'organe n'apparaissant aisément réalisable que sur une partie seulement des crustacés sacrifiés. Pour des contraintes tenant tant à cette limitation technique qu'à des considérations économiques – nécessité de limiter le nombre de tissus analysés pour des raisons budgétaires, l'étude de cet organe a été abandonnée.

L'isolement et le prélèvement de la graisse abdominale, rendus intéressants par la consommation qu'en font certains Océaniens – le mets est connu sous le nom de « caviar paumotu » en Polynésie française, et de « délice de big ball » au Vanuatu – se sont révélés très faciles. En revanche, l'exploitation des échantillons s'est avérée impossible, en raison de la teneur trop élevée en corps gras de ceux-ci pour les techniques utilisées.

Enfin, du tissu musculaire était prélevé, par convention au niveau du second segment de la pince non dominante, et pour les besoins de certaines vérifications, au niveau du premier segment de la première paire de pattes.



Figure 41 : birgue après mise à mort (la partie supéro-antérieure du céphalothorax, décapelée, est à droite de l'image ; la partie proximale du tube digestif est mise en évidence [flèche])



Figure 42 : dissection d'un birgue par l'auteur

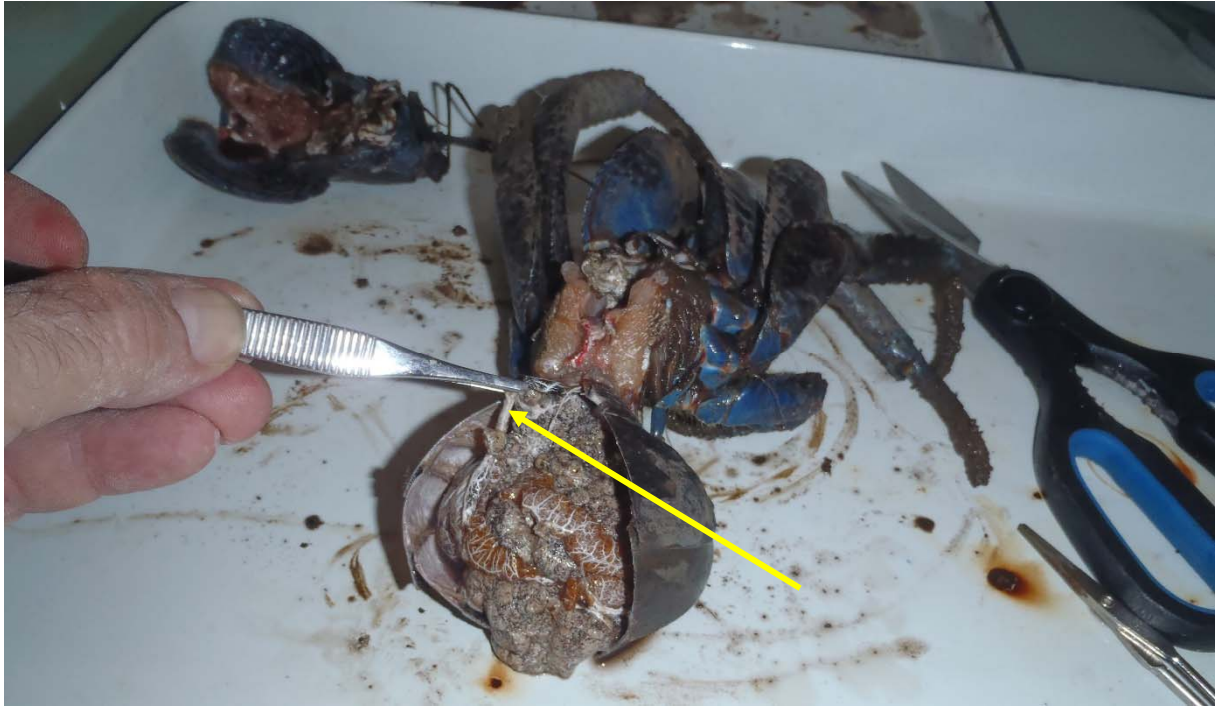


Figure 43 : dissection de la partie abdominale du tube digestif [flèche], après section des plaques tergaes

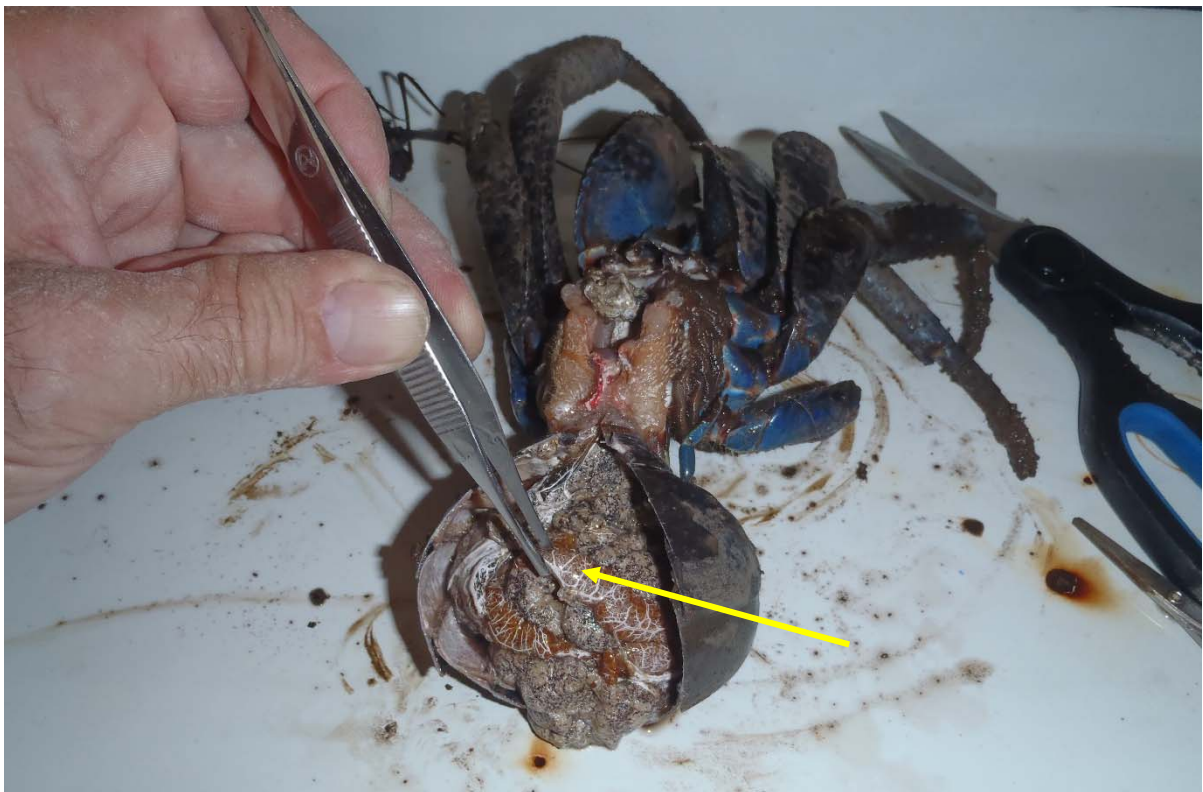


Figure 43 bis : dissection de la partie abdominale du tube digestif [flèche], après section des plaques tergaes

Les échantillons prélevés étaient aussitôt étiquetés et congelés, leur acheminement jusqu'au laboratoire Toxlab, en charge de leur traitement, étant effectué et pris en charge par le laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie.

Méthode

L'expérimentation, initialement censée se dérouler en deux temps, en a compris trois.

1^{er} temps - Etude préliminaire

Objectif : déterminer une première approche de la cinétique de la nériifoline chez le crabe de cocotier, par reproduction expérimentale du complexe toxinique puis recherche d'une décroissance, d'un sujet à l'autre, du portage de la toxine au cours du temps. Cette première approche était destinée à explorer : a) la faisabilité de la reproduction du complexe toxinique ; b) la durée minimale d'observation permettant de constater une décroissance significative du portage toxinique.

1-a) acclimatation des crabes de cocotier : du 27.11.2013 au 29.12.2013.

Réception de 36 crabes de cocotier (en 3 lots), en provenance de Lifou. Acclimatation, nourrissage atoxique (noix de coco + croquettes pour chiens, puis noix de coco seules). Phase prolongée en raison des incertitudes quant aux possibilités de maintien en captivité des animaux, et de la réception échelonnée des lots (acclimatation de 15 jours pour le dernier lot).

1-b) phase de nourrissage toxique : du 30.12.2013 au 9.4.2013.

Nourrissage toxique de 32 crabes de cocotier (distribution de fruits frais du faux manguier une à deux fois par semaine à raison d'un à deux fruits par nourrissage); poursuite du nourrissage atoxique de 4 témoins (une demi à une noix de coco par semaine).

Décès de 8 crustacés au cours de cette phase (dont un témoin).

1-c) phase de nourrissage atoxique et d'abattage des sujets d'étude : du 10.4.2013 au 18.9.2014.

Reprise du nourrissage atoxique (noix de coco), abattage séquentiel d'un crustacé tous les dix jours. Abattage d'un témoin en début de phase et des deux autres en fin de phase. Il est observé un arrêt de l'alimentation des crustacés à partir de début juillet.

2^{ème} temps – Etude intermédiaire

Objectif : confirmation des résultats initiaux relatifs au complexe toxinique, recherche d'une signification statistique des résultats de cette étape ; cette étude intermédiaire, non initialement prévue dans le protocole d'étude, a été entreprise en raison de contraintes limitant la réalisation de l'expérience dans son entier en 2014/2015 (début trop tardif en raison du déménagement de l'enclos, avec pour conséquences une commande de crustacés passée aux fournisseurs trop tard dans la saison et une réception des sujets d'étude en nombre insuffisant).

2-a) acclimatation des crabes de cocotier : du 15.2.2015 au 15.3.2015.

Réception de 18 crabes de cocotier (en deux lots), nourrissage atoxique (noix de coco).

2-b) phase de nourrissage toxique : du 1.3.2015 au 25.6.2015.

Début du nourrissage toxique décalé de deux semaines entre les deux lots (durée de trois mois pour chaque). Mortalité élevée suite à la détérioration des modules du fait du pourrissement du bois, avec contact des spécimens les uns avec les autres et cannibalisme [Figure 44]. Survie de 12 birgues.

2-c) phase d'abattage des sujets d'étude : du 2.6.2015 au 25.6.2015.

Abattage décalé des deux lots respectant la durée de nourrissage toxique de trois mois.

3^{ème} temps : Etude finale.

Objectif : après une phase de nourrissage toxique, déterminer si une phase de nourrissage atoxique de trois mois est suffisante à garantir une élimination de la toxine des tissus d'un lot d'au moins dix crabes de cocotier.

Le choix d'une durée de trois mois s'est opéré :

- En tenant compte des contraintes inhérentes à l'expérience, à savoir la nécessité préalablement définie (voir résultats) d'un nourrissage toxique de trois mois afin de s'assurer d'un portage toxique significatif, et celle de ne pas prolonger la captivité des sujets au-delà de quelques semaines après le début du jeûne cyclique observé chez ceux-ci à partir du mois de juillet (nécessité de conserver en vie un nombre statistiquement significatif de crustacés, prise en compte du jeûne relatif induit par l'expérience chez les crustacés soumis à l'apport peu nutritif des fruits du faux manguier) ;
- En tenant compte de la faisabilité d'un maintien en captivité par des opérateurs de la filière de commercialisation des crabes de cocotier dans les îles Loyauté ;
- En considérant l'hypothèse d'un portage prolongé de la toxine, laquelle nous a semblé pouvoir être retenue à partir de trois mois si des taux significatifs restaient observés dans les tissus des crustacés.

3-a) acclimatation des crabes de cocotier : du 30.12.2015 au 21.1.2016.

Réception de 26 crabes de cocotier. Nourrissage atoxique (noix de coco).

3-b) phase de nourrissage toxique : du 22.1.2016 au 20.4.2016.

Nourrissage toxique de 22 sujets, et atoxique de 4 témoins. Décès de 2 témoins les 24 et 27.1.16, exploités comme témoins de début d'expérimentation.

Grandes inondations le week-end des 26, 27 et 28.3.2016 [Figure 45]. Décès de 8 crustacés par noyade. Restent 14 sujets d'étude et 2 témoins. Décès d'1 sujet le 11.4.2016 (inexpliqué).

3-c) phase de nourrissage atoxique : du 21.4.2016 au 26.7.2016.

Déplacement des 12 sujets dans des alvéoles vierges de tout contact avec les fruits du faux manguier. Abattage d'1 sujet le 24.4.2016 (pour seul indice de la réalisation effective du nourrissage toxique). Nourrissage atoxique de 11 sujets et 2 témoins. Début du jeûne cyclique des crustacés début juin. Décès de 5 sujets et des 2 témoins. Décès d'1 sujet constaté le 26.7.2016, abattage des 5 survivants le même jour.



Figure 44 : intrusion d'un birgoue dans l'alvéole d'un individu voisin, démembrement et probable cannibalisme de ce dernier (restes à droite de la photo, partie antérieure de l'agresseur à gauche, apparaissant par l'orifice creusé par celui-ci dans la paroi de séparation)



Figure 45 : dégâts des eaux, week-end pascal 2016

Remarques quant aux ajustements méthodologiques

Différents évènements sont venus perturber, pour certains très fortement, le déroulement de l'expérimentation.

Seule la première année de celle-ci (étude préliminaire) s'est déroulée selon le protocole élaboré en préalable. Cette étude préliminaire a permis l'obtention de résultats conditionnant le déroulement des étapes ultérieures de l'expérimentation.

La deuxième année de l'expérimentation (étude intermédiaire) vient valider la reproduction expérimentale du complexe toxinique ; entreprise par défaut, elle devait être répétée l'année suivante lors de l'étude finale, ce qui n'a en définitive pas été le cas en raison des incidents ayant émaillé le déroulement de celle-ci.

Enfin, le protocole méthodologique de la troisième année de l'expérimentation (étude finale), qui proposait de comparer les teneurs tissulaires en nériifoline de deux groupes de dix crustacés minimum, l'un sacrifié immédiatement après la fin du nourrissage toxique, et le second après trois mois de nourrissage atoxique faisant suite à la première phase de nourrissage toxique, n'a pu être appliqué. D'une part, les inondations du week-end pascal de 2016 ont décimé un tiers des crustacés captifs, d'autre part elles semblent avoir fragilisé les survivants, soumis au stress prolongé d'une hygrométrie exagérément élevée, ne permettant la survie jusqu'à la fin de l'expérience que d'un peu moins d'un quart des effectifs initiaux – soit seulement 6 sujets !

Dès lors, à l'issue de cette troisième année d'expérimentation, des résultats négatifs (absence de toxine détectée à la fin du nourrissage atoxique) ne pouvaient être considérés que comme invalides, puisque d'une part dénués de signification statistique – un minimum de 10 résultats négatifs étant requis -, et du fait que, d'autre part, l'efficacité de la phase préalable de nourrissage toxique ne pouvait être affirmée, faute d'une validation sur le même groupe de crustacés que ceux ultérieurement soumis à un régime atoxique.

En revanche, des résultats positifs (persistance de toxine détectée à la fin du nourrissage toxique) pouvaient être considérés comme valides ; en effet, s'agissant de sécurité alimentaire, la persistance d'un portage toxinique chez un seul spécimen à l'issue de la phase de nourrissage atoxique pouvait apparaître suffisante pour démontrer l'inefficacité de la démarche de mise en quarantaine avec diète atoxique de crustacés destinés à la consommation humaine.

RESULTATS

Observations préalables quant au maintien en captivité des crabes de cocotier

Mortalité

Comme précédemment démontré par d'autres auteurs ([Amesbury, 1980](#) ; [Wilde, 2004](#)), le maintien en captivité de crabes de cocotier s'est avéré techniquement réalisable.

La mortalité globale imputable à la captivité n'a pu être valablement estimée qu'au cours de la première année d'expérimentation. En effet, des évènements imprévus – déficience de l'isolement des crustacés au cours de la deuxième année, inondations calamiteuses la troisième année – ont fortement majorée celle-ci au-delà. Elle atteint 25%, valeur comparable à celle d'Amesbury dans des conditions proches ([Amesbury, 1980](#)), et s'explique par plusieurs facteurs identifiés :

- Stress et déshydratation probable au cours du transport aérien
- Déshydratation suite à des erreurs de procédure (défaut de distribution d'eau)
- Cause accidentelle (erreur de manipulation)

S'y ajoutent très certainement une fragilisation de certains individus du fait même des contraintes de l'expérience. En effet, il nous est apparu que l'été austral correspondait chez le crabe de cocotier à une période d'accumulation de réserves (au moyen de la graisse abdominale), en préalable à un arrêt de l'activité alimentaire notée au début de l'hiver austral (juin/juillet). Dès lors, l'alimentation à base de fruits du faux manguier nous a paru constituer un facteur contrecarrant cette stratégie (voir plus loin).

Une minoration de la mortalité des sujets maintenus en captivité pourrait être recherchée en jouant sur les facteurs suivants :

- Optimisation de l'hydratation, par mise à disposition d'une ressource en eau pérenne (récipients solidaires du sol, non mobilisables par les crustacés) ;
- Optimisation de l'alimentation, la noix de coco nous étant apparue comme l'aliment de prédilection du crustacé (encore que nous n'ayons pas testé d'autre source d'alimentation entrant habituellement dans la diète du crustacé, tels que fruits du pandanus, crabes, etc.) ;
- Limitation, voire suppression, du temps de transport entravé et en milieu confiné des animaux (le transport aérien nous étant apparu comme une étape particulièrement délétère, responsable d'à peu près la moitié des décès) ;
- Contrôle de l'hygrométrie du lieu de captivité ; le crabe de cocotier nous est apparu très sensible à la déshydratation, toute rupture de l'approvisionnement en eau s'accompagnant de la survenue de décès ; à l'inverse, tant qu'il n'est pas soumis à la submersion, il semble s'accommoder de lieux très humides (vie possible dans la boue) ; toutefois, il est probable que le maintien en confinement dans un petit espace saturé d'eau ne constitue pas un facteur de longévité ;
- Limitation des contacts entre individus, soit par confinement efficace de chacun d'eux, soit par maintien dans un espace suffisamment vaste pour limiter la promiscuité.

Comportement alimentaire

Bien que le comportement d'animaux confinés en captivité dans des conditions hostiles (manque d'espace, forte humidité) ne puisse s'interpréter comme le reflet de celui qu'ils pourraient avoir dans le milieu naturel, nous pensons que les observations suivantes méritent d'être rapportées :

- La période d'alimentation observée, chez des crabes de cocotier maintenus en captivité entre les mois de décembre et, au plus tard, de septembre, s'est étalée de décembre à, au plus tard, début juillet ; le début de l'hiver austral est apparu coïncider un arrêt de l'alimentation des crustacés, s'accompagnant d'une réduction de leur activité motrice ; certains semblent alors avoir cherché à s'enfouir, aménageant au fond des cages et sous les débris végétaux laissés dans celles-ci des ébauches de terriers ; nos expérimentations n'ont pas été poursuivies suffisamment longtemps pour que soient observables des mues ;
- Bien que l'étude de la consommation alimentaire des crabes de cocotier captifs n'ait fait l'objet d'aucune quantification, nous avons pu noter des prélèvements alimentaires sur les noix de coco proposées assez réguliers, avec toutefois des périodes sans prélèvement excédant une semaine à dix jours ; les prélèvements opérés nous ont paru de faible volume, de l'ordre de quelques dizaines de grammes d'amande à chaque fois ; les habitudes nocturnes des crustacés ne nous ont pas permis - en raison de contraintes organisationnelles - d'observer directement leurs activités d'alimentation et d'hydratation ;

- Alors que les noix de coco proposées ont fait l'objet de prélèvements alimentaires assez réguliers et aisément observables de la part de tous les individus, la consommation de fruits du faux manguier est apparue très variable d'un individu à l'autre soumis à ce régime. Certains crustacés ont semblé refuser systématiquement de consommer cet aliment, tandis que d'autres opéraient des prélèvements plus ou moins réguliers sur celui-ci. Il nous paraît intéressant de souligner que seules la peau et la pulpe ont fait l'objet de prélèvements ; l'accès à l'amande du fruit suppose l'ouverture de la partie ligneuse représentant la majorité du volume de celui-ci ; une telle ouverture n'a jamais été observée, pas plus que la mise à nu des amandes par quelque procédé que ce soit. Dès lors, il nous est permis de supposer que les données du savoir traditionnel des îles Loyauté selon lequel le crabe de cocotier consommerait l'amande du fruit reflètent davantage la connaissance que les Loyaltiens ont de la particulière toxicité de cette partie de la plante que la traduction d'observations du comportement alimentaire de l'animal.

Interactions avec le milieu

Hormis durant l'hiver austral, les crabes de cocotier captifs ont montré une activité motrice variable selon les circonstances. Une forte humidité dans les cages (exposition à des précipitations, présence de boue) a semblé les inciter à gagner la partie haute de celles-ci et à rester accrochés au grillage en délimitant l'ouverture supérieure. Les débris végétaux (demies noix de coco) laissés dans les cages ont été utilisés dans l'agencement d'abris permettant aux crustacés de se terrer, tout particulièrement durant les périodes de faible hygrométrie (non exposition à des précipitations, dépendance aux distributions d'eau incluant des arrosages) et à partir du début de l'hiver austral. D'une manière générale, et en dehors des périodes d'hygrométrie incontrôlable, les crabes de cocotier ont fait preuve d'une activité motrice nocturne soutenue, avec fouille de leur espace de vie, creusement de la terre, dilacération des débris végétaux, etc.

La soustraction au confinement a été tentée et réussie, en début d'expérimentation, par certains individus parmi les plus robustes, qui ont créé des orifices dans le grillage fin alors utilisé, leur permettant de quitter leurs cages, puis d'escalader la clôture grillagée (3 évasions réussies). D'autres ont exploité la détérioration des parois en bois de coffrage séparant les alvéoles individuelles pour passer de l'une à l'autre, à défaut de pouvoir traverser les parois donnant sur l'extérieur, renforcées à leur base en raison de la fragilisation constatée de leur bois – comportement s'accompagnant d'hétéroagressivité vis-à-vis de congénères plus petits, avec démembrement de ces derniers et très probable cannibalisme.

Résultats toxicologiques

Les résultats des dosages toxicologiques effectués tout au long de l'expérimentation sont présentés ci-après sous forme de tableaux et de graphes.

- **Résultats de la phase préliminaire**

Nous reproduisons les données brutes sous forme d'un tableau [Tableau 5]. Les dosages des concentrations musculaires ont fait l'objet d'une vérification de toutes les données, une partie des résultats initialement rendus l'ayant été avec la mention « *trop gras – inexploitable* », ce qui nous est apparu manquer de cohérence, s'agissant de tissu musculaire, et nous a semblé représenter la traduction d'une erreur de manipulation ; cette dernière a donc été corrigée par une seconde série de mesures concernant ce tissu.

Pour plus de visibilité, s'agissant de rechercher une possible décroissance des valeurs observées en fonction du temps écoulé, nous présentons également ces données sous forme de deux graphes, construits en prenant pour hypothèse une bioéquivalence des différents cardénolides présents dans les tissus exploitables. Les résultats sont exprimés en équivalent nériifoline, en ng/g de tube digestif [Figure 46] et de muscle [Figure 47]. Les valeurs des concentrations de chaque cardénolide sont additionnées, ligne par ligne, pour chaque prélèvement, leur somme étant présentée en ng/g d'équivalent nériifoline, en deux graphes après séparation des données concernant chaque tissu.

- **Résultats de la phase intermédiaire**

Nous reproduisons les données brutes sous forme d'un tableau [Tableau 6]. Les concentrations de cardénolides mesurées dans le tube digestif et le muscle de crabes de cocotiers maintenus en captivité et sacrifiés à l'issue de trois mois de nourrissage toxiques sont exprimées en ng/g de tissu. Les résultats concernant les échantillons issus des crustacés n°1 à 6, intégralement négatifs, ne sont pas reproduits, ayant été interprétés, du fait de la faible probabilité de leur exactitude s'agissant d'un seul lot de 6 spécimens, comme dûs à une vraisemblable erreur de manipulation lors de l'exécution des dosages.

- **Résultats de la phase finale**

Nous reproduisons les données brutes sous forme d'un tableau [Tableau 7]. Nous avons noté pour chaque crustacé sacrifié son sexe (M pour mâle, F pour femelle), son poids, son mode de décès (DCD pour mort sans intervention de l'expérimentateur, ou bien sacrifié), et le cas échéant s'il s'est agi de matériel putréfié, une partie conséquente des animaux d'étude ayant succombé des suites d'évènements non contrôlables, et compte tenu des conditions hygrométriques et climatiques, s'étant décomposés très rapidement.

