



Ministère de la Santé
Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance
du Maroc
Département de l'information Toxicologique



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah
Faculté des Sciences et Techniques de Fès
Département des Sciences de la Vie

PROJET DE FIN D'ETUDES
Licence des Sciences & Techniques
«Biologie et Santé»

Intoxication au Chardon à glu (*L'Atractylis gummifera* L ; الداد) à partir des données du Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc durant la période 1981 - 2008



Présenté par : Dounia AWGNI

Soutenu le : 16/06/2010

Devant le jury composé de :

Pr Samira SEFRIQUI, Professeur à Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Président

Dr Naïma RHALEM, Médecin pharmaco-toxicologue au CAPM

Encadrant

Pr Saïd HALOTI, Professeur à Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Examinateur

Pr Sanae ACHOUR, Professeur assistante en Toxicologie CHU-Hassan II, Fès

Examinatrice

Année universitaire 2009-2010



Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Avant propos.....	5
Introduction	10
Partie I : Etude bibliographique.....	12
1-DENOMINATION.....	13
2-DESCRIPTION BOTANIQUE ET CYCLE PHENOLOGIQUE	13
2-1-Description botanique.....	13
2-1-1- La partie aérienne :	15
2-1-2- La partie souterraine.....	15
2-1-3- La gomme ou "Laâlk"	15
2-2-Cycle phénologique.....	16
3-REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET ECOLOGIE.....	16
3-1-Répartition géographique :	16
3-2-Ecologie.....	17
4-USAGES TRADITIONNELS	17
5-CIRCONSTANCES DE L'INTOXICATION	17
5-1- Intoxication dans des circonstances accidentelles	17
5-2- Intoxication dans des circonstances thérapeutiques.....	18
5-3- Intoxication dans des circonstances criminelles.....	18
6-COMPOSITION ET MECANISME D'ACTION	18
6-1- Composition	18
6-2-Mécanismes d'action.....	20
7-SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	21
8-TRAITEMENT	22
Partie II : Matériel et méthodes.....	23
1-TECHNIQUES D'ANALYSE	24
1-1-Réaction à l'acide sulfurique	24
1-2-Réaction sulfamolibdique.....	24
1-3-Réaction de Marquis	24
1-4-Recherche par chromatographie sur couche mince : C.C.M.....	24
2-TRAITEMENT DES DONNEES D'INTOXICATIONS.....	25
Partie III : Résultats.....	28
1-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LES ANNEES.....	29
2-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LES SAISONS	29
3-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LES JOURS ET LES MOIS	30
4-REPARTITION GEOGRAPHIQUE DES INTOXICATIONS.....	31
5-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LA PROVENANCE.....	32
6-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON L'AGE.....	33



7-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON L'AGE ET LE SEXE DES INTOXIQUES.....	33
8-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LA NATURE DE L'EXPOSITION.....	34
9-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LEUR ORIGINE ET L'AGE DES INTOXIQUES.....	34
10-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LEUR TYPE ET L'AGE DES INTOXIQUES.....	35
11-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LES CIRCONSTANCES.....	35
12-REPARTITION SELON LE LIEU DE L'INTOXICATION.....	36
13-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON LES SIGNES CLINIQUES DES INTOXIQUES.....	36
14-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LE TRAITEMENT MIS EN PLACE.....	38
15-DISTRIBUTION DES INTOXICATIONS SELON LE GRADE DE GRAVITE.....	39
16-REPARTITION DES INTOXICATIONS SELON L'EVOLUTION DES CAS.....	39
Discussion.....	40
Conclusion.....	43
Références bibliographiques.....	45



Liste des abréviations

ATR : Atractylis.

CATR : Carboxyatractylis.

CAPM : Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc.

CMPV : Centre Marocain de Pharmacovigilance.

OMS : Organisation Mondiale de Santé.

TV : Toxicovigilance.

CCI : Cellule de communication information.

Om : Monts du Maroc oriental.

R : Rif

LM : Littoral de la Méditerranée.

Man : Maroc atlantique nord.

WS : Maroc occidental méridional.

SW : Secteur macaronésien marocain.

MA : Moyen Atlas.

HA : Haut Atlas.



Avant propos



PRESENTATION DU CENTRE ANTI POISON ET DE PHARMACOVIGILANCE DU MAROC

Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) a été créé en 1989. C'est un service d'utilité publique mandaté par le Ministère de la Santé pour la gestion des problèmes toxicologiques à l'échelle individuelle et collective, sous la tutelle du Ministère de la Santé, les missions principales sont :

- Délivrer l'information sur tout produit potentiellement toxique quelque soit son origine (médicaments, plantes, aliments, produits ménagers, produits industriels...).
- Informer sur la conduite à tenir en cas d'intoxication.
- Faire des analyses toxicologiques d'urgences et de suivi thérapeutique.

Les conseils donnés par le CPAM permettent de :

- D'éviter l'encombrement des services des urgences.
- Diminuer le coût et la durée d'hospitalisation en évitant les manœuvres intempestives.

Ceci nécessite en particulier l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte antitoxique basée sur :

- La maîtrise de la connaissance de l'état épidémiologique.
- La formation du personnel médicale et paramédical.
- L'éducation de la population quant aux conduites à tenir.
- La disponibilité de laboratoire de toxicologie d'urgence, matériel de réanimation, antidotes et médicaments en provinces.

Le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc renferme plusieurs unités :

I-INFORMATION TOXICOLOGIQUE

Le centre dispose d'une permanence Téléphonique lancée en 1991 assurée par un médecin pharmaco-toxicologue et fonctionne 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7. C'est une unité médicale spécialisée qui consiste à :

- Délivrer l'information en réponse à une demande de renseignement en toxicologie, en pharmacologie, ou à une situation d'intoxication.
- Transmettre des éléments de diagnostic, d'évaluation, de prise en charge thérapeutique et de pronostic.



II-PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance (PV) est une spécialité médicale ayant pour objet la détection, l'évaluation et la prévention des effets indésirables de tout produit de santé survenant dans une population donnée.

Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV) a été reconnu en 1992 comme le 34^{ème} membre du centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance des effets indésirables des médicaments.

Dans son fonctionnement quotidien, le centre doit assurer :

- Le recueil exhaustif des déclarations d'effets indésirables médicamenteux qui lui sont communiqués par :
 - Les professionnels de la santé (médecins, pharmaciens, chirurgiens, sages femmes et infirmiers).
 - Les centres régionaux de pharmacovigilance.
 - Le centre Anti Poison.
 - Les laboratoires fabriquant des produits de santé.
 - Le public.
- L'évaluation de la relation de cause à effet entre les produits de santé et les effets indésirables observés.
- Une consultation spécialisée pour établir le diagnostic clinique et étiologique d'un effet indésirable chez un malade.
- L'analyse et l'exploitation des données statistiques en vue d'évaluer la fréquence des effets indésirables ainsi que la morbidité qu'ils induisent.

III-TOXICOVIGILANCE

La toxicovigilance (TV) est une spécialité médicale qui s'occupe de l'identification, l'évaluation et la prévention des risques encourus par l'homme suite à un contact direct ou indirect tel que l'inhalation ou l'ingestion d'un agent toxique pouvant générer un effet nuisible.



L'analyse des cas d'intoxication par l'unité de Toxicovigilance permet de dresser le profil épidémiologique des intoxications à l'échelle nationale. Le profil, une fois établi, constitue un élément de base pour d'éventuels programmes nationaux de prévention et de prise en charge des victimes intoxiqués.

IV-LABORATOIRE

Le laboratoire de Toxicologie et Pharmacologie est fonctionnel depuis 1994. Il couvre les examens de toxicologie médicale ainsi que les dosages des médicaments pour le suivi thérapeutique des patients, son objectif est de :

- Confirmer, infirmer ou compléter un diagnostic d'intoxication.
- Faire une surveillance thérapeutique : dosage des médicaments pour assurer un meilleur traitement et pour l'adaptation de posologie.

Le laboratoire se compose de deux unités :

- **Unité de pharmacologie** : Elle assure le dosage des médicaments chez les patients sous traitement chronique dans le but de :
 - 1- Eviter les surdosages qui favorisent l'apparition d'effets indésirables médicamenteux et les sous dosages qui sont la cause d'échecs thérapeutiques.
 - 2- Vérifier l'observance des patients au traitement.
- **Unité de toxicologie** : Elle est spécialisée dans l'identification et le dosage des toxiques dans les liquides biologiques (sang, urines, liquide de lavage gastrique...). Les techniques analytiques disponibles dans ce laboratoire permettent de couvrir les toxiques les plus fréquemment rencontrés au Maroc.

V-CELLULE DE COMMUNICATION ET D'INFORMATION

Afin de soutenir ses travaux scientifiques et techniques et favoriser leur utilisation, le CAPM s'est doté d'une cellule de communication information (CCI) qui est chargée de :

- Promouvoir les prestations du CAPM et de s'occuper de l'organisation de colloques, conférences, séminaires, congrès...
- Contribuer à la promotion des activités du CAPM ; elle gère les documents et outils d'information du CAPM.
- Faciliter les contacts internes et externes pour le personnel du centre.



