

*Compte rendu des actes
48^e Réunion Italo-Belgo-Franco-Suisse
Bruxelles, 5 et 6 décembre 2008*

Intoxication aiguë mortelle par le chardon à glu : à propos de 28 observations

M. ZHIOUA¹, F. MAKHLOUF¹, O. BAKIR¹, M. BEN KHELIL¹, M. HAMDOUN¹

1. INTRODUCTION

Le chardon à glu est une plante très répandue en Afrique du Nord (Tunisie, Algérie, Maroc) et dans le pourtour méditerranéen (Grèce, île de Crète, Italie, Corse, Sud de la France et Portugal). C'est une plante herbacée, épineuse, vivace par ses parties souterraines très développées et présentant deux parties disproportionnées (figure 1) :

- ✓ une partie aérienne : formée par les feuilles, les fleurs et les fruits ;
- ✓ une partie souterraine : représentée par un rhizome volumineux.

Cette partie souterraine est à l'origine de l'intoxication. Elle laisse s'écouler à la section un suc visqueux blanchâtre (figure 2), très riche en principes actifs toxiques. Ces principes actifs sont des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative s'opposant à la

formation d'ATP à partir de l'ADP au niveau de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique entraînant une nécrose cellulaire.

Au début du 19^e siècle en Algérie, plusieurs auteurs pharmaciens décrivent des cas d'intoxications humaines par le chardon à glu [4]. Mais c'est à Lefranc, en 1886, que revient la découverte et l'extraction du principe toxique à partir de la racine de la plante qu'il dénomme acide atractylique qui deviendra par la suite acide atractylide de potassium [8].

En 1956 Stanislas et Vignais ont découvert le 2^e principe toxique, le carboxyatractyloside qui s'avère dix fois plus toxique que l'atractyloside [5, 8].

Les auteurs rapportent une série de 28 cas d'intoxications aiguës mortelles par le chardon à glu.

L'objectif de cette étude est d'analyser les aspects clinique, toxicologique et anatomopathologique de ce type d'intoxication.

1. Service de Médecine Légale de Tunis, Hôpital Charles Nicolle de Tunis, Tunisie.



Figure 1.

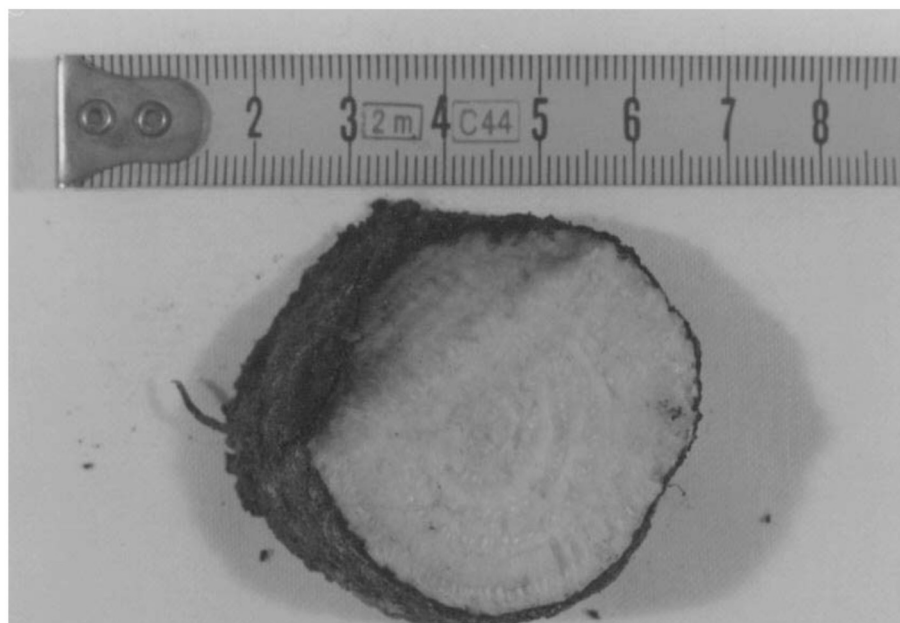


Figure 2.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, menée au service de médecine légale de Tunis, étalée sur une période de vingt ans (1^{er} janvier 1986 jusqu'au 31 décembre 2005), portant sur tous les dossiers médico-légaux de cadavres examinés pour intoxication aiguë mortelle par le chardon à glu.

L'étude a consisté pour chaque cas en une analyse :

- ✓ du dossier médical d'hospitalisation au Centre Anti-poisons de Tunis ;
- ✓ du dossier médico-légal comportant, les données de l'autopsie, des analyses toxicologiques et des examens anatomopathologiques.

3. RÉSULTATS

Durant la période d'étude, vingt huit cas d'intoxications aiguës mortelles sont colligées.