Enfin, nous présentons une courte série de résultats concernant *Hernandia sonora*, plante suspecte, selon la tradition orale des îles Loyauté, et selon certains auteurs ([Hashimoto et al., 1968](#) ; [Bagnis, 1969](#)), d'influencer la toxicité du crabe de cocotier [Tableau 7 bis].

- **Base d'interprétation des résultats**

Nous avons retenu l'ordre de grandeur évoqué plus haut (Détermination du seuil de concentration toxique de la nériifoline chez le crabe de cocotier), d'une toxicité des échantillons testés pour des concentrations de l'ordre du µg de nériifoline et/ou d'autres cardénolides par g de tissu.

Date d'abattage	Résultats en ng/g	Nériifoline	Cerbérine	Cerbérigénine	Tanghinine	Deacétyltanghinine	
DEBUT DU NOURRISSAGE TOXIQUE (2/1/14)							
	Fruit 1 vert frais	Peau	5037	1694	279	0	
		Pulpe	1711	3241	164	0	
		Amande	30032	28417	2230	4568	1166
	Fruit 2 noir frais	Peau	6073	4431	393	941	190
		Pulpe	3402	6171	282	403	77
		Amande	42139	35852	591	381	64
20/02/2014	Crabe 1	Tube digestif	47	1	28	8	2
		Hépatopancréas	3	1	2	0,2	0,4
		Muscle	3	Traces < 0,1	3	Traces < 0,1	1
20/02/2014	Crabe 2	Tube digestif	18	1	0	2	5
		Muscle	3	Traces < 0,1	2	1	1
FIN DU NOURRISSAGE TOXIQUE (9/4/14)							
18/04/2014	Crabe 3	Tube digestif	Traces < 0,1	0	0	0	0
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
18/04/2014	Crabe 4	Tube digestif	1650	4	744	Traces < 0,1	551
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Pince	3	0	0	0	0
22/04/2014	Crabe T0bis témoin	Tube digestif	0	0	0	0	0
		Muscle	0	0	0	0	0
22/04/2014	Crabe 5	Tube digestif	5	0	129	0	12
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	24	0	0	0	4
22/04/2014	Crabe 6	Tube digestif	9063	25	4060	9	15101
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	42	0	0	0	24
23/04/2014	Crabe 7	Tube digestif	769	2	695	Traces < 0,1	2
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	10	0	0	0	6
23/04/2014	Crabe 8	Tube digestif	7	0	0	0	22
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	2	0	0	0	1
	Résultats en ng/g	Nériifoline	Cerbérine	Cerbérigénine	Tanghinine	Deacétyltanghinine	
07/05/2014	Crabe 9	Tube digestif	21	Traces < 0,1	49	Traces < 0,1	14
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	3	0	0	0	0
17/05/2014	Crabe 10	Tube digestif	2	5	8	Traces < 0,1	4
		Muscle	Trop gras = inexploitable				
		Muscle (contrôle)	0,3	0	0	0	0,2
28/05/2014	Crabe 11	Tube digestif	156	Traces < 0,1	81	Traces < 0,1	367
		Muscle	8	0	14	0	104
		Muscle (contrôle)	4	0	0	0	1
07/06/2014	Crabe 12	Tube digestif	947	0	10	0	154
		Muscle	73	0	0	0	40
		Muscle (contrôle)	9	0	Traces < 0,1	0	6
17/06/2014	Crabe 13	Tube digestif	4366	46	4018	67	11622
		Muscle	143	1	43	2	1948
		Muscle (contrôle)	91	0	0	0	31
27/06/2014	Crabe 14	Tube digestif	11	0	0	0	1
		Muscle	1	0	0	0	22
		Muscle (contrôle)	7	0	0	0	1
Pour mémoire : fin de l'alimentation atoxique, par refus alimentaire des birgues (début de la période de mue ?)							
08/07/2014	Crabe 15	Tube digestif	0	0	0	0	0
		Muscle	0	0	0	0	0
		Muscle (contrôle)	0	0	0	0	0
18/07/2014	Crabe 16	Tube digestif	13	0	1	0	1
		Muscle	8	0	6	0	36
		Muscle (contrôle)	4	0	Traces < 0,1	0	0,4
29/07/2014	Crabe 17	Tube digestif	0	0	0	0	0
		Muscle	0	0	0	0	0
		Muscle (contrôle)	0	0	0	0	0

	Résultats en ng/g	Nériifoline	Cerbérine	Cerbérogenine	Tanghinine	Deacétyltanghinine	
18/07/2014	Crabe 18	Tube digestif	0	0	0	0	0
		Muscle	0	0	0	0	0
		Pince	0	0	0	0	0
19/08/2014	Crabe 19	Tube digestif	3	0	0	0	0,1
		Muscle	0	0	0	0	0
		Muscle (contrôle)	0,1	0	0	0	Traces < 0,1
29/08/2014	Crabe 20	Tube digestif	1	0	Traces < 0,1	0	Traces < 0,1
		Muscle	0	0	0	0	0
		Muscle (contrôle)	0,4	0	0	0	0,1
08/09/2014	Crabe 21	Tube digestif	0	0	0	0	0
		Muscle	0	0	0	0	0
		Muscle (contrôle)	0	0	0	0	0
18/09/2014	Crabe 22	Tube digestif	41	0	0,4	0	6
		Muscle	3	0	0	0	0,4
		Muscle (contrôle)	3	0	0,1	0	1
18/09/2014	Crabe 23 témoin	Tube digestif	35	0	6	0	8
		Muscle	60	0	1	0	10
		Muscle (contrôle)	12	0	0,1	0	2
18/09/2014	Crabe 24 témoin	Tube digestif	102	Traces < 0,1	116	Traces < 0,1	1025
		Muscle	2	0	0,1	0	0,3
		Muscle (contrôle)	1	0	0	0	0

Tableau 5 : résultats de l'étude préliminaire (2013 - 2014)

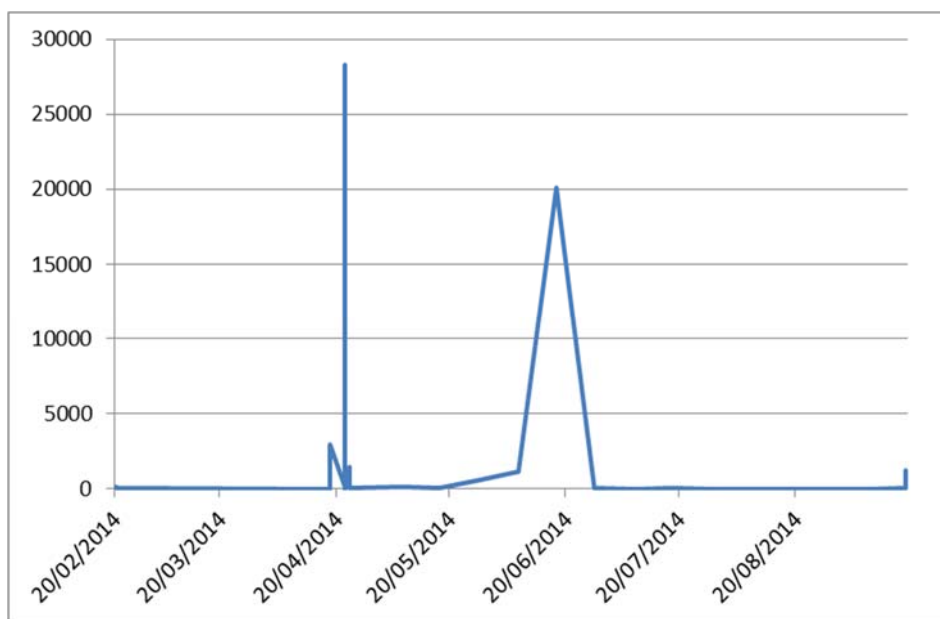


Figure 46 : résultats de l'étude préliminaire - concentration tissulaire de cardénolides, en ng/g d'équivalent nériifoline, mesurée dans le tube digestif, après sommation des valeurs obtenues (en abscisses, le temps écoulé à partir de la fin du nourrissage toxique, en ordonnées les concentrations de cardénolides mesurées dans des échantillons de différents crustacés abattus séquentiellement, à la fréquence d'un tous les dix jours)

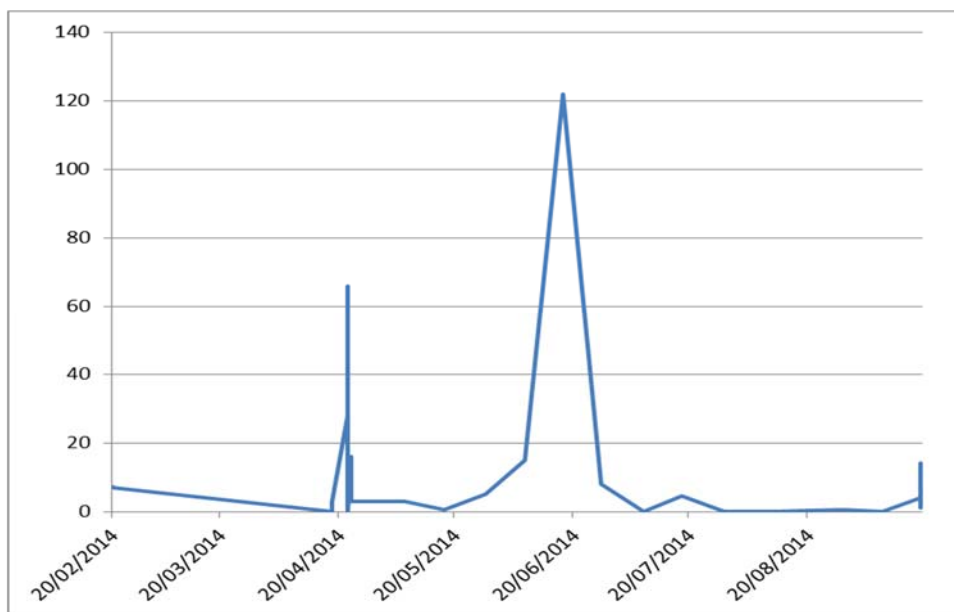


Figure 47 : résultats de l'étude préliminaire - concentration tissulaire de cardénolides, en ng/g d'équivalent nériifoline, mesurée dans le muscle, après sommation des valeurs obtenues (en abscisses, le temps écoulé à partir de la fin du nourrissage toxique, en ordonnées les concentrations de cardénolides mesurées dans des échantillons de différents crustacés abattus séquentiellement, à la fréquence d'un tous les dix jours)

Résultats en ng/g de tissu		Nériifoline	Cerbérine	Cerbérigenine	Tanghinine	Deacétyltanghinine
Crabe n°7	Tube digestif	1329	0,2	15	0,2	1235
	Muscle	20	0	0	0	1
Crabe n°8	Tube digestif	5829	6	36	0	1310
	Muscle	289	<0,1	1	0	49
Crabe n°9	Tube digestif	197	0	0	0	17
	Muscle	16	0	0	0	2
Crabe n°10	Tube digestif	3	0	0	0	0
	Muscle	1	0	0	0	0
Crabe n°11	Tube digestif	1135	140	121	29	377
	Muscle	39	0	0	0	1

Tableau 6 : résultats de l'étude intermédiaire : concentrations tissulaires de cardénolides, en ng/g, mesurées dans le tube digestif et le muscle de crabes de cocotier maintenus en captivité, à l'issue de 3 mois de nourrissage toxique

Résultats en ng/g		Tissu analysé	Nériifoline	Cerbérine	Cerbérigénine	Tanghinine	Deacétyltanghinine
30/12/2015 : installation de 26 crabes (+ 4 autres le 21/01/2016)							
Crabe T1 (témoin)	M 390 g	Tube digestif	4	0	0	0	0
	DCD le 05/01/2016	Muscle	64	0	0	0	0
Crabe T2 (témoin)	M 483 g	Tube digestif	0	0	0	0	0
	sacrifié le 09/01/2016	Muscle	0	0	0	0	0
22/01/2016 : début du nourrissage toxique (22 sujets, 3 témoins)							
28/03/2016 : inondations, 8 DCD, restent 14 sujets + 2 témoins							
Crabe P1 (sujet)	M 494,25 g (putréfié)	Tube digestif	109	0	0	0	0
	DCD le 28/3/2016	Muscle	48	0	0	0	0
Crabe P2 (sujet)	M 536,44 g (putréfié)	Tube digestif	55	0	0	0	0
	DCD le 28/03/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe NP3 (sujet)	M 907,42 g	Tube digestif	1666	4	927	4	2994
	DCD le 11/04/2016	Muscle	190	0	32	0	418
21/04/2016 : arrêt du nourrissage toxique (12 sujets + 1 sujet sacrifié, 2 témoins)							
Crabe NP4 (sujet)	M 609,83 g	Tube digestif	0,6	0	0	0	0
	sacrifié le 21/04/2016	Muscle	7,4	0	0	0	0
Crabe S1 (sujet)	M 571,10 g (putréfié)	Tube digestif	27	0	0	0	0
	DCD le 26/04/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe T3 (témoin)	M 500,23 g (putréfié)	Tube digestif	1121	0	0	0	215
	DCD le 07/06/2016	Muscle	0	0	0	0	105
Crabe SA (sujet)	M 977,24 g (putréfié)	Tube digestif	0	0	0	0	0
	DCD le 02/07/2016	Muscle	5	0	0	0	0
Crabe SA bis (vérification)	M 977,24 g (putréfié)	Tube digestif	0,4	0	0	0	0
	DCD le 02/07/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe SB (sujet)	M 696,63 g (putréfié)	Tube digestif	45	0	0	0	4
	DCD le 02/07/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe T4 (témoin)	M 698 g (putréfié)	Tube digestif	15633	768	188	30	37764
	DCD le 06/07/2016	Muscle	2	0	0	0	22
Crabe S1 (sujet)	M 566,40 g (putréfié)	Tube digestif	13	0	0	0	5
	DCD le 06/07/2016	Muscle	3	0	0	0	43
Crabe S2 (sujet)	M 766,79 g	Tube digestif	0	0	0	0	0
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe S3 (sujet)	M 534,48 g	Tube digestif	371	0	0	0	39
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	2	0	0	0	0
Crabe S4 (sujet)	M 598,24 g	Tube digestif	0	0	0	0	0
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe S5 (sujet)	M 640 g	Tube digestif	21	0	0	0	0
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	0	0	0	0	0
Crabe S6 (sujet)	M 561,15 g	Tube digestif	12470	1	169	0,3	11411
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	96	0	1	0	207
Crabe S6 bis (vérification)	M 561,15 g	Tube digestif	15056	9	240	4	8490
	sacrifié le 30/07/2016	Muscle	256	0	2	0	351
30/07/2016 fin de l'expérimentation							

Tableau 7 : résultats de l'étude finale

<i>Hernandia sonora</i>	Autre source potentielle de toxines ???	Peau séchée	257	3	0	0	6
		Amande fraîche	0	0	0	0	0

Tableau 7 bis : résultats concernant *Hernandia sonora*

DISCUSSION

- **Méthodologie**

La méthodologie de ce travail appelle certaines remarques :

- Celles concernant les ajustements par rapport aux dispositions initiales ont été émises plus haut. Nous en reprenons l'essentiel :
 - o La segmentation en deux temps de l'étude proprement dite, en une phase intermédiaire et une phase finale répond à des contraintes extérieures, lesquelles n'étaient initialement pas prévisibles ; son impact sur la validité de résultats finaux conduisant à l'absence de tout portage toxinique à l'issue de la période de diète atoxique eût été majeur ; à l'inverse, son impact sur des résultats conduisant à la persistance du portage toxinique nous paraît plus acceptable, en ce que la preuve d'un portage toxinique à la fin de la phase de nourrissage toxique du groupe de crustacés étudiés nous semble moins impérative ; nous nous autoriserons à considérer que la reproduction du complexe toxinique au cours des phases préliminaires et intermédiaires suffit à structurer la démarche conduisant aux résultats de la phase finale ;
 - o L'inclusion de résultats provenant d'échantillons de birgues décédés autrement que du fait de l'expérimentateur prête également à critique ; de même, l'utilisation de matériel putréfié ne va pas sans soulever quelque réserve ; s'agissant du premier point, il se justifie par la nécessité de valoriser, dans des conditions d'expérimentation devenues délicates si ce n'est hostiles, un maximum de tissus exploitables, dès lors que cette démarche ne contrecarre pas la logique de l'expérimentation ; s'agissant du second point, la décision d'utiliser du matériel putréfié a été prise après interrogation du laboratoire partenaire du projet, détenteur d'un excellent niveau d'expertise en matière d'analyse forensique, quant à la possibilité d'un impact des processus putréfactifs sur les dosages de cardénolides, et la réponse reçue d'une absence d'impact connu, mais tout au plus d'une possible sous-estimation, du fait de la dilution, des concentrations tissulaires chez les crustacés putréfiés ayant également subi une immersion prolongée (suite aux inondations) ; l'hypothèse d'une surestimation des concentrations de cardénolides résultant des processus putréfactifs n'a pas été retenue ; toutefois, nous considérerons avec une certaine prudence les résultats provenant de birgues non sacrifiées et disséquées selon le chronogramme prévisionnel, et *a fortiori* exploités alors que putréfiés.
- Concernant la phase préliminaire, l'observation d'une possible décroissance de la concentration de toxine portée par différents crustacés d'un groupe n'est susceptible d'apporter qu'un éclairage sommaire sur la question posée, à savoir la détermination d'un ordre de grandeur – jours, semaines ou mois – du portage toxinique chez un crustacé rendu expérimentalement toxique ; l'observation d'une décroissance chez un même individu donné eût été plus rigoureuse, mais elle eût obligé à des prélèvements successifs de tissus sur un animal vivant, avec les problèmes éthiques (souffrances répétées, du fait de mutilations infligées à l'objet d'étude) et biologiques (mise au point de méthodes de prélèvement au sein du tube digestif non létales pour le birgue, résistance de celui-ci à des prélèvements répétés de segments de périoïpodes) qui eussent résulté d'une telle démarche.

- **Présentation des résultats**

Nous avons choisi de présenter les résultats dans leur intégralité, y compris en reproduisant des résultats parfois différents pour un même échantillon analysé, lors de vérifications opérées. Nous n'avons pas jugé opportun de convertir en graphes ceux des phases intermédiaire et finales, en ce que les résultats attendus de celles-ci ne sont pas tant l'observation d'une décroissance que la réponse binaire à la présence ou non de cardénolides dans les tissus des birgues étudiés à l'issue d'une période de diète atoxique d'une durée définie par avance.

- **Phase préliminaire – discussion des résultats**

- **Etude de la toxicité des différentes parties des fruits de *Cerbera manghas***

Nos résultats confirment la toxicité des trois parties – peau, pulpe, amande – des fruits étudiés, lesquelles contiennent principalement de la nériifoline, mais également à des concentrations moindres de la cerbéline, de la cerbérigénine, de la tanghinine et de la déacétyltanghinine, à des concentrations de l'ordre du $\mu\text{g/g}$ voire de la dizaine de $\mu\text{g/g}$. Les concentrations les plus élevées sont observées dans l'amande, avec un rapport compris entre 1 à 6 et 1 à 7 (selon l'échantillon) entre la concentration dans la peau et celle dans l'amande, et un rapport compris entre 1 à 12 et 1 à 18 entre la concentration dans la pulpe et celle dans l'amande (selon l'échantillon). Des variations de concentration selon la partie du fruit ont également été observées pour les autres cardénolides mis en évidence.

- **Etude de la toxicité des crabes de cocotier pendant et après le nourrissage toxique**

Nous retiendrons comme significatifs les résultats suivants :

- Crabe n°4, abattu 10 jours après la fin du nourrissage toxique, résultats assez faiblement positifs pour la nériifoline seule ($1,650 \mu\text{g/g}$), de même que pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées ($2,945 \mu\text{g/g}$), uniquement dans le tube digestif.
- Crabe n°6, abattu 2 semaines après la fin du nourrissage toxique, résultats positifs pour la nériifoline seule ($9,063 \mu\text{g/g}$), et fortement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées ($28,258 \mu\text{g/g}$), uniquement dans le tube digestif.
- Crabe n°7, abattu 2 semaines après la fin du nourrissage toxique, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule ($0,769 \mu\text{g/g}$), de même que pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées ($1,468 \mu\text{g/g}$), uniquement dans le tube digestif.
- Crabe n°12, abattu 2 mois après la fin du nourrissage toxique, donc après 2 mois de diète atoxique contrôlée, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule ($0,947 \mu\text{g/g}$), de même que pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées ($1,111 \mu\text{g/g}$), dans le tube digestif ; résultats très faiblement positifs uniquement pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées ($0,113 \mu\text{g/g}$), dans le muscle

- Crabe n°13, abattu 2 mois et 1 semaine après la fin du nourrissage toxique, donc après un peu plus de 2 mois de diète atoxique contrôlée, résultats positifs pour la nériifoline seule (4,366 µg/g), et fortement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (20,119 µg/g), dans le tube digestif ; résultats très faiblement positifs pour la nériifoline seule (0,143 µg/g), et positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (2,137 µg/g), dans le muscle.

Nous n'avons pas trouvé de résultat positif parmi les deux birgues sacrifiées en milieu de phase de nourrissage toxique.

En revanche, nous avons trouvé des résultats très faiblement positifs pour la nériifoline seule (0,102 µg/g), et faiblement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (1,243 µg/g), dans le tube digestif d'un crustacé témoin abattu en fin d'expérimentation, après 9 mois de captivité. Ces résultats apparaissent d'interprétation délicate. Malgré toutes les précautions prises pour isoler les animaux les uns des autres – alvéoles individuelle, absence de déplacement des témoins d'une alvéole à l'autre afin d'éliminer tout risque de contamination alimentaire, étiquetage des échantillons sitôt le birgue abattu et disséqué - une erreur de manipulation ne saurait être formellement exclue, de même que demeure la possibilité d'une interversion des échantillons ou des résultats des dosages lors de la réalisation de ceux-ci. Toutefois, l'hypothèse d'un portage très prolongé de toxine chez un crabe de cocotier qui aurait été mis naturellement au contact de celle-ci, antérieurement à l'expérimentation, mérite également d'être envisagée. Elle apparaîtrait en cohérence avec certains résultats du même ordre observés à la fin de l'étude finale.

- **Phase intermédiaire – discussion des résultats**

- **Validation de la méthode de nourrissage toxique**

Nous avons choisi, comme indiqué plus haut, d'éliminer 12 résultats intégralement négatifs, susceptibles de résulter d'une erreur lors de la réalisation des dosages effectués sur les prélèvements issus de 6 crustacés expédiés en en même lot et traités lors de la même manipulation, suspectant une erreur lors de celle-ci.

Nous retenons donc comme exploitables 10 résultats correspondant au sacrifice de 5 birgues à l'issue d'une phase de nourrissage toxique de 3 mois. Sur ceux-ci, nous considérons comme significatifs les résultats suivants :

- Crabe n°7, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule (1,329 µg/g), et positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (2,579 µg/g), uniquement dans le tube digestif.
- Crabe n°8, résultats positifs pour la nériifoline seule (5,829 µg/g), et positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (7,181 µg/g), uniquement dans le tube digestif.
- Crabe n°11, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule (1,135 µg/g), et faiblement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (1,802 µg/g), uniquement dans le tube digestif.

Il est regrettable que nous ne puissions présenter de résultats de sujets témoins au cours de cette étude intermédiaire. Nous avons fait le choix de nous en dispenser en raison du faible nombre de spécimens reçus, du fait du début retardé de l'expérimentation imputable aux contraintes décrites plus haut (déménagement non programmé). Le faible nombre de résultats produits s'explique encore par la mortalité élevée observée au cours de cette phase (comportements hétéroagressifs intraspécifiques avec probable cannibalisme).

Quoi qu'il en soit, nous considérons que ces résultats viennent s'ajouter à ceux de la première partie de la phase préliminaire (crabes n° 4, 6 & 7 de celle-ci), et suffisent à démontrer expérimentalement la réalité d'un portage toxique (nériifoline et autres cardénolides) du crabe de cocotier, suite au nourrissage de ce dernier avec les fruits du faux mangouier.

- **Phase finale – discussion des résultats**

Les conditions de réalisation extrêmement chaotiques de cette dernière phase de l'expérimentation, amenant à une déstructuration du planning opérationnel initialement retenu, amènent à prendre certaines précautions dans l'analyse des résultats présentés.