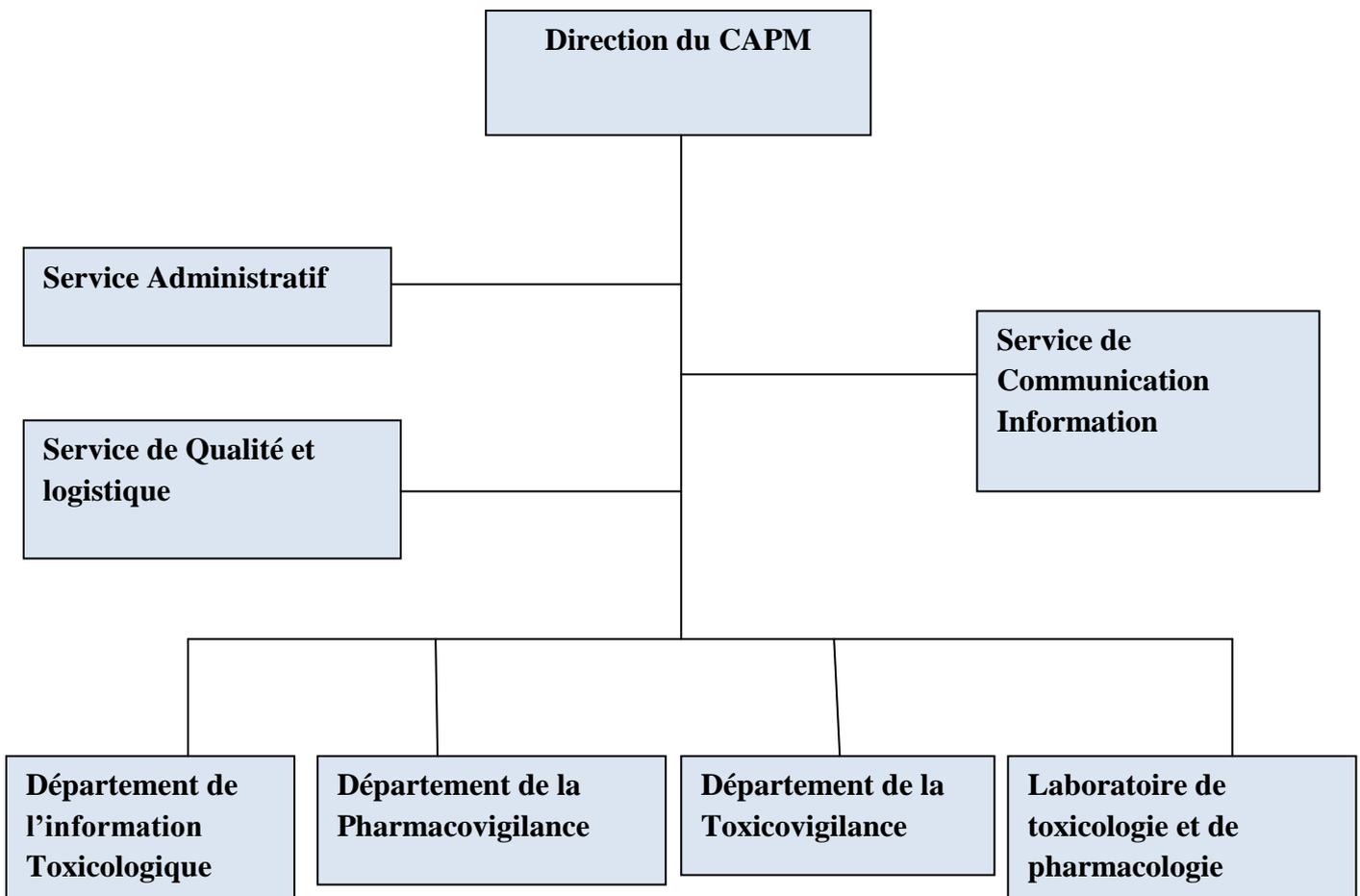
VI-SUIVI LOGISTIQUE ET ASSURANCE QUALITE

L'unité de suivi logistique a été créée au niveau du centre pour :

- Assurer la centralisation de toutes les bases de données du centre, les homogénéiser et de veiller à leur sauvegarde.
- Soutenir l'administration du centre en créant des procédures de gestion et de les mettre en application.
- Organiser les audits internes, rédiger des rapports et assurer le suivi des corrections à apporter

L'unité assurance qualité a été créée pour certifier la conformité du CAPM à un label de qualité internationalement reconnu, elle base son travail sur l'installation de procédures d'analyses, de gestion des ressources matérielles et humaines, de suivi de l'application et d'évaluation des actions pour garantir l'amélioration des prestations, de rendement à coût moindre et de satisfaction du client.

Organigramme du centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc





Introduction



Les intoxications par les plantes constituent un véritable problème de santé publique, en particulier dans le monde rural et chez les populations ayant recours à la médication traditionnelle.

L'Atractylis gummifera L., est un chardon des régions méditerranéennes qui est particulièrement répandu en Afrique du Nord. Malgré la toxicité connue de la plante, son ingestion continue d'être une cause fréquente d'intoxication en milieu rural marocain.

Au Maroc, *L'Atractylis gummifera L.*, serait la première cause d'intoxications végétales déclarées au Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM).

En milieu hospitalier, les intoxications d'origine végétale sont redoutables du fait de leur gravité fréquente et de leur méconnaissance de la part des jeunes cliniciens.

Dans ce travail, un premier volet relatif à la synthèse bibliographique, sera consacré à la présentation d'*Atractylis gummifera L.*, le regroupement des informations et des connaissances existantes sur ses principes toxiques et les intoxications qui en résultent.

Un deuxième volet sera consacré à l'étude d'une série de cas qui constituent la base de données des cas d'intoxications par le chardon à glu collectés par le Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) de 1981 à 2008 dont l'objectif est de décrire les caractéristiques de l'intoxication par *L'Atractylis gummifera L.*, et d'évaluer son évolution spatio-temporelle.



Etude bibliographique



1-Dénomination

L'Atractylis gummifera L., est une plante connue depuis l'antiquité, mais qui n'a été définie que tardivement par Linnaeus. Ce dernier a nommé les espèces et les a classées dans le rang des Astéracées avec *Atractylis* comme genre et *gummifera* comme espèce.

Il a proposé le nom *d'Atractylis gummifera L.* L'espèce est aussi connue comme *Carlina gummifera Less* (Jahandiez et coll, 1934). Deux variétés de *Carlina gummifera Less* ont été décrites : la α -*Typical* et la β -*Fontanesii* qui diffèrent par leur morphologie et leur position géographique. La α -*Typical* pousse dans le sud de l'Italie et la Sicile et la β -*Fontanesii* est retrouvée spécialement en Sardaigne et en Corse (Zaim, 2009).

L'Atractylis gummifera L est connue aussi sous le nom de Masticogna (en sicilien) ; Musciurida (en Sarde) ; Thistle (en Anglais) ; Chardon à glu (en français) ; Addad (en Arabe ; au Maroc, Algérie et Tunisie) ou Chouk El alk (épines à glu) surtout en Algérie ; Ahaqyou, Tifroua, Buneqqar, Ahfyan (en Berbère).

2-Description botanique et cycle phénologique

2-1-Description botanique

L'Atractylis gummifera L., a été définie par Linnaeus comme une Astéracée, de la famille des synanthérées (ou composées).

Le chardon à glu est une plante herbacée, épineuse, vivace, à grosse racine pouvant atteindre 30 à 40 centimètres de longueur et 7 à 8 centimètre de diamètre. Les feuilles sont longues et épineuses font de 50 à 60 centimètres de long sur 10 centimètres de large et sont groupés en bouquet. Les petits bouquets s'étalent sur le sol, donnant ainsi à la plante la forme d'un écusson aplati (Figure 1).

La plante présente deux parties :

- Une partie aérienne, formée par les feuilles et les fruits, (Figure 2).
- Une partie souterraine, formée par un rhizome volumineux (racine).



Figure 1 : *L'Atractylis gummifera L* formant un écusson aplati



Figure 2 : *L'Atractylis gummifera L.*, partie aérienne



2-1-1- La partie aérienne :

- ✚ Les feuilles : elles sont très grandes pétiolées dans leur pourtour pénnatipartites à divisions pennatifides, dentées, épineuses. Elles présentent une très grosse nervure médiane sillonnée de stries parallèles en relief notamment sur le court pétiole. Le limbe est profondément incisé par de larges échancrures qui atteignent presque la nervure médiane, et délimitent ainsi des lobes qui sont eux-mêmes entaillés de sept à huit échancrures. Les dents ainsi formées se terminent par une épine (Zaim, 2009).
- ✚ Les fleurs : apparaissent en été entre les mois de juin et juillet. Elles sont appelées "fleurons", et sont toutes à corolle gamopétale, s'épanouissant très près du sommet en 5 lobes égaux et entourée à sa base par des poils soyeux portés par l'ovaire. L'ovaire est uniloculaire et ne renferme qu'un seul ovule. Ces fleurs sont groupées en capitules très gros cylindriques, solitaires et sessiles.
- ✚ Le fruit : le fruit est un akène ellipsoïdal de 10 à 30 millimètres de longueur et quelques millimètres d'épaisseur. Quand ce dernier est mur, un latex blanc sort de la base de la bractée. L'akène est surmonté d'une aigrette de couleur blanche assurant sa dispersion. Elle est capable de germer en un temps très court après sa maturation.