Il s'agit de 14 garçons et 14 filles avec un sexe ratio de 1.

L'âge moyen des victimes est de 8 ± 3 ans avec des extrêmes de 4 et 12 ans.

L'intoxication était accidentelle (100 % des cas), collective (50 % des cas) chez des enfants d'une même fratrie, en saison printanière en zone montagneuse dans un milieu rural.

La voie d'administration du toxique était orale dans tous les cas. La victime mâche comme du chewing-gum deux à quatre boules prélevées à partir de la racine de la plante toxique.

Le délai d'apparition des manifestations cliniques et de prise en charge par rapport à l'ingestion est en moyenne de 24 à 48 heures.

L'anamnèse et l'étude clinique permettent une forte suspicion du diagnostic d'intoxication par le chardon à glu. Les caractéristiques cliniques sont résumées dans le tableau I.

L'ensemble des anomalies biologiques est résumé sur le tableau II.

La recherche de toxique, par chromatographie en couche mince, a montré la présence de l'Atractyloside dans les urines dans 21 % des cas ($n = 7$).

L'analyse macroscopique a porté sur divers organes thoraciques, abdominaux et le cerveau. Il n'a pas été noté de lésions macroscopiques hormis des congestions hépatique, rénale et pulmonaire d'intensité variable selon les cas.

Nous avons pu vérifier l'absence de lésions hémorragiques, de thrombose des gros vaisseaux ou des foyers de nécrose évidents.

L'examen histologique des différents prélèvements d'organes montre une atteinte élective du foie et des reins. L'examen en microscopie optique révèle au niveau du foie une nécrose hépatocytaire avec des hépatocytes au cytoplasme éosinophile et à noyau pyknotique (figure 3) et au niveau du rein une nécrose tubulaire proximale sans atteinte des glomérules (figure 4).

4. DISCUSSION

Le chardon à glu est connu pour ses propriétés antipyrétique, diurétique, purgative et émétique, anti-hémorragique, antiparasitaire et antiépileptique. En

Tableau I : Fréquence relative des différents signes cliniques.

Signes cliniques	n (%)
Épigastralgies, vomissements, diarrhée	17 (60)
Hématémèse	9 (32)
Ictère	4 (14)
Céphalées, vertiges	28 (100)
Altération de la conscience	23 (82)
Convulsions	14 (50)

Tableau II : Résumé des anomalies biologiques.

Constante biologique	moyenne	valeurs extrêmes	Anomalie biologique	n (%)
Glycémie (mmol/l)	2,6 ± 1,2	0,9 et 5,5	Hypoglycémie (< à 3,9)	26 (93)
Taux de Prothrombine (%)	26 ± 5,4	20 et 100	Bas (< à 70 %)	26 (93)
Protidémie (g/l)	61 ± 9	56 et 75	Hypoprotidémie (< à 65)	12 (43)
Transaminases (ALAT) (UI/l)	1 300 ± 220	650 et 2 100	↑↑ (> à 45)	28 (100)
Amylasémie (éléments/mm ³)	76 ± 9,8		↑ Hyperamylasémie (> 55)	4 (14)
Bilirubine (μmol/l)	21 ± 4,5	10 et 33	↑ Hyperbilirubinémie (> 17)	4 (14)
Acidose métabolique				22 (78)
Créatininémie (μmol/l)	180 ± 75	95 et 310	↑ (> 115)	8 (28)

Afrique du Nord, elle était employée pour traiter les ulcères syphilitiques, pour faciliter l'accouchement et pour provoquer l'avortement [10]. Toutefois, l'emploi de la plante à des fins thérapeutiques détermine des accidents non négligeables et parfois mortels.

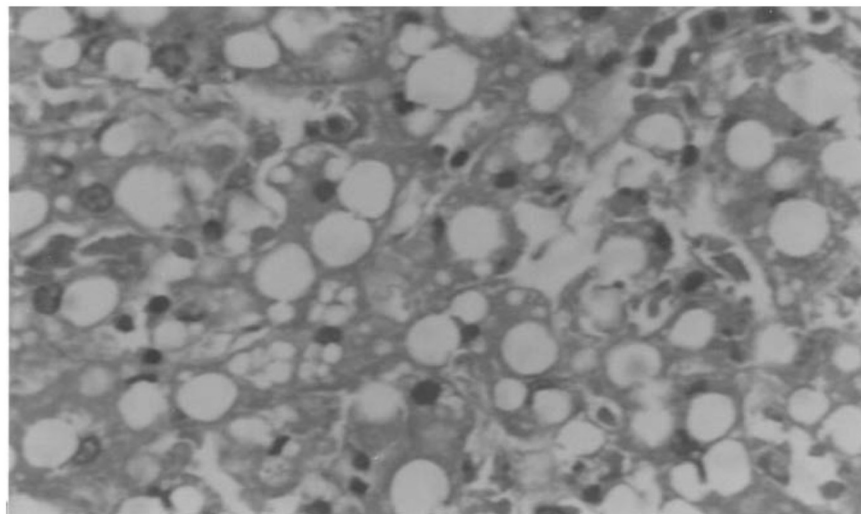
Le chardon à glu est une plante de l'environnement rural et, de ce fait, facilement accessible pour les enfants de la campagne qui la confondent parfois avec l'artichaut sauvage. Ces enfants sont, aussi, attirés par le goût sucré de la racine de la plante et l'utilise comme du chewing-gum.

