

UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE



PROJET DE FIN D'ETUDES

**Licence en Sciences & Techniques :
Biologie & Santé**

**Intoxication au chardon à glu (*Atractylis
gummiféra L*) ,Aspect épidémiologique et
analytique**

Présenté par : Azdad Ouarda

Encadré par :

Azzouzi Amal : FST. Fès

Achour Sanae : CHU. Fès

Soutenu le : 14/6/2011

Devant le jury composé de :

- A. Azzouzi : Président
- S. Achour : Encadrant
- K. Bekhti : Examineur

Année Universitaire : 2010-2011

Dédicaces

A mes très chers parents

Aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous.

Vos sacrifices, vos prières pour moi et votre soutien aussi bien moral que matériel ne m'ont jamais fait défaut.

Veillez voir en ce modeste travail, le fruit des longues années d'effort et le gage de gratitude et ma tendre affection.

Que Dieu tout puissant vous protège et vous procure santé et longue vie.

A mes chers frères

En témoignage de mon attachement profond, sincère et sans égale. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de réussite aussi bien dans la vie personnelle que professionnelle et de bonne santé.

A toute ma famille

Veillez trouver ici l'expression de ma tendresse et de mon affection inaltérable.

A tous mes amis

Je vous remercie pour les merveilleux moments qu'on a passé ensemble et je vous souhaite la réussite et le bonheur dans votre vie.

Remerciements

*A madame Amarti Rifi afaf,
Directeur de laboratoire central
d'analyses médicales de CHU*

*Vous m'avez fait un grand plaisir de m'avoir accepté de passer
mon stage de fin d'étude au sein de votre établissement*

*En témoignage de mon profond respect, veuillez trouver ici,
Madame, l'expression de mon profonde estime et mon haute
considération.*

*A madame Achour Sanae,
Professeur assistante en Toxicologie
Laboratoire central d'analyses médicales-Unité de
Pharmacotoxicologie CHU-Hassan II de Fès,*

*Vous n'avez épargné aucun effort pour me soutenir tout au long
de ce travail et vous m'avez beaucoup aidé à son élaboration par vos
précieux conseils.*

*Veuillez trouver ici, Professeur, le témoignage de notre
reconnaissance, de notre affection et notre profond respect.*

*A madame Azzouzi Amal,
Professeur à la faculté des sciences
et techniques de Fès,*

*Vous me faites un grand honneur d'accepter l'encadrement de ce
travail.*

*Votre sérieux et vos qualités professionnelles suscitent notre
admiration.*

*Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de mon profonde
estime et mon haute considération.*

*A madame Khadija Bekhti
Professeur à la faculté des sciences
et techniques de Fès,*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faite en acceptant
de juger ce travail en tant qu'examinatrice.*

Je tiens à vous assurer de l'expression de mon profond respect.

*Pr. Rachida Soulaymani Bencheikh. Directeur du centre
Antipoison et de Pharmacovigilance du Rabat.*

*Mr. El Attari Ahmed. Professeur Assistant en service de
Pharmacologie-Toxicologie au laboratoire de CHU. Fès.*

*Mr. Abdellah Chbihi. Major au laboratoire de toxicologie de
l'Institut National d'Hygiène.*

*Mme. Naima Rhalem. Médecin Pharmaco-toxicologie et
responsable de l'unité d'Information Toxicologique du CAPM. Rabat.*

*L'ensemble du personnel de l'unité Biochimie Pharmacologie-
toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, Fès.*

*Veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus
respectueux, de mon estime et de ma profonde reconnaissance.*

Sommaire :

Liste d'abréviations.....	1
Présentation de lieu de stage.....	2
INTRODUCTION.....	8
I) ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
1-Historique.....	11
2-Description botanique.....	11
3-Cycle phénologique.....	13
4-Répartition géographique et écologie.....	14
5-Usage traditionnels.....	14
6-Composition et physiopathologie.....	15
5-1Composition.....	15
5-2-Physiopathologie.....	16
7-Symptomatologie.....	18
6-1-Clinique.....	18
6-2-Biologique.....	19
8-Traitement.....	19
II) MATERIELS ET METHODES.....	20
1-Etude épidémiologique.....	21
1-1-Analyse descriptive.....	21
1-2-Analyse univariée.....	22
2-Partie analytique.....	22
2-1-Technique1 : la réaction à l'acide sulfurique.....	23
2-2-Technique2 : la chromatographie sue couche mince.....	24
III) RESULTATS.....	25
1-Résultats de la partie épidémiologique.....	26
1-1- Répartition des intoxications selon les années.....	26
1-2- Répartition des intoxications selon les saisons.....	26
1-3- Répartition géographique des intoxications.....	27
1-4- Répartition des intoxications selon la provenance.....	28
1-5- Répartition des intoxications selon le service.....	28
1-6- Répartition des intoxications selon la tranche d'âge	29

1-7- Répartition des intoxications selon l'âge et le sexe des intoxiqués.....	29
1-8- Répartition des intoxications selon l'origine et l'âge de l'intoxiqué.....	30
1-9- Répartition des intoxications selon le type d'intoxication.....	30
1-10- Répartition des intoxications selon les signes cliniques des intoxiqués.....	31
1-11- Répartition des intoxications selon le traitement mise en place.....	32
1-12- Répartition des intoxications selon le grade de gravité.....	32
1-13- Répartition des intoxications selon l'évolution des cas.....	33
1-14- Facteurs prédictifs du décès lors de l'intoxication par le Chardon à glu.....	33
2-Résultats de la partie analytique.....	35
IV) DISCUSSION	38
CONCLUSION.....	41
Références bibliographiques.....	43

Liste des abréviations

ADP	:	Adénosine Diphosphate.
ATP	:	Adénosine Triphosphate.
ATR	:	Atractyloside.
CAPM	:	Centre Antipoison et de Pharmacologie du Maroc.
CATR	:	Carboxyatractyloside.
CCM	:	Chromatographie sur couche mince.
CHU	:	Centre Hospitalier Universitaire.
HPLC	:	Chromatographie Liquide à Haute Pression.
INH	:	Institut National d'Hygiène.
IPCS	:	International Programme on Chemical Safety.
ISO	:	International Organisation for Standardization.
<i>P</i>	:	Probability.
PSS	:	Poisoning Severity Score.

Présentation de lieu de stage

Mon stage de fin d'étude a été effectué au sein de trois établissements, qui sont :

❖ Centre universitaire Hassan II Fès (CHU-Hassan II Fès)

Le centre hospitalier universitaire de Fès est un établissement public inauguré au mois de septembre 2009 par sa majesté le roi Mohammed **VI**. Il couvre les besoins d'une population estimée à plus de 3 millions d'habitants issus des régions de Fès Boulemane, Meknès-Tafilalet et Taza-Al Hoceima-Taounat.

L'infrastructure sanitaire du **CHU** est dotée de technologies de pointe, de normes de sécurité technique et de bâtiments conformes au système **ISO**.

Il est géré par un Directeur et dispose de services suivant :

- Secrétariat.
- Service du personnel.
- Comptabilité.
- Caisse.
- Pharmacie.
- Hospitalisation.
- Maternité.
- Maintenance.
- Service général.
- Laboratoire central d'analyses médicales.
- Radiologie.
- Sécurité.

Le laboratoire central d'analyse médicales est composé de :

- Sale de réception.
- Sale de prélèvement.
- Laboratoire de biochimie/Pharmacologie-Toxicologie.
- Laboratoire d'hématologie.
- Laboratoire de bactériologie/Sérologie.
- Laboratoire de parasitologie.

- Laboratoire de génétique.
- Laboratoire d'anatomie pathologique.

Une partie de mon travail été réalisée au sein du service de Pharmacologie-Toxicologie, doté de :

- Appareils de chromatographie (CCM, HPLC).
- Deux automates OLYMPUS dont une est réservée à la pharmacotoxicologie.

Ce service assure la recherche et/ou le dosage :

- Des médicaments :
 - Acide valproïque.
 - Benzodiazépines.
 - Carbamazépine.
 - Paracétamol.
 - Phénobarbital.
 - Phénytoïne.
 - Salicylés.
- Des pesticides :
 - Les organophosphorés.
 - Les carbamates.
 - L'alpha chloralose.
 - L'activité cholinéstorasique.
- Des drogues :
 - Les amphétamines.
 - Cannabis.
 - Cocaïne.
 - Morphine.
 - Métamphitamine.
- Des plantes :
 - Takaout.
 - Addad. (chardon à glu).
- Carboxyhémoglobine.