2-1-2- La partie souterraine

La racine pivotante est un rhizome dont le diamètre peut atteindre une vingtaine de centimètres sur plus d'un mètre de longueur. Le rhizome frais ainsi coupée laisse couler un latex légèrement visqueux avec une odeur balsamique un peu nauséabonde ; la saveur d'abord douceâtre et sucrée (Descotes et coll, 1992), puis chaude, laisse dans l'arrière bouche une sensation acre très persistante. Cette racine est de couleur variable suivant l'âge, la saison et le milieu (Skalli, 2004).

2-1-3- La gomme ou "Laâlk"

Les larmes qui coulent des capitules constituent une sorte de glu d'où le nom de chardon à glu. En effet, cette substance inodore présente des propriétés physiques et chimiques proches de celles du caoutchouc ; insolubilité dans l'eau et dans l'alcool et solubilité dans l'éther et dans le benzène, malaxée entre les doigts, elle donne l'odeur de caoutchouc et comme lui, elle s'étire en fils (Zaim, 2009).



2-2-Cycle phénologique

L'Atractylis gummifera L., est une plante vivace à floraison estivale, elle commence à pousser à la fin de l'automne.

A cette époque de l'année apparaissent 3 à 4 petits bouquets de 8 à 10 feuilles vertes entourées de débris desséchés, de feuilles et de fleurs de l'année précédente. Au printemps, la végétation se poursuit rapidement, la partie florifère se développe en été (entre le mois de juin et de juillet).

3-Répartition géographique et écologie

3-1-Répartition géographique :

L'Atractylis gummifera L., est une plante répandue à la surface du globe et très fréquente dans les forêts claires, broussailles, et pâturages de la plaine (Jahandiez et coll, 1934).

C'est une plante qui est présente un peu partout en Europe, Afrique, Amérique du sud et en Asie, mais répandue essentiellement dans le bassin méditerranéen. On la trouve presque dans toutes les côtes autour de la méditerranée, aussi en France (région de la haute Marne) où elle a tendance à s'éloigner de la mer, elle existe :

- ✓ En Espagne, dans la région de Valence et de Murcia ;
- ✓ En Italie au voisinage de Naples ;
- ✓ En Grèce ;
- ✓ Dans les grandes Iles de Corse ;
- ✓ De Sardaigne ;
- ✓ De Sicile ;
- ✓ Dans les Iles de la mer Egée ;
- ✓ Au Portugal ;
- ✓ En Afrique du Nord, dans les forêts claires, les terrains herbeux plus ou moins arides de la zone littorale.

Au Maroc, son aire de croissance couvre la totalité du pays, à l'exception des régions sahariennes et présahariennes (régions désertiques et Anti-Atlas), et plus précisément, elle se rencontre en : Monts du Maroc oriental (Om), Rif (R), Littoral de la Méditerranée (LM),



Maroc atlantique nord (Man), Moyen Atlas (MA), Haut Atlas (HA), Maroc occidental méridional (WS), Secteur macaronésien marocain (SW) (Jahandiez et coll, 1931).

3-2-Ecologie

En Afrique du Nord, cette plante pousse dans les forêts claires, les terrains herbeux plus ou moins arides de la zone du littoral, les pâturages, et les sols sablonneux, ou argilo-sablonneux à pH voisin de 6 (Zaim, 2009).

4-Usages traditionnels

En usage interne, la racine desséchée est utilisée pour arrêter les hémorragies et provoquer des vomissements. La plante, et particulièrement sa racine, est utilisée comme narcotique.

En fumigation, on l'emploie dans le traitement des rhumes, des vertiges, des céphalées et des paralysies. Les femmes enceintes qui respirent de la fumée du chardon à glu brûlé, voient leur accouchement facilité. Ces fumigations, le plus souvent de la racine, sont également utilisées pour détruire les mouches (Skalli, 2004).

En usage externe, la plante semble intervenir, en friction ou en cataplasmes, dans le traitement de la gale, des taches de rousseur sur le visage, des boutons d'acné, des chancres syphilitiques, des abcès et des furoncles. La décoction était autrefois utilisée en bain de bouche pour blanchir les dents et reste toujours utilisée pour les soins de la chevelure (Zaim, 2009).

5-Circonstances de l'intoxication

5-1- Intoxication dans des circonstances accidentelles

Dues à l'ingestion de la racine par confusion avec celle de l'artichaut sauvage (guernina) ou avec des astéracées comestibles (*Carlina acaulis* L, *Centaurea ornata* Willd, etc...), et à l'utilisation de la glu sécrétée par la plante comme chewing-gum (Zekkour, 2008 ; Skalli, 2004).

Les intoxications sont plus fréquentes au printemps (importante poussée de croissance de la plante). Les victimes sont souvent les enfants.

5-2- Intoxication dans des circonstances thérapeutiques

Ces intoxications peuvent s'observer lors d'utilisation du chardon à glu comme plante médicinale en raison des propriétés qui lui sont attribuées (paragraphe 4 – Usages traditionnels).

5-3- Intoxication dans des circonstances criminelles

Les intoxications volontaires ou criminelles dues au chardon à glu sont peu fréquentes, leur méconnaissance par les cliniciens, leur évolution rapide et leur fréquence, sont à l'origine de problèmes médico-légaux qui ne trouvent leur solution que par la mise en évidence, post-mortem, de l'agent responsable ; l'atractyloside.

6-composition et mécanisme d'action

6-1- Composition

Les deux composés toxiques majoritaires qui ont été identifiés dans la racine d'*Atractylis gummifera L* sont l'Atractyloside (ATR) et la gummiférine ou le Carboxyatractyloside (CATR) (Figure3) (Bruneton, 2001).

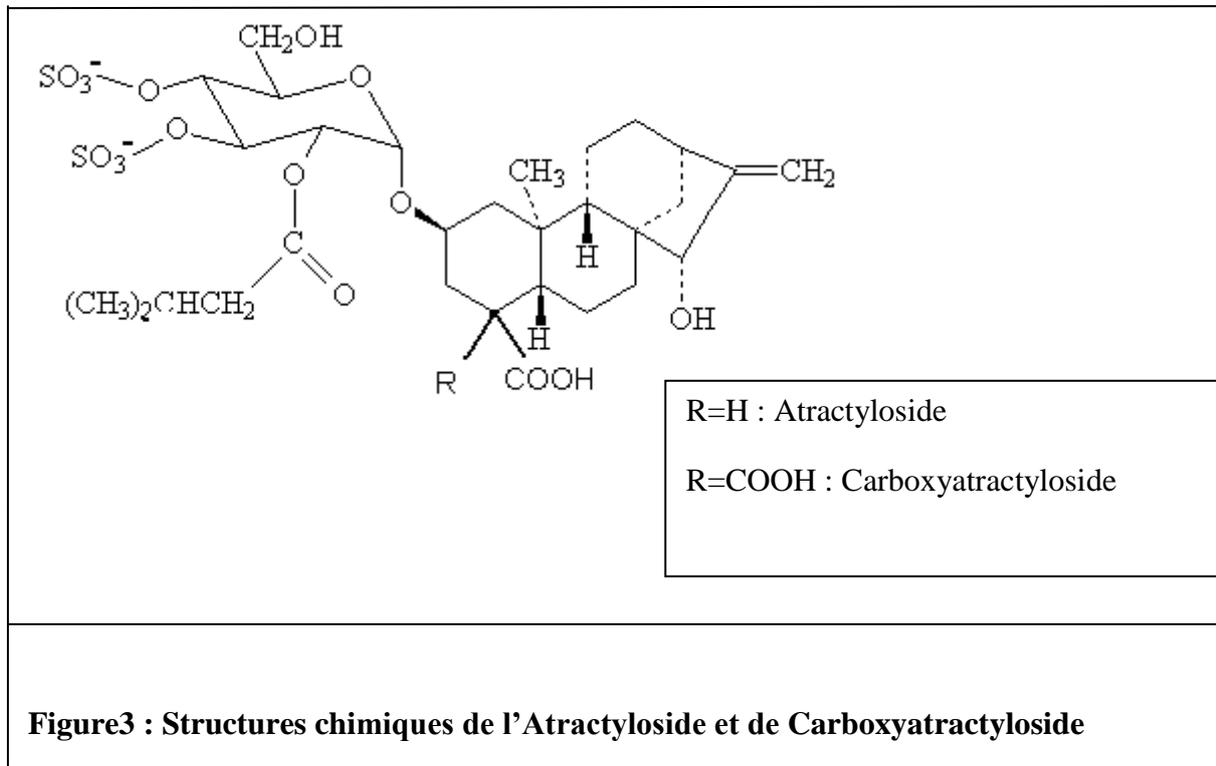


Figure3 : Structures chimiques de l'Atractyloside et de Carboxyatractyloside

L'atractyloside (ATR), encore appelé atractylate de potassium ou atractyline, est un hétéroside complexe qui libère par hydrolyse acide une molécule de D-glucose, une molécule



d'acide isovalérianique ; qui par son odeur et ses réactions colorées permet d'identifier le toxique.