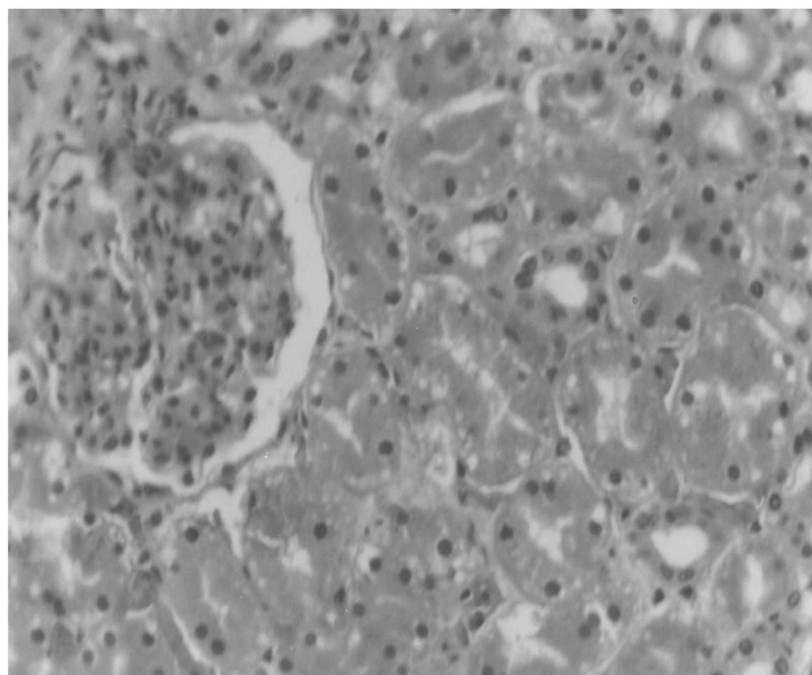
Les intoxiqués sont essentiellement des enfants âgés de 4 à 12 ans. Il s'agit toujours d'intoxications accidentelles souvent collectives, chez des enfants, d'une

même fratrie en saison printanière et zone montagneuse dans un milieu rural.

Les principes toxiques contenus à plus grande concentration au niveau de la racine de la plante sont l'atractyloside, le carboxyatractyloside, l'atractylgénine et le carboxyatractylgénine.

Ces sont des inhibiteurs de la phosphorylation oxydative s'opposant à la formation de l'ATP à partir d'ADP au niveau des organites cellulaires et notamment au niveau des mitochondries et du réticulum endoplasmique. Cette inhibition de la phosphorylation oxydative conduit à la nécrose cellulaire [2]. Les cellules les plus vulnérables sont celles des parenchymes à haut niveau métabolique comme ceux du foie, du rein, du pancréas, du myocarde.

**Figure 3.**

**Figure 4.**

Les manifestations cliniques apparaissent 24 à 48 heures après l'ingestion du toxique. Ces signes comportent des troubles digestifs à type d'épigastralgies, de nausées et de vomissements et des troubles neurologiques à type de céphalées, de convulsions et d'obnubilation évoluant parfois vers le coma. Parallèlement apparaissent un ictère cutanéomuqueux et des troubles hémorragiques.

Les explorations biologiques montrent :

- ✓ des signes d'insuffisance hépatique sévère : une hypoglycémie profonde difficilement réversible, une élévation très importante des enzymes hépatiques de 25 à 50 fois les valeurs normales, une élévation très importante de la bilirubine à prédominance conjuguée traduisant l'intensité de la cholestase et une altération des facteurs de la coagulation ;
- ✓ des signes d'atteinte rénale : albuminurie, hyperazotémie et un effondrement de la clearance de la créatinine objectivant l'installation de l'insuffisance rénale.

L'évolution est fatale avec décès dans 50 % des cas.

Dans les formes d'intoxications légères avec des manifestations digestives banales, la rémission des troubles est rapide et sans séquelles.

L'identification et le dosage des principes toxiques du chardon à glu, par chromatographie sur couche mince et par chromatographie liquide de haute performance, peut se faire au niveau des urines, du liquide du contenu gastrique et du sang [3, 9].