Nous choisissons de présenter dans un premier temps les résultats résultant d'une méthodologie demeurée intacte malgré les circonstances, c'est-à-dire du traitement d'échantillons de crustacés sacrifiés selon le chronogramme établi, voire décédés de mort naturelle ou accidentelle au moment prévu de leur sacrifice, avec production exclusive de matériel biologique non corrompu.

Dans un second temps, nous présenterons avec quelques réserves les résultats issus de pans moins contrôlés de nos manipulations, incluant l'utilisation de crustacés décédés pour la plupart accidentellement (noyades collectives), et dont les tissus ont été exploités alors que putréfiés.

Phase finale - Résultats méthodologiquement acceptables

Nous retenons pour rigoureusement significatifs les résultats suivants :

- Crabes n°T1 & T2, témoins l'un mort, l'autre sacrifié, dans les dix jours suivant leur acclimatation, résultats négatifs ;
- Crabe n°NP3, décédé 10 jours avant la fin de la phase de 3 mois de nourrissage toxique, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule (1,666 µg/g), et positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (5,595 µg/g), dans le tube digestif ; résultats très faiblement positifs pour la nériifoline seule (0,190 µg/g), et très faiblement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (0,640 µg/g), dans le muscle ;
- Crabe n°S6, sacrifié après 3 mois et une semaine de nourrissage atoxique, résultats ayant fait l'objet de seconds dosages pour vérification, très fortement positifs pour la nériifoline seule (12,470 µg/g [dosage initial] et 15,056 µg/g [vérification]), et très fortement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (24,051 µg/g [dosage initial] et 23,799 µg/g [vérification]), dans le tube digestif ; résultats négatifs ou très faiblement positifs pour la nériifoline seule (0,096 µg/g [dosage initial] et 0,252 µg/g [vérification]) et très faiblement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (0,304 µg/g [dosage initial] et 0,609 µg/g [vérification]), dans le muscle ;

Le premier groupe de résultats est cité pour mémoire, s'agissant de témoins de début d'expérimentation, pour lesquels des résultats négatifs apparaissent cohérents.

Le deuxième groupe de résultats s'ajoute à ceux des phases préliminaire et intermédiaire quant à la reproduction expérimentale du complexe toxinique, et peut être considéré comme un témoin positif de l'efficacité de la période de nourrissage toxique lors de la phase finale.

Le troisième groupe de résultats, quoique produit à la suite du sacrifice d'un individu unique, faisant partie d'un groupe de 5, dont les 4 autres spécimens ont été à l'origine de résultats négatifs, nous semble hautement significatif. En effet, il convient de considérer la perspective globale de l'expérimentation : s'agissant de contrôle d'un risque sanitaire, en l'occurrence, attaché à un risque léthal, la constatation d'un seul résultat indiquant le portage de la toxine à des concentrations définies comme toxiques pour l'humain, à l'issue d'une période de nourrissage atoxique de plus de trois mois, suffit à invalider l'hypothèse selon laquelle une mise en quarantaine des crustacés en préalable à leur consommations pourrait apporter une sécurité au consommateur.

Phase finale - Résultats méthodologiquement discutables

Aux résultats présentés au paragraphe précédent s'ajoutent une série d'autres, issus de l'exploitation de matériel putréfié, dans des conditions de prélèvement s'accordant de façon moins rigoureuse au chronogramme prédéfini :

- Crabe N°T3, décédé de mort naturelle et disséqué putréfié, après 5 mois de captivité, résultats faiblement positifs pour la nériifoline seule (1,121 µg/g), et faiblement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (1,336 µg/g), dans le tube digestif ; résultats très faiblement positifs uniquement pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (0,105 µg/g), dans le muscle ;
- Crabe N°T4, décédé de mort naturelle et disséqué putréfié, après 6 mois de captivité, résultats fortement positifs pour la nériifoline seule (15,633 µg/g), et très fortement positifs pour l'ensemble des cardénolides une fois leurs concentrations additionnées (54,383 µg/g), dans le tube digestif ; résultats négatifs dans le muscle ;

Ces derniers résultats, compte tenu d'un surcroît de rigueur apporté à l'isolement des témoins et à l'échantillonnage à la suite de résultats concernant un autre témoin de la phase préliminaire, ne sauraient que difficilement s'interpréter comme la conséquence d'erreurs de manipulation. Par ailleurs, il semble qu'il convienne de s'entourer de prudence quant à la validité de résultats provenant d'échantillons de tissus putréfiés, la stabilité des cardénolides aux processus putréfactifs pouvant être considérée comme une donnée empiriquement acquise mais peu vérifiable du fait de l'absence de bibliographie disponible sur ce point précis. Toutefois, ces réserves étant émises, leur prise en compte débouche sur l'hypothèse explicative que deux birgues témoins aient été porteurs de toxines antérieurement à leur capture, et qu'ils l'aient été encore après respectivement 5 et 6 mois de nourrissage atoxique. Dès lors, d'une part ces résultats rejoindraient ceux concernant un témoin demeuré toxique en fin d'expérimentation lors de la phase préliminaire, d'autre part ils conforteraient ceux relatifs à la toxicité d'un sujet d'étude (voir plus haut, crabe n°S6) demeurant toxique après 3 mois de nourrissage atoxique. Leur prise en compte rallongerait la durée observée du portage toxique chez le crabe de cocotier, sous-tendant l'hypothèse d'un portage prolongé, voire définitif, de la toxine par l'animal une fois contaminé.

Résultats annexes

Nous considérons comme non significatifs, les concentrations de nériifoline observées étant inférieures au $\mu\text{g/g}$ d'échantillon testé, les résultats concernant *Hernandia sonora*.

Nous avons vu plus haut (première partie : le complexe toxinique) que d'autres plantes sont citées par Hashimoto et par Bagnis comme potentiellement susceptibles d'influencer la toxicité du crabe de cocotier (*Hashimoto et al., 1968 ; Bagnis, 1969*). Elles ne sont pas considérées comme distribuées dans les îles Loyauté.

De ce fait, le faux manguier *Cerbera manghas* apparaît bien comme l'unique source potentielle identifiée à ce jour du portage des cardénolides par le crabe de cocotier *Birgus latro*.

CONCLUSIONS & PERSPECTIVES

Conclusions de l'expérimentation

La reproduction expérimentale du complexe toxinique nériifoline/fruit du faux manguier/crabe de cocotier a été obtenue, permettant de confirmer les données précédemment tenues pour acquises sur la foi d'arguments indirects. Cette confirmation ne nous semble pas dénuée d'intérêt, en particulier dans l'optique du développement de stratégies de prévention, comme nous l'exposerons plus loin.

Nos données confirment la particulière toxicité du tube digestif du crustacé, où ont été constamment mises en évidence des concentrations de toxines supérieures à celles trouvées dans la chair de l'animal. En retenant une concentration minimale toxique de nériifoline et d'autres cardénolides de l'ordre du $\mu\text{g/g}$ de tissu, nous n'avons réussi à reproduire une toxicité de la chair de l'animal que sur un seul échantillon au cours de notre expérimentation (pour une toxicité du tube digestif démontrée une douzaine de fois dans les mêmes conditions). Ce résultat appelle plusieurs commentaires :

- La détermination de la concentration toxique minimale pour l'homme s'est opérée, comme nous l'avons vu plus haut, de façon assez empirique, à partir de données théoriques assez faiblement établies, et d'un très petit nombre de dosages effectués sur des crustacés impliqués dans des intoxications ; de sorte que nous ne saurions affirmer avec certitude que des concentrations plus faibles de cardénolides, par exemple de l'ordre du, voire inférieure au dixième de $\mu\text{g/g}$ ne suffisent pas à entraîner une intoxication chez l'homme ;
- La quantité de chair susceptible d'être consommée d'un animal apparaissant de façon flagrante bien supérieure à celle de tube digestif, la moindre toxicité du tissu musculaire nous paraît contrebalancée par la possibilité d'une plus large ingestion de celui-ci ;
- Nos dosages ont été effectués sur des tissus crus ; nous ignorons tout des possibilités de diffusion des toxines contenues dans le tube digestif vers les autres parties de l'animal lors de la cuisson de celui-ci, généralement opérée par ébullition, sachant que les recommandations culinaires traditionnelles préconisent l'extraction, après cuisson, de la partie haute du tube digestif, située dans le céphalothorax ; notons que la partie basse de celui-ci, cheminant dans l'abdomen, n'est pas accessible par cette mesure ;
- Nous n'avons pas été en mesure, pour des raisons techniques tenant à la saturation en graisses de ce tissu, de déterminer la toxicité de la poche abdominale du crabe de cocotier, volontiers consommée par certains gastronomes océaniques.

Les résultats de notre expérimentation nous amènent à conclure à un portage prolongé des hétérosides cardiotoxiques par le crabe de cocotier, une fois que l'animal en a ingéré la source.

Nous retiendrons, sur la base d'un groupe de résultats que nous considérons comme fiables, la possibilité d'un portage de la nériifoline et des autres cardénolides mis en évidence durant plus de trois mois ; sur la base de résultats obtenus sur des bases méthodologiques plus fragiles, nous suggérons que ce portage puisse être observé au-delà de six, voire de neuf mois.

Quoi qu'il en soit, ces résultats nous paraissent fermer la voie à la possibilité d'une mise en quarantaine durant trois mois, avec régime alimentaire atoxique, des crabes de cocotier en préalable à leur commercialisation. Une telle mesure, à la lumière de nos résultats, ne serait en aucun cas de nature à garantir la sécurité alimentaire qu'est en droit d'exiger le consommateur, au regard des enjeux vitaux soulevés par le risque d'intoxication.

Perspectives d'action

Les résultats de ce travail ont fait l'objet par l'auteur, le 8 décembre 2016 à l'Hôtel de la Province de Wé, à Lifou, d'une présentation devant Mesdames et Messieurs les élus de La Province des Iles Loyauté, en présence de Monsieur le Président de l'Université de Nouvelle-Calédonie (UNC) Gaël Lagadec. Etaient également présents à cette communication le Professeur Mohammed Nour et le Docteur Edouard Hnawia (actuel Directeur de l'Institut de Recherche pour le Développement – IRD – de Nouméa), membres de l'équipe de Chimie des substances naturelles de l'UNC (actuellement intégrée à l'Institut des Sciences Exactes Appliquées – ISEA - de l'UNC).

La décision de mesures d'interdiction de la commercialisation, voire de la consommation, du crabe de cocotier dans les îles Loyauté, que pourrait valablement suggérer le respect du principe de précaution en matière de santé publique, s'agissant d'un risque d'intoxication mortelle, n'a pas été retenue par les élus présents au cours de la séance à laquelle nous étions conviés.

Il a été demandé aux chercheurs de l'Université de la Nouvelle-Calédonie impliqués dans ce travail de proposer des pistes de stratégie préventives susceptibles de prendre en compte les habitudes culturelles et les impératifs économiques, enjeux de la consommation et de la commercialisation du crustacé par les populations locales.

En réponse à cette demande, nous avons adressé aux élus de La Province des Iles Loyauté un document en date du 16 décembre 2016, intitulé « INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER DANS LES ILES LOYAUTES - PROJET D'ETUDE COMPLEMENTAIRE », et dont l'intégralité (à l'exception du budget prévisionnel, lequel nous paraît hors sujet) figure en annexe au présent travail [Annexe 5]. Ce même projet est, à l'heure où nous écrivons ces lignes, soumis en tant que communication sous le titre « INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER DANS LES ILES LOYAUTES - PROJET DE STRATEGIE PREVENTIVE », pour le séminaire « *Quelles recherches pour le développement en province des îles Loyautés ?* », qui se tiendra à Lifou, du 11 au 13 octobre 2017, sous l'égide de l'Institut Agronomique Néo-Calédonien (IAC). Ce projet associerait également, dans cette dernière version, l'IRD de Nouméa.

A défaut de voir envisagées des mesures conservatoires telles qu'une interdiction au minimum de la commercialisation du crabe de cocotier capturé dans les îles Loyauté, au mieux de sa consommation, lesquelles nous paraissent seules de nature à garantir dans l'état actuel de nos connaissances la sécurité soit d'une partie, soit de la totalité du public, vis-à-vis de l'intoxication potentiellement létale s'attachant à l'ingestion de ce crustacé, nous nous sommes engagés à apporter notre concours à la recherche de solutions alternatives, visant à minorer le risque sanitaire encouru par le consommateur.

Nous avons axé notre réflexion sur la définition d'une cartographie des îles Loyauté établissant des zones de capture du crustacé à moindre risque pour le consommateur, des zones d'exclusion de toute capture et éventuellement des zones tampon, en nous basant sur un recensement des zones indemnes d'implantation du faux manguier et sur les connaissances acquises, et nécessitant d'être affinées, quant à la mobilité du crabe de cocotier.

Nous avons fait de cette cartographie l'objet d'un projet susceptible de fournir aux autorités sanitaires et aux décideurs politiques les bases scientifiques d'une réglementation de la capture et de la distribution commerciale du crabe de cocotier dans les îles Loyauté. Une telle démarche pourrait constituer une forme de compromis entre des mesures d'interdiction, actuellement non souhaitées par les pouvoirs publics, et l'absence à ce jour de tout contrôle, non seulement d'une consommation à titre privé, mais également de l'exploitation du crustacé à travers des filières commerciales (vente sur les marchés des îles Loyauté voire accessoirement de Nouméa, et aux professionnels de la restauration et de l'hôtellerie dans les îles). Ces dernières exposent les habitants de la Nouvelle-Calédonie ainsi que les voyageurs de passage dans les îles Loyauté à un risque qui, pour être mal connu du public, n'en est pas moins réel, et qui, comme nous l'avons vu, peut s'avérer potentiellement létal.

Nous espérons vivement que ce projet d'études complémentaires puisse faire concrètement l'objet d'un partenariat entre la Province des îles Loyauté, l'Equipe de Chimie des substances naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées (ISEA) de l'Université de la Nouvelle-Calédonie et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) de Nouméa, dans l'intérêt des populations locales et des visiteurs de ce pays.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Nous espérons avoir présenté une synthèse assez fournie des données disponibles sur un complexe toxinique jusque-là, si ce n'est méconnu, du moins peu connu de la communauté scientifique. Prenant comme base de travail une hypothèse issue du savoir traditionnel océanien, nous avons démontré dans ses grandes lignes la validité de celle-ci. Nous inspirant largement de conduites à tenir proposées dans des intoxications voisines, nous avons suggéré une approche thérapeutique applicable aux situations menaçant le pronostic vital des victimes. Enfin, nous avons exploré les contours encore incertains d'une éventuelle stratégie préventive.

L'intoxication par le crabe de cocotier *Birgus latro* résulte donc, en Nouvelle-Calédonie, de la consommation par le crustacé du fruit du faux manguier *Cerbera manghas*, lequel est riche en cardénolides. Parmi ceux-ci, la nériifoline a été mise en évidence à la fois dans les différentes parties du fruit, les tissus des crustacés et les prélèvements sanguins et urinaires opérés sur les victimes d'intoxication. Sachant que nous avons mis en évidence la présence de quatre autres cardénolides, à savoir la cerbérine, la cerbérigénine, la tanghinine et la déacétyltanghinine dans le fruit du faux manguier et dans les tissus du crabe de cocotier, nous émettons l'hypothèse d'une biotransformation, chez l'homme, de ces différents composés en nériifoline, en nous basant sur la proximité structurelle de ces cardénolides entre eux.

Les caractéristiques cliniques de l'intoxication présentent de grandes similitudes avec celles de l'intoxication par les digitaliques, ainsi qu'avec celles de l'intoxication par d'autres Apocynaceae porteurs d'hétérosides cardiotoxiques, tels que le laurier jaune *Cascabela thevetia* et le laurier rose *Nerium oleander*. Le décès lors de l'intoxication par le crabe de cocotier est possible, survenant du fait de la toxicité directe de la nériifoline sur le muscle cardiaque, dans un tableau de troubles de la conduction susceptibles d'évoluer vers l'asystolie en l'absence de traitement spécifique.

Bien que la faiblesse du nombre de cas observés dans notre série en limite l'exploitation statistique, il n'est pas exclu que des facteurs pronostiques proches de ceux de l'intoxication digitalique contribuent à la gravité de l'intoxication ; l'influence vraisemblable de l'âge ainsi que d'antécédents d'insuffisance rénale, de pathologie cardio-vasculaire voire de diabète sur la survenue de manifestations menaçant le pronostic vital appelle à être mieux cernée dans ce nouveau contexte. Dans l'attente de cette confirmation, la diffusion au public d'un message tendant à limiter la toxicité létale potentielle du crustacé aux seules personnes âgées porteuses de pathologies cardio-vasculaires, rénales ou métaboliques nous paraîtrait à ce jour manquer de prudence.

Nous avons démontré l'intérêt de l'utilisation des fractions Fab antidigitaliques dans les intoxications par le crabe de cocotier menaçant le pronostic vital. L'attention des thérapeutes est attirée sur les doses parfois élevées d'antidote nécessaires à la neutralisation de la nériifoline, en concordance avec les conduites à tenir proposées lors d'intoxications par Apocynaceae porteurs, entre autres, de ce même cardénolide. Les considérations liées au coût très élevé des fractions Fab antidigitaliques ne devraient pas représenter un frein à leur usage dans un pays au niveau de vie élevé tel que la Nouvelle-Calédonie. En revanche, la disponibilité de l'antidote, importé sur le territoire en quantités modestes, et les contraintes logistiques complexes du transport secondaire vers le centre hospitalier de référence de victimes d'intoxications survenant le plus souvent dans les îles Loyauté peuvent représenter des freins non négligeables à la mise en œuvre d'une thérapeutique salvatrice.

La prévention de l'intoxication apparaît du ressort des autorités politiques et sanitaires. L'interdiction pure et simple de la capture et de la consommation du crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie représenterait la seule mesure de nature à prémunir radicalement les populations locales et les visiteurs contre cette intoxication potentiellement redoutable. Elle n'a eu jusqu'ici la faveur ni des représentants de l'autorité sanitaire à l'échelle du pays, ni de ceux des autorités politiques des îles Loyauté. La diffusion par nous-même de messages de prudence, relayés à plusieurs reprises par les médias au fil des années ne nous a pas semblé porteuse d'un impact manifeste sur la fréquence des cas d'intoxication ni sur leur gravité, le faible nombre de cas répertoriés n'autorisant au demeurant pas l'observation d'une décroissance significative de ceux-ci.

Invité à émettre des propositions politiquement acceptables, nous proposons aux pouvoirs publics un projet visant à encadrer la capture et la commercialisation du crabe de cocotier de manière à réduire – plutôt qu'annuler – le risque d'intoxication potentiellement létale. Nous suggérons que la définition d'aires de capture autorisée, et à l'inverse, d'aires d'interdiction de tout prélèvement du crustacé serait de nature à apporter une réponse de cet ordre. La définition de ces aires, basée sur une cartographie à entreprendre de la distribution du faux manguier dans les îles Loyauté, et sur des connaissances à affiner sur la mobilité du crabe de cocotier, suppose une collaboration dont nous avons jeté les bases entre la Province des Iles Loyauté, l'Equipe de Chimie des substances naturelles de l'Institut des Sciences Exactes Appliquées (ISEA) de l'Université de Nouvelle-Calédonie et l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) de Nouméa. En présence des compétences requises pour le mener à bien, la mise en œuvre de ce projet dépend dorénavant d'une volonté politique, et des financements matérialisant celle-ci.

Un tel projet a pour vocation de s'adosser aux connaissances traditionnelles dans ce domaine. En effet, la notion de zones de capture autorisées du crabe de cocotier fait partie intégrante du savoir-faire loyaltien en matière d'exploitation de ce crustacé. L'émergence récente d'une vague d'intoxications en dépit de ces connaissances appelle en premier lieu l'hypothèse d'un non-respect de celles-ci. Il se pourrait en effet que, sous l'influence de facteurs à identifier, lesquels pourraient être une raréfaction de la ressource dans les zones traditionnellement exploitées couplée à la pression d'une économie de marché dopée par la demande touristique, des captures soient de plus en plus fréquemment réalisées dans des zones pourtant connues comme non exemptes de risque toxique. Une seconde hypothèse est représentée par l'apparition de modifications soit de l'implantation du faux manguier, soit des habitudes migratoires des crustacés, soit des deux. Nous espérons que nous sera donnée l'opportunité d'explorer ces hypothèses, lors de la mise en œuvre d'un projet visant au contrôle d'un risque d'intoxication potentiellement létale, dans l'intérêt des populations de la Nouvelle-Calédonie et des visiteurs de ce pays.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- AMESBURY S S. Biological Studies on the Coconut Crab (*Birgus latro*) in the Mariana Islands. University of Guam - Marine Laboratory, Technical Report No. 66, 1980, 36 p.
- ANGER J-P, KINTZ P. Bufoténine et bufoténidine : des alcaloïdes aux vertus hallucinogènes et aphrodisiaques extraits du venin de crapaud. *Ann Toxicol Anal* 2006 ; 18 : 55-64.
- BAGNIS R. Case of coconut crab poisoning. *Clin Toxicol* 1970 ; 3 : 585-8.
- BANDARA V, WEINSTEIN S A, WHITE J, EDDLESTON M. A review of the natural history, toxinology, diagnosis and clinical management of *Nerium oleander* (common oleander) and *Thevetia peruviana* (yellow oleander) poisoning. *Toxicon* 2010 ; 56 : 273–81.
- BARGUIL, MAILLAUD C, CHEZE M, MIKULSKI M, LE COQ ST GILLES H, HNAWIA E, LEBOUVIER N, HOIZEY G, DEVEAUX M, PEPIN G, NOUR M. Use of digoxin-specific Fab antibody fragments in two cases of life-threatening coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *ToxAC* 2014 ; 26 : S25-530.**
- BARGUIL Y, MAILLAUD C, CHEZE M, BONNET C, GARCIA F, LEBOUVIER N, HNAWIA E, NOUR M. Intoxications par *Cerbera manghas* L. durant l'année 2016 en Nouvelle-Calédonie. *ToxAC* 2017 ; 29 : S38. Doi : 10.1016/j.toxac.2017.03.047.**
- BARGUIL Y. Communication personnelle, 30 mai 2017.
- BARRAU J. Poisons de pêche dans les îles du Pacifique Sud. Nouméa, Nouvelle-Calédonie : Commission du Pacifique Sud. Bulletin trimestriel Vol. 5, No. 3, juillet 1955, p. 14-16.
- BARRAULT J. Plantes des forêts sèches de Nouvelle-Calédonie - Guide d'identification. Pouembout, Nouvelle-Calédonie, Programme forêt sèche, 2012, 120 p.
- BISMUTH C, GAULTIER M, CONSO F, EFTHYMIIOU M-L. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973 ; 6 : 153-62.
- BOITEAU P. Flore de la Nouvelle-Calédonie et dépendances. Tome 10 Apocynaceae. Paris, Muséum National d'Histoire Naturelle, 1981, 302 p.
- BOSCH C H. 2006. *Erythrophleum couminga* Baill. [Internet] Record from PROTA4U. SCHMELZER G H & GURIB-FAKIM A. (Editors). PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale), Wageningen, Netherlands. <<http://www.prota4u.org/search.asp>>. Page consultée le 12 mai 2017.
- BOURGEOIS B, INCAGNOLI P, HANNA J, TIRARD V. *Nerium oleander* selfpoisoning treated with digoxin-specific antibodies. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 640-2.
- BROWN I W, FIELDER D R. Project Overview and Litterature Survey. In : BROWN I W, FIELDER D R. *The Coconut Crab: aspects of the biology and ecology of Birgus latro in the Republic of Vanuatu*. ACIAR Monograph No.8, 1991 : 1-11.
- BRUNETON J. Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales, 3^e éd. Paris, Tec & Doc Lavoisier, 1999, 1120 p.

BRUNETON J. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux, 3^e éd. Paris Cachan, Tec & Doc Lavoisier- Éditions médicales internationales, 2005, 618 p.

BUTAUD JF, GERARD J, GUIBAL D. Guide des arbres de Polynésie française. Papeete, Au vent des îles, 2008, 616 p.

CAMBIE R C, ASH J. Fijian medicinal plants. Australia, CSIRO, 1994, 365 p.

CARLIER J, GUITTON J, BÉVALOT F, FANTON L, GAILLARD Y. The principal toxic glycosidic steroids in *Cerbera manghas* L. seeds: identification of cerberin, neriifolin, tanghinin and deacetyl-tanghinin by UHPLC-MS/MS, quantification by UHPLC-PDA-MS. *J Chromatogr B* 2014 ; 962 : 1-8.