L'ATR est un glycoside diterpénoïde, qui a été isolé pour la première fois des racines *d'Atractylis gummifera* par Lefranc en 1868.

Quant à la gummiférine, elle a été isolée pour la première fois en 1964 par Stanislas et Vignais et par la suite identifié comme 4-carboxyatractyloside.

Le CATR diffère de l'ATR par la présence d'un second groupe carboxylique en position (C-4'). Le CATR est présent dans la racine fraîche mais pas dans la racine sèche, c'est une décarboxylation de CATR en ATR qui se produit lorsqu'on fait sécher ou lorsqu'on laisse vieillir des racines *d'Atractylis gummifera*. Le CATR est aussi beaucoup plus toxique que l'ATR.

L'ATR et le CATR ont aussi été isolés dans d'autres plantes comme *Callilepis Laureola*, *Xanthium strumarium*, *Iphiona aucheri* et *Wedelia glauca*.

Plusieurs facteurs, tels que le climat, la composition du sol, le temps de récolte et les facteurs génétiques, influencent le contenu des glucosides diterpènes dans le rhizome du chardon à glu. Par exemple, il existe une différence significative entre les quantités d'ATR retrouvé dans la racine provenant de Sardaigne et celles provenant de Sicile.

Aussi, il a été rapporté que les racines ramassées en automne et en hiver sont beaucoup plus riches en ATR que celles ramassées au printemps et en été.

La racine du chardon à glu renferme également : de l'asparagine, du latex, une huile essentielle, des acides aminés (acide aspartique, acide glutamique, proline, leucine, valine, tryptophane), des acides organiques (acides acétique, isovalérianique, oxalique, malique).

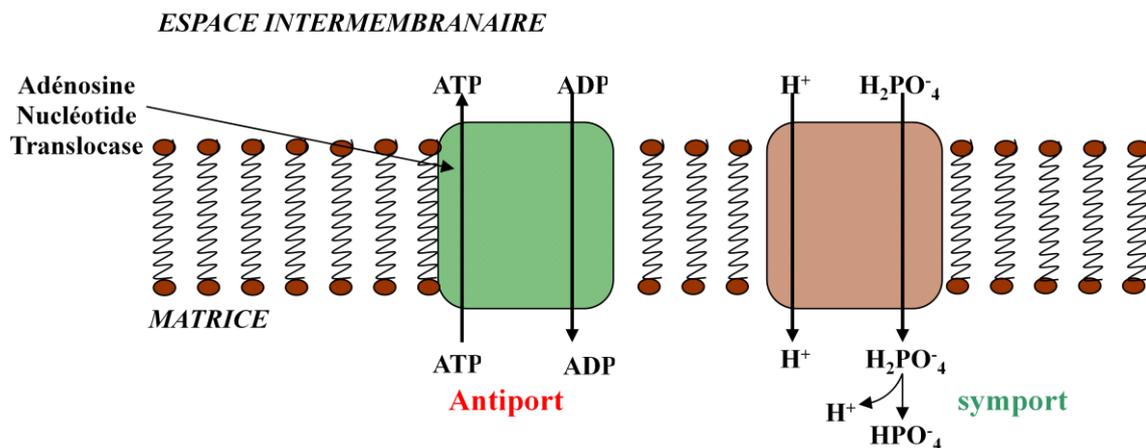
Des flavonoïdes type : orientine, homo-orientine, isochaftoside, etc... ont été trouvés dans les feuilles de la plante.

Toutes les parties de la plante contiennent les principes toxiques du chardon à glu. Ces parties, classées par ordre de concentration décroissante sont : la racine, la tige, la graine et la feuille.

La racine et la tige sont les plus riches en principes toxiques.

6-2-Mécanismes d'action

La toxicité du chardon à glu est due à l'action des deux glucosides qui bloquent l'ensemble des systèmes respiratoires de la cellule, en particulier les mécanismes de phosphorylation oxydative mitochondriale. Les deux composants interagissent avec une protéine mitochondriale l'adénosine nucléotide translocase, responsable de l'ATP/ADP antiport. Les cellules les plus vulnérables étant celles des parenchymes à haut niveau métabolique comme ceux du foie, du rein, du pancréas, du myocarde, etc. la toxicité est souvent associée à une hypoglycémie sévère qui est due à l'inhibition de la synthèse du glycogène.



Echange ATP/ ADP à travers la membrane mitochondriale

- L'inhibition de la translocase qui permet la sortie de l'ATP vers l'espace intermembranaire entraîne une accumulation d'ATP dans la matrice.
- L'augmentation de l'ATP dans la matrice inhibe l'activité de l'ATPase (l'ATP synthase), et diminue l'utilisation de l'énergie fournie par le gradient de protons transmembranaire.
- L'accumulation des protons dans l'espace intermembranaire va empêcher les complexes I (NADH-coenzyme Q réductase), III (coenzyme Q- cytochrome C réductase) et IV (cytochrome oxydase) de continuer à pomper des protons de la matrice vers cet espace, à partir de l'énergie dégagée par les réactions d'oxydations qui seront donc également inhibées.



- Le ralentissement de l'oxydation du cytochrome c réduit par la cytochrome oxydase entraînera un ralentissement de l'utilisation de l'Oxygène, accepteur d'Hydrogène et donc un ralentissement de la respiration.
- En somme, l'inhibition de la seule translocase par un de ces poisons, entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale.

7-Signes cliniques et biologiques

L'ingestion de toxique se caractérise par :

Une phase de latence : variable de 6 à 24 h voire 3 h, ce qui retarde l'apparition des symptômes et donc la prise en charge du patient (lavage gastrique entre autres).

Une surveillance de deux jours devant toute suspicion d'intoxication par plante est conseillée.

Une phase initiale : caractérisée par l'apparition de douleurs abdominales à prédominance épigastrique associées à des vomissements itératifs, en fusée (jaune verdâtre noirâtre, hémorragiques), à des diarrhées avec selles noirâtres et fétides et des signes généraux faits de céphalées, vertiges et soif intense.

Une phase d'état faite de :

- **Troubles neurologiques** : coma rapide et profond, s'accompagne de contractures, rigidité de décérébration, trismus, crise convulsive et mouvements anormaux. Des reflexes ostéotendineux très vifs ou abolis, peuvent s'observer. Les pupilles sont en myosis puis en mydriase. De plus, le patient peut présenter une position en chien de fusil (la tête fortement inclinée sur la poitrine, les cuisses et les bras ramenés sur l'abdomen), cette se retrouve même chez les animaux empoisonnés par le chardon à glu (skalli, 2004).
- **Troubles thermiques** : hypothermie initiale.
- **Troubles cardio-vasculaire** : accélération du pouls, irrégularité tensionnelle et collapsus terminal.
- **Troubles respiratoires** : hyperpnée et œdème aigue du poumon.
- **Troubles hématologiques** : purpura, hémorragies (digestives, suffusions sanguines au niveau des bronches, des poumons et des reins) (Skalli et coll, 2002).



- **Atteinte hépatique** : associant à la fois une nécrose hépatocytaire et une stéatose micro vésiculaire avec un ictère, un syndrome hémorragique (Taux de prothrombine (TP) bas), une hypoglycémie profonde difficilement réversible précédée par une hyperglycémie.
- **Atteinte rénale** : insuffisance rénale bénigne, lésion rénale avec élévation de la créatinine, hématurie et oligurie (ou anurie).

Biologiquement on met en évidence :

- Une hypoglycémie profonde difficilement réversible.
- Une élévation très importante des enzymes hépatiques (transaminases de l'ordre de 25 à 50 fois les valeurs normales, lactico-déshydrogénase, créatinephosphokinases).
- Une élévation très importante de la bilirubine à prédominance conjuguée, traduisant l'intensité de la cholestase.
- Altération des facteurs de la coagulation.
- Un effondrement de la Clearance de créatinine objectivant l'installation de l'insuffisance rénale.

8-Traitement

Aucun traitement pharmacologique spécifique de l'intoxication par *Atractylis gummifera* L, n'est encore disponible et toutes les approches thérapeutiques actuelles ne sont que symptomatiques.

- Le lavage gastrique, même si le patient consulte tardivement.
- Le traitement du collapsus cardio-vasculaire par remplissage vasculaire.
- La correction de l'hypoglycémie par perfusion de solutés glucosés.
- Traitement de l'acidose métabolique par des perfusions continues de substances tampons (sérum bicarbonaté).
- La correction des troubles hydro électrolytiques.
- La lutte contre l'encombrement trachéo-bronchique par ventilation assistée ou trachéotomie.
- La lutte contre la déshydratation.



Matériel et méthodes



1-Techniques d'analyse

Le laboratoire du CAPM ne fait pas des analyses pour la mise en évidence d'attractylate de potassium. Ce type d'analyses s'effectue au laboratoire de toxicologie de l'Institut National d'Hygiène du Maroc.

Plusieurs techniques analytiques qualitatives sont proposées pour la détection de ce principe actif.

1-1-Réaction à l'acide sulfurique

Sur l'échantillon à analyser, ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique pur. La présence d'attractylate de potassium se traduit par une coloration jaune-orangée puis violette.