Le traitement est essentiellement symptomatique et évacuateur [1, 2, 13].

Le 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. L'évacuation digestive doit intervenir le plus précocement possible utilisant plusieurs moyens : lavage gastrique et administration du charbon activé et/ou accélération du transit intestinal.

Le traitement physiopathologique incluant la transplantation hépatique et permettant la survie de l'intoxiqué, pourra éventuellement être envisagé dans les situations graves. La recherche actuelle explore la voie de l'immunothérapie.

Les lésions hépatiques et rénales humaines qui ont pu être corrélés avec les résultats des expérimentations animales effectués chez le rat, sont en faveur des atteintes spécifiques suivantes [7, 8]. En microscopie

optique, on note une vacuolisation hépatocytaire péri-portale faite de macro et microvacuoles et une nécrose de coagulation intéressant l'épithélium des tubules rénaux proximaux et prédominant au niveau des territoires juxta-medullaires. En microscopie électronique les vacuoles correspondent à une confluence du réticulum endoplasmique et on note aussi une ballonnisation des mitochondries avec raréfaction de leurs crêtes.

5. CONCLUSION

Les intoxications par le chardon à glu restent fréquentes dans les régions rurales en Tunisie, malgré les mesures préventives, et sont toutes accidentelles chez des sujets jeunes. Leur mortalité est importante par insuffisance hépatocellulaire en l'absence de prise en charge rapide et efficace. L'évolution est en revanche favorable et sans séquelles en cas de traitement précoce. Le traitement est actuellement symptomatique.

Le traitement spécifique, à l'image de traitement de l'intoxication par les digitaliques, n'est pas envisageable pour le moment mais pourra être développé dans le futur. ■

6. RÉFÉRENCES

- [1] BEN SALAH N., ZAGHDOUDI I., ZHIOUA M. et AMAMAOU M. – Quelques spécialités de chez nous : les intoxications par les plantes, le chloralose et le méthanol. 6^e journée d'Aide Médicale Urgente de Sousse. JAMU 2001 (www.samu.org/JAMU2001).
- [2] BEN SALAH N. – *Atractylis gummifera* L. IPCS INTOX. Published on behalf international programme on chemical safety. United Nations Environmental Programme, International Labour Organisation and World Health Organisation 1998.
- [3] CHEZE M., GAILLARD Y. et PÉPIN G. – Réponses analytiques aux intoxications par les substances végétales. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2000, XII, 4, 307-314.
- [4] COMAILLE A. – Note sur l'empoisonnement produit par l'*Atractylis gummifera* L. *Rec. Min. Med. Chim. Et Pharma. Milit.*, 1865, 14, 90-3.
- [5] DANIELE C., DAHAMNA *et al.* – L'*Atractylis gummifera* L poisoning : an ethnopharmacological review. *Journal of Ethnopharmacology*, 28 February 2005, 97, 2, 175-181.
- [6] HAMOUDA C., HEDILI A., BEN SALAH N., ZHIOUA M. et AMAMAOU M. – A Review of Acute Poisoning from *Atractylis gummifera* L. *Vet. Hum. Toxicol.*, juin 2004, Vol. 46, p. 144-146.
- [7] HEDILI A., BEN SALAH N. *et al.* – Hépatonéphrite expérimentale chez le rat par *Atractylis gummifera* L : aspects ultra-structuraux. *Journal de Toxicologie Clinique et Expérimentale*, mai-juin 1989, 9, 3, p. 209.
- [8] HEDILI A. – Contribution à l'étude de la toxicité de l'*Atractylis gummifera* L : aspects cliniques, analytiques et expérimentaux. Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques, option toxicologie. Université du Centre, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie, 1990.
- [9] ROMEUF L. *et al.* – Identification et dosage de l'atractyloside et du carboxyloside par CLHP-SM² et CLHP-SM³ dans le chardon à glu. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2006, XVIII, 4, p. 233.
- [10] SKALLIS S., ALAOUI I., PINEAU A., ZAID A. et SOULAYMANI – L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L) ; à propos d'un cas clinique. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2002, 95, 4, 284-286.
- [11] STICKEL F., EGEREN G., SEITZ H.K. – Hepatotoxicity des botanicals. *Public Health Nutri.*, juin 2000, 3, 2, 113-124.
- [12] ZAIM N. *et al.* – Etude de quatre cas d'intoxications par l'*Atractylis gummifera* L au Maroc. *Thérapie*, janvier-février 2008, 63, 1, 49-54.
- [13] ZHIOUA M. *et al.* – Les intoxications aiguës par les plantes en Tunisie. 13^{es} Journées Internationales Méditerranéennes de Médecine Légale ; Hammamet (Tunisie), mai 1999.