CHANG L C, GILLS J J, BHAT K P L, LUYENGI L, FARNSWORTH N R, PEZZUTO J M, KLINGHORN D. Activity-guided isolation of constituents of *Cerbera manghas* with antiproliferative and antiestrogenic activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2000 ; 10 : 2431-4.

CHEENPRACHA S, KARALAI, C, TAT-A-PA Y, PONGLIMANONT C, CHANTRAPROMMA K. New cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera manghas*. *Chem Pharm Bull* 2004 ; 52 : 1023-5.

CHEN K K, ANDERSON R C, HENDERSON F G. Comparison of the cardiac action of neriifolin, mono- and diacetylneriifolin, and thevetin with thevetin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1950 ; 84 : 81-91.

COURRIÈRE P. Digitaline. *Encyclopædia Universalis*
<http://www.universalis.fr/encyclopedie/digitaline/> Page consultée le 5 juin 2017.

CRACOWSKI J-L. Les Digitaliques. V2.1 du 06/07/2010 ; <http://www.pharmacomedicale.org/> Page consultée le 5 juin 2017.

DALLY S, ALPEROVITCH A, LAGIER G, BISMUTH C, FOURNIER E. Prognostic factors in acute digitalis poisoning. *Nouv Presse Med* 1981 ; 10 : 2257-60.

DEVEAUX M, CHEZE M, BARGUIL Y, MAILLAUD C, LELEU C, HOIZEY G, PEPIN G. *Cerbera manghas* vs *Birgus latro* : where is the poison coming from ? A case report. *Toxichem Krimtec* 2010 ; 77 : 91-2.

DREW M, HARZSCHB S, STENSMYR M, ERLANDA S, HANSSONA B S. A review of the biology and ecology of the Robber Crab, *Birgus latro* (Linnaeus, 1767) (Anomura: Cœnobitidae) *Zoologischer Anzeiger* 2010 ; 249 : 45-67.

EDDLESTON M, WARRELL D A. Management of acute yellow oleander poisoning. *Q J Med* 1999 ; 92 : 483-5.

EDDLESTON M, ARIARATNAM C A, MEYER P W, PERERA G, KULARATNE A M, ATTAPATTU S, SHERIFF M H R, WARRELL D A. Epidemic of self-poisoning with seeds of the yellow oleander tree (*Thevetia peruviana*) in northern Sri Lanka. *Trop Med Int Health* 1999 ; 4 : 266-73.

EDDLESTON M, ARIARATNAM C A, SJÖSTRÖM L, JAYALATH S, RAJAKANTHAN K, RAJAPAKSE S, COLBERT D, MEYER W P, PERERA G, ATTAPATTU S, KULARATNE S A M, SHERIFF M R, WARRELL D A. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart* 2000a ; 83 : 301-6.

EDDLESTON M, RAJAPAKSE S, RAJAKANTHAN K, JAYALATH S, SJÖSTRÖM L, SANTHARAJ W, THENABADU P N, SHERIFF M H, WARRELL D A. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000b ; 355 : 967-72.

- EDDLESTON M, PERSSON H. Acute plant poisoning and antitoxin antibodies. *Clin Toxicol* 2003 ; 41 : 309-15.
- EDDLESTON M, HAGGALLA S. Fatal injury in eastern Sri Lanka, with special reference to cardenolide self-poisoning with *Cerbera manghas*. *Clin Toxicol* 2008 ; 46 : 745-8.
- EL KADIRI-JAN T. Biologie des populations de crabes de cocotier, *Birgus latro* (L.), dans trois îles du Pacifique : Lifou et Vauvilliers, dans l'archipel des Loyautés en Nouvelle-Calédonie, et Taiaro, dans l'archipel des Tuamotu en Polynésie Française. Thèse [Biologie des populations]. Nouméa, 1995.
- ELDREDGE L G. (1996) *Birgus latro*. The IUCN Red List of Threatened Species 1996 : e.T2811A9484078. <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.1996.RLTS.T2811A9484078.en>. Page consultée le 31 Mai 2017.
- ENDEMIAS.NC : <http://endemia.nc/flore/fiche3340> Page consultée le 1^{er} juin 2017.
- FLETCHER W J, BROWN I W, FIELDER D R. Movement of coconut crabs, *Birgus latro*, in a rainforest habitat in Vanuatu. *Pacific Science* 1990 ; 44 : 407-16.
- FLETCHER W J. Coconut Crabs. In : WRIGHT A & MULLER D A P. *Inshore marine resources of the South Pacific : Information for fishery development and management*. FFA, Honiara, Solomon Islands, 1991 ; 20 : 643-82.
- FLETCHER W J, BROWN I W, FIELDER D R, OBED A. Moulting and Growth Characteristics. In : BROWN I W, FIELDER D R. *The Coconut Crab: aspects of the biology and ecology of Birgus latro in the Republic of Vanuatu*. ACIAR Monograph No.8, 1991 : 35-60.
- FREREJACQUE M. La nériifoline, nouvel hétéroside digitalique de *Thevetia neriifolia*. *Compt Rend Acad Sci* 1945 ; 221 : 645.
- FUSETANI N, HASHIMOTO K, MIZUKAMI I, KAMIYA H, YONABARU S. Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*. *Toxicon* 1980 ; 18 : 694-8.
- GAILLARD Y, KRISHNAMOORTHY A, BEVALOT F. *Cerbera odollam* : a "suicide tree" and cause of death in the state of Kerala, India. *J Ethnopharmacol* 2004 ; 95 : 123-6.
- GATEBLE G. Plantes ornementales de Nouvelle-Calédonie. Nouméa - Papeete, IAC - Au vent des îles, 2015, 624 p.
- GATEBLE G. Communication personnelle, le 15 juin 2017.
- GREENAWAY P, TAYLOR H H, MORRIS S. Adaptations to a territorial existence by the robber crab *Birgus latro*. VI The Role of the Excretory System in Fluid Balance. *J Exp Biol* 1990 : 152 : 505-19.
- HAMASAKI K, SUGIZAKI M, DAN S, KITADA S. Effect of temperature on survival and developmental period of coconut crab (*Birgus latro*) larvae reared in the laboratory. *Aquaculture* 2009 ; 292 : 259-63.
- HAMASAKI K, SUGIZAKI M, SUJIMOTO A, MURAKAMI Y, KITADA S. Emigration behaviour during sea-to-land transition of the coconut crab *Birgus latro*: Effects of gastropod shells, substrata, shelters and humidity. *J Exper Mar Biol Ecol* 2011 ; 403 : 81-9.
- HASHIMOTO Y, KONOSU S, YASUMOTO T. Ciguatera in the Ruykyu and Amami Islands [WP 7]. South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia, Seminar on Ichtyosarcotoxism, Rangiroa, French Polynesia. 16-22 August 1968. 4 pp.

HASHIMOTO Y. Coconut crab poisoning. *In* : Marine Toxins and other Bioactive Marine Metabolites. Jap Sci Soc Press, Tokyo, 1979 : 68-9. #

INPM : https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/674632 Page consultée le 1^{er} juin 2017.

INSEE : www.isee.nc/component/phocadownload/.../28-chiffres-clefs-communes?...74:lifou Page consultée le 31 mai 2017.

JOLY A. Intoxication digitalique non médicamenteuse : un risque non négligeable. A propos de deux cas. Thèse [Médecine]. Nancy, 2010.

KASARHEROU E, WEDOYE B, LISIAK J-R, BOI P. Guide des plantes du chemin Kanak. Nouméa, Centre Culturel Jean-Marie Tjibaou, 1998.

KRIEGER J, GRANDY R, DREW M M, ERLAND S, STEMSYR M, HAESCH, HANSSON B S. Giant robber crabs monitored from space : GPS-based telemetric studies on Christmas Island (Indian Ocean). *PLoS ONE* 2012 ; 7 (11) : e49809. doi:10.1371/journal.pone.0049809

LAPOSTOLLE F. Intoxication digitalique aiguë. *In* : BISMUTH C, BAUD F, CONSO F, DALLY S, FRÉJAVILLE J-P, GARNIER R, JAEGER A. *Toxicologie clinique*. Paris, Médecine-Sciences Flammarion. 5^e éd, 2000 : 254-65.

LAPOSTOLLE F, MÉGARBANE B, POUILLARD F, RIGOT P, DALLEMAGNE F, GARCIA S, BAUD F, ADNET F. Gestion par le SAMU et utilisation préhospitalière d'anticorps antidigitaliques. Une expérience de 5 ans. *JEUR* 2004 ; 17 : 65.

LAPOSTOLLE F, BORRON S W. Cardiac glycoside and other cardioactive steroids. *In* : SHANNON M, BORRON S W, BURNS M J. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Philadelphia, Elsevier, 2007 : 949-62.

LAPOSTOLLE F, BORRON S W, VERDIER C, TABOULET P, GUERRIER G, ADNET F, CLEMESY J-L, BISMUTH C, BAUD F. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008a ; 36 : 3014-8.

LAPOSTOLLE F, BORRON SW, VERDIER C, ARNAUD F, COUVREUR J, MÉGARBANE B, BAUD F, ADNET F. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intens Care Med* 2008b ; 34 : 1448-53.

LAPOSTOLLE F, DEVALIERE E, ALHERITIERE A, ADNET F. Interaction entre créatininémie et kaliémie chez les patients atteints d'une intoxication digitalique. *Presse Med* 2012 ; 41 : 1297-9.

LEMMENS R H M J., 2006. *Cerbera manghas* L. *In* : SCHMELZER G H & GURIB-FAKIM A. (Editors). *PROTA (Plant Resources of Tropical Africa / Ressources végétales de l'Afrique tropicale)*, Wageningen, Netherlands. < [http://uses.plantnet-project.org/fr/Cerbera_manghas_\(PROTA\)](http://uses.plantnet-project.org/fr/Cerbera_manghas_(PROTA)) > Page consultée le 1^{er} juin 2017.

MAILLAUD C, LEFEVRE S, SEBAT C, BARGUIL Y, CABALION P, CHEZE M, HNAWIA E, NOUR M, DURAND F. Double lethal Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2010 ; 55 : 81-6.

MAILLAUD C, BARGUIL Y, MIKULSKI M, CHEZE M, PIVERT C, DEVEAUX M, LAPOSTOLLE F. First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2012 ; 60 : 1013-7.

MAILLAUD C, BARGUIL Y, CHEZE M, MIKULSKI M, LE COQ ST GILLES H, LAPOSTOLLE F, HNAWIA E, LEBOUVIER N, PIVERT C, DEVEAUX M, NOUR M. Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxinologiques et thérapeutiques, à partir de vingt-trois cas. *Med Santé Trop* 2015 ; 25 : 285-90.

McLAUGHLIN P. (2009). *Birgus latro* (Linnaeus, 1767). In : LEMAITRE R, McLAUGHLIN P. (2017). World Paguroidea & Lomisoidea database. Accessed through: World Register of Marine Species at <http://www.marinespecies.org/aphia.php/aphia.php?p=taxdetails&id=208668> Page consultée le 10 Mai 2017.

MEGARBANE B, AOUT M. Correspondance à propos de l'article "Interaction entre créatininémie et kaliémie chez les patients atteints d'une intoxication digitalique". *Presse Med* 2013 ; 42 : 120-2.

MÉGARBANE B, BAUD F. Early digoxin-specific antibody fragments for treating patients at risk of life-threatening digoxin toxicity. *Clin Toxicol* 2014 ; 52 : 985–986.

MELERO CP, MEDARDE M, SAN FELICIANO A. A Short Review on Cardiotonic Steroids and Their Aminoguanidine Analogues. *Molecules* 2000 ; 5 : 51-81.

MEZEY K. Potency and pharmacological actions of neriifolin, a glycoside of *Thevetia neriifolia*. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1950 ; 84 : 367-75.

MORAT P, JAFFRE T, TRONCHET F, MUNZINGER J, PILLON Y, VEILLON J-M, CHALOPIN M. 2012. Le référentiel taxonomique FLORICAL et les caractéristiques de la flore vasculaire indigène de la Nouvelle-Calédonie. *Adansonia sér.* 3 34(2): 177-219. doi: <http://dx.doi.org/10.5252/a2012n2a1>

MUNZINGER J, MORAT P, JAFFRE T, GATEBLE G, PILLON Y, TRONCHET F, VEILLON J-M, CHALOPIN M. 2016. FLORICAL: Checklist of the vascular indigenous flora of New Caledonia. vers. 22.IV.2016. <http://www.botanique.nc/herbier/florical>

OKA S I, MIYAMOTO K, MATSUZAKI S, SATO T. Growth of the coconut crab, *Birgus latro*, at its northernmost range estimated from mark–recapture using individual identification based on carapace grooving patterns. *Zoological Science* 2015 ; 32 : 260–5.

PETARD P. Plantes utiles de Polynésie, Raau Tahiti. Papeete, Edition Haere Po No, 1986, 354 p.

PIVERT C. Intoxications aux Cardénolides par Apocynacée (*Cerbera manghas*) via la consommation de Crabe de Cocotier (*Birgus latro*) en Nouvelle-Calédonie. Thèse [Médecine]. Rennes, 2010 [Prix Institut Pasteur du Concours Thèse-PAC 2011].

PRAVEEN U S, GOWTHAM M D, YOGARAJE-GOWDA C V, NAYAK V G, MOHAN B M. Detection of residues of cardenolides of *Nerium oleander* by high-performance thin-layer chromatography in autopsy samples. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine* 2012 ; 2 : 135-42.

RAGEAU J. Plantes médicinales de la Nouvelle-Calédonie. Nouméa, Editions O.R.S.T.O.M., 1973, 139 p.

RAJAPAKSE S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol* 2009 ; 47 : 206-12.

ROBERTS D M, SOUTHCOTT E, POTTER J M, ROBERTS M S, EDDLESTON M, BUCKLEY N A. Pharmacokinetics of digoxin cross-reacting substances in patients with acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning, including the effect of activated charcoal. *Ther Drug Monit* 2006 ; 28 : 784–92.

SATO T, YOSEDA K, ABE O, SHIBUNO T, TAKADA Y, DAN S, HAMASAKI K. Growth of the coconut crab *Birgus latro* estimated from mark-recapture using passive integrated transponder (PIT) tags. *Aquat Biol* 2013 ; 19 : 143-52.

SERB LABORATOIRES. Lettre d'information destinée aux professionnels de santé. Objet : DIGIFAB® 40 mg, poudre pour solution pour perfusion, Fragments Fab d'immunoglobulines antidigitaliques (ovins) - boîte de 1 flacon. 2015, 6 p.

STENSMYR M C, ERLAND S, HALLBERG E, WALLE R, GREENAWAY P, HANSSON B S. Insect-like olfactory adaptations in the terrestrial giant robber crab. *Current Biology* 2005 ; 15 : 116-2.

SUPRIN B. Plantes du littoral en Nouvelle-Calédonie. Nouméa, Photosynthèse, 2008, 270 p.

TABOULET P, BAUD F J, BISMUTH C. Clinical features and management of digitalis poisoning. Rationale for immunotherapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993 ; 31 : 247-60.

THE PLANT LIST. <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=digitalis+purpurea> Page consultée le 3 juin 2017.

TOXIPLANTE <https://www.toxiplante.fr/index.php> Page consultée le 3 juin 2017.

TRACQUI A, KINTZ P, BRANCHE F, LUDES B. Confirmation of oleander poisoning by HPLC/MS. *Int J Leg Med* 1997 ; 111 : 32-4.

WCSP : <http://apps.kew.org/wcsp/qsearch.do;jsessionid=BB2013614B80FDABFDC190452994DED3> Page consultée le 1^{er} juin 2017.

WILDE J E, LINTON S M, GREENAWAY P. Dietary assimilation and the digestive strategy of the omnivorous anomuran land crab *Birgus latro* (Coenobitidae). *J Comp Physiol B* 2004 ; 174 : 299-308.

YAMAUCHI T, ABE F, WAN A S C. Cardenolide Monoglycosides from the Leaves of *Cerbera odollam* and *Cerbera manghas* (Cerbera III). *Chem Pharm Bull* 1987 ; 35 : 2744-9.

ANNEXES

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : MAILLAUD C, LEFEVRE S, SEBAT C, BARGUIL Y, CABALION P, CHEZE M, HNAWIA E, NOUR M, DURAND F. Double lethal Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2010 ; 55 : 81-6.

Annexe 2 : MAILLAUD C, BARGUIL Y, MIKULSKI M, CHEZE M, PIVERT C, DEVEAUX M, LAPOSTOLLE F. First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2012 ; 60 : 1013-7.

Annexe 3 : MAILLAUD C, BARGUIL Y, CHEZE M, MIKULSKI M, LE COQ ST GILLES H, LAPOSTOLLE F, HNAWIA E, LEBOUVIER N, PIVERT C, DEVEAUX M, NOUR M. Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxinologiques et thérapeutiques, à partir de vingt-trois cas. *Med Santé Trop* 2015 ; 25 : 285-90.

Annexe 4 : MAILLAUD C, Intoxication par le crabe de cocotier *Birgus latro*. Protocoles du SAMU 988, Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, MAJ du 19 octobre 2009 (accessible sur l'intranet de l'établissement).

Annexe 5 : MAILLAUD C, HNAWIA E, NOUR M. Intoxication par le crabe de cocotier dans les îles Loyauté : projet d'étude complémentaire 2017-2018. Document de travail du 13 janvier 2017.



Contents lists available at ScienceDirect

Toxicon

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxicon

Clinical Report

Double lethal coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoningC. Maillaud^{a,*}, S. Lefebvre^a, C. Sebat^a, Y. Barguil^{b,c}, P. Cabalion^d, M. Cheze^e,
E. Hnawia^c, M. Nour^c, F. Durand^a^a SAMU/SMUR/SAU/UHCD [Emergency Department], Territorial Hospital of New Caledonia, P.O. Box J5, 98849 Noumea, New Caledonia^b Biochemistry Laboratory, Territorial Hospital of New Caledonia, P.O. Box J5, 98849 Noumea, New Caledonia^c L.I.V.E. & Laboratory for Chemistry of Natural Substances, University of New Caledonia, P.O. Box R4, 98851 Noumea Cedex, New Caledonia^d Laboratory for Natural Substances of Terrestrial Origin and Traditional Knowledge, US 084, "Institute of Research for Development", Noumea Centre, 101 Promenade Roger Laroque, Anse Vata, P.O. Box A5, 98848 Noumea Cedex, New Caledonia^e Laboratoire Toxlab, 7 rue Jacques Cartier, F – 75018 Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 November 2008

Received in revised form 4 January 2009

Accepted 15 June 2009

Available online 8 July 2009

Keywords:

Coconut crab

Birgus latro L.

Poisoning

Cardiorespiratory arrest

Hyperkaliemia

Cerbera manghas L.

Cardenolide

Neriifolin

Loyalty Islands

New Caledonia

ABSTRACT

We report a double lethal coconut crab *Birgus latro* L. poisoning in New Caledonia. Both patients died after showing gastro-intestinal symptoms, major bradycardia with marked low blood pressure, and finally asystolia. Both had significant hyperkaliemia, suggesting a digitaline-like substance intoxication. Traditional knowledge in the Loyalty Islands relates coconut crab toxicity to the consumption of the *Cerbera manghas* fruit by the crustacean. Elsewhere previous descriptions of human poisoning with the kernel of fruits of trees belonging to the genus *Cerbera*, known to contain cardiotoxic cardenolides, appear to be very similar to our cases. Cardenolides assays were performed on patient's serum samples, fruit kernel and on the crustacean guts, which lead us to suppose these two fatal cases were the result of a neriifolin intoxication, this toxin having been transmitted through the coconut crab.

© 2009 Published by Elsevier Ltd.

1. Introduction

Coconut crab *Birgus latro* (Linné, 1767) poisoning has been occasionally described in Japan and French Polynesia (Hashimoto et al., 1968; Bagnis, 1970). Although it is said to be potentially lethal, no fatality has been previously fully described. *B. latro* L., family Coenobitidae, is the largest land arthropod ever known (Fig. 1). It geographically spreads in oceanic islands, atolls, and coastal islets of the Indo-Pacific area (El Karidi-Ja, 1995). As its flesh is much appreciated, *B. latro* L. populations nowadays tend to decrease under human pressure (El Karidi-Ja, 1995). In New Caledonia, the coconut crab is mainly found in the Loyalty Islands where

the local people consume it despite the fact it is known to be sometimes toxic.

2. Clinical cases

No. 1. On the 12th of April 2008, at 11:00 pm, Mr. K., 41 years old, was admitted at the Emergency Department of the Territorial Hospital of New Caledonia. He complained of diarrhoea, felt exhausted and had been vomiting for a few hours. He had a previous history of insulin-dependent diabetes mellitus and mild kidney insufficiency (creatinine clearance = 48 mL/min). His blood pressure was 80/40 mmHg, his pulse rate was around 25, electrocardiogram

* Corresponding author. Tel.: +687 81 91 91.

E-mail address: claudemaillaud@yahoo.com.au (C. Maillaud).

showed complete atrio-ventricular block. Soon after admission, the patient turned to asystolia, and resuscitation (including chest compressions, oral intubation and intravenous adrenaline) was immediately attempted. A temporary pacemaker was set up by the cardiologist on night duty.

Blood examination revealed major hyperkalemia (9.4 mmol/L). Thus, his cardiac arrest was interpreted as the consequence of an acute renal failure. The patient was treated for both hyperkalemia and asystolia (salbutamol, sodium bicarbonate, glucose solution, insulin, furosemide, adrenaline, calcium gluconate) and a hemodialysis was also performed, since he was still under chest compressions. Although the treatment was successful in reducing kalie-mia to 5.5 mmol/L, no spontaneous cardiac activity was obtained, and the patient's death was called at 01:40 am.

No. 2. On the 13th of April, at 07:45 am, Mr. S., 75 years old, arrived at the same Emergency Department presenting the same symptoms as Mr K. (exhaustion, diarrhoea, vomiting). He told the medical team that he had been to Mare (Loyalty Islands) with Mr. K., where they together bought coconut crabs they then ate separately. Mr. S. ate the crab 12 h after Mr. K. did. Meanwhile, Mr. S. had heard about Mr. K.'s death and was very anxious as he learnt the coconut crabs they both had been eating could be deadly toxic. Like Mr. K., he was from Futuna Island (Wallis & Futuna), but his French was very poor, so it was difficult to know precisely his previous history. Nevertheless, the medical team was able to understand that he was treated with furosemide, digoxin, perindopril and ascarbose.

On admission, Mr. S. was fully conscious but adynamic, with greyish complexion and oxygen saturation at 90% on pulse oxymeter. His blood pressure was 87/61, his pulse rate was 25, his electrocardiogram showed complete atrio-ventricular block. His kaliemia, immediately checked, was raising 7.7 mmol/L. Although he was given atropine with sodium bicarbonate intravenously, he soon went into cardiopulmonary arrest (08:40 am). Resuscitation was attempted (including chest compressions, oral intubation, adrenaline, electric shocks), since hyperkalemia was treated (with hypertonic glucose solution, insulin and calcium gluconate). No spontaneous cardiac activity was



Fig. 1. *Birgus latro* L. (credit P. BACCHET).



Fig. 2. *Cerbera manghas* L. (credit M. RALIJOANA).

obtained, and the patient died at 09:25 am. The results of a full blood examination, received after his death, showed metabolic acidosis and creatinine serum level at 279 μ mol/L, even though no previous history of kidney insufficiency was known, and confirmed the high potassium serum level (8 mmol/L). Digoxin serum level (immunoassay dosages) was found within therapeutic range (1.9 ng/mL). The same dosage was performed *a posteriori* on patient no. 1 serum, showing a serum level at 2.7 ng/mL, although this patient did not take any digitalic treatment.

Out of three other people who had been eating different parts of the same coconut crabs (legs and claws), two experienced diarrhoea, and one (a child who consumed a very small amount of flesh) remained unscathed. Another patient, who ate coconut crabs he had bought at the same place and at the same time than Mr. K. and Mr. S., was admitted in Mare Medical Centre with diarrhoea and vomiting.

Cardenolides assays using high performance liquid chromatography/ion trap tandem mass spectrometry (LC-IT-MS/MS) in patients' plasma samples, powdered dry kernel of *Cerbera manghas* L. and guts of a coconut crab *B. latro* L. collected at the same time and at the same place than the supposed toxic ones, and since kept frozen in order to undergo analysis, have been performed by one of the authors (MC) in May 2009. Significant levels of neriifolin were found in the three tested materials (Table 1). Cerberin and cerberigenin were present in both powdered dry kernel of *C. manghas* L. (Fig. 3) and guts of the coconut crab (Fig. 4), but were not clearly detected in the patient's serum (Fig. 5). Neriifolin wasn't detected in the serum of the two patients who only experienced diarrhoea, and the unscathed one was not tested.