1-2-Réaction sulfamolibdique

Sur l'échantillon à analyser, ajouter quelques gouttes du réactif de Froehde (sulfamolibdique). La présence d'attractylate de potassium se traduit là aussi par une coloration jaune orangée qui vire au violet.

1-3-Réaction de Marquis

Sur l'échantillon à analyser, ajouter 1 ml d'acide sulfurique concentré. Agiter puis ajouter deux gouttes de la solution de formaldéhyde. La présence d'attractylate de potassium se traduit cette fois-ci par une coloration jaune.

1-4-Recherche par chromatographie sur couche mince : C.C.M

Adsorbant : gel de silice

Eluant : propanol/Toluène/ eau (70/20/10)

Dépôt : effectuer une première série de dépôt avec pipette pasteur à l'endroit témoin, à l'aide de l'extrait alcoolique de l'attractylate de potassium, puis une deuxième série avec l'extrait de l'essai.

Révéléateur : acide sulfurique pur.

Interprétation : la présence d'attractylate de potassium se traduit par un spot de couleur saumon et une fluorescence jaune d'or.



2-Traitement des données d'intoxications

C'est une étude rétrospective portant sur une durée de 27 ans de janvier 1981 à décembre 2008 ; elle concerne les cas d'intoxications dont la cause a été le chardon à glu.

Le CAPM dispose de deux systèmes de collecte de l'information basés sur les fiches de collecte de l'information des cas d'intoxications effectué dans les provinces et les préfectures médicales du Royaume au service de toxicovigilance ; et les dossiers médicaux créés pour chaque cas d'intoxication qui a fait l'objet d'un appel téléphonique au service de l'Information Toxicologique. Les deux systèmes ont fait l'objet d'une base de données globale qui a été utilisée pour cette étude.

Système 1 : Information Toxicologique :

Le CAPM est chargé de répondre, notamment en cas d'urgence, à toute demande d'évaluation des risques et à toute demande d'avis ou de conseil concernant le diagnostic, le pronostic et le traitement des intoxications humaines, accidentelles ou volontaires, individuelles ou collectives, aiguës ou non, provoquées par tout produit ou substance naturelle ou de synthèse, disponible sur le marché ou présent dans l'environnement.

Dans le cas d'effets indésirables en relation avec un médicament ou un produit de santé à usage humain, le Centre Anti Poison travaille en synergie avec le centre de Pharmacovigilance.

Le CAPM participe au dispositif d'aide médicale urgente et peut être sollicité par les autorités compétentes pour apporter son expertise lors de situations d'urgence présentant un danger pour la santé publique.

L'objectif de l'Information Toxicologique est d'assurer le décongestionnement des services d'urgence, la diminution des frais de déplacements inutiles, l'éducation de la population, la prévention de certains drames liés à des produits toxiques ou à des comportements aberrants, et le déclenchement des alertes afin de réduire la morbidité et la mortalité liées aux intoxications. Ce service est destiné au public, aux professionnels de santé et aux autorités, de façon continue 24h/24h et 7j/7 aux numéro économique : 0801 000 180 ou au numéro : 05 37 68 64 64.



La permanence téléphonique est à la charge de médecins ayant suivi une formation en pharmaco-toxicologie clinique et à la réponse téléphonique.

La banque de données de l'Information Toxicologique comprend actuellement plus de 25000 appels pour intoxication, demandes de renseignement, ou d'analyses de laboratoire qui est régulièrement exploitée pour :

- Détecter les nouveaux produits toxiques qui posent des problèmes de morbidité et de létalité afin de pouvoir déclencher des alertes.
- Evaluer les thérapeutiques utilisées pour la gestion des intoxications au Maroc.
- Donner une idée globale sur l'épidémiologie de la pathologie toxique au Maroc.

Ces données font l'objet d'un rapport annuel et de travaux de thèses de médecine, de pharmacie et de sciences.

Systeme 2 : Toxicovigilance :

La Toxicovigilance est l'activité de surveillance des effets toxiques sur la santé de l'homme d'un produit, d'une substance ou d'un agent polluant chimique ou biologique afin de déclencher l'alerte, de mener à bien les actions d'information, de prévention auprès du public et de formation du personnel de santé.

L'objectif de la toxicovigilance est la prévention et la lutte antitoxique visant à réduire ou à éliminer les risques des intoxications. Cette activité est basée sur la notification par les professionnels de santé, de tous les cas d'intoxications enregistrés dans leurs structures. Cette déclaration est rendue obligatoire, par circulaire ministérielle.

L'analyse des données de la toxicovigilance et leur interprétation, fait l'objet d'un rapport annuel diffusé aux différents intervenants.

La banque de données de toxicovigilance comprend actuellement plus de 230 000 cas de déclarations et est régulièrement exploitée pour :

- Dresser le profil épidémiologique des intoxications au Maroc.
- Détecter les évolutions de morbidité et de létalité toxique.



- Evaluer les thérapeutiques utilisées par les professionnels de santé.
- Définir les facteurs de risque, les circonstances, les substances en cause et la population exposée.

L'analyse statistique a concerné :

- La fréquence.
- La répartition dans le temps (années, saisons, mois et jours de la semaine).
- La distribution dans l'espace (milieu, régions, provinces, provenance et services).
- Les caractéristiques des patients intoxiqués : sexe, âge selon la classification du Programme Internationale de Sécurité Chimique (**Nourrisson : de 4 semaines à 12 mois, Bébé marcheur : 1 à 4 ans, Enfant : 5 à 14 ans, Adolescent : 15 à 19 ans, Adulte : 20 à 74 ans**).
- Les caractéristiques de l'intoxication (unique ou répétée, isolée ou collective, circonstances, lieu de l'intoxication, signes cliniques, traitement, gradation selon le Poisoning Severity score (PSS) et évolution).

Les scores du Poisoning Severity Score (PSS) sont repris dans le tableau I.

Tableau I : Score de gravité des intoxications (Poisoning Severity Score (PSS))

Indice de gravité	Signes
Grade 0 (Néant)	Absence de signe fonctionnel ou physique; symptômes non spécifiques, estimés non imputables à une intoxication
Grade 1 (Mineur)	Symptômes mineurs, transitoires et régressant spontanément
Grade 2 (Modéré)	Symptômes marqués ou persistants
Grade 3 (Sévère)	Symptômes sévères ou engageant le pronostic vital
Grade 4 (Fatal)	Intoxication mortelle

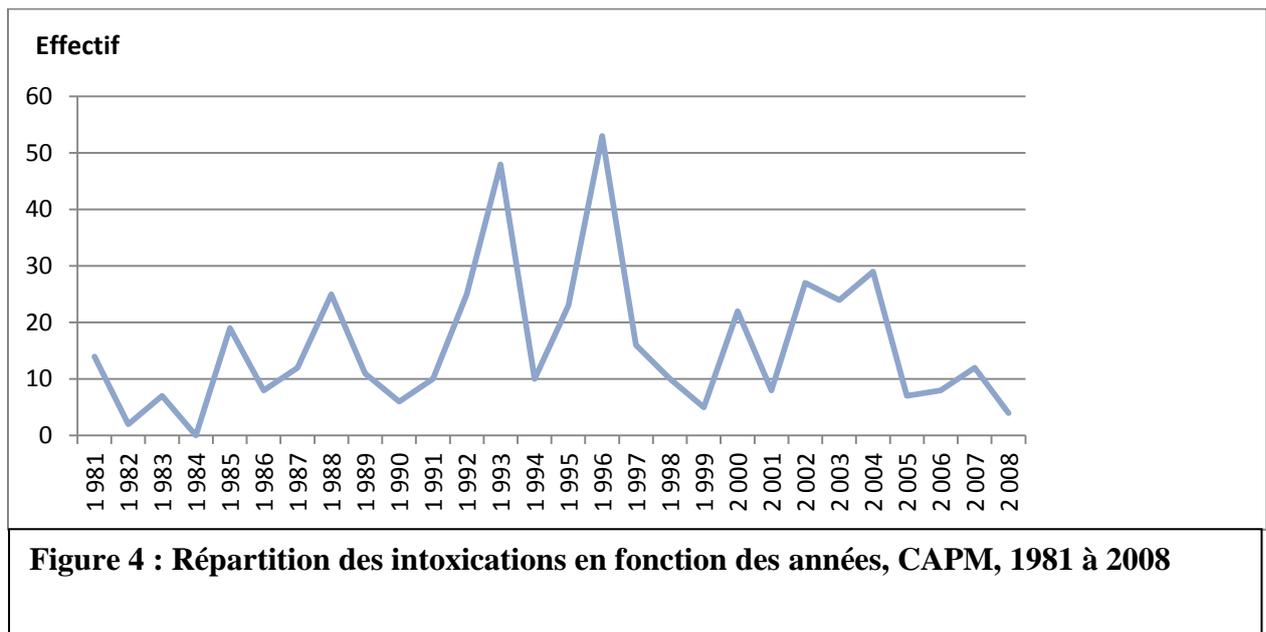


Résultats

De 1980 à 2008, le CAPM a enregistré 4287 cas d'intoxications par les plantes. Avec 445 cas d'intoxications par le chardon à glu ce qui représente 10,4%.

