



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعرييرج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahim B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

**Recherche bibliographique sur l'usage médicinal
traditionnel et la toxicité de l'*Ephedra alata***

Présenté par :

Allouche kenza & Benhizia Louiza & boufala asma

Soutenu le 25 / 06 / 2023, Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	M ^r . DIAFAT Abdelouahab	Pr.	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	M ^{me} . BOUMAIZA Souad	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	M ^r . MEZDOUR Hichem	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

*Avant tout, nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail.*

*Nos vifs remerciements vont les membres de jury **M^r. DIAFAT Abdelouahab** et **M^r. MEZDOUR Hichem** pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger notre travail.*

*Nous exprimons nos grands remerciements et notre profonde reconnaissance à **M^{me} BOUMAIZA Souad** qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants, pour sa patience, ses précieux conseils qu'elle n'a cessé de donner, son aide et sa rigueur scientifique qu'à nous illuminer pour l'élaboration de ce mémoire*

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect avec beaucoup d'affection à tous nos enseignants sans exception durant nos années universitaires.

Enfin, nous remercions nos familles, nos amis et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à la réussite de ce travail et qui n'ont pas pu être cités

Dédicace

*A Mon paradis, ma lune, cette réussite académique est aussi la tienne. Ce mémoire de master est le fruit de notre amour et de notre complicité. Merci d'avoir été ma plus grande supportrice. Je te dédie ce succès avec tout mon amour, ma chère maman **Saliha Boussalem**.*

*À mon cher papa **CHERIF**, celui qui a fait de moi la femme que je suis aujourd'hui, ma source de vie, Tu es mon pilier et mon plus grand soutien*

*À ma grand-mère **Wahchiya**, mon amour infini. Les mots ne peuvent exprimer à quel point tu as été présente et tout ce que tu as fait pour moi*

*À mon cher frère **Bilel**, malgré la distance qui nous sépare je tiens à te remercier pour votre encouragement tout au long de ce parcours. Je tiens également à remercier chaleureusement ta femme **SABRINA**.*

*À mon cher petit frère **Zidan**, mes sœur **Hakima**, **Samia** à ma merveilleuse nièce **Assia** ainsi qu' mes adorables neveux **Mohamed**, **A. Elmadjid** et **Imran**.*

*A mes très chères amies **Assma.D**, **sara.R**, **KAHINA**, **SILIA**, **CHAIMA**, **NADIN**, **SARA**, **RIMA**, **LOUBNA**, **OUMAIMA**, **RINAD**, **ASSMA**. Sans oublier mes deux binômes **LOUIZA ET ASSMA***

Allouche Kenza

Dédicace

*Tout d'abord, je tiens à remercier **DIEU** De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier cet humble travail à : A ma tendre mère **Naïma** et mon très cher père **Mouloud***

*A ma petite fille : **Célia***

*A mes frères : **Boubakeur** et **Ayoub** et **Haroun***

*A mon mari : **idhir Nezzari***

A ma belle famille

*A mes meilleurs amis : **Asma** et **Kenza***

*A tout la famille **Benhizia***

Benhizia Louiza

Dédicace

*À la bougie qui est la source de la lumière de ma vie, qui se fond toujours pour éclairer ma route, à mon cher père (**ALI**) je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*À la fleur qui rehausse et aromatise mes jours, à ma très chère mère (**NOUARA**) je dédie ce travail et je lui souhaite une longue belle vie.*

*A mes frères : **Abd-Elouahab** et **Oussama***

*À ma sœur : **Karima***

*A ma petite famille : mon marie **Omar kechida** et ces **parents** pour son encouragement*

À ceux qui ont aidé à la recherche

*A mes amis et mes binômes **louiza** et **kenza***

Je dédie ce modeste travail

Boufala Asma

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des photos

Liste des figures

Liste des abréviations

ملخص

Résumé

Abstract

Introduction 1

Chapitre I : Présentation de *l'Ephedra alata*

I.1. Généralités sur la famille Ephedracea3

I.2. Description botanique de *l'Ephedra alata*3

I.3. Nomenclature5

I.4. Classification taxonomique5

I.5. Répartition géographique5

I.5.1. Répartition nationale5

I.5.2. Répartition internationale6

I.6. Usage traditionnel de *L'Ephedra alata*.....7

I.6.1. Usage traditionnel médicinal7

a. Dans l'Algérie7

b. Dans le monde7

c. Parties utilisées et mode d'emploi8

1.6.2. Usage traditionnel écologique	9
1.7. L'usage moderne d'<i>Ephedra alata</i>	9

Chapitre II : Composition chimique de l'*Ephedra alata*

II.1. Les composés phénoliques	12
II.2. Les alcaloïdes	12
2.1. L'Éphédrine	14
2.2 pseudoéphédrine	15
II.3. Les flavonoïdes	15
II.4. Les glycosides cardiaques	16