❖ Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM)

Le C.A.P.M 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. Ses objectifs spécifiques sont la diminution du nombre total d'intoxication, et la réduction du décès et des séquelles toxiques par l'amélioration de la prise en charge du patient intoxiqué.

Ces objectifs nécessitent l'élaboration d'une stratégie nationale de lutte antitoxique dont les composants sont :

- La connaissance de l'état épidémiologique,
- La formation du personnel médical et paramédical,
- L'éducation de la population,
- L'élaboration des conduites à tenir standardisées,
- La disponibilité du matériel de réanimation, des antidotes et des médicaments.

Les différentes unités du CAPM :

- Le service d'information toxicologique,
- Le centre national de Pharmacovigilance,
- Le laboratoire de toxicologie et de pharmacologie clinique,
- La Cellule de Communication Information (CCI).

Les différentes déclarations d'intoxications au chardon à glu sur lesquelles on a travaillé sont collectées par ce centre.

❖ L'institut national d'hygiène

L'institut national d'hygiène du Maroc est sous la tutelle du ministère de la Santé et constitue l'organe de référence en matière de biologie médicale et environnementale. Elle œuvre depuis 1930 à garantir une prise en charge efficace des problèmes d'hygiène et d'épidémiologie au Maroc.

Son champ d'intervention est très vaste et ses laboratoires jouent le rôle de support technique et scientifique aux différents programmes sanitaires tels que la tuberculose, le paludisme, la bilharziose, les leishmanioses, les méningites, les maladies entériques, le choléra, les salmonelloses, les infections sexuellement transmissibles, l'infection VIH, la poliomyélite la rougeole et la grippe.

L'INH assure également l'expertise technique en matière d'hygiène alimentaire, de toxicologie de l'environnement, et dans le domaine médico-légal.

Parallèlement à ses activités de laboratoires, l'institut contribue à la formation de médecins et de pharmaciens biologistes, de scientifiques pour leurs travaux de recherches dans le cadre des préparations des DESA et des Doctorats Nationaux, de techniciens de laboratoires et d'infirmiers que ce soit dans le cadre de la formation de base ou de la formation continue.

Les différentes unités d'INH :

➤ Laboratoires et département :

- Laboratoire d'anatomo-pathologie.
- Département de bactériologie médicale.
- Laboratoire de biochimie.
- Département de biologie moléculaire.
- Département de génétique médicale.
- Laboratoire d'hématologie.
- Département de microbiologie des eaux, des aliments et de l'hygiène alimentaire.
- Département d'immunologie-virologie.
- Département de parasitologie-mycologie.
- Département de toxicologie – hydrologie.

➤ Services :

- Administration.
- Service de communication.
- Service informatique.
- Service qualité.
- Service de coopération, promotion de la recherche & développement des biotechnologies.
- Service d'épidémiologie.
- Service hygiène et sécurité.
- Bibliothèque.
- Centre de prélèvements.

Dans le laboratoire de toxicologie, j'ai appris deux techniques appliquées pour la mise en évidence des composés toxiques du chardon à glu afin de les reproduire par la suite dans le CHU de Fès.

Introduction

Atractylis gummifera L. est une Asteracée connue sous le nom de chardon à glu. Cette plante est présente partout dans le monde et plus particulièrement dans le bassin méditerranéen.

Au Maroc, la plante se rencontre fréquemment dans la nature à l'état sauvage, sauf dans les régions désertiques ou aride et l'Anti-Atlas. Elle est également disponible chez tous les herboristes.

Atractylis gummifera L. est une plante herbacée, vivace, épineuse, à grosse racines lui permettant de se maintenir pendant de nombreuses années. Les fleurs avec la racine secrètent une sorte de glu.

L'ingestion du chardon à glu par confusion avec le *Scolymus hispanicus* L. (Guarnina) et *Cynara humilis* L. (Artichaut sauvage) ou encore avec d'autres astéracées, ou à des fins thérapeutiques, criminelles, ou suicidaires cause des intoxications souvent mortelles. Le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM) a déclaré que *Atractylis gummifera* L. serait la première cause d'intoxications végétales.

La méconnaissance des signes cliniques de cette intoxication associée à la rapidité de son évolution sont à l'origine des problèmes médico-légaux.

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

Le laboratoire de toxicologie reste un outil primordial du diagnostic de l'intoxication par le chardon à glu par la mise en évidence des différents composés toxiques de cette plante.

L'objectif de mon projet de fin d'étude était de :

- Décrire, à partir des données émanant du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc, les caractéristiques de l'intoxication par *Atractylis gummifera* L. au sein de la population marocaine pendant la période allant de 1981 à 2009.
- Valider une technique de recherche et d'identification du principe toxique du chardon à glu dans le liquide de lavage gastrique des patients victimes de l'intoxication par cette plante au niveau de CHU de Fès.

Etude bibliographique

1-Historique :

Le chardon à glu, est une plante connue depuis l'antiquité, mais qui n'a été définie que tardivement par Linnaeus qui l'a nommée *Atractylis gummifera* L. Ce dernier a nommé les espèces et les a classés dans le rang des Synanthérées. L'espèce est aussi connue comme *Carlina gummifera* Less (2).

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.

L'Atractylis gummifera L est connue aussi sous le nom de Masticogna (en sicilien) ; Muscirida (en Sarde) ; Thistle (en Anglais) ; Chardon à glu (en Français) ; Addad ou Leddâd (en Arabe ; au Maroc, Algérie et Tunisie) ou Chouk el alk (épines à glu) surtout en Algérie ; Ahaqyoun, Tifroua, Buneqqar, Ahfyan (en Berbère) (3).

Elle 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. (2).

2-Description botanique :

Atractylis gummifera L. est une herbacée, vivace, épineuse, à grosse racine pouvant atteindre 30 à 40 cm de longueur et 7 à 8 cm de diamètre. Les feuilles sont longues et épineuses font de 50 à 60cm de long sur 10cm 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 (figure1) ;(4).

La plante représente deux parties :

- ✚ Une partie aérienne, formée par les feuilles et les fruits, (Figure1).
- ✚ Une partie souterraine, formée par un rhizome volumineux, (Figure2).



Figure 1 : *Atractylis gumméfira* L, la partie aérienne (27).



Figure 2 : *Atractylis gumméfira* L, la partie souterraine, rhizome volumineux (27).

✚ La partie aérienne :

- Les feuilles : elles sont très grandes pétiolées dans leur pourtour pennatifides, épineuses et dentées. 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 (4).

- 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 5lobes égaux et entourée à sa base par des poiles soyeux portés par l'ovaire. Cette dernière est uniloculaire et ne renferme qu'un seul ovule. Ces fleurs sont groupées en capitules très gros cylindriques, solitaires et sessiles (4).
- Le fruit : c'est un akène ellipsoïdal de 10 à 30 mm de longueur et quelques mm 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 (4).

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 (5), 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 (6).

la gomme ou « laàlk » :

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 le benzène, malaxée entre les doigts, elle donne l'odeur d caoutchouc et comme lui, elle s'étire en fils (3).

3-Cycle phénologique :

L'Atractylis gummifera L. est une plante à floraison estivale, elle commence à pousser à la fin de l'automne. A cette époque, 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 et la partie florifère se développe en été.

4-Répartition géographique et écologie :

C'est une plante qui est présente un peu partout en Europe, Amérique du sud, en Asie et en Afrique, mais réponde essentiellement dans le bassin méditerranéen.

Au Maroc, son air 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, Rif, Littoral de la Méditerranée, Maroc atlantique nord, Moyen Atlas, Haut Atlas, Maroc occidental méridional, Secteur macaronésien Marocain (3).

Elle 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. (2).

5-Usage 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. Elle guérit les œdèmes et utile contre l'épilepsie et la manie (7).
- ✚ **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 (7).
- ✚ **En usage externe :** la plante semble intervenir, en friction ou en cataplasme, 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 (7).

6-Composition et physiopathologie:

- **Composition :**

Les principes toxiques contenus à plus grande concentration au niveau du rhizome sont : l'Atractyloside, le Carboxyatractyloside, l'Atractylgénine et le Carboxyatractylgénine (8).