1-Répartition des intoxications selon les années

Les déclarations des intoxications par *Atractylis gummifera L* étaient généralement variables le long des années, mais elles étaient relativement importantes après 1989 (Figure 4).



2-Répartition des intoxications selon les saisons

Les résultats de cette étude sont enregistrés dans la Figure 5. Ils montrent que les intoxications par le chardon à glu étaient importantes au printemps et en été.

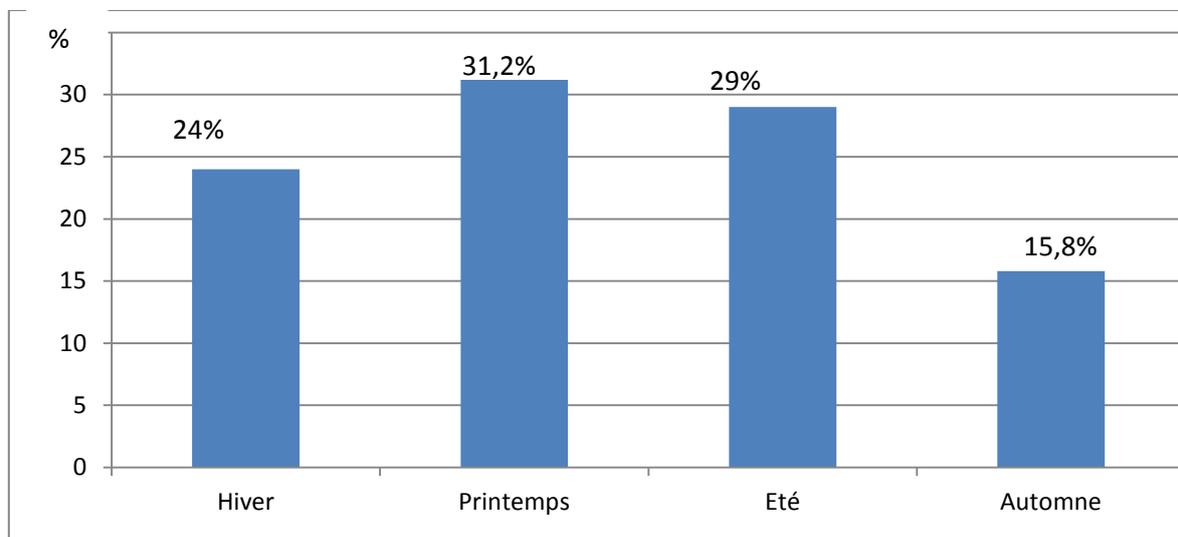


Figure 5 : Répartition des intoxications selon les saisons, CAPM, 1981 à 2008

3-Distribution des intoxications selon les jours et les mois

Le pourcentage des intoxications par addad était variable pendant la semaine avec une légère prédominance le samedi (Figure 6), et il était élevé pendant les mois Avril et Juin (Figure 7).

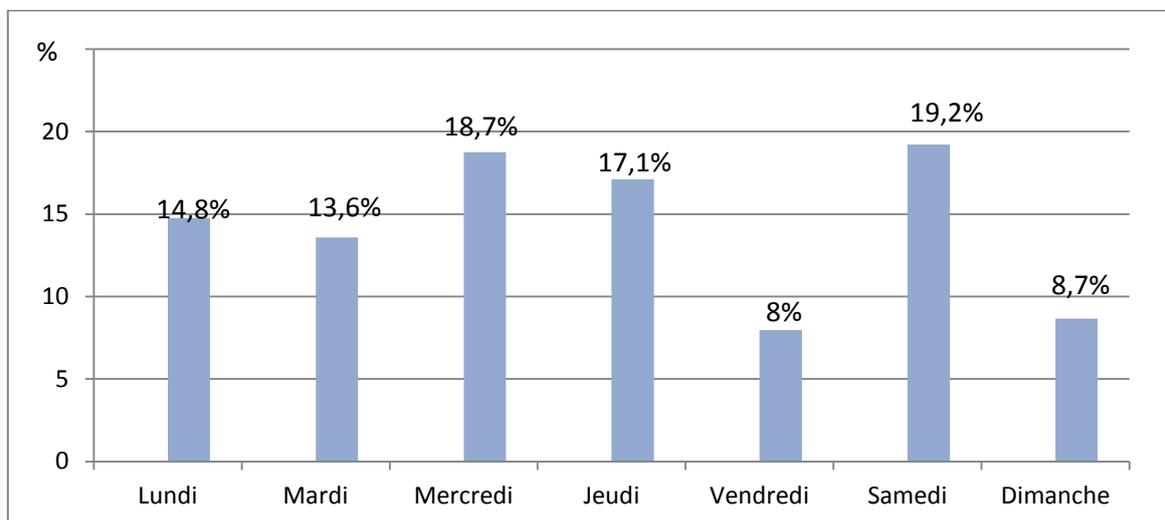


Figure 6 : Répartition des intoxications selon les jours de la semaine, CAPM, 1981 à 2008

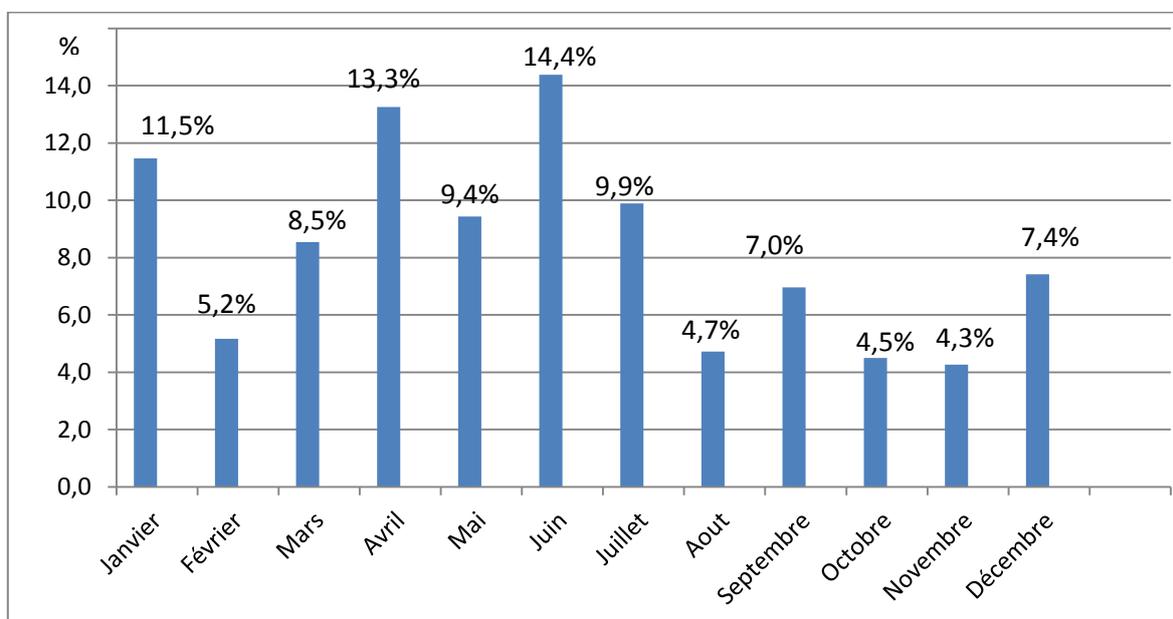


Figure 7 : Répartition des intoxications selon les mois de chaque année, CAPM, 1981 à 2008



4-Répartition géographique des intoxications

La répartition géographique des intoxications (Tableau 1), montre que toutes les régions du Royaume à l'exception des régions sahariennes (Laayoune-Boujdour-Sakia el Hamra et Oued Ed-dahab-lagouira), ont été touchées avec une prédominance de la région de Fès-Boulemane avec un pourcentage de 26,4%, suivie par les régions de Taza-Al Hoceima-Taounate et Marrakech-Tensift-Al Haouz.

Tableau 1 : Répartition des intoxications au chardon à glu selon la région, CAPM, 1981 à 2008

Région	Fréquence	%
Chaouia-Ouardigha	12	2,8
Doukala-Abda	9	2,1
Fès-Boulemane	112	26,4
Gharb-Chrarda-Béni Hssen	10	2,4
Grand Casablanca	35	8,3
Guelmim-Es Semara	11	2,6
L'Oriental	9	2,1
Marrakech-Tensift-Al Haouz	39	9,2
Meknès-Tafilalt	24	5,7
Rabat-Salé-Zemmour-Zaer	33	7,8
Souss-Massa-Daraa	13	3,1
Tadla-Azilal	13	3,1
Tanger-Tétouan	32	7,5
Taza-Al Hoceima-Taounate	72	17
Total	424	100



5-Distribution des intoxications selon la provenance

Les intoxications ont été déclarées à partir d'une structure sanitaire dans 95,2% des cas, avec une prédominance du service d'urgences qui déclare jusqu'à 94,6% des cas d'intoxication par le chardon à glu (Tableau 2 et 3).