Table 1

Cardenolides levels found in patients' plasma samples, powdered dry kernel of *Cerbera manghas* L. and guts of the coconut crab *Birgus latro* L.

	Neriifolin	Cerberigenin	Cerberin
Plasma sample, patient case no. 1	<1 ng/mL	nd*	nd*
Plasma sample, patient case no. 2	7 ng/mL	nd*	nd*
<i>Cerbera manghas</i> powdered dry kernel (150 mg)	70 µg/g	6.8 µg/g	0.71 µg/g
Coconut crab <i>Birgus latro</i> guts (821.4 mg)	2.7 µg/g	6.3 µg/g	0.014 µg/g

* Not detected.

3. Discussion

We describe two fatal outcomes following coconut crab *B. latro* L. consumption, in two patients having eaten crustaceans caught at the same time and at the same place in Mare, Loyalty Islands, New Caledonia.

The coconut crab, *B. latro* L., is traditionally eaten by native islanders in the Indo-Pacific area. Claws, legs, fleshy

parts of the cephalothorax and the oily abdominal sack (the latter prized as “foie gras” in New Caledonia, “Paumotu caviar” in Tuamotu Islands, or “délices de big ball” in Vanuatu), are considered edible parts of the crustacean (Hashimoto et al., 1968).

B. latro L. poisoning has been first described by Hashimoto et al. in Ryukyu and Amami Island (Japan) and soon after by Bagnis in Tuamotu Islands (French Polynesia) (Hashimoto et al., 1968; Bagnis, 1970). According to Hashimoto et al., main clinical features were asthenia, diarrhoea and vomiting (Hashimoto et al., 1968). Bagnis described one clinical case with complete adynamia, anuria and ileus lasting more than 48 h, followed by the onset of blackish vomit and profuse diarrhoea, preceding general improvement (Bagnis, 1970). Both authors stated that fatalities had occurred, but no details were given. The toxicity of coconut crab was linked to parts of *Diospyros maritima* Blume, *Hernandia nymphaeifolia* Kubitzki and *Pisonia coronata* Florence, included in the crab's diet, but this remains unproven.

Fusetani et al., in experiments on mice, showed that the toxic parts of *B. latro* L. are the hepatopancreas and the

RT: 0.00 - 20.19 SM: 5G

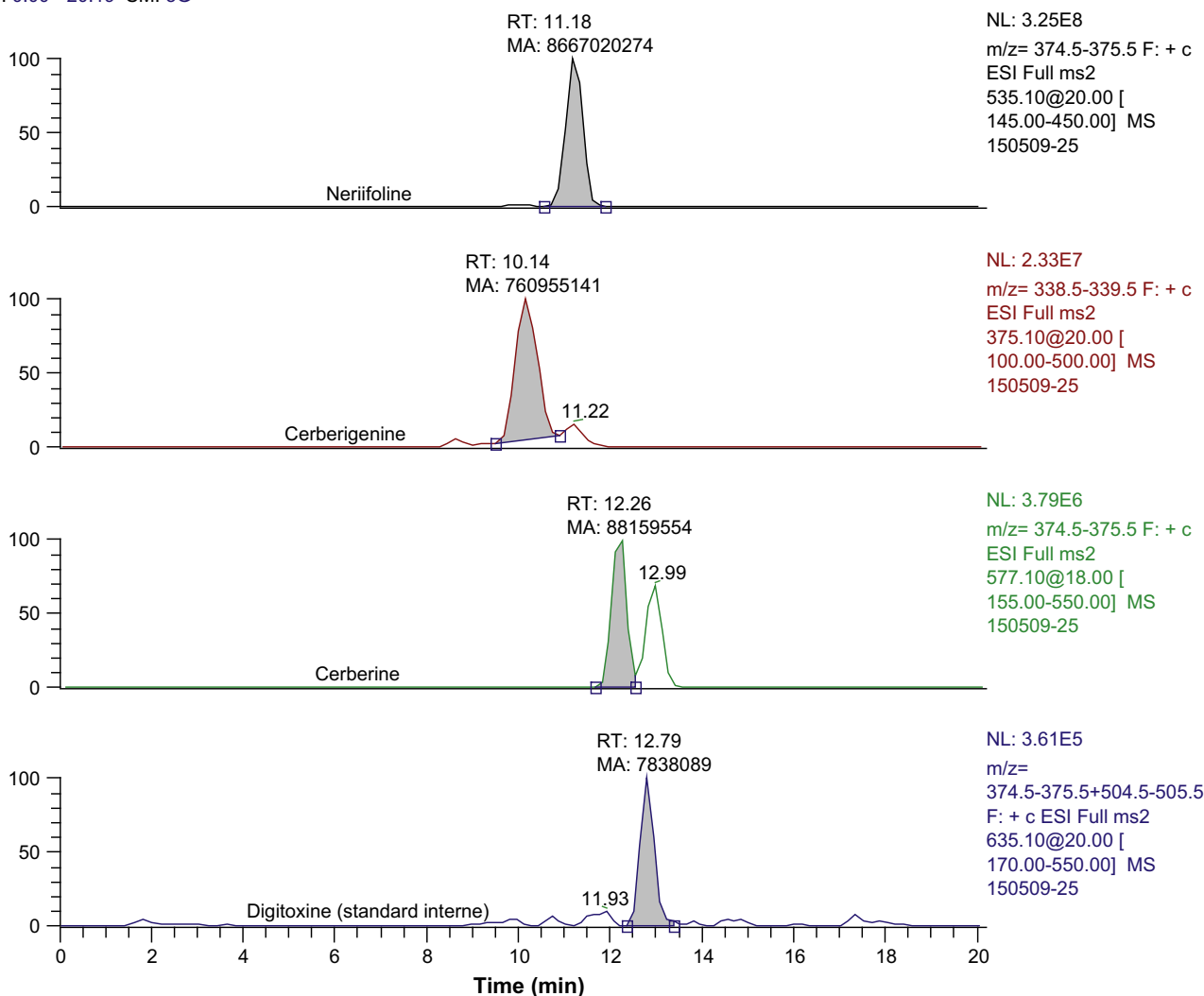


Fig. 3. Chromatogram of the extract of a powdered dry kernel of *Cerbera manghas* L., spiked with 50 ng digitoxin as internal standard.

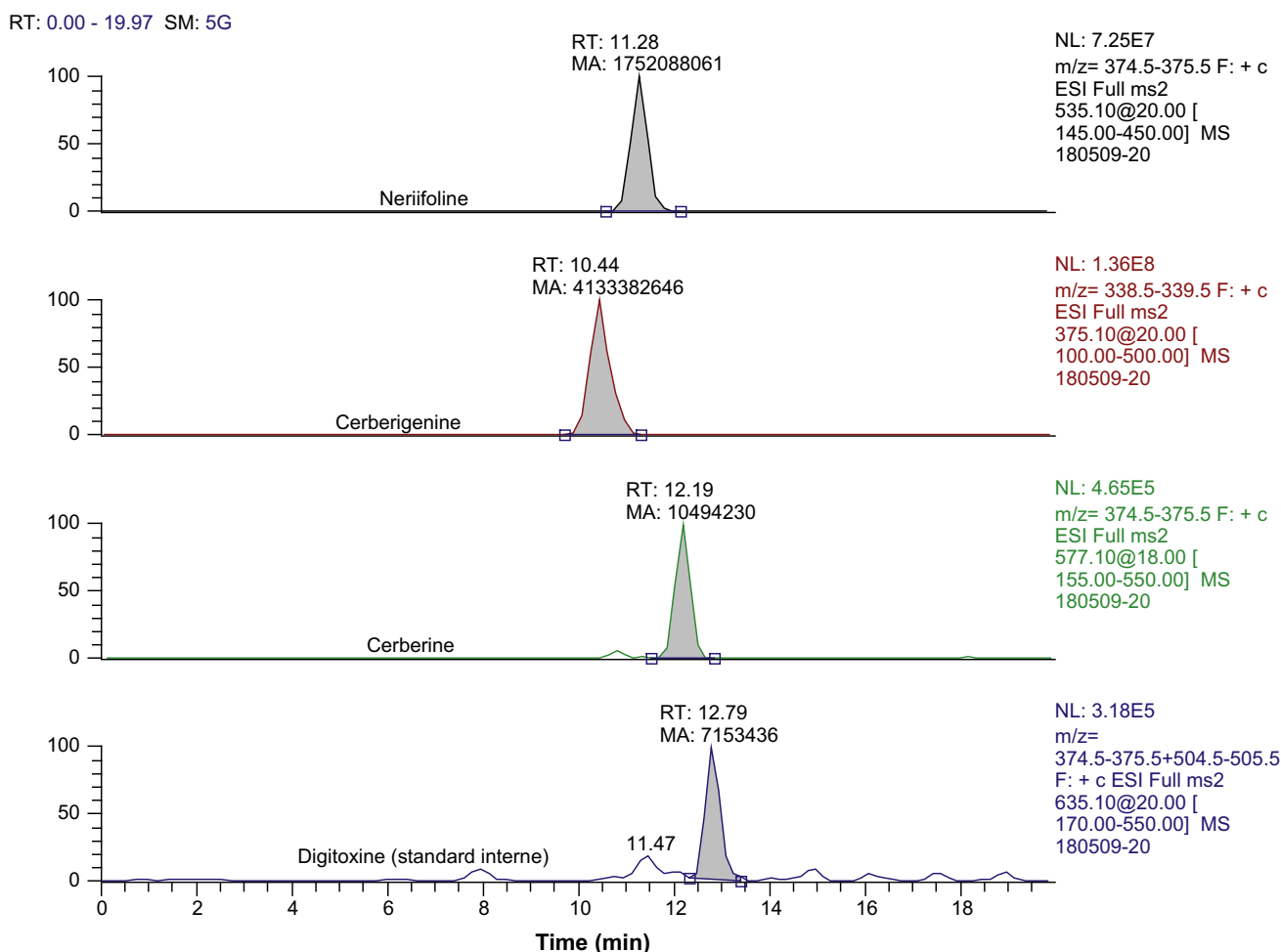


Fig. 4. Chromatogram of the extract of guts of the coconut crab, spiked with 50 ng digitoxin as internal standard.

intestine – the latter containing much less toxin than the former does, suggesting that “the toxin is derived from the diet and accumulated in the hepatopancreas” (Fusetani et al., 1980).

Studies on *B. latro* L. diet showed that it feeds on seeds, fleshy fruits, prey animals and carrion, which are rich in proteins, storage polysaccharides or fat. The digestion of this species is remarkably slow, very likely to enable abdominal sack fat storage (Wilde et al., 2004). Traditionally in Oceania, coconut crabs are starved before they are consumed, in order to empty their guts.

According to traditional knowledge in the Loyalty Islands (New Caledonia) as stated by two of the authors (PC, EH), the coconut crab is considered to be toxic after eating the fruit of the red-eye-sea mango tree, *C. manghas* L. (often called *faux manguier* in New Caledonia), also falsely named “*Cerbera odollam*”, following a common misapplication of that name in the Pacific (not *C. odollam* Gaertner). This species is known under different common names in English and French: *native frangipani* in Townsville, Australia, *bois de lait rouge*, *faux tiaré*, *faux manguier rose*, *boulé*, *manguier cerbera* in New Caledonian French, also by vernacular names in the Pacific islands: *reva*, *hutureva* in Tahitian, *eva* in Marquisian, *‘leva* in Samoan, *so/so madra* in Drehu (Lifou), *co/co dridri* in Nengone (Mare), *thö* in Iaai (Ouvea), *leva* in Fagauvea (Ouvea), this list being non-exhaustive.

The toxin is said to be concentrated in the “blackish part” (i.e. hepatopancreas and intestine) of the cephalothorax. It is to be mentioned that both poisoning victims we reported on, being native of a non-Melanesian archipelago, were unaware of this.

C. manghas L., sometimes miscalled “*C. odollam*” in the Pacific, belongs to the notoriously poisonous Apocynaceae family (Fig. 2). Gaillard et al. states that this tree produces fruits whose kernel contains the active glycosides cerberin, cerberoside and odollin (cerberin being a mono-acetyl neriifolin) (Gaillard et al., 2004), while Cheenpracha et al. isolated several cardenolides from the seeds of *C. manghas*: 2'-o-acetyl-cerleaside A, 17β-neriifolin, cerberin, cerleaside A, 17α-neriifolin, deacetyl tanghinin, tanghinin and 7,8-dehydrocerberin (Cheenpracha et al., 2004). Those cardenolides are closely related to digoxin and digitoxin. Poisoning by the “true” *C. odollam* Gaertner is common in India where it has been involved in hundreds of fatalities (by suicide or homicide), whilst the close species *Cerbera venenifera* Steud killed thousands in Madagascar during collective ordeals (it is still uncertain whether *C. venenifera* Steud is actually a close species or the same species). It features both gastro-intestinal symptoms and effects of suppression of the impulse-producing and conducting tissues of the heart, such as sinus bradycardia, wandering pacemaker, second-degree atrio-ventricular block and

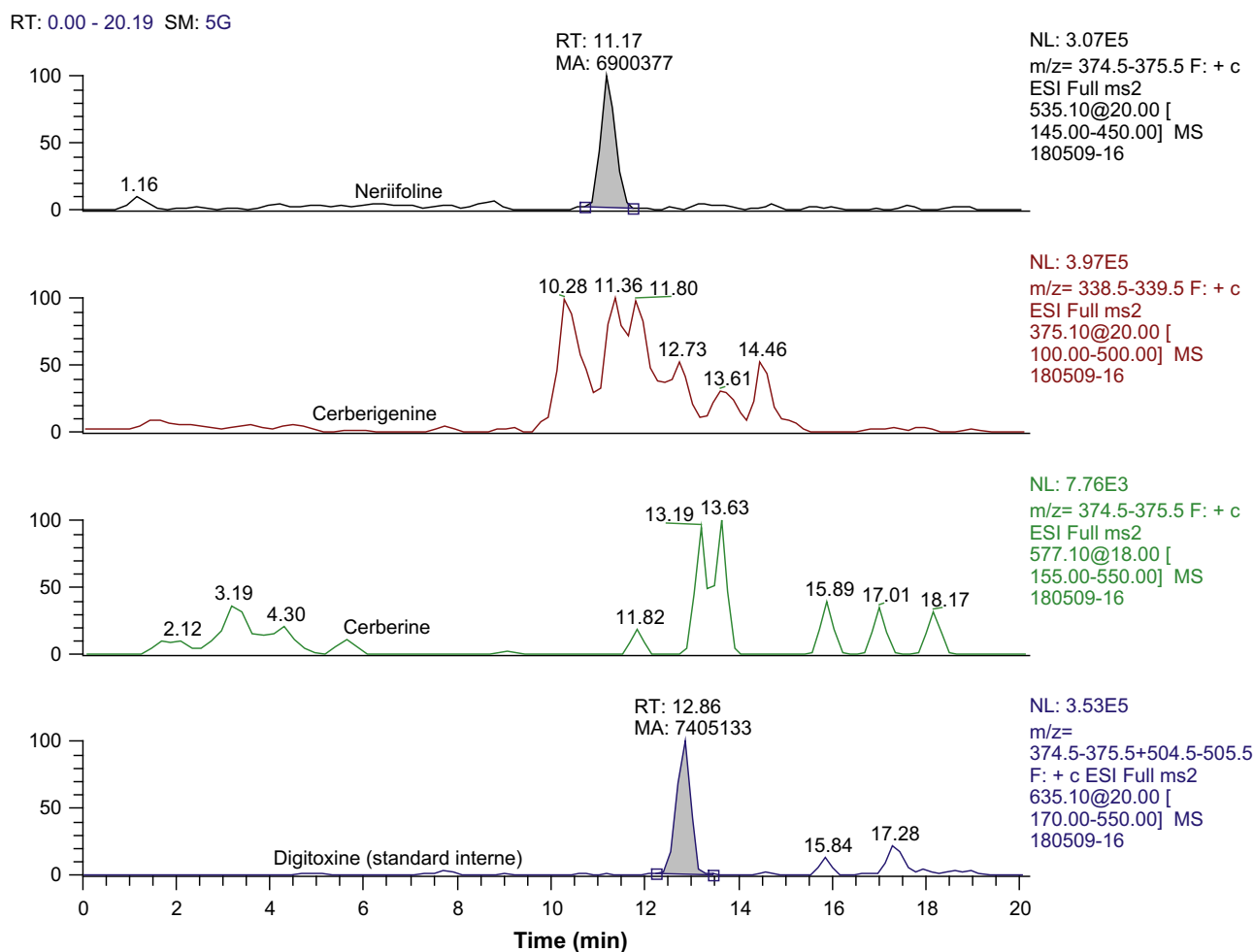


Fig. 5. Chromatogram of the extract of Mr S's plasma, spiked with 50 ng digitoxin as internal standard.

nodal rhythm. Hyperkalemia is commonly observed, and high plasma potassium level clearly linked to toxicity ("out of 12 patients with plasma potassium above 8 mmol/L, eight people died") (Gaillard et al., 2004).

The depressant action of *C. odollam* Gaertner cardenolides on myocardic cells accounts for the lack of atropine to effectively abolish the vagotonic action of the toxin (Gaillard et al., 2004). In our patient no. 2, atropine was ineffective in avoiding cardiac conduction worsening.

Cardiovascular outcomes of these poisoning cases do not strongly differ from those of acute digitalic intoxication, although in this latter plasma potassium levels, considered to affect prognosis, do not happen to be as high as in *C. odollam* Gaertner poisoning, and acute renal failure is unusual in acute digitalic intoxication (Lapostolle, 2000; Lapostolle et al., 2008). Differences between acute digitalic intoxication and acute yellow oleander cardenolides poisoning, including higher plasma potassium levels, have elsewhere been shown (Eddleston and Warrell, 1999; Rajapakse, 2009).

Nevertheless, in our cases, digoxin was found in both patients' serum; in case no. 2 probably due to the patient's previous medical treatment, but as patient no. 1 had no previous history of digitalic treatment this tends to suggest a digitalic-like substance intoxication.

Confirmation of the involvement of *C. manghas* L. toxins in those two fatalities has been provided by one of the authors' (MC) assays using high performance liquid chromatography/ion trap tandem mass spectrometry (LC-IT-MS/MS) in patients' plasma samples, powdered dry kernel of *C. manghas* L. and guts of the coconut crab *B. latro* L. Neriifolin is the main substance found in the three tested materials, and has been found only in the serum of both the patients Mr K. and Mr S., who are supposed to have experienced its myocardic toxicity, leading to death. This suggests that neriifolin should be involved in those two fatalities. Neriifolin serum level under 1 ng/mL found in case no. 1, appears enough to be related to a fatal event.

Digoxin-specific antibody fragments are considered as effective in the management of life-threatening cardiac glycoside poisoning, including those resulting from ingestion of parts of Apocynaceae such as seeds of the yellow oleander *Cascabela thevetia* (L.) Lippold – formerly known as *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum – which contain thevetins A and B and neriifolin (Eddleston and Warrell, 1999; Rajapakse, 2009), and leaves of the pink oleander *Nerium oleander* L., which contain oleandrin (Bourgeois et al., 2005). This suggests that the use of digoxin-specific Fab antibody fragments should be considered in the future

management of *B. latro* L. poisoning with severe cardiac outcomes.

4. Conclusion

In this case of a double lethal poisoning, the coconut crab *B. latro* L. toxicity appears to be related to the consumption of the red-eye-sea mango tree *C. manghas* L. fruit kernel by the crustacean. This hypothesis relies on traditional knowledge about *B. latro* L. in the Loyalty Islands, New Caledonia. Both patients' symptoms appeared closely similar to *C. odollam* Gaertner poisoning as previously described in India. Cardenolides, active glycosides supposed to have been involved in those fatalities, have been measured in patients' plasma samples, powdered dry kernel of *C. manghas* L. and guts of the coconut crab *B. latro* L., leading to consider neriifolin to be the main toxic agent in our cases. The use of digoxin-specific antibody fragments in such life-threatening intoxications should be considered.

Acknowledgments

We acknowledge P. BACCHET and M. RALIJOANA for providing us with the photographs of *Birgus latro* L. and of *Cerbera manghas* L. and for kindly allowing us to reproduce them.

We are grateful to Ms Anne GIBERT, Assistant Librarian at SPC – Secretariat of the Pacific Community, BP D5 – 98848 Noumea Cedex, New Caledonia, for her precious help in our bibliographical research, and to the AMUNC – Association des Médecins Urgentistes de Nouvelle-Calédonie (Association of Emergency Physicians of New Caledonia) – for its contribution in funding the English edition and the biochemical assays.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflict of interest regarding this paper.

References

- Bagnis, R.A., 1970. Case of coconut crab poisoning. *Clin. Toxicol* 3, 585–588.
- Bourgeois, B., Incagnoli, P., Hanna, J., Tirard, V., 2005. Nerium oleander self poisoning treated with digoxin-specific antibodies. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 24, 640–642 (in French).
- Cheenpracha, S., Karalai, C., Tat-A-Pa, Y., Ponglimanont, C., Chantrapromma, K., 2004. New cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera manghas*. *Chem. Pharm. Bull.* 52, 1023–1025.
- Eddleston, M., Warrell, D.A., 1999. Management of acute yellow oleander poisoning. *Q. J. Med.* 92, 483–485.
- El Karidi-Ja, N. Biologie des populations de crabes de cocotiers, *Birgus latro* (L.), dans trois îles du Pacifique: Lifou et Vauvilliers: archipel des Loyauté, Nouvelle-Calédonie; Taïaro: archipel des Tuamotu, Polynésie française. [thèse] Nouméa; 1995 (in French).
- Fusetani, N., Hashimoto, K., Mizukami, I., Kamiya, H., Yonabaru, S., 1980. Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*. *Toxicon* 18, 694–698.
- Gaillard, Y., Krishnamoorthy, A., Bevalot, F., 2004. *Cerbera odollam*: a “suicide tree” and cause of death in the state of Kerala, India. *J. Ethnopharmacol.* 95, 123–126.
- Hashimoto, Y., Konosu, S., Yasumoto, T., 16–22 August, 1968. Ciguatera in the Ruykyu and Amami Islands [WP 7]. South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia, Seminar on Ichtyosarcotoxism, Rangiroa, French Polynesia. 4 p.
- Lapostolle, F., Borron, S.W., Verdier, C., Arnaud, F., Couvreur, J., Megarbanne, B., Baud, F., Adnet, F., 2008. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intensive Care Med.* 34, 1448–1453.
- Lapostolle, F., 2000. Intoxication digitalique aigue. In: Bismuth, C., Baud, F., Conso, F., Dally, S., Frejaille, J.P., Garnier, R., Jaeger, A. (Eds.), *Toxicologie Clinique*, 5ème édition. Flammarion, Paris, pp. 254–265 (in French).
- Rajapakse, S., 2009. Management of yellow oleander poisoning. *Clin. Toxicol.* 47, 206–212.
- Wilde, J.E., Linton, S.M., Greenaway, P., 2004. Dietary assimilation and the digestive strategy of the omnivorous anomuran land crab *Birgus latro* (Coenobitidae). *J. Comp. Physiol. B* 174, 299–308.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Toxicon

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxicon

Clinical report

First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoningC. Maillaud^{a,*}, Y. Barguil^{b,c}, M. Mikulski^d, M. Cheze^e, C. Pivert^f, M. Deveaux^e, F. Lapostolle^g^a SAMU/SMUR/SAU/UHCD [Emergency Department], Territorial Hospital of New Caledonia, P.O. Box J5, 98849 Noumea, New Caledonia^b Biochemistry Laboratory, Territorial Hospital of New Caledonia, P.O. Box J5, 98849 Noumea, New Caledonia^c L.I.V.E. & Laboratory for Chemistry of Natural Substances, University of New Caledonia, P.O. Box R4, 98851 Noumea Cedex, New Caledonia^d Intensive Care Unit, Territorial Hospital of New Caledonia, P.O. Box J5, 98849 Noumea, New Caledonia^e Laboratoire Toxlab, 7 rue Jacques Cartier, F-75018 Paris, France^f 56 Mail François Mitterrand, F-35000 Rennes, France^g SAMU 93 [Emergency Department], Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, F-93009 Bobigny, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 August 2011

Received in revised form 19 June 2012

Accepted 28 June 2012

Available online 20 July 2012

Keywords:

Coconut crab

Birgus latro L.