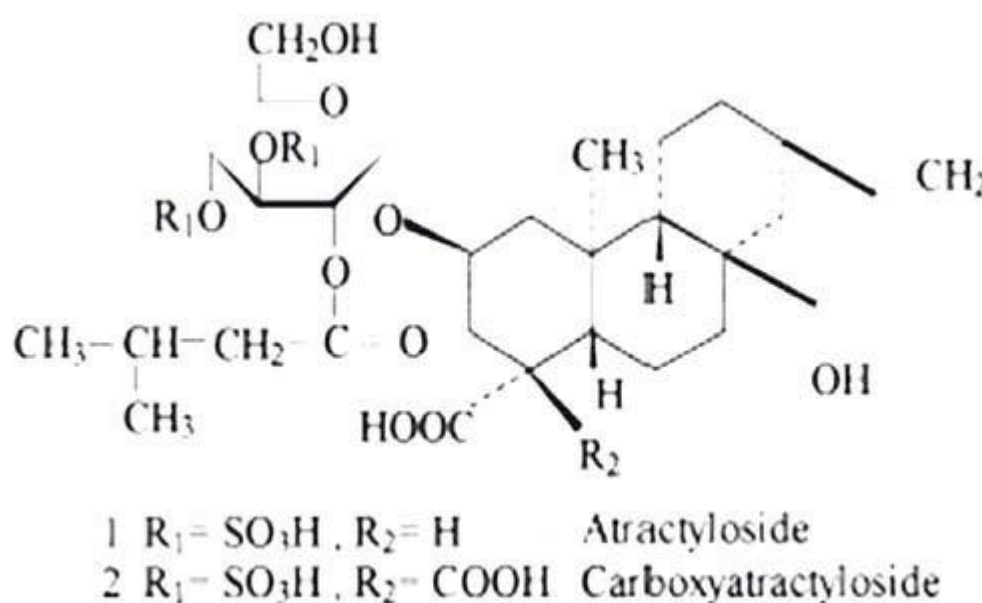


Figure 3 : Structure chimique des principaux composés toxiques de la plante.

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. Ce composé a été isolé pour la première fois des racines d'*Atractylis gummifera* L. par Lefranc en 1868. (9).

Quand à la carboxyatractyloside (gummiferine), elle a été isolée pour la première fois en 1964 (Stanisls et vignais, 1964) et identifié ensuite en 4-carboxyatractyloside (10). Il diffère d'ATR par la présence d'un second groupement 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 lors du séchage ou du vieillissement des racines d'*Atractylis gummifera* L. (11).

Plusieurs facteurs, tels que le climat, la composition du sol, le temps de récolte et les facteurs génétiques, influencent le contenu des glucosides ditérpènes dans le rhizome du chardon à glu.

Fassina et al. en 1962 (12), ont trouvé une différence significative entre les quantités d'ATR retrouvés dans les racines provenant de Sardaigne et celles provenant de Sicile.

Les racines ramassées en automne et en hiver sont beaucoup plus riches en ATR que celles ramassées au printemps et en été ; ceci a été expliqué par le contenu élevé des substances de réserve et des composés actifs dans la partie inférieure de la plante durant la quiescence.

Toutes les parties de la plante contiennent les principes toxiques du chardon à glu. Ces parties, classées par ordre de concentration décroissantes sont : la racine, la tige, les bractées, la fleur, la graine et la feuille (13).

- **Physiopathologie de l'intoxication :**

La toxicité d'*Atractylis gummifera* L. est due essentiellement à ses deux principaux toxiques : atractyloside et carboxyatractyloside ou gummiférine.

Ce sont des poisons mitochondriaux qui bloquent les phénomènes d'oxydoréduction intervenant dans la formation de l'ATP et conduisant au maximum à la nécrose cellulaire.(14). Ils 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. Ils sont à l'origine de l'augmentation de la consommation du glucose, de l'épuisement du stock hépatique et musculaire en glycogène et de l'inhibition de la genèse du glycogène (15).

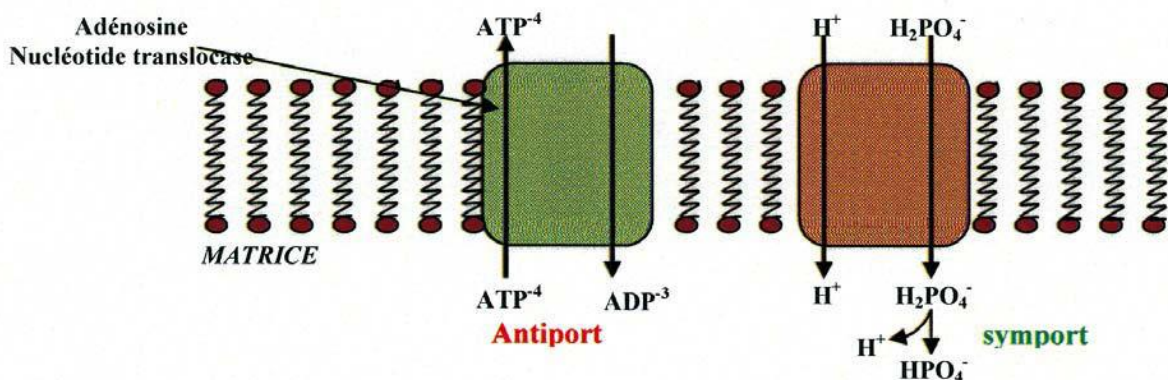


Figure4: échange ATP/ADP à travers la membrane mitochondriale.

L'atractyloside : compétition avec l'ADP au niveau de l'adénosine nucléotide translocase.
Le carboxyatractyloside : inhibiteur de la transformation de l'ADP en ATP ayant un caractère non compétitif.

L'ATR interagit avec l'adénine nucléotide translocase (ANT) ; est une protéine mitochondriale. Elle a deux fonctions principales : elle est responsable de l'antiport d'ATP et d'ADP ; un important système de la phosphorylation oxydative et elle fait partie du complexe de perméabilité mitochondriale ; un pore non spécifique impliqué dans la perméabilité des membranes mitochondriales(16).

ATR et ADP; les deux interagissent avec ANT de la même façon car ils ont la même conformation géométrique et charge de distribution (17).

Le caractère polaire du groupement sulfate d'ATR correspond au groupement phosphate d'ADP ; le glucose du groupement glycoside de ATR correspond au ribose d'ATP, et la condensation des anneaux de ATR ressemble à la purine de l'adénine.

La liaison spécifique d'ATR au ANT a deux conséquences importantes ; tout d'abord, l'ATR inhibe le transport de l'ADP et inhibe l'accès d'ADP extra-mitochondrial à son site de phosphorylation dans le compartiment mitochondriale, bloquant ainsi la phosphorylation oxydative et cycle de Krebs (18).

En second lieu l'ATR induit l'instabilité de la perméabilité mitochondriale conduisant à la libération des protéines solubles intermembranaires y compris le cytochrome c.

Ainsi, 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 (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 cette 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 le cytochrome oxydase entraînera un ralentissement de l'utilisation de l'oxygène, accepteur d'hydrogène et donc un ralentissement de la respiration.

En résumé, l'inhibition de la seule translocase par un de ces poisons entraîne l'inhibition de toute la chaîne respiratoire mitochondriale (19).

Les effets toxiques dus à l'inhibition de la phosphorylation mitochondriale induisent une nécrose hépatique et une insuffisance rénale chez les animaux et les humains. Mais la toxicité aiguë de l'ATR diffère selon les espèces et la voie d'administration.

Pourtant, l'effet d'ATR (l'inhibition de la translocation d'ADP) peut être inversé par la forte concentration d'ADP, alors que ce n'est pas le cas pour le CATR.

7-Symptomatologie :

- Cliniquement :

L'ingestion de toxique se caractérise par :

- Une phase de latence : variable de 6 à 24 h, ce qui retarde l'apparition des symptômes et donc la prise en charge du patient.
- Une phase initiale : caractérisée par l'apparition de douleurs abdominales à prédominance épigastrique associées à des vomissements itératifs, en fusé (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, crise convulsives et mouvements anormaux. Des réflexes ostéotendineux très vifs ou abolis, peuvent s'observer. Les pupilles sont en myosis puis en mydriase.
 - Troubles thermiques : hypothermie initiale.
 - Troubles cardio-vasculaire : accélération du pouls, irrégularité tensionnelle et collapsus terminal.
 - Troubles respiratoires : hyperpnée et œdème aiguë du poumon.
 - Troubles hématologiques : purpura, hémorragies(digestives, suffusions sanguines au niveau des branches, des poumons et des reins) (15).
 - 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). (20).

- **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-déshydrogénases, créatinephosphokinases) signant l'importance de la cytolysé hépatique,
- 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 la créatinine objectivant l'installation de l'insuffisance rénale.

