



Intoxication par *Atractylis gummifera*. L au Maroc

Poisoning by *Atractylis gummifera*. L in Morocco

التسمم بالأتراكليس ميفيرا في المغرب

N. Zaim, L. Guemouri

المخلص : تعتبر نبتة أتراكليس ميفيرا من ضمن الأعشاب الطبيعية المسؤولة في المغرب عن حالات تسمم قد تؤدي إلى الوفاة إذا لم يتم علاجها في أسرع وقت ممكن. و تكمن حالات تفاقم الإصابة. و كذا خطورتها في صعوبة التشخيص الأولي و العلاج السريع.

خلال التسمم. العلامات العامة الملاحظة هي الآلام الهضمية الحادة والقيء والتوتر العصبي وآلام الرأس وعدم انتظام ضربات القلب والتشنجات الحادة في أكثر الحالات تؤدي إلى الغيبوبة.

حالة التسمم تشمل أغلب الأعضاء وعلى الخصوص الكلبي والكبد وحالة الكبد أكثر حدوثا. في هذه الدراسة نعالج حالة سريرية في التسمم من خلال أتراكليس ميفيرا بمصلحة الإنعاش بمستشفى الأطفال بالرباط دراسة هذه الحالة السريرية استوجبت إجراء تجارب أولية على الحيوانات. للإحاطة بمختلف الجوانب المرتبطة لحالة التسمم.

الكلمات المفتاحية : أتراكليس ميفيرا. تسمم. تسمم الكبد.

Résumé : Au Maroc, *Atractylis gummifera* L. est une plante vivace à floraison estivale, responsable d'intoxication fréquente et mortelle en l'absence de prise en charge rapide. La difficulté de poser le diagnostic de l'empoisonnement par cette plante et l'absence de traitement efficace compliquent davantage la gravité de cette intoxication.

Au Maroc, *Atractylis gummifera* L. est une plante vivace à floraison estivale, responsable d'intoxication fréquente et mortelle en l'absence de prise en charge rapide. La difficulté de poser le diagnostic de l'empoisonnement par cette plante et l'absence de traitement efficace compliquent davantage la gravité de cette intoxication. Cependant, lors de l'intoxication, les symptômes généraux observés sont les douleurs épigastriques, les vomissements, l'anxiété, les maux de tête, l'arythmie et des convulsions évoluant le plus souvent vers un état comateux. Cette atteinte toxique concerne la plupart des organes en particulier rénal et hépatique, néanmoins l'atteinte hépatique est la plus marquée. Dans cette étude nous avons analysé un cas clinique d'intoxication par *Atractylis gummifera* L. recueilli dans le service de réanimation de l'hôpital des enfants de Rabat. L'étude de ce cas clinique nous a amené à faire une étude préliminaire sur l'animal afin de faire le point sur cette intoxication.

Mots clés : *Atractylis gummifera* L. intoxication, hépatotoxicité.

Abstract : In Morocco, *Atractylis gummifera* L. is wild plant responsible for frequent and mortal poisonings in the absence of fast and effective treatment. The difficulty posing the diagnosis of the poisoning by this plant and the absence of effective treatment complicate more the gravity of this poisoning.

However, at the time of the poisoning, the observed general symptoms are the epigastria pains, the vomiting, the anxiety, the headaches, the arrhythmia and of the convulsions evolving the most often toward a comatose state. This toxic attack concerns the most of the organs in particular renal and hepatic, nevertheless the hepatic attack is the more marked. In this study we have analyze a clinical case of poisoning by *Atractylis gummifera* introverted in the service of resuscitation of the hospital of the children of Rabat. The study of this clinical case took us to make a preliminary study on the animal in order to sum up this poisoning.

Key Words : *Atractylis gummifera* L, poisoning, hepatotoxicity.