Chapitre III : Activité biologique de l'*Ephedra alata*

III.1. Activité anti-oxydante	17
1.1 Radicaux libres	17
1.2 Stress oxydatif	18
1.3 Activité antioxydants de <i>L'Ephedra alata</i>	19
III.2. Activité anti-inflammatoire	20
2.1. L'Inflammation	20
2.2. Les anti-inflammatoires	20
a. Anti-inflammatoires stéroïdiens(AIS)	20
b. Anti-inflammatoires non stéroïdienne (AINS)	21
2.3 L'activité anti inflammatoire de <i>l'Ephedra alata</i>	21
III.3. Activité antibactérienne de l'<i>Ephedra alata</i>	23
III.4. Activité antifongique de l'<i>Ephedra alata</i>	23
III .5. Activité anticancéreuse de l'<i>Ephedra alata</i>.....	24

Chapitre IV : Toxicité de l'*Ephedra alata*

IV.1. Toxicité de plantes médicinales	26
IV.2. Diagnostic d'intoxication	26
IV.3. Types d'intoxication	27

3.1. Toxicité aiguë	27
3.2. Toxicité subaiguë	28
3.3. La toxicité sub-chronique	28
3.4. La toxicité chronique	28
IV.4. Toxicité de l'éphédrine et la pseudoéphédrine	29
4.1. L'éphédrine	29
a. Mécanisme d'action	29
b. Biodisponibilité et métabolisme	30
c. Toxicité	31
d. Toxicodynamique	32
4.2. La pseudoéphédrine	33
a. Effets Pharmacologiques	33
b. Mécanisme d'action	33
c. Toxicocinétique	34
d. Toxicodynamique	35
IV.5. Toxicité d'<i>Ephedra alata</i>	35
5.1. Etudes épidémiologiques	35
5.2. Etudes expérimentales in vivo	38
a. Etude n°1	37
b. Etude n°2	39
c. Etude n°3	40
5.3. Etudes expérimentales in vitro (Cytotoxicité)	42
Conclusion	43
Références bibliographiques	45

Liste des tableaux

Tableau I : Classification de la toxicité des substances selon la DL₅₀

27

Liste des photos

Photo 1 : *Ephedra alata subsp.alenda* : port général (A) ; Rameaux fleuris (B) ; Fleur en épanouissement (C) et Racines (D). **4**

Photo 2 : Coupes Histologiques des tissus rénaux des souris **38**

Photo 3 : Coupes Histologiques des tissus hépatiques des souris **39**

Liste des figures

Figure 1 : Structure morphologique des branches mâles et femelles d' <i>Ephedra alata</i> .	4
	6
Figure 2 : Répartition géographique de l' <i>Ephedra</i> dans le monde.	
Figure 3 : Produits naturels et propriétés pharmacologiques de l' <i>Ephedra</i> Sp.	11
Figure 4 : Structure chimique des composés phénoliques de l' <i>Ephedra alata</i> .	13
Figure 5 : Structure chimique des alcaloïdes de l' <i>Ephedra alata</i> .	13
Figure 6 : Mécanisme de synthèse organique d'éphédrine.	14
Figure 7 : Structure générale des flavonoïdes.	15
Figure 8 : Les flavonoïdes isolés à partir de l' <i>Ephedra alata</i> .	16
Figure 09 : Les défenses antioxydantes.	19
Figure 10 : Effet des fractions d' <i>Ephedra alata</i> et d' <i>Ephedra fragilis</i> sur l'inhibition de la production de NO dans les macrophages RAW 264.7 stimulés par le LPS.	22
Figure 11 : Le mécanisme d'action de la pseudoéphédrine.	34

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AMP cyclique : L'adénosine Monophosphate Cyclique