8-Traitement :

Le traitement, en absence d'antidote spécifique, ne peut être que :

- Un traitement symptomatique , à envisager toujours en priorité, comporte la perfusion de solutions de glucose à 5 ou 10 %, le contrôle des troubles respiratoires, le maintien d'une diurèse supérieure à la normale et l'administration de facteurs de la coagulation.
- Une évacuation digestive doit intervenir le plus précocement possible utilisant plusieurs moyens : lavage gastrique ou mieux vomissements provoqués, administration de charbon activé et/ou accélération du transit intestinal.
- Un traitement physiopathologique incluant la transplantation hépatique et permettant la survie de l'intoxiqué, dans l'attente d'une régénération hépatique, pourra éventuellement être envisagée dans les situations les plus graves (21).

Matériels & méthodes

Cette étude englobe 2 parties, une partie épidémiologique concernant l'étude statistique descriptive de tous cas d'intoxications au chardon à glu depuis 1981 jusqu'à 2009, et une partie analytique concernant la technique appliquée aux laboratoires pour la mise en évidence des composés toxiques impliqués dans l'intoxication par le chardon à glu.

1. Partie épidémiologique :

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur tous les cas d'intoxications par le chardon à glu survenus au Maroc et recueillis par le Centre Antipoison du Maroc (CAPM), sur une durée de 29 ans allant de janvier 1981 à décembre 2009.

Le CAPM dispose de deux systèmes de collecte de l'information ; une basée sur les fiches de collecte de l'information des cas d'intoxications par les provinces et les préfectures médicales du royaume au service de toxicovigilance, et l'autre des 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.

1-1-Analyse descriptive :

L'analyse descriptive a concerné :

- La fréquence des cas d'intoxications
- La répartition dans le temps (années, saisons).
- La distribution dans l'espace (régions, provenances et services).
- Les données des patients intoxiqués : sexe, origine et âge selon la classification du programme internationale de sécurité chimique IPCS (22) : (Nouveau-né : 0 à moins de 4 semaines, Nourrisson : de 4 semaines à 12 mois, Bébé marcheur : 1 à 4 ans, Adolescent : 15 à 19 ans, Adulte : 20 à 74 ans).
- Les caractéristiques de l'intoxication (isolée ou collective, circonstances, signes cliniques, traitements, gradation selon le Poisoning Severity score (PSS) (23) et évolution).

L'analyse statistique a été faite par l'application Excel et en utilisant le logiciel SPSS.

Les scores du Poisoning Severity Score (PSS) sont repris dans le tableau suivant :

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 engagement le pronostic vital.
Grade 4 (Fatal)	Intoxication mortelle.

1-2-Analyse univariée :

Nous avons procédé à une analyse des cas des décès et nous avons comparé les deux groupes survivants et décédés à l'aide d'une analyse univariée afin d'identifier les facteurs associés à l'évolution fatale. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test (χ^2) ou par le test exact de Fischer si les effectifs étaient faibles. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student. Le seuil de significativité était retenu pour un $p < 0,05$.

2. Partie analytique : Développement d'une technique d'identification des composés toxiques du chardon à glu

Plusieurs techniques analytiques qualitatives sont proposées pour la détection du principe actif d'*Atractylis gummifera* L.

Dans l'Institut National d'Hygiène et particulièrement dans le laboratoire de toxicologie, nous avons travaillé sur deux techniques ; qui sont :

- La réaction à l'acide sulfurique.

- La chromatographie sur couche mince.

Mais, avant de passer à l'application de ces deux techniques, il faut tout d'abord commencer par la préparation du témoin et d'échantillon.

❖ Matériels :

- Chardon à glu (Addad) en poudre.
- Erlenmeyer.
- Réfrigérateur.
- Papier filtre.
- Bain marie.

❖ Principe :

Le témoin, qui est la poudre du chardon à glu, est additionné d'au moins deux fois son volume d'alcool éthylique à 56°.

Agiter et laisser pendant 2 à 3 jours au réfrigérateur.

Recueillir la phase organique par filtration.

Evaporer pour concentrer le principe actif.

Pour l'échantillon, qui est le liquide de lavage gastrique, on suit les mêmes étapes décrites pour le témoin sauf qu'avant le traiter par l'alcool éthylique à 56°, il doit subir une centrifugation suivie d'une récupération du culot.

2-1-Technique1 : la réaction à l'acide sulfurique :

❖ Matériels :

- Acide sulfurique pur.
- Verre de montre.
- Micropipette pasteur.

❖ Principe :

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

2-2-Technique 2 : Chromatographie sur couche mince :

❖ Matériels :

- Micropipette.
- Plaque de CCM.
- Cuve.
- Réactifs :
 - Toluène.
 - Eau distillée.
 - Propanol.
 - Alcool éthylique à 56°.

❖ Principe :

Adsorbant : gel de silice.

Eluant : Propanol/ Toluène/eau (70 ml/20ml/10ml).

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

Révélation : Ultraviolet.

Interprétation : La présence d'atractylate de potassium se traduit par un spot de couleur violette.

Résultats

De 1981 à 2009, le CAPM a collecté 468 cas d'intoxication par le chardon à glu.

1-Résultats de la partie épidémiologique :

1-1-Répartition des intoxications selon les années :

Les déclarations des intoxications par le chardon à glu étaient généralement variables le long des années, mais elles étaient relativement importantes après 1990.

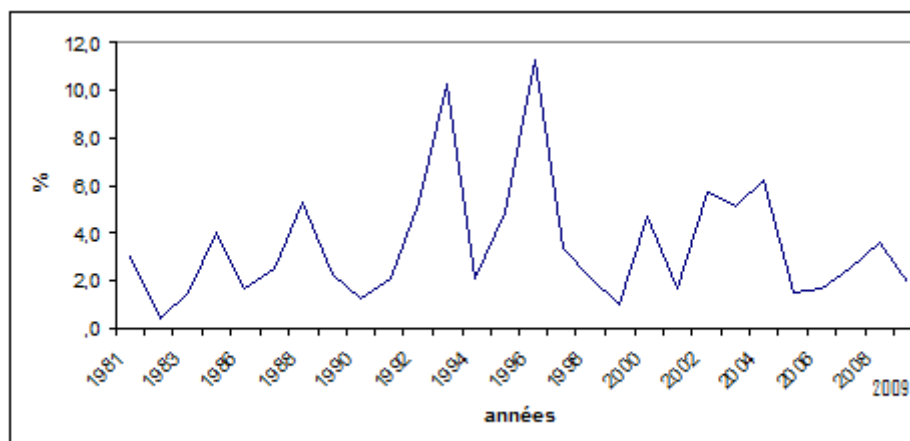


Figure 5 : Répartition des intoxications selon les années. CAPM, 1981 à 2009.

1-2-Répartition des intoxications selon les saisons :

La répartition des intoxications selon les saisons montre que les intoxications sont plus fréquentes en printemps et en été.

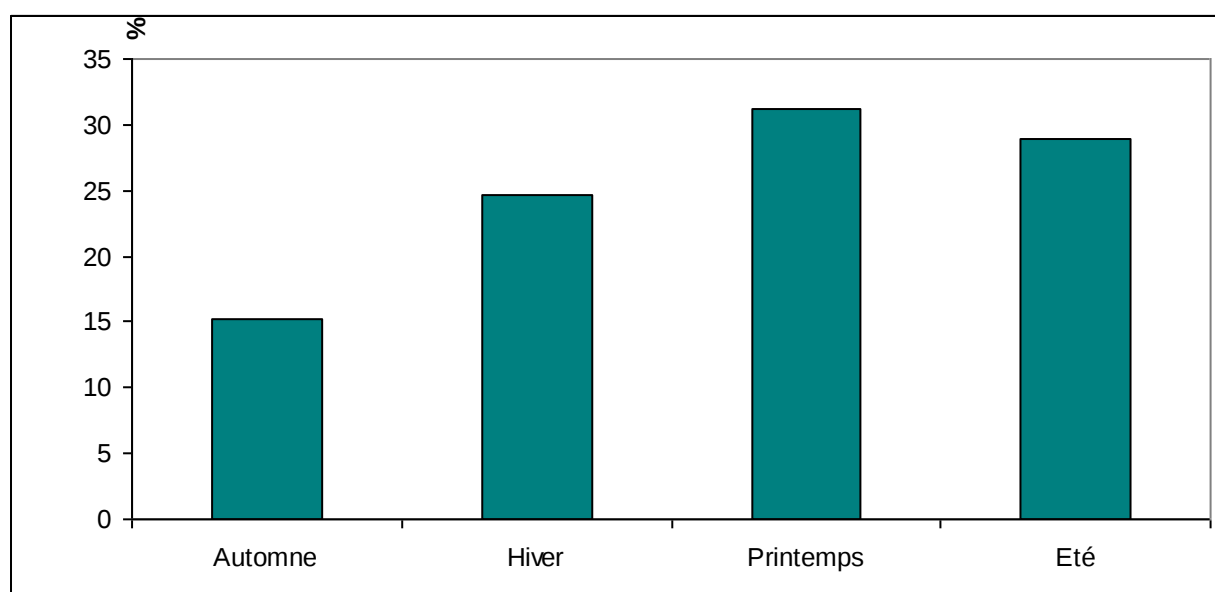


Figure 6 : Répartition des intoxications selon les saisons. CAPM, 1981 à 2009.