Tiré à part : N. Zaim, Université Hassan II - Aïn Chock - Faculté de Médecine Dentaire Casa blanca -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 par les plantes. Il y a cependant une vue mythique prédominante que les remèdes à base de plantes sont inoffensifs et dénués d'effets secondaires par ce qu'ils sont d'origines naturelles [1, 2]. Cette notion a été remise en question depuis quelques années avec la survenue de plusieurs exemples de toxicité et de décès associés à leur utilisation [3, 4]. Exemples de toxicité aux Etats-Unis observé après utilisation des herbes chinoises et en France, celles de la german-drée petit-chêne [4, 5]. Ainsi aux Etats-Unis, l'intoxication par les plantes occupe le 4ème rang des empoisonnements courants et concerne des enfants dans 44 % des cas [6]. Les atteintes toxiques concernent la plupart des organes. On peut citer notamment l'insuffisance rénale liée aux herbes chinoises, les atteintes cardiaques par intoxications à l'aconit ou les atteintes pulmonaires liées à certaines menthes [7]. Ce sont néanmoins les atteintes hépatiques qui sont les plus marquantes [8].

L'utilisation des plantes médicinales dans les pays sous développés pose un problème majeur. En Afrique du sud, il est estimé que 60 à 85 % de la population originaire du pays utilise la médecine traditionnelle [9, 10]. Les cas d'intoxications aiguës ne sont pas rares et entraînent pour la plupart la mort avec une mortalité estimée entre 10 000 à 20 000 par an [11, 12].

Au Maroc, plus de 1000 recettes à base de plantes sont utilisées en pharmacopée traditionnelle pour combattre la douleur et certaines maladies. Les risques d'intoxications aiguës sont importants. Durant les neuf années d'étude, le Centre Anti-poison du Maroc a reçu un nombre important de cas d'intoxication par les plantes. Cette fréquence ne reflète pas l'ampleur de cette pathologie, car un nombre important de patients intoxiqués sont, soit pris en charge par les centres de santé et les dispensaires avoisinant leur lieu d'habitation, sans qu'ils soient déclarés, soit restent à domicile. Aussi l'analyse par type de plante a permis de déceler

la plante la plus toxique. Il en ressort donc que la majorité des plantes répertoriées donnent des signes prononcés, ce sont *Eugenia caryophyllata*, *Aristolochia longa*, *Daphné gnidium*, *Atractylis gummifera*. L'analyse incrimine également d'autres plantes qui causent cette fois-ci des décès, il s'agit de *Datura stamonium*, *Peganum harmala* et en fin la plus dangereuse de tous *Atractylis gummifera*.

Atractylis gummifera L. est spécialement abondante dans le pourtour méditerranéen, notamment dans le sud de l'Europe (Italie, Grèce, Espagne et Portugal) et dans le Nord de l'Afrique (Maroc, Algérie et Tunisie) [13, 14]. Au Maroc, elle serait la première cause d'intoxications végétales déclarées au Centre Anti-poison, son aire de croissance couvre la totalité du pays, à l'exception des régions désertiques ou arides et l'Anti-Atlas (figure 1) [15, 16].

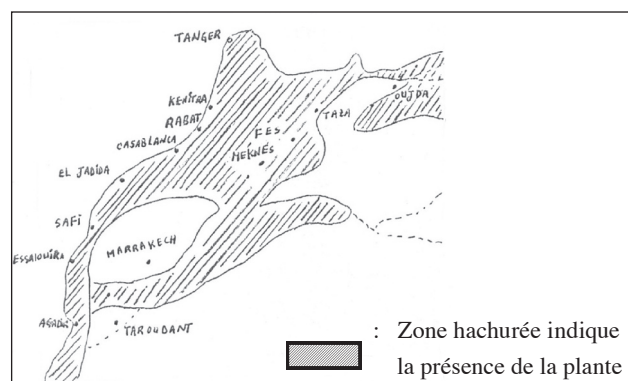


Figure 1 : Répartition géographique de l'*Atractylis gummifera* au Maroc. (In : *Toxicologie au Maroc*, Charnot)

Atractylis gummifera L. (Asteraceae) est un chardon vénéneux, connu sous le nom de chardon à glu appelé au Maroc « Addâd » (figures 2a, 2b). Toutes les parties de la plante contiennent les principes toxiques, la racine étant la partie la plus riche (figure 3) [17]. Malgré sa toxicité, la racine du chardon à glu est assez utilisée en médecine traditionnelle comme antipyrétique, diurétique, purgative et émétique [18]. Dans le Nord de l'Afrique, elle est utilisée pour le traitement de la syphilis, de l'ulcère, des tâches de rousseur et comme abortif [19, 20]. Elle est aussi utilisée en médecine vétérinaire traditionnelle pour traiter les parasites [21].