Poisoning

Digoxin-specific Fab antibody fragments

Neriifolin

New Caledonia

ABSTRACT

We wish to report the first curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a coconut crab *Birgus latro* L. poisoning in New Caledonia. The female patient, aged sixty-three with a previous history of cardiovascular and metabolic dysfunctions, showed marked first-degree atrio-ventricular block and several atrial pauses, and was given 760 mg of digoxin-specific Fab antibody fragments. Shortly after the perfusion her electrocardiogram returned to close to normal with only slight first-degree atrio-ventricular block and no more atrial pauses. Neriifolin LC-MS/MS tests performed on the patient's serum and urine samples confirmed cardenolide poisoning. Another, younger patient, with high neriifolin levels in her serum and urine samples only experienced gastro-intestinal symptoms and was discharged without specific treatment. The consumption of coconut crab in New Caledonia should be avoided even though the first of the two cases reported suggests that digoxin-specific Fab antibody fragments can be effective in the treatment of life-threatening poisoning caused by the ingestion of this crustacean.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Crab poisoning is uncommon in the Indo-Pacific area. It mainly results from consumption of crustaceans belonging to the Xanthidae family, such as *Zozymus aeneus*, *Atergatis floridus*, *Carpilius convexus*, *Demania reynaudii* and related species (Mebs, 2006). Saxitoxin and gonyautoxins (involved in Paralytic Shellfish Poisoning) as well as tetrodotoxin and palytoxin have been found in poisonous crabs. Their consumption can sometimes result in lethal

intoxications. *Vibrio* sp. is involved in the production of tetrodotoxin in *A. floridus* (Noguchi et al., 1986). Some bacteria probably also take part in the synthesis of saxitoxin and gonyautoxins in crabs.

Coconut crab *Birgus latro* (Linné, 1767), family Coenobitidae, is the largest living land arthropod known (Fig. 1). Poisoning with this crustacean was first reported in the Ruykyu and Amami Islands (Japan) and in the Tuamotu Islands (French Polynesia) (Hashimoto et al., 1968; Bagnis, 1970). We recently reported two lethal cases following the consumption of coconut crabs caught in Mare, Loyalty Islands, New Caledonia (Maillaud et al., 2010). Both patients showed vomiting, diarrhoea, exhaustion, major hyperkalaemia and bradycardia with complete atrio-ventricular block, low blood pressure, and eventually

* Corresponding author. BP 13322, 98803 Noumea, New Caledonia. Tel.: +687 81 91 91.

E-mail address: claudemaillaud@yahoo.com.au (C. Maillaud).



Fig. 1. *Birgus latro* L. (credit P. BACCHET), the largest living land arthropod known; its size ranges up to 40 cm and its weight up to 4 kg.

asystole. Despite resuscitation both patients died a few hours after the toxic meal.

We found evidence that neriifolin, contained in the fruit kernel of the red-eye-sea mango tree *Cerbera manghas* L., on which the coconut crab feeds, was the toxic agent responsible, leading to cardenolide poisoning (Maillaud et al., 2010). Cerberin and cerberigenin were found in a dry extract of the *C. manghas* kernel and in the coconut crab's digestive tract, but not in the patients' blood samples (Maillaud et al., 2010). *C. manghas* belongs to the notoriously poisonous Apocynaceae family and its fruit kernel has been involved in hundreds of poisoning-related fatalities in India (suicides and homicides) (Gaillard et al., 2004). The poisoning mimics acute digitalis intoxication.

Digoxin-specific Fab antibody fragments are the gold-standard treatment for cardiac glycoside poisoning (Lapostolle et al., 2008a,b).

This antidotal therapy has also been used successfully in treating poisoning caused by parts of plants belonging to the Apocynaceae family, such as the seeds of the yellow oleander *Cascabela thevetia* (L.) Lippold – formerly known as *Thevetia peruviana* (Pers.) K. Schum (The Plant List, 2010) – or the leaves of the pink oleander *Nerium oleander* L. Oleandrin, thevetins A and B, and neriifolin are involved in this type of intoxication (Eddleston and Warrell, 1999; Rajapakse, 2009; Bourgeois et al., 2005).

This led us to consider digoxin-specific Fab antibody fragments as a specific treatment in neriifolin intoxication resulting from the consumption of the coconut crab in New Caledonia. We recently successfully used this treatment with a patient with life-threatening coconut crab (*B. latro* L.) poisoning as reported in the first of the following cases.

2. Clinical cases

No.1. A 63 year old female was admitted to the Emergency Department of the Territorial Hospital of New Caledonia. She had a past history of hypertension, left ventricular hypertrophy with normal ejection fraction (60%), non insulin-dependent diabetes and mild kidney

failure (creatinine clearance = 50–60 mL/min). She was on treatment with felodipin, perindopril, rilmenidin, metformin, acetylsalicylic acid, and rosuvastatin. She complained of vomiting and exhaustion and connected the symptoms to the consumption of the flesh from the legs of a coconut crab caught in Lifou, Loyalty Islands, 19 h previously.

On arrival her pulse rate was around 60 beats/min and blood pressure was 140/50 mmHg. Electrocardiogram showed first-degree atrio-ventricular block (PR interval = 0.40 s), and there were repolarisation abnormalities resembling signs of digitalis impregnation (Fig. 2). Cardiac monitoring showed three prolonged (5–10 s) cardiac pauses with spontaneous recovery. Quick blood sample examination (i-STAT[®]) showed serum potassium level at 4.5 mmol/L.

The patient was admitted to Intensive Care Unit. No more vomiting occurred; blood pressure was 210/120 and pulse rate 50 beats/min. No other clinical symptoms were reported. Full blood examination showed mild kidney insufficiency (creatinine clearance = 55 mL/min) without any other abnormality. She was treated with nicardipin (intravenously) and blood pressure decreased to 160/75. 21 h after the toxic meal cardiac activity monitoring showed new cardiac pauses (Fig. 3) without any consciousness impairment. Digoxin-specific Fab antibody fragments (760 mg) were then administered intravenously. No more cardiac pause was reported. The patient was transferred to a general ward the following day and was discharged one week later. She was asymptomatic. A first degree atrio-ventricular block persisted. No further follow-up information was available.

No.2. On the same day, the 34 year-old daughter of the above patient was admitted to the Emergency Department of the Territorial Hospital of New Caledonia. She had no significant medical history, and stated that she had eaten part of the cephalothorax of the same coconut crab at the same meal and had experienced vomiting and diarrhoea a few hours earlier, but was now feeling quite well. Clinical examination and electrocardiogram were normal and her serum potassium level was 4.4 mmol/L. She was admitted for monitoring and was discharged later the same day.

3. Toxicological analysis

To confirm the diagnosis, several blood and urine samples were assayed. Neriifolin, cerberin and cerberigenin were separated by high performance liquid chromatography/ion trap tandem mass spectrometry (LC-IT-MS/MS) using a UP5-BP2 column (Interchim[®]). Digoxin was used as an internal standard. Limits of detection and quantification in the blood were 0.1 ng/mL and 0.5 ng/mL, respectively (Maillaud et al., 2010; Deveaux et al., 2010).

Neriifolin (ng/mL) serum and urine concentrations are shown in Table 1. Cerberin and cerberigenin were not detected.

4. Discussion

Digoxin-specific Fab antibody fragments successfully reversed a life-threatening case of poisoning from the ingestion of a coconut crab *B. latro* L. from the Loyalty Islands, New Caledonia.

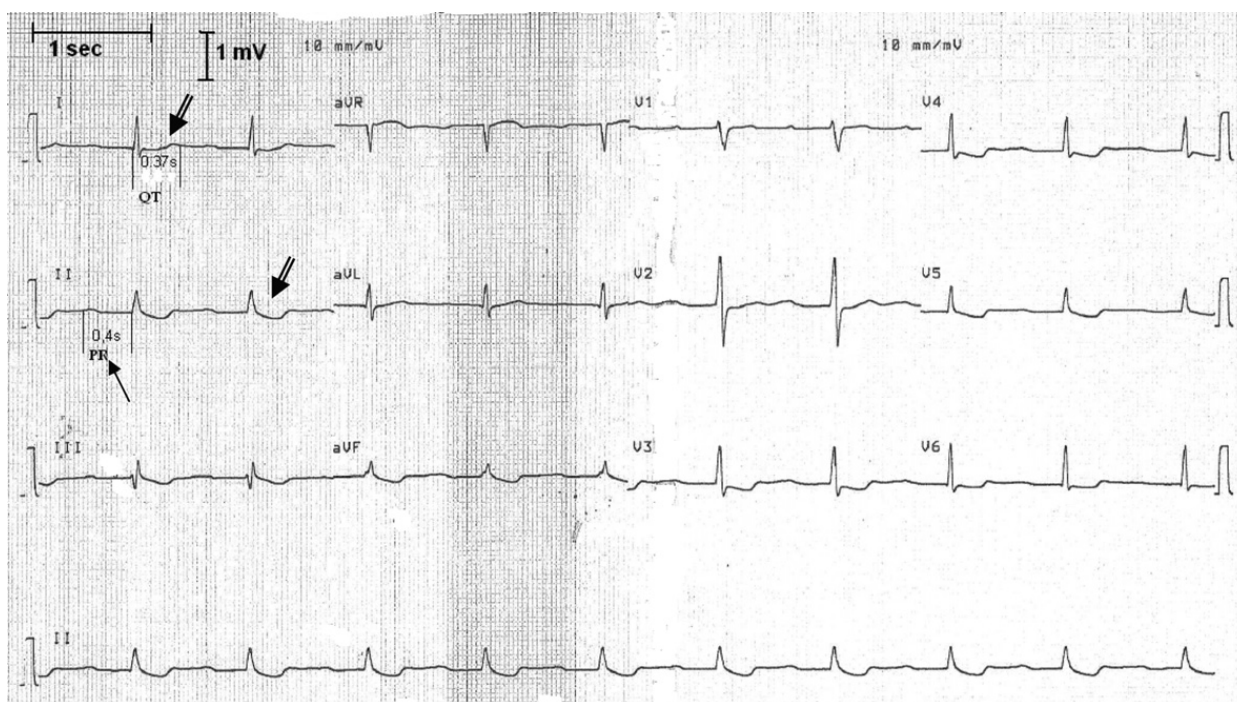


Fig. 2. Patient n°1 – ECG recorded on admission at the Emergency Department 19 h after coconut crab ingestion. The patient complained of vomiting and exhaustion. Note: 1) first-degree atrio-ventricular block (arrow) (PR interval = 0.40 s) and: 2) “digitalis cup” (down-slope ST segment depression and shortening of QT interval – 370 ms, $N = 440$ ms) suggesting impregnation with cardiac glycoside (double arrow).

Antidotal treatment is the gold standard treatment in digitalis poisoning (Lapostolle et al., 2008a,b). In the case of a life-threatening toxicity (ventricular arrhythmia, heart rate < 40 beats/min, hyperkalaemia > 5 mmol/L, cardiogenic shock), a curative dose (i.e. equimolar) is recommended. In other cases precocious antidotal (and semi-equimolar) prophylactic treatment is recommended in the presence of poor prognostic information.

Conduction disturbance and particularly sino-atrial block with pauses were life-threatening in case No.1. Digitalis poisoning is well known to be responsible for such high degree blocks requiring the use of an antidotal treatment. Even though not previously reported in cases of cardenolide poisoning, conduction disturbance was, without doubt, attributable to coconut crab poisoning. This is supported by the fatal cases that we have previously reported, where conduction disturbances were responsible for cardiac arrest (Maillaud et al., 2010). Bradycardia is known to increase the risk of both ventricular rhythm disturbances and asystole in digitalis poisoning. Both indicate the need for urgent antidotal treatment (Lapostolle et al., 2008b).

Neriifolin concentrations were higher in patient No.2 but she presented no cardiac complications. By contrast, patient No.1 presented a life-threatening condition. However patient No.1 was 63 years old with a previous

history of mild hypertensive heart disease and mild kidney insufficiency, whereas patient No.2 was young and healthy.

Age and past history of cardiovascular disease are well known as bad prognosticators in cases of digitalis cardiac toxicity, and by themselves will indicate the appropriateness of an antidote therapy (Dally et al., 1981; Gaultier et al., 1976; Lapostolle and Borron, 2007).

Neriifolin concentration increased after the digoxin-specific Fab antibody fragments perfusion. In the case of digoxin intoxication it is established that there is a 10- to 30-fold rise in total digoxin concentration in serum after administration of Fab fragments (Ujhelyi et al., 1992). So digoxin leaves cardiac receptors to be bound to Fab fragments. The pharmacologically active free form of digoxin decreases precipitously (Ujhelyi et al., 1992). This strongly suggests that digoxin-specific Fab antibody fragments bind both with digoxin and, in a very similar way, to neriifolin.

A 760 mg dose (20 vials) of digoxin-specific Fab antibody fragments (DIGIBIND®) was given first, and a complementary dose (380 mg) was available if needed. Such a high dose is usually recommended in cases of life-threatening situations. It allows reaching equimolar neutralization even when the exact digitalis quantity is unknown. Higher amounts of antidote such as 1200 mg of DIGIDOT® have been used in the management of yellow oleander *C. thevetia* L. poisoning (Rajapakse, 2009).

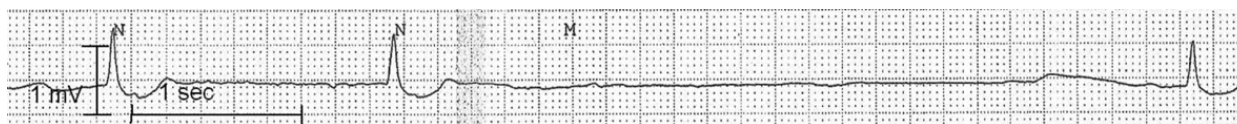


Fig. 3. Patient n°1 – ECG monitoring recorded in Intensive Care Unit 21 h after coconut crab ingestion. Note sinus pause 4.6 s without P wave (sino-atrial block).

Table 1

Results obtained by LC-IT-MS/MS on patients' serum and urine samples.

Patient	Matrix	Total neriifolin (ng/mL)
Patient n°1	Serum, first examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	1.30
	Serum, second examination in the Intensive Care Unit (H22 after coconut crab ingestion)	0.59
	Serum, third examination the day after the treatment (H35 after the coconut crab ingestion)	3.04
	Urine, first examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	0.31
Patient n°2	Serum, examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	2.95
	Urine, examination at the Emergency Department (H20 after coconut crab ingestion)	7.02

Bradycardia and pauses correction assessed the anti-dote's efficiency. The asymptomatic first-degree atrio-ventricular block persisted. This was assumed to be unrelated to the poisoning as it persisted a week later and as such abnormalities are frequent in elderly people.

Finally, the initial clinical features and electrocardiogram abnormalities, as well as the evolution following perfusion with the antidote are similar to those reported with digitalis poisoning. The above results support the choice of this efficient treatment and we believe that physicians should be aware of the potential interest of Fab fragments therapy in such unusual poisoning cases.

The hepatopancreas and the intestine are considered to be the toxic parts of the coconut crab (Fusetani et al., 1980) and poisoning has also been previously linked to the consumption of the cephalothorax of the crustacean (Maillaud et al., 2010). At this time however, we cannot confirm that it is only the cephalothorax of the coconut crab that can be toxic as patient No.1 ate flesh from the legs, whereas it was patient No.2 who ate the cephalothorax.

Insufficient data about coconut crab poisoning is available. It would be useful for example to establish the neriifolin levels present in various parts of the coconut crab and whether the whole crustacean can be toxic; experiments on live captive coconut crabs would be helpful to better understand how the diet of the crustacean is linked to its toxicity; and the distribution in the Indo-Pacific area of both *B. latro* and *C. manghas* should also be studied in order to identify which human populations are at risk from neriifolin poisoning following coconut crab consumption.

Until further data on these matters is available, we recommend that consumption of coconut crab from the Loyalty Islands, New Caledonia, should be avoided.

5. Conclusion

Digoxin-specific Fab antibody fragments have been effective in the treatment of a life-threatening coconut crab *B. latro* L. poisoning. Such antidotal therapy should be

considered in patients showing heart conduction disturbances, particularly high degree blocks. Clinical characteristics, biological results and ECG findings in neriifolin poisoning mimic those of digitalis poisoning. Similar criteria should be used to indicate antidote therapy in both intoxications.

The above observations also suggest that not only the cephalothorax, but all parts of the crustacean from the Loyalty Islands, New Caledonia, can be toxic, and as a result consumption of coconut crabs originating from there should be avoided.

Acknowledgements

We are grateful to P. BACCHET, photographer, for kindly allowing us to reproduce his picture of *Birgus latro* L. and to P. CABALION, former researcher at the Institute of Research for Development (IRD) in Noumea, for his help in better understanding the taxonomy of Apocynaceae.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest inherent in this paper.

References

- Bagnis, R.A., 1970. Case of coconut crab poisoning. *Clin. Toxicol.* 3, 585–588.
- Bourgeois, B., Incagnoli, P., Hanna, J., Tirard, V., 2005. *Nerium oleander* self poisoning treated with digoxin-specific antibodies. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 24, 640–642.
- Dally, S., Alperovitch, A., Lagier, G., Bismuth, C., Fournier, E., 1981. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouv. Press. Med.* 10, 2257–2260 (in French).
- Deveaux, M., Cheze, M., Barguil, Y., Maillaud, C., Leleu, C., Hoizey, G., Pépin, G., 2010. *Cerbera manghas* vs. *Birgus latro*: where is the poison coming from? A case report. *Toxicchem. Krimtech.* 77, 191–192.
- Eddleston, M., Warrell, D.A., 1999. Management of acute yellow oleander poisoning. *Q. J. Med.* 92, 483–485.
- Fusetani, N., Hashimoto, K., Mizukami, I., Kamiya, H., Yonabaru, S., 1980. Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*. *Toxicol.* 18, 694–698.
- Gaillard, Y., Krishnamoorthy, A., Bevalot, F., 2004. *Cerbera odollam*: a "suicide tree" and cause of death in the state of Kerala, India. *J. Ethnopharmacol.* 95, 123–126.
- Gaultier, M., Welti, J.J., Bismuth, C., Motte, G., Conso, F., Chauvin, M., 1976. Severe digitalis intoxication. Prognostic factors. Value and limitations of electrosystolic pacemaking (apropos of 133 cases). *Ann. Med. Interne* 127, 761–766.
- Hashimoto, Y., Konosu, S., Yasumoto, T., 16–22 August 1968. Ciguatera in the Ruykyu and Amami Islands [WP 7]. South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia, Seminar on Ichtyosarcotism, Rangiroa, French Polynesia. 4 pp.
- Lapostolle, F., Borron, S.W., 2007. Cardiac glycoside and other cardioactive steroids. In: Shannon, M., Borron, S.W., Burns, M.J. (Eds.), *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*, fourth ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 949–962.
- Lapostolle, F., Borron, S.W., Verdier, C., Taboulet, P., Guerrier, G., Adnet, F., Clemessy, J.L., Bismuth, C., Baud, F.J., 2008a. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit. Care Med.* 36, 3014–3018.
- Lapostolle, F., Borron, S.W., Verdier, C., Arnaud, F., Couvreur, J., Megarbanne, B., Baud, F., Adnet, F., 2008b. Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intens. Care Med.* 34, 1448–1453.
- Maillaud, C., Lefevre, S., Sebat, C., Barguil, Y., Cabalion, P., Cheze, M., Hnawia, E., Nour, M., Durand, F., 2010. Double lethal coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicol.* 55, 81–86.
- Mebs, D., 2006. Animaux venimeux et vénéneux (Traduction Goyffon M.). Editions Lavoisier, Paris, pp. 161–163 (in French).

- Noguchi, T., Jeon, J.K., Arakawa, O., Sugita, H., Degushi, Y., Shida, Y., Hashimoto, K., 1986. Occurrence of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin in *Vibrio sp.*, isolated from the intestines of a xanthid crab, *Atergatis floridus*. *J. Biochem.* 99, 311–314.
- Rajapakse, S., 2009. Management of yellow oleander poisoning. *Clin. Toxicol.* 47, 206–212.
- The Plant List, 2010. Version 1. Published on the Internet. <http://www.theplantlist.org> (accessed 08.03.12.).
- Ujhelyi, M.R., Green, P.J., Cummings, D.M., Robert, S., Vlasses, P.H., Zarowitz, B.J., 1992. Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin Fab antibodies. *Ther. Drug Monit.* 14, 147–154.

Article original

Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxicologiques et thérapeutiques, à partir de vingt-trois cas

*Characterization of poisoning by the coconut crab, *Birgus latro*, in New Caledonia: aspects of clinical and toxicological features and treatment in 23 cases*

Maillaud C.¹, Barguil Y.^{1,2}, Cheze M.³, Mikulski M.⁴, Le Coq St Gilles H.⁴, Lapostolle F.⁵, Hnawia E.¹, Lebouvier N.¹, Pivert C.⁶, Deveaux M.³, Nour M.¹

¹ Équipe de chimie des substances naturelles. Laboratoire insulaire du vivant et de l'environnement (LIVE). Université de la Nouvelle-Calédonie, BP R4, 98851 Nouméa Cedex, Nouvelle-Calédonie

² Service de biochimie, centre hospitalier territorial de Nouvelle-Calédonie, BP J5, 98849 Nouméa, Nouvelle-Calédonie

³ Laboratoire Toxlab, 7 rue Jacques Cartier, 75018 Paris, France

⁴ Service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier territorial de Nouvelle-Calédonie, BP J5, 98849 Nouméa, Nouvelle-Calédonie

⁵ SAMU 93, hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad, Bobigny, France

⁶ 55, domaine de Sainte-Croix, 53970 L'Huisserie, France

Article accepté le 24/3/2015

Résumé. Nous rapportons vingt-trois cas d'intoxication, dont quatre mortels, par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie. Nous détaillons les caractéristiques cliniques et biologiques de ces cas, décrivons le complexe toxinique en cause et proposons une stratégie thérapeutique fondée sur l'utilisation de fractions Fab antidigitaliques en cas de mise en jeu du pronostic vital.

Mots clés : crabe de cocotier, *Birgus latro*, faux manguier, *Cerbera manghas*, intoxication, fractions Fab antidigitaliques, Nouvelle-Calédonie.

Correspondance : Maillaud C
<claudemaillaud@yahoo.com.au>

Abstract. We report 23 cases of poisoning, 4 fatal, due to ingestion of coconut crab, *Birgus latro*, in New Caledonia. Clinical and biological features of this poisoning are characterized, and the toxin complex is described. We suggest a treatment strategy based on digoxin-specific antibody fragments for patients in a life-threatening condition.

Key words: coconut crab, *Birgus latro*, red-eye-sea mango tree, *Cerbera manghas*, poisoning, digoxin-specific antibody fragments, New Caledonia.

L'intoxication à la nériifoline, un cardénolide glycosidique de structure proche de celle des digitaliques, via la consommation de crabe de cocotier *Birgus latro* L. (figure 1), a été récemment décrite en Nouvelle-Calédonie [1]. Elle résulte de l'ingestion préalable, par le crustacé, du fruit du faux manguier, *Cerbera manghas* L. (figure 2), lequel appartient à la famille des Apocynacées et contient des hétérosides cardiotoxiques. Elle se traduit par des troubles digestifs à type de vomissements et de diarrhée, et, de façon inconstante, par des manifestations cardiovasculaires potentiellement létales, telles que bradycardie, troubles de la conduction, voire choc cardiogénique réfractaire avec hyperkaliémie, insuffisance rénale et acidose métabolique, conduisant à l'asystolie.

Les fractions Fab (pour *antigen binding fragment*) antidigitaliques se sont montrées efficaces dans le traitement

des troubles menaçants de la conduction sans hyperkaliémie [2, 3].

Nous présentons une série prospective de vingt-trois cas d'intoxication par le crabe de cocotier, dont quatre mortels, répertoriés en Nouvelle-Calédonie entre 2008 et 2014 [1-4].

Nous décrivons les caractéristiques cliniques, biologiques, et toxicologiques de cette entité, proposons une stratégie thérapeutique et suggérons la place des fractions Fab antidigitaliques dans celle-ci [2].

Matériel et méthodes

Le recueil des données s'est échelonné d'avril 2008 à avril 2014. L'intoxication par le crabe de cocotier a été définie par la survenue, dans les 12 h suivant la consommation du crustacé,



Figure 1. Crabe de cocotier *Birgus latro* (© C. Maillaud).

Figure 1. Coconut crab, *Birgus latro* (© C. Maillaud).

de nausées et/ou de vomissements, accompagnés ou non de diarrhée, de bradycardie, de troubles de la conduction et de perturbations de la kaliémie et de la créatininémie, en présence ou non d'une confirmation toxicologique obtenue *a posteriori*.



Figure 2. Fruits du faux manguier *Cerbera manghas* (© N. Lebouvier).