1-3-Répartition géographique des intoxications.

Cette étude montre que toutes les régions du royaume sont touchées par cette intoxication avec une prédominance de la région Fès-Boulemane qui représente 27,4%, suivie par les régions Taza-Al Hoceima-Taounate et Marrakech-Tensift-Al Haouz. Nous pouvons noter que les régions sahariennes n'ont pas été touchées par l'intoxication au chardon à glu.

Tableau 1 : Répartition géographique des intoxications. CAPM, 1981 à 2009.

Région	Fréquence	%
Chaouia-Ouadigha	12	2,7
Doukala-Abda	10	2,2
Fès-Boulemane	115	25,9
Gharb-Chrarda-BéniHssen	10	2,2
Grand Casablanca	40	9,1
Guelmim-EsSmara	11	2,5
L'Oriental	9	2
Marrakech-Tensift-Al Haouz	45	10,2
Meknès-Tafilalt	25	5,6
Rabat-Salé-Zemmour-Zaer	36	8,1
Souss-Massa-Daraa	13	2,9
Tadla-Azilal	13	2,9
Tanger-Tétouan	32	7,2
Taza-Al Hoccima-Taounat	72	16,3
Total	443	100

Rq : la répartition géographique des intoxications n'est faite que pour les intoxiqués dont les régions sont connues.

1-4-Répartition des intoxications selon la provenance :

Les déclarations des intoxications au chardon à glu sont plus importantes lorsqu'il s'agit d'une structure sanitaire, avec un pourcentage de 95%.

Tableau 2 : Distribution des intoxications selon la provenance. CAPM, 1981 à 2009 :

Structure		fréquence	%
Structures sanitaires	Hôpital	371	80,6
	CHU	44	9,5
	Clinique	9	1,9
	Centre de santé	11	2,4
	Cabinet Médical	2	0,4
	Pharmacie	1	0,2
	Domicile	22	4,8
Total		460	99,8

Rq : Cette distribution n'est faite que pour les intoxiqués dont la provenance est connue.

1-5-Répartition des intoxications selon le service :

Les données de cette étude montrent que les intoxications au chardon à glu sont plus fréquentes dans le service d'urgence que dans les autres services, avec un pourcentage de 93,2%.

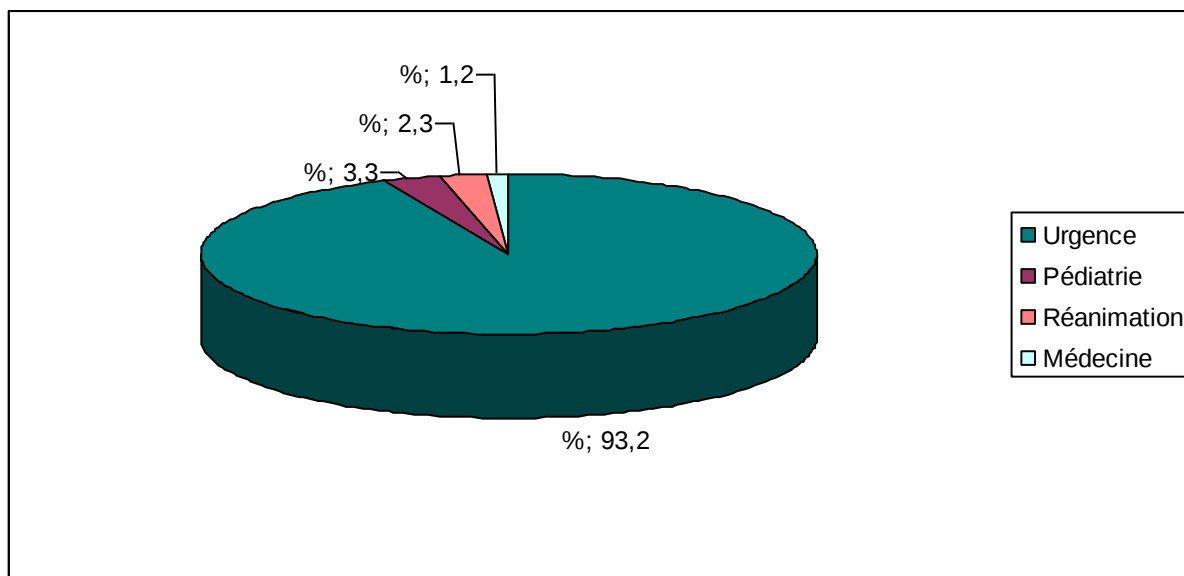


Figure 7 : Répartition des intoxications selon le service. CAPM, 1981 à 2009.

1-6-Répartition des intoxications selon la tranche d'âge :

Cette étude montre que la tranche d'âge « Enfant » est la plus exposée à l'intoxication.

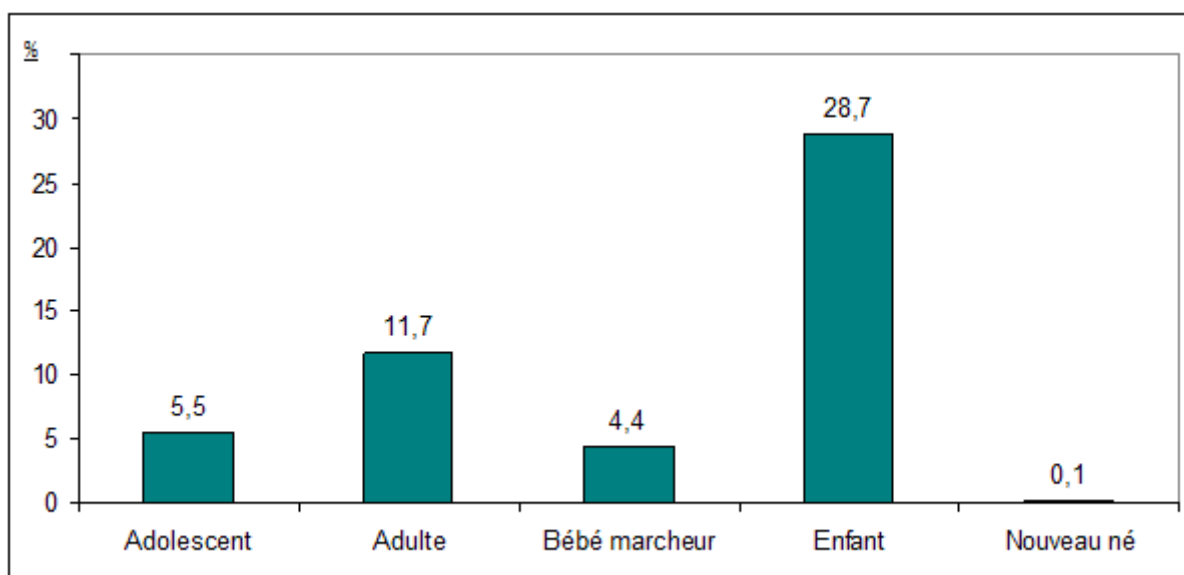


Figure 8 : Répartition des intoxications selon la tranche d'âge. CAPM, 1981 à 2009.

1-7-Répartition des intoxications selon l'âge et le sexe des intoxiqués :

Le résultat de cette étude montre que le sexe féminin est plus concerné par l'intoxication que le sexe masculin. Et, d'après l'analyse des tranches d'âge en fonction du sexe, nous avons trouvé que l'adulte féminin est plus exposé à l'intoxication que l'adulte du sexe masculin.

Tableau 3 : Répartition des intoxications selon l'âge et le sexe des intoxiqués. CAPM, 1981 à 2009.