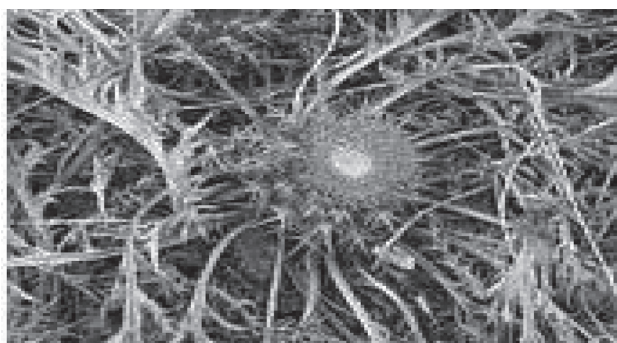


Figure 2 a : *Atractylis gummifera* formant un écusson aplati

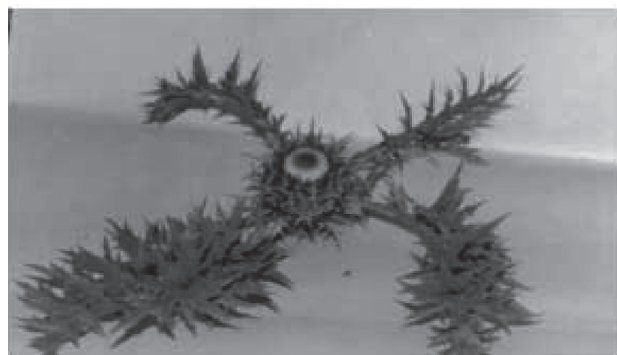


Figure 2 b : *Atractylis gummifera* formant un écusson aplati



Figure 3 : Racine (Rhizome) de *Atractylis gummifera* L.

Atractylis gummifera L. est souvent responsable d'empoisonnements mortels [22]. Des études réalisées en Tunisie, ont montré qu'entre 1983 et 1998, 56 cas d'intoxications ont été enregistrés, parmi ces cas, 16 étaient mortels [23]. Les empoisonnements par cette plante affectent surtout la population infantile rurale avec une moyenne d'âge de 14 ans (6 à 15 ans) [24]. Les intoxications sont souvent accidentelles et collectives avec une issue fatale dans la plupart des cas [24, 25]. Il est important de noter que *Atractylis*

gummifera L. ne produit pas de toxicité dans tous les cas. Si c'était vrai on devrait voir une plus haute fréquence d'intoxication par cette plante. Dans certains cas, *Atractylis gummifera* L. est supposée être prise à des doses faibles [26].

L'effet toxique de l'*Atractylis gummifera* L. réside dans son principal principe toxique (atractyloside) qui est un inhibiteur puissant de la phosphorylation oxydative au niveau mitochondrial. Cette action est exercée surtout dans les cellules riches en mitochondries telles que les hépatocytes et au niveau des cellules épithéliales du tube proximal qui contient des transporteurs qui permettent à l'atractyloside de traverser la membrane cellulaire. L'atractyloside se fixe spécifiquement au niveau du transporteur protéique de l'Adénine diphosphate (ADP) à l'intérieur de la membrane mitochondriale [27, 28]. L'atractyloside ressemble beaucoup à l'ADP de point de vue dimension, géométrie et distribution des charges [29, 30]. Par cette ressemblance, l'atractyloside inhibe compétitivement le transport de l'ADP à travers la membrane mitochondriale bloquant de cette façon la phosphorylation oxydative et empêchant la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), cela entraîne un blocage de la gluconéogenèse [31]. Ces effets ont été montrés réversibles par de fortes concentrations d'ATP [32].

Méthodes - Observations

C'est une étude portant sur les effets hépatotoxiques de l'*Atractylis gummifera* L. Une première partie sera consacrée à l'étude clinique d'un enfant intoxiqué par cette plante et une deuxième partie à l'étude de l'hépatotoxicité de la racine chez l'animal.

1ère partie :

Une patiente a été hospitalisée dans le service de réanimation de l'hôpital des enfants du CHU de Rabat suite à une intoxication par le chardon à glu. Cette enfant a passé 5 jours en réanimation avant de décéder suite à un arrêt cardiaque. Nous avons procédé à une analyse des données cliniques, paracliniques et thérapeutiques à partir du dossier de cette patiente.