Figure 2. Sea mangos from the sea mango tree, *Cerbera manghas* (© N. Lebouvier).

Ont été inclus les patients pris en charge initialement au centre hospitalier territorial de Nouvelle-Calédonie par le SAMU/SMUR/SAU/UHCD, puis, pour certains, en soins intensifs ou en réanimation, leurs dossiers cliniques étant identifiés et exploités par les médecins alors en poste dans ces services (CM, MM, HL, CP). Ce recueil de cas a été complété par la recherche, par l'un des auteurs (CP), de cas survenus en 2008 et 2009 dans les îles Loyauté, mais n'ayant pas bénéficié d'une évacuation sanitaire aérienne vers le centre hospitalier territorial de Nouvelle-Calédonie, situé à Nouméa.

L'utilisation des fractions Fab antidigitaux a été entreprise à partir de février 2011, après validation des hypothèses initiales émises par deux des auteurs (YB, EH) et identification du complexe toxique [1, 2]. Le critère d'indication de l'administration de l'antidote a été défini par l'apparition, dans un contexte clinique d'intoxication par le crabe de cocotier, d'un trouble de la conduction susceptible de menacer le pronostic vital, tel qu'un bloc auriculoventriculaire (BAV) de haut grade et/ou des pauses sinusales, voire une bradycardie profonde avec troubles hémodynamiques.

Le critère de jugement principal de l'efficacité thérapeutique a été ainsi défini : non-récidive, après administration de l'antidote, des pauses sinusales, et absence d'apparition de tout autre élément susceptible de menacer le pronostic vital, tel qu'un BAV de haut grade ou une bradycardie profonde avec troubles hémodynamiques. Les critères de jugement secondaires étaient représentés par la régression d'une bradycardie et/ou d'un BAV I, avec retour à un tracé échocardiographique (ECG) superposable avec celui de référence (si disponible).

Données cliniques

D'avril 2008 à avril 2014, vingt-trois cas ont été documentés en Nouvelle-Calédonie, dont quatre cas mortels.

Treize des patients intoxiqués étaient de sexe féminin, dix de sexe masculin (donnée renseignée dans vingt-trois cas) ; ils étaient âgés de 38 ans en moyenne, avec des extrêmes de 30 et 75 ans (donnée renseignée dans vingt-trois cas).

Les premiers signes cliniques de l'intoxication, à type de nausées ou de vomissements (quelquefois limités à un épisode unique) et de diarrhée (quelquefois limitée à un épisode unique), parfois accompagnés d'asthénie ou de malaises, sont apparus dans un délai moyen de 4 h après le repas toxique, avec des extrêmes de 30 mn et de 10 à 11 h (donnée renseignée dans seize cas). Les signes digestifs, lorsqu'ils ont été isolés, ont constamment cédé en moins de 24 h, avec ou sans traitement symptomatique.

Nausées et/ou vomissements ont été constatés vingt-trois fois (critère d'inclusion) ; une diarrhée a été mentionnée quinze fois, et dans trois observations il est fait état de « troubles digestifs » ou de « troubles gastro-intestinaux », sans précision (cette dénomination incluant obligatoirement nausées et/ou vomissements) ; une asthénie et/ou des malaises ont été signalés cinq fois.

La survenue de symptômes cardio-vasculaires, inconstante, a suivi celle des symptômes digestifs dans neuf cas, dont quatre d'évolution fatale. Le délai moyen de survenue des symptômes cardio-vasculaires a été de 10 h après le repas toxique, avec des extrêmes de 4 et 18 h.

La manifestation la plus constante sur le plan cardiovasculaire a été une bradycardie comprise entre 40 et 45 bpm, avec des pics entre 30 et 35 bpm (neuf cas). Dans deux cas l'espace PR est demeuré inchangé ; dans un cas, il a été observé la majoration d'un BAV I connu, et dans deux cas la bradycardie s'est accompagnée de pauses sinuales prolongées.

Enfin, dans quatre autres cas, une bradycardie majeure (jusqu'à 20 bpm) et un BAV III ont précédé la survenue du décès dans un tableau de choc cardiogénique puis d'asystolie. Dans ces quatre cas, il a été noté une hyperkaliémie le plus souvent majeure (en moyenne à 7,5 mmol/L, comprise entre 5,3 et 9,4 mmol/L), associée à une insuffisance rénale (créatininémie à

261 $\mu\text{mol/L}$ en moyenne, comprise entre 241 et 279 $\mu\text{mol/L}$) et à une acidose métabolique.

Il était noté chez ces quatre patients, outre un âge moyen de 65 ans, des antécédents de diabète de type 2, traité par antidiabétiques oraux dans deux cas et par insuline dans deux autres cas, d'insuffisance rénale dans deux cas, d'hypertension artérielle certaine dans deux cas et probable dans deux cas (au vu des traitements en cours, en l'absence d'informations fiables), de traitement par digoxine (avec digoxinémie à un taux thérapeutique) dans un cas, d'accident vasculaire cérébral ischémique dans un cas. Le délai moyen entre le repas toxique et le décès a été de 35 h en moyenne (13, 14, 22 et 93 h selon le cas) (*tableau 1*).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques, biologiques et toxicologiques des 4 cas létaux.

Table 1. Clinical, biological, and toxicological features of the 4 lethal cases.

	Cas léthal n° 1	Cas léthal n° 2	Cas léthal n° 3	Cas léthal n° 4
Date de survenue	12/04/2008	12/04/2008	17/04/2009	24/04/2009
Sexe du patient	M	M	F	F
Age du patient	41 ans	73 ans	72 ans	75 ans
Antécédents connus	Diabète de type 2, insuffisance rénale chronique	Diabète de type 2	Diabète de type 2, HTA, AVC ischémique	Diabète de type 2, HTA, Insuffisance rénale chronique
Traitements en cours	Insuline	Acarbose, digoxine, aspirine, perindopril, furosemide	Perindopril + indapamide, aténolol, metformine, clopidogrel, atorvastatine	Insuline, aspirine, ibesartan, pravastatine
Lieu de capture des crustacés consommés	Ménaku (Maré)	Ménaku (Maré)	Padawa (Maré)	Rô (Maré)
Parties du crustacé consommées	Céphalothorax et pinces	Céphalothorax (même crabe que cas n° 1)	Céphalothorax (peu) et pinces	Céphalothorax et pinces
Mode de préparation	Non préparé	Non préparé	Préparé (extraction du tube digestif)	Non préparé
Symptômes initiaux et évolution	Malaise, vomissements, diarrhée, TA : 80/40, FC : 20-30 bpm, BAV III, puis arrêt cardio-respiratoire	Asthénie, malaise, vomissements, diarrhée, dyspnée, TA : 16/13, FC : 26 bpm, BAV III, spO ₂ : 90% AA, puis arrêt cardio-respiratoire	Nausées, vomissements, diarrhée, TA : 21/10, FC : 42/min, bradycardie sinusale et troubles de la repolarisation, puis FC : 20 bpm, BAV III ; secondairement, asystolie, TV, FV.	Vomissements, diarrhée, TA : 20/5, FC : 82 bpm, BBDt ; secondairement : bradycardie extrême, BAV III, asystolie, choc cardiogénique réfractaire
Données biologiques	Kaliémie : 9,4 mmol/L, créatininémie : 263 $\mu\text{mol/L}$, acidose métabolique, digoxinémie : 2,7 ng/mL	Kaliémie : 7,7 mmol/L, créatininémie : 279 $\mu\text{mol/L}$, acidose métabolique, digoxinémie : 1,9 ng/mL	Kaliémie : 7,6 mmol/L, créatininémie : 279 $\mu\text{mol/L}$, acidose métabolique	Kaliémie : 5,3 mmol/L, créatininémie : 241 $\mu\text{mol/L}$, acidose métabolique, Hb : 7,3 g/dL
Traitements entrepris	MCE, IOT, adrénaline, furosemide, albutamol, glucose + insuline, SEES, bicarbonate de sodium, gluconate de calcium, EER	Atropine, bicarbonate de sodium, MCE, IOT, adrénaline, gluconate de calcium, glucose + insuline, 4 CEE	Isoprénaline, bicarbonate de sodium, insuline + glucose, salbutamol, EER, SEES, IOT, MCE, adrénaline, 17 CEE	Adrénaline, sulfonate de polystyrène sodique, gluconate de calcium, 2 CCE, uradipil, SEES, EER, dobutamine
Délai entre consommation du repas toxique et signes digestifs	6-8 h	1 h	2-3 h	3-5 h
Délai entre consommation du repas toxique et signes cardio-vasculaires	8-10 h	10-12 h	4 h	6-7 h
Délai entre consommation du repas toxique et décès	13 h	14 h	22 h	3 jours + 21 h
Cardénolides sanguins	Nériifoline < 1 ng/mL (plasma) Cerbérine et cerbérigénine ND	Nériifoline = 7 ng/mL (plasma) Cerbérine et cerbérigénine ND	Nériifoline = 141,6 ng/mL (sang clair)	Nériifoline = 24,3 ng/mL (sang clair) et 16,6 ng/mL (plasma)
Cardénolides dans les échantillons de crustacés et de fruits	Noyau de <i>Cerbera manghas</i> (150 g, poudre de noyau sec) : nériifoline = 70 $\mu\text{g/g}$, cerbérigénine = 6,8 $\mu\text{g/g}$, cerbérine = 0,71 $\mu\text{g/g}$. Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 2,7 $\mu\text{g/g}$, cerbérigénine = 6,3 $\mu\text{g/g}$, cerbérine = 0,014 $\mu\text{g/g}$.			Tractus intestinal de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 56,6 $\mu\text{g/g}$; cerbérigénine = 9,8 $\mu\text{g/g}$; Chair de <i>Birgus latro</i> : nériifoline = 7,7 $\mu\text{g/g}$; cerbérigénine = 1,9 $\mu\text{g/g}$; cerbérine = 0,06 $\mu\text{g/g}$

Données toxicologiques

Les vingt-trois cas documentés ont tous été consécutifs à l'ingestion de crabes de cocotier capturés aux îles Loyauté (douze cas à Maré dont quatre mortels, cinq cas à Lifou, trois cas à Ouvéa, et trois cas à Tiga) (figure 3). Le crustacé, sensible à la pression anthropique, n'est plus présent ailleurs qu'à l'extrême sud de la Grande-Terre, autour de Yaté, et sur l'île des Pins [4].

Les données tirées du savoir traditionnel des îles Loyauté, connues de deux des auteurs (EH, YB), ont orienté les recherches vers une toxine présente dans les fruits du faux manguiier *Cerbera manghas* L. La similitude des tableaux cliniques et biologiques observés lors des cas princeps, avec les symptômes d'une intoxication digitalique, rendait plausible la responsabilité d'un hétéroside cardiotoxique [1]. Un cardénolide, la nériifoline (déacétylcerbérine), a été mis en évidence dans le sérum des deux premiers patients décédés, le tube digestif d'un crabe de cocotier provenant du même lot que ceux consommés, et le noyau du fruit du faux manguiier *C. manghas* [1, 5]. Pour des raisons de coût et de faisabilité (expédition des prélèvements en France métropolitaine, réception différée des résultats), tous les patients intoxiqués n'ont pas bénéficié de dosages sanguins ou urinaires de nériifoline, et les sujets asymptomatiques suspects d'avoir consommé des crustacés toxiques, notamment dans l'entourage des patients symptomatiques, n'ont pas été testés.

Selon la tradition orale des îles Loyauté, seul le céphalothorax du crustacé serait toxique, à condition que celui-ci soit consommé en entier, y compris une partie centrale noirâtre correspondant au tube digestif. Une préparation adéquate (consistant en l'ablation du tube digestif après cuisson de l'animal) serait censée mettre à couvert du risque d'intoxication. Les quatre cas mortels ont concerné des patients qui avaient consommé le céphalothorax du crustacé, dans trois cas sans précaution particulière, dans un cas en suivant les recommandations traditionnelles (donnée renseignée dans vingt cas). Sur les dix-neuf cas non mortels, treize ont concerné des consommateurs du céphalothorax, seul ou avec d'autres parties de

l'animal, et trois autres des consommateurs des pinces seules, dans deux cas, et du seul segment proximal des pattes dans un cas. Dans ce dernier cas, l'intoxication s'est accompagnée de manifestations cardiaques menaçant le pronostic vital [2].

L'évolution péjorative n'est pas apparue corrélée avec les taux sanguins de nériifoline ; ainsi, des taux plasmatiques respectivement < 1 ng/mL et de 7 ng/mL ont été observés chez deux patients décédés (âgés de 41 et 77 ans) [1], un taux sérique de 1,30 ng/mL a été mesuré chez une patiente (de 63 ans) présentant des pauses sinusales (justifiant un traitement par Digibind®) alors qu'un taux sérique de 2,95 ng/mL a été observé chez une autre patiente (de 38 ans) présentant uniquement des troubles digestifs, intoxiquée en même temps que la précédente [2]. De même, la corrélation entre la partie du crustacé consommée et le taux de nériifoline n'apparaît pas établie (respectivement : segment proximal des pattes et céphalothorax pour les deux patientes précédemment citées).

Deux autres cardénolides, la cerbérine et la cerbérigénine, ont été mis en évidence dans le noyau du fruit de *C. manghas* et dans le tractus digestif de *B. latro*, mais n'ont pas été détectés dans les prélèvements biologiques de patients intoxiqués par le crabe de cocotier [1].

Toujours selon la tradition orale des îles Loyauté, la toxicité du crabe de cocotier serait limitée dans le temps, de fin novembre à début mai, correspondant à l'été austral, période de fructification du faux manguiier. Sur les vingt-trois cas répertoriés, vingt et un l'ont été entre décembre et mai, soit effectivement durant l'été austral ; deux l'ont été en octobre, à la fin de l'hiver austral, dont un avec mise en jeu du pronostic vital [2] (figure 4).

Données thérapeutiques

L'atropine, administrée dans six cas, s'est montrée d'une efficacité inconstante sur la bradycardie, avec ou sans allongement de l'espace PR (critère de jugement secondaire). Elle s'est montrée efficace dans un cas de bradycardie sinusale à 45 bpm, sans allongement de l'espace PR ni hyperkaliémie. Elle s'est montrée inefficace dans un cas de pauses sinusales multiples

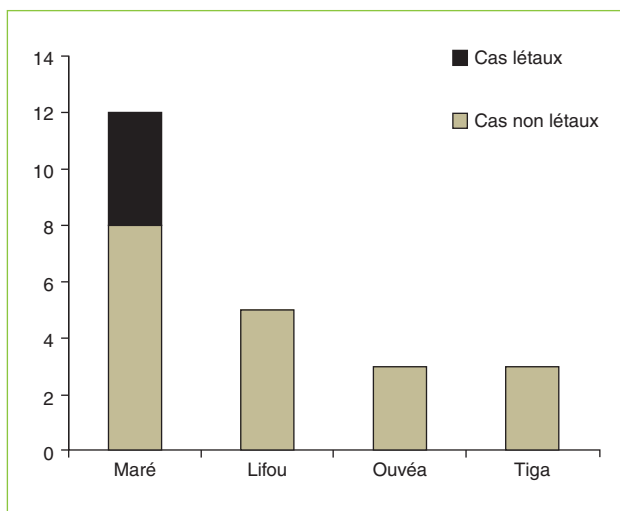


Figure 3. Répartition géographique de l'origine des crustacés toxiques.
Figure 3. Initial geographical distribution of the toxic crustaceans.

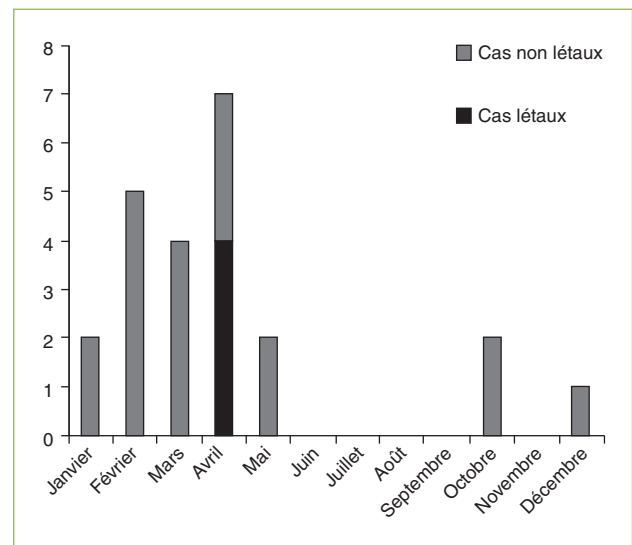


Figure 4. Répartition mensuelle des cas d'intoxication.
Figure 4. Monthly distribution of poisoning cases.

avec allongement du PR et dans les quatre cas de BAV III avec choc cardiogénique d'évolution fatale [1, 2] (critère de jugement principal).

Les thérapeutiques entreprises ont été les suivantes à l'occasion des quatre cas mortels : massage cardiaque externe, intubation orotrachéale avec ventilation mécanique, adrénaline, atropine, isoprénaline, sonde d'entraînement électrosystolique, gluconate de calcium, bicarbonate de sodium 4,2 %, G5 % avec insuline rapide, salbutamol au pousse-seringue électrique, lavage gastrique, épuration extrarénale (amenant une normalisation de la kaliémie) [1] ; elles se sont montrées inefficaces (critère de jugement principal).

Les fractions Fab antidigitaliques, administrées dans quatre cas, se sont montrées efficaces (à la dose de 760 mg, soit vingt ampoules de Digibind®) dans un cas de pauses sinusales multiples avec allongement de l'espace PR (majoration d'un BAV I préexistant) [2], et un cas de bradycardie avec arythmie et pauses sinusales [3] (critère de jugement principal). Elles se sont montrées inefficaces dans un cas de bradycardie sinusale isolée sans allongement de l'espace PR ni hyperkaliémie (critère de jugement secondaire). Enfin, dans un cas, elles ont été administrées hors critère d'indication (troubles digestifs isolés).

Discussion

Plusieurs cas d'intoxication par le crabe de cocotier *B. latro* L., pour certains mortels, ont été précédemment rapportés au Japon [11], et un cas non léthal décrit en Polynésie française [12]. Il a par ailleurs été démontré que la partie la plus toxique de l'animal était représentée par ses organes digestifs, intestin et hépatopancréas, situés dans le céphalothorax [13]. La constatation de cas d'intoxication à partir des pinces et/ou des pattes du crustacé justifie des travaux en cours, visant entre autres à déterminer quelles parties du crabe de cocotier peuvent être porteuses de nériifoline.

Le faux manguiier *C. manghas* L. appartient à la famille des Apocynacées, dont plusieurs espèces produisent des hétérosides cardiotoxiques, responsables d'intoxications humaines. Plusieurs cardénolides ont été identifiés dans différentes parties de *C. manghas*, dont la nériifoline [14-16], toxine mise en évidence également dans le laurier jaune *Cascabela thevetia* et le laurier-rose *Nerium oleander*, et impliquée dans les intoxications humaines par ces plantes [17-19]. La toxicité des fruits du faux manguiier est bien connue dans certains pays, où différents usages létaux (suicides, homicides, ordalies collectives) ont été répertoriés [14].

La constatation de deux cas d'intoxication en dehors de la période de fructification du faux manguiier *C. manghas* appelle plusieurs hypothèses : l'existence d'isolats d'arbres ayant une période de fructification décalée, la conservation au sol, sous certaines conditions, de fruits que pourrait consommer le crabe de cocotier de façon différée, l'ingestion par le crustacé d'autres parties du faux manguiier, voire de parties d'autres plantes toxiques.

L'administration de fractions Fab antidigitaliques représente le traitement de référence des intoxications sévères à la digitaline, et ses indications sont codifiées [6-8]. Elle a été précédemment proposée lors d'intoxications par des cardénolides autres que les digitaliques, en particulier lors de l'intoxication via le laurier jaune *C. thevetia* et le laurier-rose

N. oleander [17-19]. Nous avons utilisé la dose recommandée dans ces éventualités pour traiter les patients victimes d'intoxication à la nériifoline via le crabe de cocotier, c'est-à-dire vingt ampoules, soit 760 mg de Digibind®, administrées en une ou deux injections. Cette posologie correspond à celle recommandée en cas d'ingestion aiguë d'une quantité inconnue de glycosides. Toutefois, des doses plus élevées, jusqu'à 1 140 mg de Digibind®, ont été proposées en cas d'intoxication par le laurier jaune *C. thevetia* [19]. Le Digifab® peut être une alternative à cette spécialité.

L'efficacité des fractions Fab antidigitaliques s'est avérée satisfaisante lors de troubles préoccupants de la conduction (bradycardie suivie de pauses sinusales) dans deux cas [2, 3] (critère de jugement principal) ; ce traitement s'est avéré sans effet dans un cas de bradycardie isolée, sans mise en jeu du pronostic vital (critère de jugement secondaire). Le traitement par antidote n'a pas été administré dans les quatre cas de BAV III avec choc cardiogénique puis asystolie fatale, accompagnés d'hyperkaliémie majeure, d'insuffisance rénale et d'acidose métabolique. En effet, lors de la prise en charge de ces patients, le lien entre les symptômes qu'ils présentaient et une intoxication par un cardénolide était, dans deux cas, non établi, et dans deux autres cas non encore prouvé. L'évaluation des fractions Fab antidigitaliques dans ce dernier contexte reste donc à réaliser, mais par analogie avec la prise en charge des intoxications digitaliques, son indication semble d'autant plus licite qu'il ne paraît pas exister d'alternative à ce choix.

La définition d'une stratégie thérapeutique lors de bradycardie avec ou sans allongement de l'espace PR et en l'absence d'hyperkaliémie bute sur la faiblesse numérique des cas analysés, et sur les limites constatées de chacune des deux options mises en œuvre dans ce contexte, ni l'atropine ni les fractions Fab antidigitaliques n'ayant montré une efficacité constante (critère de jugement secondaire).

Par analogie avec ce qui est connu de l'intoxication digitalique [6-8], l'utilisation du traitement par antidote nous apparaît fortement recommandée en cas de trouble de la conduction, en particulier de BAV de haut grade, de pauses sinusales, voire de choc cardiogénique et/ou d'arrêt cardio-respiratoire. La prise en compte de ces critères d'indication dans l'intoxication digitalique (âge > 55 ans, antécédents de cardiopathie, hyperkaliémie, insuffisance rénale, troubles du rythme ventriculaire) [6, 9, 10] nous semble légitimement suggérée par le contexte clinique des quatre cas mortels, et il nous paraît licite d'y ajouter l'existence d'un diabète de type 2, voire d'une hypertension artérielle.

La survenue d'une bradycardie isolée sans hyperkaliémie ni insuffisance rénale peut justifier en première intention des injections itératives d'atropine. L'administration de fractions Fab antidigitaliques en cas d'échec de l'atropine nous semble à discuter au cas par cas, en prenant en compte, entre autres données, l'existence ou non d'un allongement de l'espace PR. Les troubles digestifs isolés appellent un traitement symptomatique.

L'évolution peu prévisible vers des manifestations cardiovasculaires potentiellement létales impose selon nous la mise en observation avec surveillance continue des constantes vitales et monitoring de l'électrocardiogramme de toute victime présumée d'intoxication par le crabe de cocotier dès l'apparition des signes digestifs, pour une durée initiale de 24 h, susceptible d'être prolongée en fonction de l'évolution

(apparition ou non d'une bradycardie, avec ou sans allongement de l'espace PR). Cette surveillance relève idéalement d'un service de soins intensifs ou de réanimation. Le dosage de la kaliémie et de la créatininémie s'impose dès les premiers instants de la prise en charge du patient, et mérite d'être réitéré régulièrement.

La prévention de l'intoxication supposerait l'acquisition d'une connaissance de la cinétique de la nériifoline chez le crabe de cocotier. Des expérimentations sont entreprises en ce sens, lesquelles pourraient ouvrir la voie à une stratégie de mise en quarantaine avec nourrissage atoxique des crabes de cocotier capturés préalablement à leur consommation, visant à rendre celle-ci exempte de risque sanitaire majeur.

Dans l'attente des résultats de ces travaux en cours, et des éventuelles perspectives préventives qui pourraient en découler, la consommation du crabe de cocotier apparaît fortement déconseillée en Nouvelle-Calédonie.