Tableau 2 : Répartition des intoxications au chardon à glu selon la provenance, CAPM, 1981 à 2008

	Structure	Fréquence	%
Structures sanitaires (95,2%)	Cabinet Médical	2	0,5
	Centre de santé	4	0,9
	CHU	40	9,1
	Clinique	9	2,1
	Hôpital	361	28,4
	Pharmacie	1	0,2
Autres provenances (4,8%)	Domicile	21	4,8
Total		438	100

Tableau 3 : Répartition des intoxications au chardon à glu selon le service, CAPM, 1981 à 2008

Service	Fréquence	%
Médecine	4	1,0
Pédiatrie	11	2,7
Réanimation	7	1,7
Urgence	388	94,6
Total	410	100,0

6-Répartition des intoxications selon l'âge

Les résultats de cette étude montrent que l'âge moyen des intoxiqués était de 15 ans avec des extrêmes allant de 21 jours à 70 ans. L'étude des classes d'âge a montré que la tranche de moins de 15 ans représentait 66,8% (Figure 8).

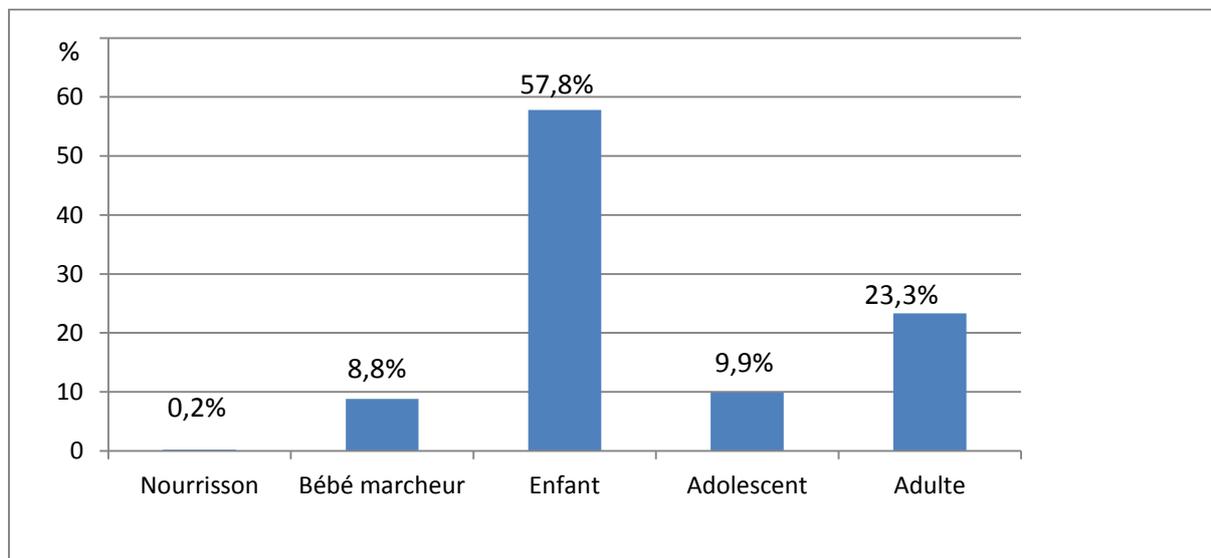


Figure 8 : Répartition des intoxications selon les tranches d'âge, CAPM, 1981 à 2008

7-Distribution des intoxications selon l'âge et le sexe des intoxiqués

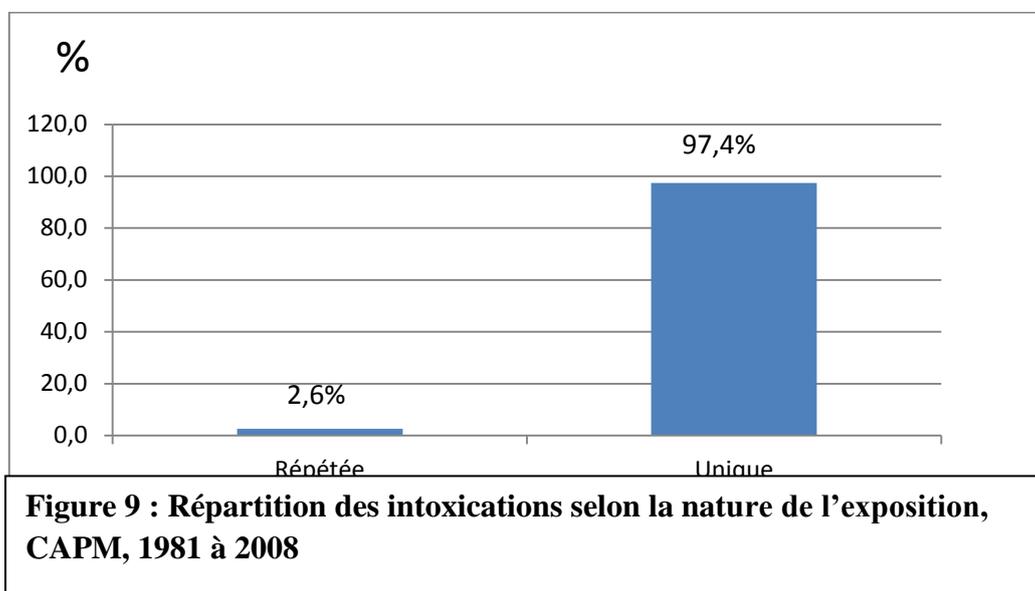
L'étude des caractéristiques des intoxiqués révèle que le sexe ratio était de 0,80. La comparaison des intoxications selon les tranches d'âge chez les deux sexes montre que la catégorie la plus exposée à l'intoxication était l'enfant (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des intoxications selon l'âge et le sexe, CAPM, 1981 à 2008

Tranches d'âge	Féminin		Masculin	
	Fréquence	%	Fréquence	%
Nourrisson	0	0,0	1	0,5
Bébé marcheur	21	9,0	15	8,2
Enfant	110	47,0	130	70,7
Adolescent	34	14,5	8	4,3
Adulte	69	29,5	30	16,3
Total	234	100,0	184	100,0

8-Distribution des intoxications selon la nature de l'exposition

Le résultat de cette étude est représenté dans la Figure 9. Il montre que l'exposition à la plante était unique dans 97,4% des cas, et répétée dans 2,6% des cas.



9-Répartition des intoxications selon leur origine et l'âge des intoxiqués

Les résultats de cette étude montrent que l'intoxication était rurale dans 37,7% des cas, et urbaine dans 62,3% des cas, mais les enfants l'intoxication était d'une prédominance rurale (Tableau 5).

Tableau 5 : Répartition des intoxications selon leur origine et l'âge de l'intoxiqué, CAPM, 1981 à 2008

Tranches d'âge	Origine de l'intoxication	
	Rurale	Urbaine
Nourrissons	0	1
Bébé marcheur	12	11
Enfants	61	49
Adolescents	3	24
Adulte	8	54
Total	84	139



10-Répartition des intoxications selon leur type et l'âge des intoxiqués

Cette étude montre que les intoxications ont été généralement isolées pour toutes les tranches d'âge avec un pourcentage de l'ordre de 76,3% (Tableau 6).

Tranches d'âge	Type de l'intoxication	
	Collective	Isolée
Nourrisson	0	1
Bébé marcheur	5	33
Enfant	86	163
Adolescent	5	38
Adulte	6	94
Total	102	329

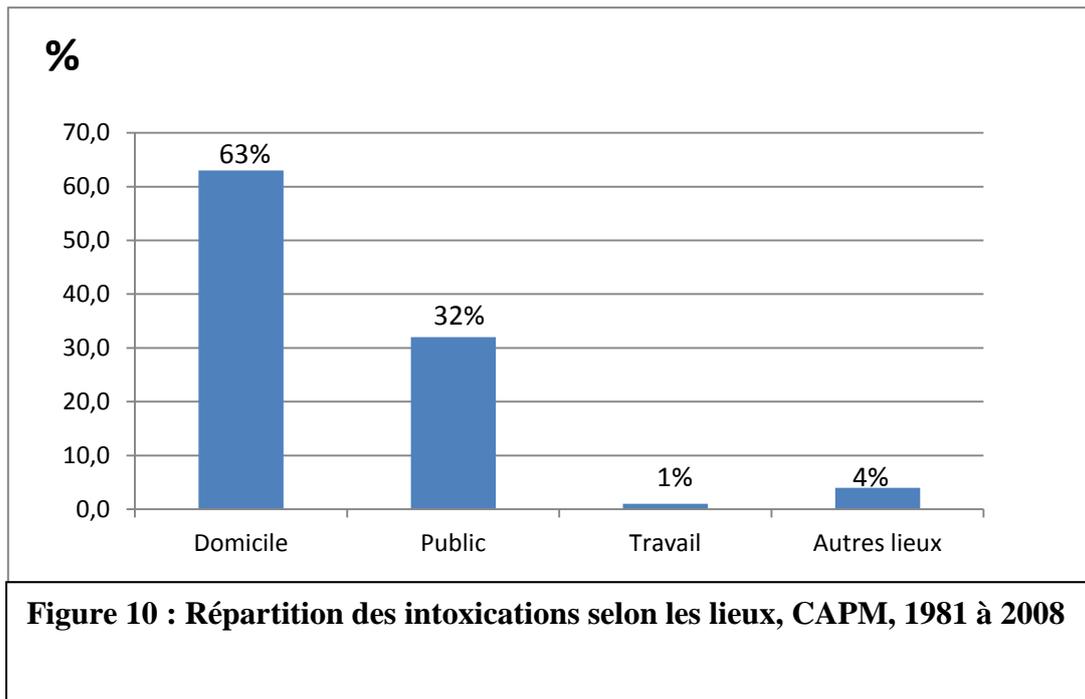
11-Distribution des intoxications selon les circonstances

L'analyse des circonstances de l'intoxication montre que les cas accidentels sont les plus importants avec un pourcentage de 81%, et les cas suicidaires ne représentent que 18,1% des intoxications (Tableau 7).