Il s'agit d'une fillette âgée de 14 ans, vaccinée et sans antécédents pathologiques particuliers, qui a été admise après apparition de troubles digestifs (nausée, vomissement, diarrhée, douleurs épigastriques) au dispensaire du quartier. L'enfant a subi un lavage gastrique et a été perfusée au sérum salé, elle a également reçu un traitement symptomatique. Du fait qu'il n'y avait pas d'amélioration de son état de santé et vu l'installation de troubles de la conscience, elle a été transférée, au service de réanimation du CHU de Rabat.

Etat clinique

- État agité : score Glasgow 9-10 ;
- Mydriase bilatérale réactive ;
- Examen hémodynamique stable : pouls 120 bat/min, tension artérielle : 105/79 ;
- Légèrement polypnéïque; apyrétique (37°C) ;
- Examen pleuropulmonaire normal.

D'après les valeurs du bilan, on remarque des variations cliniques et biologiques montrant une dégradation progressive de l'état de conscience durant son hospitalisation, un état fébrile, une hyperglycémie, une atteinte hématologique (taux de prothrombine bas), une faible atteinte rénale (taux de créatinine légèrement bas) et une atteinte hépatique avec des valeurs très élevées de transaminases (ALAT : 5000 U/l ; ASAT : 3720 U/l) et de phosphatases alcalines (1205 U/l).

2ème partie :

Pour l'étude de l'effet hépatotoxique de l'*Atractylis gummifera* L., nous avons utilisé des rats sains Wistar (IFFA CREDO) mâles et femelles, en nombre égal, âgés de 3 à 4 mois d'un poids de 200 à 250g. Les animaux ne subissent aucune restriction alimentaire ou hydrique. Deux lots de 10 rats chacun sont constitués et traités par l'extrait aqueux de la racine fraîche de l'*Atractylis gummifera* L. Le volume administré est réajusté pour chaque animal selon son poids une fois par semaine [33]. La fréquence d'administration est quotidienne une fois par jour pendant 20 jours. Les doses choisies pour l'étude sont largement inférieures à la DL50 (250 mg/kg VO) et n'ont engendré aucune mortalité lors de l'essai de la toxicité aiguë. Au terme de 20 jours de traitement, les animaux ont été sacrifiés et le foie a été prélevé et fixé dans du formol à 10 % pour l'analyse histologique.

Il ressort de cette étude que le foie présente des altérations qui restent cependant minimales. Les foies de rats traités par l'extrait aqueux de racine de l'*Atractylis gummifera* L. avec deux doses, l'une à 15 mg/kg (figure 4) et l'autre à 30 mg/kg (figure 5), pendant une durée de 20 jours, semblent présenter dans leur majorité une dégénérescence vacuolaire probablement grasseuse, diffuse et de sévérité variable que l'on observe pas chez les rats témoins (figure 6).

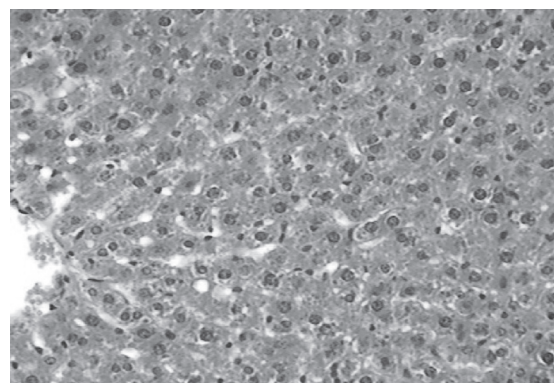


Figure 4 : Foie de rat. Post injection 15mg/kg– tissu hépatique présentant un certain degré d'autolyse mais semble présenter une dégénérescence vacuolaire diffuse et modérée probablement grasseuse.

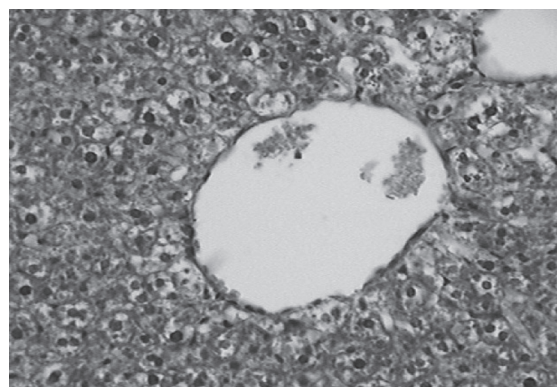


Figure 5 : Foie de rat. Post injection 30mg/kg– tissu hépatique présentant un certain degré d'autolyse mais semble présenter une dégénérescence vacuolaire diffuse et sévère probablement grasseuse (flèche).