Conclusion

L'intoxication par le crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie s'avère assez proche, sur les plans clinique et toxicologique, de l'intoxication digitalique, dont elle apparaît partager l'essentiel des perspectives thérapeutiques. L'apparition de troubles digestifs suite à l'ingestion du crustacé doit faire redouter la survenue de manifestations cardio-vasculaires potentiellement létales, et impose une surveillance rapprochée avec monitoring des constantes vitales et de l'électrocardiogramme. L'existence d'une bradycardie et d'un allongement de l'espace PR peut annoncer l'évolution vers des troubles de la conduction menaçant le pronostic vital. L'administration de fractions Fab antidigitaliques doit être envisagée dans ce type de situation. Dans l'attente de données complémentaires quant aux mécanismes concourant à la toxicité du crabe de cocotier, la consommation de celui-ci doit être évitée en Nouvelle-Calédonie.

Conflits d'intérêt : aucun.

Références

1. Maillaud C, Lefebvre S, Sebat C, *et al.* Double lethal Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2010 ; 55 : 81-6.
2. Maillaud C, Barguil Y, Mikulski M, *et al.* First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2012 ; 60 : 1013-7.
3. Barguil Y, Maillaud C, Cheze M, *et al.* Use of digoxin-specific Fab antibody fragments in two cases of life-threatening coconut crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicol Anal Clin* 2014 ; 26 : S25-530.
4. Pivert C. Intoxications aux cardénolides par Apocynacée (*Cerbera manghas*) via la consommation de crabe de cocotier *Birgus latro* en Nouvelle-Calédonie. Thèse. Rennes. 2010.
5. Deveaux M, Cheze M, Barguil Y, *et al.* *Cerbera manghas* vs. *Birgus latro*: where is the poison coming from? A case report. *Toxicchem Krimtech* 2010 ; 77 : 191-2.
6. Lapostolle F, Borron SW. Cardiac glycoside and other cardioactive steroids. In Shannon M, Borron SW, Burns MJ. *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. Elsevier, Philadelphia, 2007 : 949-62.
7. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, *et al.* Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 3014-8.
8. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, *et al.* Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. *Intens Care Med* 2008 ; 34 : 1448-53.
9. Dally S, Alperovitch A, Lagier G, Bismuth C, Fournier E. Facteurs pronostiques de l'intoxication digitalique aiguë. *Nouv Press Med* 1981 ; 10 : 2257-60.
10. Gaultier M, Welti JJ, Bismuth C, Motte G, Conso F, Chauvin M. Severe digitalis intoxication. Prognostic factors. Value and limitations of electro-systolic pacemaking (apropos of 133 cases). *Ann Med Interne* 1976 ; 127 : 761-6.
11. Hashimoto Y, Konosu S, Yasumoto T. Ciguatera in the Ruykyu and Amami Islands [WP 7]. South Pacific Commission, Noumea, New Caledonia, Seminar on Ichtyosarcotoxism, Rangiroa, French Polynesia. 16-22 August 1968. 4 pp.
12. Bagnis R. Case of coconut crab poisoning. *Clin Toxicol* 1970 ; 3 : 585-8.
13. Fusetani N, Hashimoto K, Mizukami I, Kamiya H, Yonabaru S. Lethality in mice of the coconut crab *Birgus latro*. *Toxicon* 1980 ; 18 : 694-8.
14. Gaillard Y, Krishnamoorthy A, Bevalot F. *Cerbera odollam*: a "suicide tree" and cause of death in the state of Kerala, India. *J Ethnopharmacol* 2004 ; 95 : 123-6.
15. Cheenpracha S, Karalai C, Tat-A-Pa Y, Ponglimanont C, Chantrapromma K. New cytotoxic cardenolide glycoside from the seeds of *Cerbera manghas*. *Chem Pharm Bull* 2004 ; 52 : 1023-5.
16. Carlier J, Guitton J, Bévalot F, Fanton L, Gaillard Y. The principal toxic glycosidic steroids in *Cerbera manghas* L. seeds: identification of cerberin, nériifolin, tanghinin and deacetyl-tanghinin by UHPLC-HRMS/MS, quantification by UHPLC-PDA-MS. *J Chromatogr B* 2014 ; 962 : 1-8.
17. Eddleston M, Warrell DA. Management of acute yellow oleander poisoning. *Q J Med* 1999 ; 92 : 483-5.
18. Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V. *Nerium oleander* self-poisoning treated with digoxin-specific antibodies. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 : 640-2.
19. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol* 2009 ; 47 : 206-12.

INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER *BIRGUS LATRO*

Dr Claude MAILLAUD, SAMU 988, MAJ du 19 octobre 2009

[Protocole accessible sur l'intranet du Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie]

o Généralités

Il s'agit d'une intoxication alimentaire potentiellement létale par le crabe de cocotier, dont la forme clinique observée en Nouvelle-Calédonie en 2008 et 2009 n'avait pas été jusqu'à présent décrite (Maillaud *et al.*, 2009). Cette entité est à l'origine de quatre décès en deux ans, faisant suite à la consommation de crustacés capturés à Maré. Elle semble limitée aux îles Loyauté.

o Toxinologie

Le crabe de cocotier *Birgus latro* peut être porteur de toxine(s) de la famille des cardénolides, à laquelle appartiennent également les digitaliques, suite à la consommation par le crustacé du noyau du fruit du faux manguier *Cerbera manghas*, un arbre de la famille des Apocynaceae. La ou les toxine(s) apparaissent concentrée(s) dans l'hépatopancréas et le tube digestif du crustacé, correspondant à partie noire du céphalothorax de l'animal, normalement non consommée dans les îles Loyauté. Toutefois, la préparation selon la méthode traditionnelle visant à éliminer cette partie de l'animal ne prévient pas toujours l'intoxication, comme en témoignent deux cas dont un mortel faisant suite à la consommation du céphalothorax de crabes de cocotier préparés de la sorte à Maré.

Une confirmation de l'hypothèse toxinologique par dosage des cardénolides dans le sérum des patients décédés, le noyau du faux manguier et les viscères du crabe de cocotier a été obtenue, mettant en cause la neriifoline, toxine produite par certains Apocynaceae.

La recherche de neriifoline dans la chair du crabe de cocotier (pincés et pattes) est en cours.

La période de fructification du faux manguier dans les îles Loyauté est considérée comme s'étendant de janvier à avril, et les quatre cas mortels observés l'ont été en avril 2008 et avril 2009. Toutefois, un cas d'intoxication (non mortelle) survenu en octobre 2009 impose de considérer que le risque ne se limite pas à une période déterminée de l'année.

A ce jour, des cas d'intoxication ont été décrits suite à la consommation de crabes de cocotiers provenant des districts suivants : Menakou, Ro, Padawa, Tenane.

Deux cas ont également été relevés à Lifou et un à Ouvéa, survenus respectivement en janvier et mars 2009 (cas non mortels, en cours d'investigation).

o Clinique et investigations paracliniques

Assez proche de l'intoxication digitalique, cette intoxication associe des signes dans un premier temps digestifs (vomissements, diarrhée), motivant habituellement le recours aux soins, à des signes cardiovasculaires apparaissant secondairement (dans un délai mal précisé, pouvant atteindre plusieurs heures) et qui font le pronostic de l'intoxication : bradycardie, hypotension, troubles de la conduction (BAV complet) évoluant vers l'asystolie. Il n'est pas noté de signes neurosensoriels.

Une hyperkaliémie est constante, associée à une insuffisance rénale plus ou moins sévère. La correction de l'hyperkaliémie ne permet pas la régression des troubles de la conduction. S'y associe une acidose métabolique. L'importance de l'hyperkaliémie pourrait être un facteur pronostique.

Des formes digestives pures ont également été observées, se limitant à un épisode de vomissements et diarrhée pouvant durer jusqu'à 24 heures.

Les formes cardio-vasculaires représenteraient moins de la moitié des cas.

o Diagnostic différentiel

L'intoxication peut être confondue avec : une hyperkaliémie d'autre origine (insuffisance rénale), une intoxication digitalique, un SCA.

- Pronostic

La létalité de l'intoxication a été constante dans les quatre cas relevés en Nouvelle-Calédonie avec signes cardiovasculaires (troubles de la conduction réfractaires à toute thérapeutique évoluant vers l'asystolie). Le décès est survenu dans les premières vingt-quatre heures suivant le repas toxique dans trois cas, au quatrième jour dans un cas (corrélation avec une kaliémie initiale moins élevée ?).

Des formes mineures, uniquement digestives, ont été observées dans l'entourage des victimes, chez des patients qui avaient consommé la chair (pattes, pinces) du crustacé mais pas le céphalothorax porteur des viscères, ainsi qu'à l'occasion d'intoxications distinctes des cas mortels.

L'âge ou la présence de comorbidités pourraient être des facteurs de mauvais pronostic.

- Traitement

Ont été tentés, sans succès en termes de mortalité : MCE, IOT + ventilation mécanique, adrénaline, atropine, isoprénaline, sonde d'EES, gluconate de calcium, bicarbonate de sodium 4,2%, G5% + insuline rapide, salbutamol au PSE, lavage gastrique, épuration extra-rénale.

Les anticorps Fab anti-digitaliques (DIGIBIND®) semblent indiqués en cas de manifestations cardiovasculaires de l'intoxication, compte tenu de la proche parenté des toxines en cause avec les digitaliques ainsi qu'avec différents cardénolides en cause dans d'autres intoxications par les Apocynaceae et dans lesquelles l'efficacité de ce traitement est établie.

Propositions de prise en charge :

- Transport médicalisé et admission en Réanimation de tout patient présentant des signes digestifs et a fortiori cardiovasculaires au décours de la consommation de crabes de cocotier ; alternative : admission en Soins Intensifs voire à défaut à l'UHCD (lit scopé) si signes digestifs seuls, transfert en Réanimation si apparition secondairement de signes cardiovasculaires
- ECG, monitoring continu des paramètres vitaux, kaliémie en urgence (i-STAT)
- Bilan sanguin : NFS, ionogramme, créatininémie, urée plasmatique, calcémie, gaz du sang artériel, lactates
- Traitement des troubles de la conduction et de l'hyperkaliémie tel que décrit plus haut
- Envisager l'utilisation d'anticorps Fab anti-digitaliques dès lors que des signes cardiovasculaires (bradycardie, troubles de la conduction, hypotension) sont présents, compte tenu d'arguments théoriques forts allant dans le sens de leur efficacité et du pronostic constamment fatal de l'intoxication avec présence de signes cardiovasculaires
- Prélèvements en vue d'analyses toxicologiques, à adresser au Laboratoire de Biochimie du CHT à l'attention du Dr Yann BARGUIL :
 - un tube sec pour recherche de toxiques sanguins + un prélèvement d'urines
 - les crustacés toxiques et/ou ceux provenant du même lot si disponibles (à congeler)
 - 20 g de myocarde en cas d'autopsie d'un patient décédé
- Signalement à la DASS

INTOXICATION PAR APOCYNACEAE

Outre *Cerbera manghas*, la famille des Apocynaceae comprend plusieurs espèces toxiques, dont :

- *Cascabela thevetia* (anciennement *Thevetia peruviana*, laurier jaune)
- *Nerium oleander* (laurier rose)

Différentes parties de ces plantes contiennent des hétérosides cardiotoxiques : thevetines A et B et neriifoline pour la première, oléandrine pour la seconde.

La prise en charge des intoxications par ces végétaux fait également appel aux anticorps Fab anti-digitaliques.

ANTICORPS Fab ANTI-DIGITALIQUES (DIGIBIND®)

○ Présentation

DIGIBIND® : flacons de 38 mg de fragments Fab d'immunoglobuline antidigoxine (Laboratoires SERB).

Un stock de 30 flacons est entretenu à la Pharmacie du CHT.

Ce stock peut être mis à la disposition du SAMU sur appel du pharmacien de garde, en vue d'une administration du produit avant ou pendant le transport du patient vers le CHT.

La mise à disposition d'une dose curative de fragments Fab d'immunoglobuline antidigoxine à l'un des dispensaires de Maré est une option qui n'a pas été retenue, en raison des problèmes de coût, de conservation (au froid et à l'abri de la lumière) et de péremption rapide du produit.

○ Propriétés :

DIGIBIND® : 1 flacon neutralise 0,5 mg de digitalique (digoxine ou digitoxine).

○ Posologie

En raison des inconnues quant aux propriétés pharmacologiques de la neriifoline et de l'absence de données quant à l'intoxication par cette toxine seule, les posologies suivantes peuvent être proposées :

- 760 mg soit 20 flacons de DIGIBIND®, posologie recommandée en cas d'ingestion aiguë d'une quantité inconnue de glycoside (voir caractéristiques du produit, in : SERB - Laboratoires)
- 1140 mg soit 30 flacons de DIGIBIND®, à renouveler au besoin une voire deux fois en cas de réponse insuffisante, posologie recommandée quels que soient l'âge et le poids du patient en cas d'intoxication par le laurier jaune *Cascabela thevetia* - anciennement *Thevetia peruviana* (*Rajapakse, 2009*). Il est en effet établi que des doses supérieures à celles efficaces pour le traitement de l'intoxication digitalique sont nécessaires en cas d'intoxication par les cardénolides (thevetines A et B et neriifoline) contenus dans cette plante.

○ Indications

Il paraît logique de réserver l'administration des anticorps Fab anti-digitaliques aux seuls patients présentant des symptômes cardio-vasculaires, compte tenu de l'inconstance de la survenue de ceux-ci parmi les patients présentant des signes digestifs. Cette stratégie impose le transport médicalisé et la mise en observation de tout patient suspect d'intoxication par le crabe de cocotier dans un service équipé des moyens techniques et humains permettant un monitoring continu des fonctions vitales et l'intervention immédiate d'une équipe soignante formée à l'utilisation des anticorps Fab anti-digitaliques lorsque nécessaire. Le très faible délai d'action de ce produit lors des intoxications par digitaliques semble autoriser cette attitude. L'administration prophylactique du produit soulève un problème de coût.

○ Effets indésirables

Il est noté la possibilité de réactions allergiques.

○ Coût

Environ 70000CFP le flacon de DIGIBIND®.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- MAILLAUD C, LEFEVRE S, SEBAT C, BARGUIL Y, CABALION P, CHEZE M, HNAWIA E, NOUR M, DURAND F. Double lethal Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2009 doi:10.1016/j.toxicon.2009.06.034 (sous presse).
- LAPOSTOLLE F. Intoxication digitalique aiguë. In: BISMUTH C, BAUD F, CONSO F, DALLY S, FREJAVILLE JP, GARNIER R, JAEGER A. Toxicologie Clinique. 5ème édition. Paris: Flammarion, 2000 : 254-65.
- RAJAPAKSE S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol* 2009 ; 47 : 206-12.
- SERB – Laboratoires. caractéristiques du produit, in : Lettre d'information destinée aux professionnels de santé. Paris, 15 février 2008.

INTOXICATION PAR LE CRABE DE COCOTIER DANS LES ILES LOYAUTES

PROJET D'ETUDE COMPLEMENTAIRE 2017-2018

CONTEXTE

Depuis 2008, plusieurs dizaines d'intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* en Nouvelle-Calédonie ont été recensées, dont quatre mortelles. Les crustacés en cause étaient tous originaires des quatre îles Loyauté.

La consommation du crabe de cocotier ne fait actuellement l'objet d'aucun encadrement, le crustacé étant consommé et commercialisé, y compris sous forme d'un produit à haute valeur ajoutée destiné aux visiteurs des Iles Loyauté, sans aucune information du public.

ETAT DES CONNAISSANCES

Les données suivantes ont été scientifiquement validées (résultats publiés) :

- L'intoxication par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. est imputable à la consommation par celui-ci des fruits du faux manguier *Cerbera manghas* L., lesquels contiennent des substances naturelles toxiques pour le muscle cardiaque appelées cardénolides, parmi lesquelles la nériifoline, clairement mise en cause dans les intoxications ^[1].
- La proche parenté de la nériifoline avec les digitaliques a permis de proposer et d'employer avec succès les anticorps anti-digitaliques lors d'intoxications mettant en jeu la vie des personnes intoxiquées ^[2]. Toutefois, l'accès des populations des îles à l'antidote est subordonné à des contraintes logistiques, voire pécuniaires.
- Les méthodes traditionnelles de préparation du crustacé sont inopérantes en termes de prévention de l'intoxication. En l'absence de facteur prédictif individualisable, toute intoxication par le crabe de cocotier est à considérer comme potentiellement mortelle en Nouvelle-Calédonie ^[3].

Les données suivantes sont en cours de validation scientifique (résultats non publiés) :

- La durée du portage des cardénolides toxiques par le crabe de cocotier est au minimum de l'ordre de plusieurs mois, jusqu'à six selon les dernières données très récemment produites. Le maintien en captivité des crustacés durant trois mois ne suffit donc pas à les rendre atoxiques. La toxicité du crabe de cocotier, une fois atteinte par la consommation des fruits du faux manguier, pourrait être définitive.

Ces données amènent à considérer comme formellement déconseillée la consommation des crabes de cocotier capturés dans les îles Loyauté.

Elles ont fait l'objet d'une communication à l'exécutif de la Province des Iles le 8 décembre 2016.

PROJET D'ETUDE COMPLEMENTAIRE

Afin de proposer au consommateur des crabes de cocotier dont l'ingestion n'expose pas à un risque légal, des voies de recherche peuvent être explorées – non exclusives de mesures conservatoires visant dans l'immédiat à garantir la sécurité du public.

Elles reposent sur les connaissances validées quant au complexe toxinique en cause [nériifoline - faux manguier - crabe de cocotier]. Il est postulé que la consommation de crabes de cocotier indemnes de tout contact avec le faux manguier pourrait présenter un risque faible, éventuellement acceptable.

Les axes suivants méritent d'être explorés :

1. Cartographie de l'implantation du faux manguier *Cerbera manghas* aux îles Loyauté
Objectif : détermination de zones d'exclusion de la capture du crabe de cocotier, susceptibles de donner lieu à une réglementation provinciale
Ressource : Service Environnement de la Province des Iles
2. Etude de la mobilité du crabe de cocotier *Birgus latro*, centrée sur une analyse critique des données bibliographiques sur le sujet
Objectif : validation des zones d'exclusion, détermination de zones tampon d'exclusion secondaire en fonction des résultats
Ressource : Equipe de Chimie des substances naturelles, Université de la Nouvelle-Calédonie
3. Développement d'une méthode de dosage des cardénolides toxiques en Nouvelle-Calédonie
Objectif : réduction des coûts et des délais induits par le recours à un prestataire métropolitain
Ressource : Equipe de Chimie des substances naturelles, Université de la Nouvelle-Calédonie
4. Collecte, mise en quarantaine brève avant abattage, recherche de toxiques dans plusieurs lots de crabes de cocotier capturés dans des zones réputées indemnes de risque suivant les méthodes développées en 1) et 2), dans chacune des Iles Loyauté.
Objectifs : validation de zones d'exclusion de la capture du crustacé, et définition de zones de capture réglementées
Ressource : Service Environnement de la Province des Iles (capture, stockage, expédition) & Equipe de Chimie des substances naturelles, Université de la Nouvelle-Calédonie (dissections, dosages)

5. Etude des habitudes alimentaires des populations îliennes vis-à-vis du crabe de cocotier, incluant des données traditionnelles quant aux zones de capture, voire complétée par le recensement des méthodes traditionnelles de traitement de l'intoxication

Objectifs : détermination d'éventuels facteurs comportementaux humains potentiellement facilitateurs de l'intoxication ; confrontation des données tirées de 1) et 2) avec la tradition orale ; identification de molécules potentiellement actives dans le traitement de l'intoxication

Ressource : à déterminer (compétences requises en ethnologie)

Le présent projet d'études complémentaires pourrait faire l'objet d'un partenariat entre la Province des Iles et l'Equipe de Chimie des substances naturelles de l'Université de la Nouvelle-Calédonie.

Sa mise en œuvre pourrait intervenir dès la rentrée universitaire 2017, une fois sa validation acquise et ses sources de financement identifiées.

Les résultats scientifiques obtenus pourraient donner lieu à publication, sous la direction de l'Equipe de Chimie des substances naturelles de l'Université de la Nouvelle-Calédonie.

La mise en œuvre du présent projet s'inscrit dans une démarche de maîtrise d'un risque sanitaire préoccupant, concernant les populations des Iles Loyauté et les visiteurs de celles-ci. Il représente une tentative originale de prise en compte d'un problème de santé publique par une approche multidisciplinaire, impliquant représentants de l'autorité publique et chercheurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Maillaud C, Lefebvre S, Sebat C, Barguil Y, Cheze M, Hnawia E, Nour M, Durand F. Double lethal Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2010 ; 55 : 81-6.

[2] Maillaud C, Barguil Y, Mikulski M, Cheze M, Pivert C, Deveaux M, Lapostolle F. First successful curative use of digoxin-specific Fab antibody fragments in a life-threatening Coconut Crab (*Birgus latro* L.) poisoning. *Toxicon* 2012 ; 60 : 1013-7.

[3] Maillaud C, Barguil Y, Cheze M, Mikulski M, Le Coq St Gilles H, Lapostolle F, Hnawia E, Lebouvier N, Pivert C, Deveaux M, Nour M. Caractérisation des intoxications par le crabe de cocotier *Birgus latro* L. en Nouvelle-Calédonie : données cliniques, toxinologiques et thérapeutiques, à partir de vingt-trois cas. *Med Sante Trop* 2015 ; 25 : 285-290.

Dr Claude MAILLAUD

Dr Edouard HNAWIA

Pr Mohammed NOUR

RESUME

L'intoxication par le crabe de cocotier *Birgus latro* représente une entité récemment décrite en Nouvelle-Calédonie. Elle résulte de la consommation par le crustacé des fruits du faux manguier *Cerbera manghas*, lesquels contiennent des hétérosides cardiotoxiques tels que la nériifoline, responsable de l'intoxication. Les crustacés impliqués ont tous été capturés dans les îles Loyauté.

L'intoxication est potentiellement mortelle, en raison de la toxicité cardiaque de la nériifoline. Le décès survient du fait de troubles de la conduction sévères évoluant vers l'asystolie. La constatation d'une hyperkaliémie et l'existence chez les victimes d'antécédents tels qu'un âge élevé, une insuffisance rénale, un diabète et/ou une pathologie cardio-vasculaire ont été associées aux décès. La grande similitude de l'intoxication par la nériifoline avec l'intoxication digitalique a ouvert la voie à l'utilisation thérapeutique des fractions Fab antidigitaliques, dont l'efficacité a été démontrée lors d'intoxications par le crabe de cocotier avec mise en jeu du pronostic vital.

La consommation du céphalothorax du crustacé, où se situe la partie proximale du tube digestif, semble exposer aux intoxications sévères. Toutefois, des hétérosides cardiotoxiques peuvent être présents en quantité significative dans toutes les parties de l'animal. Le portage des toxines par celui-ci apparaît prolongé, ce qui rend illusoire la mise en quarantaine des birgues en préalable à leur consommation. A défaut d'une interdiction, si ce n'est de la consommation, du moins de la vente du crabe de cocotier en Nouvelle-Calédonie, la détermination de zones de capture autorisée et la mise en place d'une réglementation de sa commercialisation pourraient être de nature à limiter le risque d'intoxication potentiellement létale auquel sont exposés habitants et visiteurs des îles Loyauté.

MOTS-CLEFS : Crabe de cocotier *Birgus latro*, faux manguier *Cerbera manghas*, nériifoline, intoxication, Nouvelle-Calédonie, fractions Fab antidigitaliques.

SUMMARY

Coconut crab Birgus latro poisoning has been recently reported in New Caledonia, resulting from the consumption of the fruits of the red-eye-sea mango tree Cerbera manghas by the crustacean. Those fruits contain several cardenolides such as neriifolin, showing cardiac toxicity. All coconut crabs involved in poisoning cases have been caught in Loyalty Islands.

Coconut crab poisoning had shown to be a life-threatening condition, as severe atrio-ventricular disturbances may lead to asystolia. Hyperkalemia, age over sixty, previous history of chronic renal failure, diabetes mellitus and/or cardiovascular disease were noticed among patients whose poisonings were lethal. As coconut crab poisoning mimicks digitalis poisoning, specific antidotal therapy had to be considered. Digoxin-specific Fab antibody fragments have been effective in the treatment of life-threatening coconut crab poisonings in New Caledonia.

Though the cephalothorax, where upper digestive tract is located, is the most toxic part of the crustacean, significative amounts of cardenolides have been also found in the flesh of the crustacean. As we have shown a long-term bearing of the toxins in the crustacean, attempts for its quarantine with controlled atoxic diet prior to its consumption would not be effective as a preventive strategy. Failing that consumption or capture of the coconut crab would be forbidden in New Caledonia, a strict regulation limiting the caught to some low-risk sternly controlled areas should be considered.

KEY WORDS: *Coconut crab Birgus latro, red-eye-sea mango tree Cerbera manghas, neriifolin, poisoning, New Caledonia, Digoxin-specific Fab antibody fragments.*