Tranches d'âge	Féminin		Masculin	
	Fréquence	%	Fréquence	%
Nourrisson	0	0	1	0,5
Bébé marcheur	21	8,5	16	8,4
Enfant	114	45,9	134	71
Adolescent	40	16,1	8	4,2
Adulte	73	29,4	30	15,8
Total	248	100	189	100

Rq : Cette analyse n'est faite que pour les intoxiqués dont le sexe et l'âge sont connus.

1-8-Répartition des intoxications selon l'âge et l'origine de l'intoxiqué :

Les données de cette étude montre que l'intoxication au chardon à glu est plus fréquente chez la tranche d'âge « Enfant » des régions ruraux que celle des régions urbaines.

Tableau 4 : Répartition des intoxications selon l'origine et l'âge et l'origine des intoxiqués. CAPM, 1981 à 2009.

Tranche d'âge	Origine de l'intoxication			
	Rural	%	Urbaine	%
Nourrisson	0	0	1	0,6
Bébé marcheur	10	10,8	14	9,4
Enfant	66	71,7	58	38,4
Adolescent	4	4,4	28	18,5
Adulte	12	13,1	50	33,1
Total	92	100	151	100

Rq : Cette répartition n'est faite que pour les intoxiqués dont l'origine et l'âge sont connus.

1-9-Répartition des intoxications selon le type d'intoxication :

Le résultat de cette étude montre que les intoxications isolées sont plus importantes des intoxications collectives.

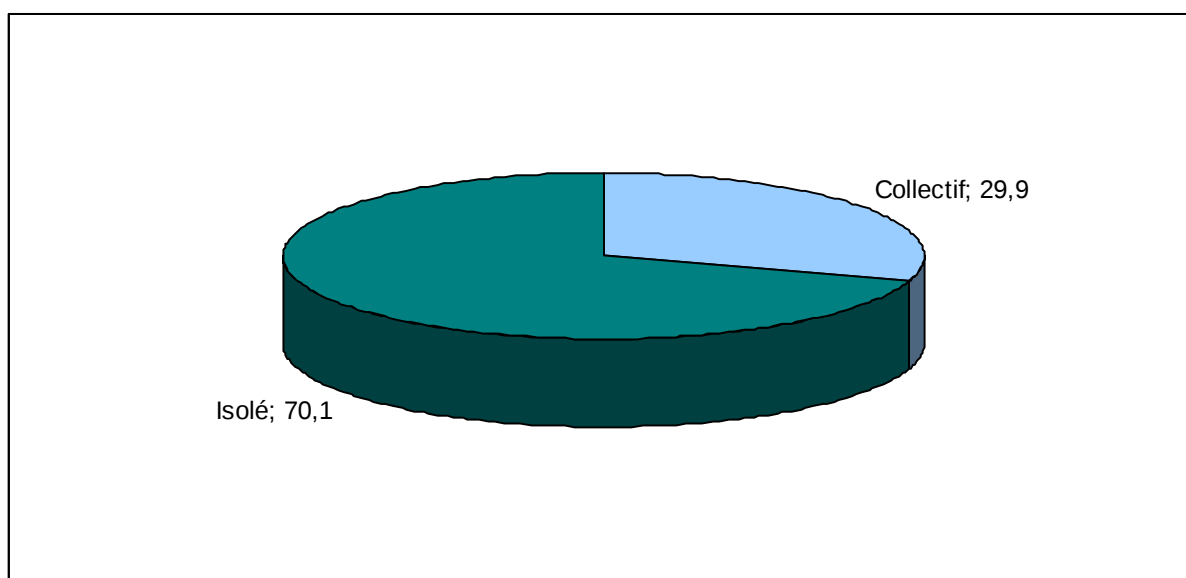


Figure 9 : Répartition des intoxications selon le type d'intoxication. CAPM, 1981 à 2009.

1-10-Répartition des intoxications selon les signes cliniques des intoxiqués :

La répartition des intoxications selon les signes cliniques des intoxiqués montre que les infections du système gastro-intestinal et hépatique sont les plus fréquentes.

Tableau 5 : distribution des intoxications selon les signes cliniques. CAPM, 1981 à 2009.

Catégorie d'effets selon le système ou l'organe	Total	%
Troubles de l'appareil visuel	30	4,7
Affection du système gastro-intestinal	237	37,4
Affection du système cardio-vasculaire	20	3,15
Affection de l'appareil urinaire	11	1,73
Affection de plaquettes, saignement et coagulation	39	6,16
Troubles du rythme cardiaque	35	5,5
Troubles psychiatrique	29	4,6
Troubles hydrolytique	4	0,63
Troubles respiratoire	59	9,3
Troubles du foie et hépatite	152	24
Affection de la glycémie	5	0,8
Troubles de l'état général	12	1,9
Total	633	100

1-11-Répartition des intoxications selon le traitement mis en place :

Selon cette répartition, le traitement mis en place dans la majorité des cas était un traitement symptomatique et évacuateur.

Tableau 6 : Répartition des intoxications selon le traitement mis en place. CAPM, 1981 à 2009.

Type du traitement	Traitement	Effectifs
Abstention thérapeutique	Abstention thérapeutique	49
Traitement symptomatique	symptomatique	87
	Lavage gastrique	70
	Vomissement provoqués	4
Antidotes et chélateurs	N-acétylcystéine	8
Traitement évacuateur	Traitement évacuateur	78
Total		296

Rq : Cette étude n'est faite que pour les intoxiqués dont le traitement a été connu.

1-12-Répartition des intoxications selon le grade de gravité :

Le grade de gravité selon PSS a été déterminé pour 62,9% des intoxiqués, et il était de 4 dans 42,6% des cas.

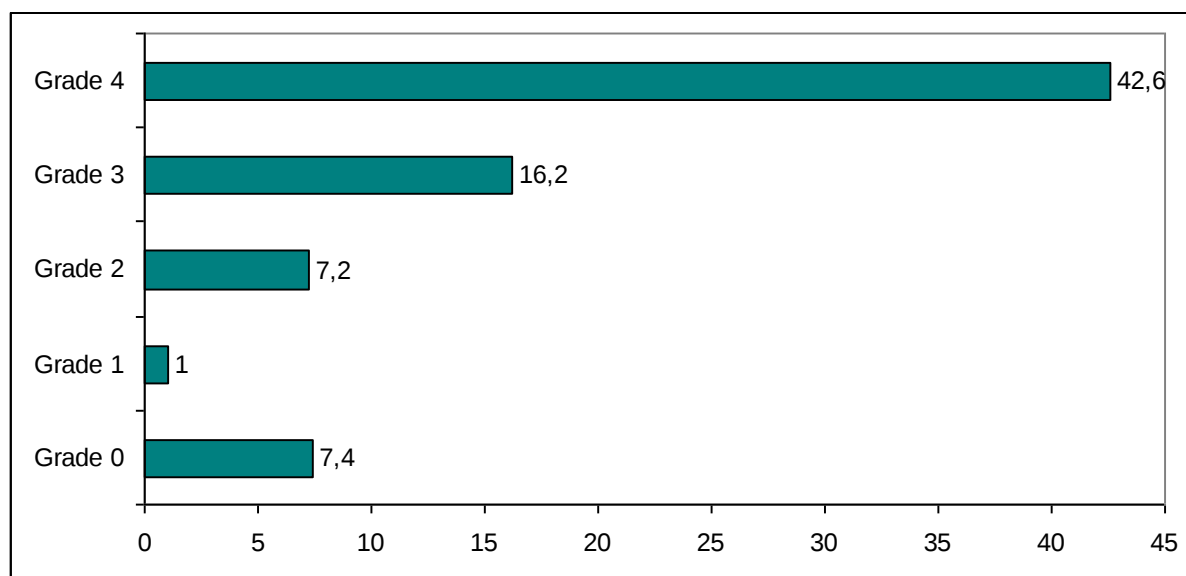


Figure 10 : Répartition des intoxications selon le grade de gravité. CAPM, 1981 à 2009.

1-13-Répartition des intoxications selon l'évolution des cas :

Parmi les 328 intoxiqués pour lesquels on dispose des données pour l'évolution, 130 sont décédés, ce qui représente 40,2%.

Tableau 7 : Répartition des intoxications selon l'évolution. CAPM, 1981 à 2009.

Evolution des cas	Fréquence	%
Décès	130	40,2
Favorable	190	58,7
séquelles	4	1,2
Total	328	100

Rq : Cette étude ne concerne que les intoxiqués dont l'évolution est connue.