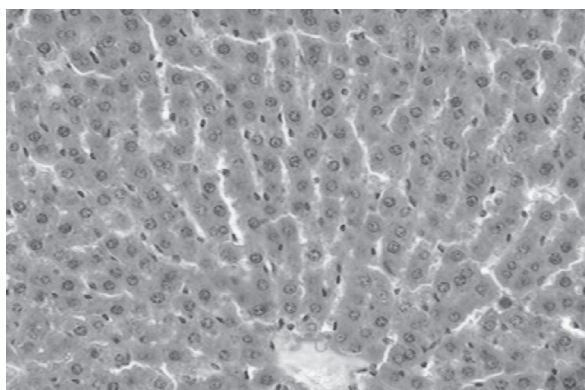


Figure 6 : Foie de rat témoin non injecté. Pas de changements, structure normale. X100, H&E,

Discussion

L'examen clinique et le bilan biologique, l'absence d'antécédents pathologiques particuliers et le jeune âge de la patiente informent sur l'origine de l'intoxication décrite. Des cas rapportés dans la littérature ont montré que les symptômes chez les personnes victimes de l'intoxication par *Atractylis gummifera* L. commencent entre 6 à 36 heures après l'ingestion de la racine [19]. Les personnes empoisonnées manifestent des signes caractéristiques tels que des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques et abdominales, des diarrhées [19, 20], des maux de tête, de l'anxiété, de l'arythmie, des convulsions [23] et des états plus graves allant jusqu'au coma [19]. Nos observations confirment donc la fréquence de l'atteinte digestive survenant pendant les premières heures suivant l'ingestion de la plante toxique.

L'ingestion de la racine de l'*Atractylis gummifera* L. entraîne une nécrose hépatique et rénale [34, 35]. Les valeurs des bilans biologiques obtenues révèlent une atteinte hépatique chez la patiente.

Il a été rapporté que dans les cas d'intoxication sévère, l'évolution est fatale dans les 72 heures qui suivent l'ingestion [25]. La mort peut survenir par l'anurie et l'insuffisance rénale terminale ou par arrêt respiratoire [25]. Ainsi pour le cas de décès enregistré dans cette étude, la patiente est décédée 5 jours après l'ingestion de la plante toxique.

La gravité de l'état de santé de cette enfant devrait être certainement liée à la quantité de toxique ingérée. Ces données, laissent supposer qu'il existe un seuil de toxicité au-delà duquel l'intoxication est mortelle.

Les altérations observées dans notre étude au niveau hépatique sont probablement dues à l'action exercée par les principes toxiques de l'*Atractylis gummifera* L. sur les cellules riches en mitochondries telles que les hépatocytes.

Des études effectuées *in vivo* ont démontré que l'hépatotoxicité observée à la suite de l'administration de l'*Atractylis gummifera* n'est pas seulement due à l'atractyloside mais implique la contribution de plus qu'une toxine et/ou métabolite [9, 30, 36]. Toutefois, on ne sait pas si cette hépatotoxicité induite par l'*Atractylis gummifera* L. est la résultante de la baisse des taux de glutathion, du stress oxydatif et de l'augmentation des métabolites actifs. Des études ont montré que la baisse du glutathion mitochondriale joue un rôle vitale dans la cytotoxicité [37, 38, 39].

Conclusion

Au Maroc, l'intoxication par le chardon à glu est un problème périodique puisque la plante pousse spontanément. Il est très difficile de prévenir ce fléau car la consommation de la racine est souvent involontaire et concerne des enfants attirés par son goût sucré.