Circonstances	Sous circonstances	Total	
		Effectif	%
Accidentelle (81%)	Accident classique	336	81,0
Volontaire (19%)	Suicidaire	75	18,1
	Toxicomanie	1	0,2
	Criminelle	2	0,5
	Avortement	1	0,2
Total		415	100

12-Répartition selon le lieu de l'intoxication

Les résultats de l'étude des intoxications par le chardon à glu montrent que la majorité des cas sont produites à domicile avec un pourcentage de l'ordre de 63% (Figure 10).



13-Répartition des intoxications selon les signes cliniques des intoxiqués

Cette étude montre que les patients intoxiqués étaient asymptomatiques dans 35,3% des cas et symptomatiques dans 64,7%. Ces derniers ont présenté de 1 à 12 signes cliniques différents (Tableau 8).



Tableau 8 : Répartition des intoxications selon la catégorie d'effets selon le système ou l'organe, CAPM, 1981 à 2008

Catégorie d'effets selon le système ou l'organe	Total	%
Troubles du système nerveux central et périphérique	215	28,3
Troubles de l'appareil visuel	36	4,7
Troubles psychiatriques	13	1,7
Affections du système gastro-intestinal	349	46,0
Affections du foie et des voies biliaires	1	0,1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5	0,7
Affections de l'appareil cardio vasculaire général	23	3,0
Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques	35	4,6
Affections de l'appareil respiratoire	54	7,1
Affections des plaquettes, saignement et coagulation	16	2,1
Affections de l'appareil urinaire	4	0,5
Troubles de l'état général	8	1,1
Total	759	100,0



14-Distribution des intoxications selon le traitement mis en place

Les résultats de cette étude montrent que le traitement était essentiellement symptomatique et évacuateur (Tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des intoxications selon le traitement mis en place, CAPM, 1981 à 2008

type de traitement	Traitement	Effectifs
Abstention thérapeutique	Abstention thérapeutique	51
Traitement symptomatique	symptomatique	204
Evacuateur	Lavage gastrique	62
	Vomissements provoqués	10
Antidote et chélateurs	Antidote et chélateurs	6
Autres conseils, gestes ou actes	surveillance	27
	Bilan biologique et/ou radiologique	94
	décontamination externe	3
	Orientation	19
	Réanimation	31
	Transfert au CHU	18



15-Distribution des intoxications selon le grade de gravité

Le grade de gravité selon le PSS a été déterminé pour 69,7% des intoxiqués. Les résultats de cette étude montrent que ce grade était égal à 4 dans 40,3% des cas (Tableau 10).

Grade	Effectif	%
Grade 0 (Néant)	64	20,6
Grade 1 (Mineur)	9	2,9
Grade 2 (Modéré)	54	17,4
Grade 3 (sévère)	58	18,7
Grade 4 (Fatal)	125	40,3
Total	310	100,0

16-Répartition des intoxications selon l'évolution des cas

L'évolution des intoxiqués a été étudiée pour 69,8% des patients, elle a été favorable dans 58,5% des cas, et avec séquelles pour 1,2% des empoisonnés. Le décès a été enregistré dans 40,3% des cas (Tableau 11).

Evolution des cas	Fréquence	%
Décès	125	40,3
Favorable	182	58,5
Séquelles	4	1,2
total	311	100,0



Discussion



Au Maroc, l'intoxication par le chardon à glu représente l'une des plus fréquentes causes d'intoxication par les plantes.

Dans cette étude, nous avons recensé 445 cas d'intoxications. Deux dates ont marqué l'évolution de ces déclarations (1993, 1996), suivies d'une régression plus ou moins stable. La sensibilisation de la population par le CAPM à travers les médias a contribué à cette régression.

La région Fès-boulemane a déclaré le plus grand nombre de cas d'intoxications. Ceci reste logique puisque la région est riche par cette plante. De plus, la population de cette région et surtout celle du monde rural a souvent recours à la médication par les plantes.

Une prédominance du sexe féminin a été notée, deux circonstances expliqueraient ceci ; les tentatives suicidaires et l'utilisation du chardon à glu dans la pharmacopée traditionnelle.

Par ailleurs, 66,8% des personnes intoxiquées avaient un âge inférieur à 15 ans, et 76,7% un âge inférieur à 20 ans. Cette proportion très importante est logique puisque ces personnes confondent cette plante avec les autres plantes comestibles et ils utilisent la glu sécrétée par la plante comme chewing-gum. Donc l'enfant et l'adolescent restent les victimes potentielles de l'intoxication par *Atractylis gummifera* L.

L'intoxication peut être méconnue et seule l'apparition de symptômes peut la révéler, le tableau clinique est dominé par des affections gastro-intestinal et des troubles du systèmes nerveux central et périphérique, l'évolution est souvent fatale.

En l'absence d'antidote spécifique, le traitement ne peut être que symptomatique et évacuateur.

Certaines thérapeutiques ont été proposées par le CAPM et essayées au niveau des urgences à savoir le **N-Acetylcysteine** dont l'efficacité devrait être étudiée chez l'animal ou par des essais cliniques randomisés.

Une meilleure compréhension des mécanismes de toxicité peut conduire à l'application d'un certain nombre de composés qui sont efficaces dans des expériences in vitro, tels que le



vérapamil ou le dithiothréitol qui pourraient protéger contre les effets toxiques de l'atractyloside, mais seulement s'ils sont administrés avant l'exposition du patient à l'atractyloside. De nouvelles approches thérapeutiques pourraient provenir de la recherche en immunothérapie, certaines études ont déjà tenté de produire des anticorps polyclonaux contre les fragments Fab des composants toxiques de *Atractylis gummifera* L (journal of ethnopharmacology).



Conclusion



Cette étude nous a permis de montrer que les intoxications par le chardon à glu sont fréquentes et souvent graves. Leur prise en charge nécessite des soins médicaux d'urgence guidés par des connaissances toxicologiques fiables.

Les compétences humaines et les ressources matérielles allouées au CAPM ont permis de maîtriser les connaissances concernant toutes les caractéristiques relatives aux intoxications par le chardon à glu au Maroc.

En absence d'antidote spécifique, le remède à cette intoxication ne peut être que préventif. La prévention primaire est essentielle. Elle s'appuie sur la sensibilisation et l'information du public qui doit être averti des dangers liés à cette plante. De la même manière, les professionnels de la santé sont amenés à bien connaître cette intoxication afin d'entreprendre une prise en charge précoce et efficace dans un service de réanimation.



Références bibliographiques

- **Bruneton, J. 2001. Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'homme et les animaux., 2^e édition : 181-184.**
- **Descotes, J ; Testud, F ; Frantz, P. 1992. Les urgences en toxicologie., Livre : 520.**
- **Fennane, M ; Ibn Tattou, M ; Mathez, J ; Ouyahya, A ; El Oualidi, J. 1999. Flore pratique du Maroc, Manuel de détermination des plantes vasculaires, Volume I., Ouvrage.**
- **Jahandiez, E ; Maire, R ; Battandier, J.A ; Dugellier, L ; Emberger, L ; Font-quer, P. 1931. Catalogue des plantes du Maroc. Tome premier., Ouvrage.**
- **Jahandiez, E ; Maire, R ; Battandier, J.A ; Dugellier, L ; Emberger, L ; Font-quer, P. 1934. Catalogue des plantes du Maroc. Volume III., Ouvrage.**
- **Skalli, S ; Alaoui, I ; Pineau, A ; Zaid, A ; Soulaymani, R. 2002. L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.) ; à propos d'un cas clinique. Revue Santé publique., 284-286.**
- **Skalli, S. 2004. Contribution au développement de la toxicologie végétale par application des nouvelles technologies, étude de dénomination scientifique et des noms vernaculaires, toxicité aigue des plantes au Maroc et approche de la toxicité clinique du chardon à glu. Thèse pour l'obtention du Doctorat Es-Sciences Biologiques : 168-182.**
- **Zaim, N. 2009. Etude de la toxicité d'*Atractylis gummifera* L chez la souris Iops Ofa et le rat Wistar et le role de la trimetazidine dans la prévention des lésions hépatiques. Thèse de Doctorat d'Etat : 11-21.**
- **Zekkour, M. 2008. Les risques de la phytothérapie, monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc. Thèse pour l'obtention du Doctorat en pharmacie : 75-76.**

Sites internet

- <http://cat.inist.fr/> Journal of ethnopharmacology
- www.facmed-annaba.com
- www.darhached.com