1-14- Facteurs prédictifs du décès lors de l'intoxication par le chardon à glu au Maroc, CAPM (1981-2009).

Pour ressortir les facteurs prédictifs du décès lors d'intoxication au chardon à glu, nous avons comparé les deux groupes ; survivants et décédés et nous avons retenus les variables qui ont un $p > 0,05$.

Les facteurs sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques liés au décès sont inscrits dans le tableau suivant :

	Survivants (N ; F)	Décédés (N ; F)	p
Age : • Nouveau né • Bébé marcheur • Enfant • Adolescent • Adulte	1 (100%) 9 (33,3%) 93 (50,5%) 27 (81,8) 60 (87,0%)	0 (0%) 18 (66,7%) 91 (49,5%) 6 (18,2%) 9 (13,0 %)	0,0001
Sexe : • Féminin • Masculin	120 (64,9%) 71 (54,6%)	65 (35,1%) 59 (45,4%)	0,048

2-Résultats de la partie analytique :

La recherche d'ataractylate de potassium a été faite par deux méthodes : la réaction à l'acide sulfurique et la chromatographie sur couche mince.

2-1-Le résultat de la réaction à l'acide sulfurique :

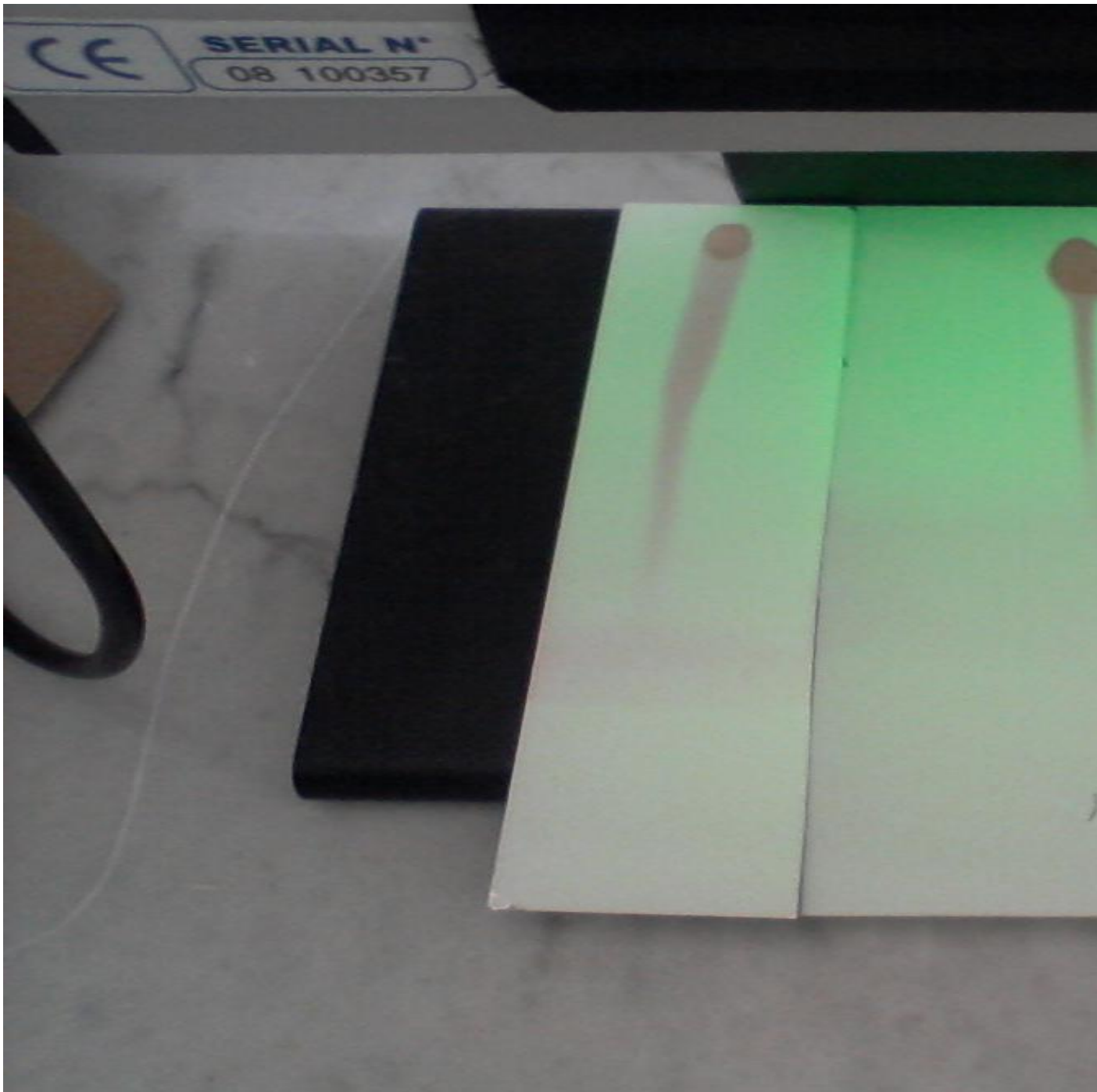
L'ajout de l'acide sulfurique à l'échantillon du chardon à glu donne une coloration violette.



L'ajout de l'acide sulfurique à notre échantillon a donné une coloration violette, donc l'Ataractylate de potassium est présente.

2-2-Le résultat de la CCM :

La présence d'atractylate de potassium ou l'atractyloside se traduit par un trajet violet.



La radiation ultraviolette montre un trajet violet dû à la migration d'atractylate de potassium.

Discussion

L'intoxication par le chardon à glu reste un phénomène préoccupant par sa gravité et le nombre de victimes déclaré. Cette plante constitue une cause fréquente d'hospitalisation au Maroc (24).

Les données que nous avons analysées au cours de cette étude ont montré 468 cas d'intoxications.

L'évolution de cette intoxication depuis 1981 à 2009 a montré deux pics (1993 et 1996), suivie d'une régression plus ou moins stable. Cette régression peut être expliquée par une multitude de campagnes de sensibilisation conduite par CAPM.

Les régions les plus touchées par cette intoxication sont les régions de Fès-Boulemane suivie de Taza-Al Hoccima-Taounat. Ce qui est évident puisque ces régions sont riches par *Atractylis gummifera* L (2). De plus elle ressemble énormément aux autres chardons.

Sur l'ensemble des personnes concernées par cette intoxication et qui ont été hospitalisées, 130 sont décédées (parmi les 328 cas pour lesquels l'évolution est connue), soit un taux de létalité de 40%. Ce taux de létalité important peut être expliqué par le fait que le chardon à glu est un toxique lésionnel qui entraîne inévitablement le décès en absence d'antidote spécifique et par le long temps de latence qui sépare l'ingestion du toxique et l'apparition des symptômes, qui n'apparaissent qu'après 24 heures, ce qui retarde la prise en charge immédiate de l'intoxiqué et aggrave son état.)

L'analyse des symptômes a montré que les principaux effets d'ATR sont sur le système gastro-intestinal avec un pourcentage de 37,4%, et sur le niveau hépatique avec un pourcentage de 24%.

L'intoxication provoque également des symptômes neurologiques violents dont l'apparition, dans les six heures qui suivent l'ingestion, est un élément prédictif d'une intoxication sévère.

L'évolution est alors le plus souvent mortelle après un coma profond, une hypoglycémie sévère et une insuffisance hépatique. Les victimes sont principalement les enfants de moins de 16 ans dans 48 % des cas, dont plus de 72 % sont des enfants des régions ruraux puisqu'ils confondent cette plante avec les autres plantes comestibles (l'artichaut) et utilisent la glu comme chewing-gum pour son goût sucré.

La sévérité de cette intoxication reste particulièrement liée aux circonstances de survenue qui sont essentiellement accidentelle.

La prise en charge thérapeutique de l'intoxication reste essentiellement basée sur le traitement symptomatique dans 29,4% et évacuateur dans 26,3% des cas. Ce qui est évident en absence d'antidote spécifique. Par ailleurs, il faut souligner que, dernièrement, étant donné que l'atteinte hépatique prédomine dans l'intoxication par le chardon à glu, le CAPM a proposé un traitement à base de la N-Acétylcystéine dans 8 cas

d'intoxication. Mais, ces résultats devront être démontrés par des études randomisées contre placebo. (24).

Un traitement antidotique immunologique à l'image des traitements des intoxications digitaliques (fraction Fab digitalique) pourrait, peut-être, être une solution. (25).