Le cas rapporté témoigne encore une fois du danger de l'ingestion de cette plante toxique dont l'usage est assez répandu. Les informations recueillies se résument dans un tableau de coma convulsif précédé de troubles digestifs associés à des variations biologiques et l'atteinte hépatique constitue un élément important de suspicion devant ce décès survenu dans ces conditions. Après avoir fait cette étude préliminaire sur la toxicité *in vivo*, il serait intéressant de développer dans un avenir proche des études de toxicité *in vivo* et *in vitro* afin de comprendre les mécanismes avec lesquels les constituants de l'extrait de l'*Atractylis gummifera* L. produit l'hépatotoxicité.

L'intoxication par l'*Atractylis gummifera* L. est un phé-

nomène périodique au Maroc, elle constitue l'une des intoxications végétales les plus fréquentes, responsable d'empoisonnements mortels. La population marocaine n'est pas avertie des risques courus par ce toxique. Elle ne connaît pas les précautions à prendre pour prévenir l'intoxication, ni la conduite à tenir face à celle-ci. Au niveau des structures sanitaires, les insuffisances soulevées sont l'absence de protocole thérapeutique standardisé et l'absence d'antidote

et de médicaments spécifiques pour cette intoxication. Vu la gravité de ce fléau dans notre pays et l'urgence pour contrecarrer cette intoxication par *Atractylis gummifera* L. et du fait du manque de traitement spécifique, il serait important et nécessaire d'avoir une approche pratique préventive et étendre l'information au sujet de la toxicité de cette racine et apprendre aux enfants à reconnaître la plante.

Références

1. Bateman J., Chapman D., Simpson D. Possible toxicity of herbal remedies. *Scot Med Journ* 1998; 43:7-15.
2. Stickel F., Egerer G., Setz H.K. Hepatotoxicity of botanicals. *Pubc Health Nut.*, 2000, 3 : 113-24.
3. Desmet P., Keller K., Hansel R., Chandler R.F. Adverse effects of herbal drugs. New York: Springer, 1997 (Vol. 1,2, and 3).
4. Kaplowitz N. Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death [editorial comment]. *Gastroenterology* 1997, 113 :1408 -1412.
5. Graham, Brown R. Toxicity of Chinese herbal remedies. *Lancet*, 1992, 340, 673-674.
6. Ben Salah N., Zaghdoudi I., Zhioua M., Hamouda C., Amadou M., Thabet H. Quelques spécialités de chez nous: Intoxications par les plantes, le Chloralose et le methanol. www.samu.org, 2004.
7. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol*, 1997, 26 (suppl. 1), 47-51.
8. Larrey D. Hépatotoxicité: la phytothérapie aussi. *Gastroenterol Clin Biol*. 16 : 913-915, 1992.
9. Wainwright J., Scholand M.M. Toxic hepatitis in black patients in Natal. *South African Medical Journal*, 1977, 51 : 571-573.
10. Van Wyk B., Van Oudtshoorn B., Gericke N. Medicinal plants of South Africa. Pretoria, South Africa: Briza Publications, 1997.
11. Stewart M. J., Steenkamp V., Zuckerman M. The toxicology of African herbal remedies. *Ther Drug Monit.*, 1998, 20 : 510-516.
12. Thomson S. Traditional African Medicine: Genocide, and Ethnopyracy against the African people. Report to the South African Medicines Control Council. Gaia Research Institute, March 13, 2000.
13. Debelmas A. M. Delaneau P. Guide des plantes dangereuses. Eds, Maloine, Paris, France 1978.
14. Pottier Alapetite G. Flore de la Tunisie. Angiospermes-Dicotylédones-Gamopétales. Publications Scientifiques Tunisiennes. Programme Flore et Végétation Tunisienne. 1981
15. Thèse de doctorat en Médecine. Rabat. 1987. Les végétaux toxiques en milieu marocain. Monographie de 62 plantes.
16. Bellakhdar J. La pharmacopée traditionnelle Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press 1997; 183-6.
17. Daniele C., Dahamna S., Firuzi O., Sekfali N., Saso L., Mazzanti G. *Atractylis gummifera* L. poisoning : an ethnopharmacological review. *J Ethnopharmacol* 2005 ; 97 : 175-81
18. Larrey D., Pageaux G. P. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Seminars in Liver Disease* 1995 ; 15 : 183-88
19. Capdevielle P., Darracq R. L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.). *Med Trop* 1980 ; 40 : 137-42
20. Georgiou M., Biol D., Sianidou L., Hatzis T., Parados J., Koutselinis A. Hepatotoxicity due to *Atractylis gummifera* L. *J. Toxicol Clin Toxicol* 1988 ; 26 : 487-93
21. Viegli L., Pieroni A., Guarrera P. M., Vangelisti R. A review of plants used in folk veterinary medicine in Italy as basis for a databank. *J Ethnopharmacol* 2003 ; 89 : 21-24
22. Skalli S., Soulaymani R. Sur l'intoxication au chardon à glu, *Atractylis gummifera* L. ; à propos d'un cas clinique. *L'Officinal* 1999 ; 11 : 17
23. Hamouda C., Amamou M., Thabet H. Plant poisoning from herbal medication admitted to a Tunisian Toxicology intensive care unit 1983-1993. *Vet. Hum Toxicol*