L'étude univariée comparant les deux groupes décédés et survivants avaient démontré que l'origine rural ($p=0,001$), l'âge Bébé marcheur et Enfant ($p=0,001$), le sexe Féminin ($p=0,04$), la circonstance Accidentelle ($p=0,002$), les signes : Tachycardie ($p=0,003$), Hépatite ($p=0,001$), Douleurs Digestives ($p=0,001$), Coma ($p=0,001$), Saignement ($p=0,009$), Hémorragie Intestinale ($p=0,005$), Vertige ($p=0,005$) et le traitement mis en place : Evacuateur ($p=0,009$), Symptomatique ($p=0,049$), Lavage gastrique ($p=0,046$), Vomissement provoqués ($0,021$), Abstention thérapeutique ($p=0,001$) influencent significativement l'évolution des gens intoxiqués par le chardon à glu.

La mise en évidence d'atractyloside se fait par différentes méthodes mais la réaction à l'acide sulfurique et la CCM restent les plus couramment appliquées dans les laboratoires d'analyse et de recherche grâce à leur facilité et à la disponibilité de leurs matériels et réactifs. Elles se font sur le liquide de lavage gastrique. Et, en général, on commence par la réaction à l'acide sulfurique puis la CCM pour plus de confirmation.

Il est à noter que la révélation en cas de CCM peut se faire soit par l'ultraviolet soit par une pulvérisation à l'aide de l'acide sulfurique et la présence d'atractylate de potassium ou l'atractyloside se traduit par un spot de couleur saumon et une fluorescence jaune d'or. Cependant cette dernière n'est pas beaucoup utilisée à cause de ses effets indésirables sur la santé.

L'identification d'atractyloside et du carboxyatractyloside peut se faire aussi par HPLC, et leur dosage par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), comme techniques plus sensibles (26).

Conclusion

Les résultats de l'étude réalisée nous permettent de signaler que les intoxications au chardon à glu sont fréquentes au Maroc et souvent mortelles. De ce fait, l'hospitalisation doit être de règle et en urgence.

Différentes techniques d'analyse sont mises en évidence pour l'analyse de l'intoxication par le chardon à glu et d'autres sont en cours d'évolution et d'évaluation dans le but d'aider le clinicien dans sa démarche diagnostique.

En absence de traitement spécifique et efficace, des recommandations doivent être faites à tous les niveaux de la hiérarchie sanitaire (dispensaires, centres de soin primaire, hôpitaux régionaux et universitaires), pour une prise en charge rapide des intoxiqués et, ainsi, les faire bénéficier rapidement d'un traitement de réanimation et d'un suivi biologique adaptés.

La prévention de cette intoxication repose, pour l'essentiel, sur la sensibilisation et l'information du public qui doit être averti des dangers liés à cette plante.

Références bibliographiques

- (1) SKALLI, S. ; SOULAYMANI, R. ; 2002 - l'intoxication au chardon à glu, *Atractylis gummifera* L. *Rev Santé Public*, 11-17.
- (2) JAHANDIEZ, E. ; MARIE, R. ; BATTANDIER, J.A. ; DUGGELLIER, L. ; FONTQUER, P. ; 1931 - Catalogue des plantes du Maroc. Volume III, ouvrage.
- (3) ZAIM, N. ; 2009 - Etude de la toxicité d'*Atractylis gummifera* L chez la souris Iops Ofa et le rat Wistar et le rôle de la trinitazidine dans la prévention des lésions hépatiques. Thèse de Doctorat d'Etat.
- (4) LEFRAND, Edmond. ; 1866 - Etude botanique, chimique et toxicologique de l'*Atractylis gummifera*. Livre, pp. 8 – 15.
- (5) DESCOTES, J. ; TESTUD, F. ; FRANTZ, P. ; 1992 - les urgences en toxicologie. Livre, pp. 381-385.
- (6) SKALLI, S. ; 2004 - Contribution au développement de la toxicologie végétale par application des nouvelles toxicologies, Etude de dénomination scientifique et des noms vernaculaires, Approche de la toxicité clinique du chardon à glu. Thèse pour l'obtention du Doctorat en Sciences Biologiques.
- (7) BELLAKHDAR, J. ; 1997- la pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press.
- (8) BRUNETON, J. ; 2001- Plantes toxiques, végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux. Ouvrage 564.
- (9) LEFRANC, E. ; 1868- l'acide atractylique et les atractylates, produits immédiats de la racine de l'*Atractylis gummifera*. *Comptes Rendus* 69, 954–961.
- (10) STANISLS, E. ; VIGNAIS, P.M. ; 1964- les principe toxiques d'*Atractylis gummifera* L. *Comptes rendus de l'Academie des Sciences* 259, 4872–4875.
- (11) LUCIANI, S.; CARPENEDO, F.; 1978 - Effects of atractyloside and carboxyatractyloside in the whole animal. In: *Atractyloside: Chemistry, Biochemistry and Toxicology*. Piccin, Padova, pp. 109–124.
- (12) FASSINA, G. ; CONTESSA, A.R. ; TOTH, C.E. ; 1962 - Analisi degli estratti di *Atractylis gummifera* L. VI contenuto di attrattiloside in rapporto alla stagione e alla provenienza. *Bollettino della Societ`a Italiana di Biologia Sperimentale* 133, 346–348.
- (13) TOTH, C.E.; 1964 - Sul contributo in attrattiloside di *Atractylis gummifera*L. acclimatate nell'Italia del nord. *Bollettino della Societ`a Italiana di Biologia Sperimentale* 491, 1267–1271
- (14) Chardon, G. ; Vignais, P. ; Stanislas, E. ; 1964 - L'intoxication par le chardon à glu, *Atractylis gummifera* L. *Thérapie*, 19, 1313-1322.
- (15) SKALLI, S. ; ALAOUI, I. ; PINEAU, A. ; 2002 - L'intoxication par le chardon à glu. *Rev Santé Publique du Maroc*; 2395:284-86.
- (16) HAOUZI, D.; COHEN, I.; VIEIRA, H.L.A.; PONCET, D.; BOYA, P.; CASTEDO, M.; VADROT, N.; BELZACQ, A.S.; FAU, D.; BRENNER, C.; FELDMANN, G.; KROEMER, G.; 2002 - Mitochondrial permeability transition as a novel principle of hepatorenal toxicity in vivo. *Apoptosis* 7, 395–405.
- (17) STEWART, M.J.; STEENKAMP, V.; 2000 - The biochemistry and toxicity of atractyloside: a review. *Therapeutic Drug Monitoring* 22, 641–649.
- (18) QUINTANILLA, A.P.; LEVIN, M.L.; LASTRE, C.C.; YOKOO, H.; LEVIN, N.W.; 1979 - Effect of diuretics on ADP incorporation in kidney mitochondria. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 211, 456–459.
- (19) DANIELE, C. ; 2005 - *Journal d'Etnopharmacologie* 97,175-181.
- (20) BENKIRANE, R. ; 1994 - L'intoxication au chardon à glu (Addad). *Espérance Médicale*, 8, 49-50.

- (21) BEN SALAH. N.; LAKHAL. S.; AMAMOU. M.; HEDHILI. A.; JERBI. Z.; YACOUB. M.; CHEDLY. A.; 1995 - Acute poisoning due to ingestion of *Atractylis gummifera* L. *Advances in forensic sciences*, 101 –103.
- (22) International Programme on Chemical Safety (IPCS). *Guidelines on Poisoning Prevention and Management, Harmonized data collection, Definitions*.
- (23) PERSON, HE. ; SJÖBERG, GK. ; HAINES, JA. ; 1998 - Poisoning severity score. Grading of acute. Poisoning. *Clin Toxicol.* 205-213.
- (24) Etude rétrospective des intoxications par les plantes au Maroc : Expérience du CAPM et du Pharmacovigilance du Maroc ; 1980-2008. *Revue*.
- (25) HAMOUDA, C. ; HEDHILI, A. ; ZHIOUA, M. ; AMAMOU, M. ; 2004 - A review of acute poisoning from *Atractylis gummifera* L. *Veterinary and Human Toxicology* 46, 144–146.
- (26) Marjorie, C. ; Marc, D. ; Identification et dosage de toxiques végétaux par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS). *Revue de la littérature et expérience du laboratoire Toxlab*.
- (27) Photo Jaques Moret, Muséum national d'Histoire naturelle ; 2009-*Revue Francophone des Laboratoires*. N°413.