2000 ; 42 : 137-41

24. Alaoui I., Bennani Bouslijhane M.L., Bainouti Di Carli G. L'intoxication au chardon à glu à propos de 16 cas pédiatriques colligés (1982-1987). Bull. Inf. Toxicol. 1988; 4 :7.

25. Catanzano G., Delons S., Benyayia T. D. A propos de deux cas d'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera*). Evolution clinique et liaisons anatomo-pathologiques. Maroc Méd 1969 ; 49 : 651-55.

26. Skalli S., Alaoui L., Pineau A., Zaid A., Soulaymani R. L'intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.) ; à propos d'un cas clinique. Manuscrit n° 2395 Santé Publique, juillet 2002.

27. Santi R. Pharmacological properties and mechanism of action of atractyloside. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1964, 16 : 437-488.

28. Roux P., Le Sauaux A., Fiore C., Schwimmer C., Dianoux A. C., Trezeguet V., Vignais P. V., Lauquin G. J., Brandolin G. Fluorometric titration of the mitochondrial ADP/ATP carrier protein in muscle homogenate with atractyloside derivatives. Analytical Biochemistry, 1996, 234: 31-37.

29. Vignais P., Defaye C. Structure activity relationship of atractyloside and diterpenoid derivatives on oxidative phosphorylation and adenine nucleotide translocation in mitochondria. In : *Atractyloside : Chemistry and Biochemistry and Toxicology*, Santi R. et Luciani S. (Eds), Piccin Medical Books, Padova, 1978, pp. 39-68.

30. Stewart M.J., Steenkamp V. The biochemistry and toxicity of atractyloside : a review. Therap. Drug Monit., 2000, 22, 641-649.

31. Luciani S., Carpenedo F. Effets of atractyloside and carboxyatractyloside in the whole animal. In : *Atractylo-*

side : Chemistry, Biochemistry and Toxicology. Piccin, Padova, 1978, pp. :109-124.

32. Bruni A., Luciani S., Bortignon C. Competitive reversal, by adenine nucleotides, of atractyloside effect on mitochondrial energy transfer. Biochimica et Biophysica Acta, 1965, 97 : 434-441.

33. Laroche M., Fabiani P., Roisselet F. L'expertise toxicologique des médicaments. Paris : Ed.Masson, 1984.

34. Lemaigre G., Tebbi Z., Galinsky R., Michowicz S., Abelanet R. Hépatite fulminante par intoxication due au chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.). Etude anatomo-pathologique de 4 cas. Nov Presse Med 1975 ; 4 : 2865-68

35. Nogue S., Sans P., Botey A., Esforzado N., Blanche C., Alvarez L. Insuffisance rénale aigue due à une intoxication par le chardon à glu (*Atractylis gummifera* L.). Presse Médicale. 1992 ; 21 : 130.

36. Candy H. A., Pegel K. H., Brookes B., Rodwell M. The occurrence of atractyloside in *Callilepis Laureola*. Phytochemistry, 1977, 16 : 1308-1309.

37. Katz G. G., Shear N.H., Malkiewicz I.M., Ventilino K., Neuman M.G. Signaling for ethanol-induced apoptosis and repair in vitro. Clinical Biochemistry, 2001, 34 : 218-235.

38. Meredith M.J., Reed D.J. Depletion in vitro of mitochondria glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by adriamycin and 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU). Biochemical Pharmacology, 1983, 32 : 1383-1388.

39. Neuman M.G., Shear N.H., Bellentani S., Tiribelli C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in HepG2 cells. Gastroenterology, 1998, 115 : 157-166.