AR : Aldose Réductase

COX : Cyclooxygénase

CP : Cisplatine

DL₅₀ : dose létale 50

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

EP : Ephédrine

ERN : Espèces Réactives de l'Azote

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FDA : Food and Drug Administration (Administration des denrées alimentaires et des médicaments)

HN : Nécrose hépatocytaire

IA : Agrégat inflammatoire

IC₅₀ : Concentration inhibitrice de 50%

IP : Intrapéritonéale

K : L'ion potassium

ME : Extrait méthanolique

MOA : Les monoamines oxydases

Na⁺ : L'ion sodium

NAD⁺ : Nicotinamide Adénine Phosphate

NADP : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NE : Noradrénaline

NOS : Oxyde Nitrique Synthase

P53 : Protéine 53

SNC : Système Nerveux Central

SOD : Super Oxydes Discutasses

VMT : Transporteur Vésiculaire de Monoamine

الملخص

Ephedra alata هي نبتة طبية طبي تنتمي إلى عائلة الإيفدراكيات (Ephedraceae)، و هي معروفة باسم "ما هوانغ" في الطب الصيني التقليدي وبالاسم المحلي "العلندة". يعود استخدامها إلى قرون عديدة بسبب خصائصها الطبية المتعددة. تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف استخدامات العلندة في الطب التقليدي، تركيبها الكيميائي، نشاطها البيولوجي، وسميتها، و ذلك من خلال مراجعة المصادر البيولوجية الجغرافية.

تحتوي العلندة على مركبات نشطة تسهم في تأثيرها الإيجابي على مختلف الأنظمة البيولوجية و قد أظهرت الأبحاث السابقة أنها تمتلك خصائص مضادة للميكروبات، للأكسدة وكذلك للالتهابات. يُعزى هذا النشاط البيولوجي إلى وجود مركبات محددة في النبات، بما في ذلك الفلوييدات الإيفدريين والبسودوايفيدرين.

رغم ذلك، يجب ملاحظة أن هذا النوع من النبات يمتلك أيضًا درجة معينة من السمية . لذا من الضروري أخذ السمية المحتملة لنبتة العلندة في الاعتبار عند استخدامها في الطب التقليدي . يتطلب الاستخدام المسؤول لهذا النبات دقة في الجرعات ،مراقبة طبية مناسبة، وفهمًا جيدًا للتوصيات والتفاعلات المحتملة مع الأدوية.

الكلمات المفتاحية : إيفدرا ألاتا، *Ephedra alata* ، نبات طبي، نشاط بيولوجي، سمية.

Résumé

Ephedra alata, une plante médicinale de la famille des Ephedraceae, est connue sous le nom de "Ma huang" dans la médecine traditionnelle chinoise et sous le nom régional «Alanda». Son utilisation remonte à plusieurs siècles en raison de ses propriétés médicinales. Cette étude est une recherche bibliographique qui vise à explorer l'utilisation traditionnelle de *Ephedra alata*, sa composition chimique, son activité biologique et sa toxicité.

Cette plante contient des composés actifs responsables de ses effets bénéfiques sur divers systèmes biologiques. Des recherches antérieures ont démontré qu'elle présente des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires. Ces activités biologiques sont attribuées à la présence de composés spécifiques dans la plante, notamment les alcaloïdes d'éphédrine et de pseudoéphédrine.

Néanmoins, il convient de noter que cette espèce présente également un certain degré de toxicité. Il est donc crucial de prendre en compte la toxicité potentielle de *Ephedra alata* lors de son utilisation médicinale. Une utilisation responsable de cette plante nécessite une évaluation minutieuse des doses, une surveillance médicale appropriée et une compréhension des contre-indications et des interactions médicamenteuses éventuelles.

Mots-clés : *Ephedra alata*, plante médicinale, activité biologique, toxicité.

Abstract

Ephedra alata, a medicinal plant belonging to the Ephedraceae family, is known as "Ma huang" in traditional Chinese medicine and by the regional name "Alanda." Its use dates back several centuries due to its medicinal properties. This study is a literature review aimed to exploring the traditional use of *Ephedra alata*, its chemical composition, biological activity, and toxicity.

This plant contains active compounds responsible for its beneficial effects on various biological systems. Previous research has demonstrated its antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory properties. These biological activities are attributed to the presence of specific compounds in the plant, particularly ephedrine and pseudoephedrine alkaloids.

However, it should be noted that this species also exhibits a certain degree of toxicity. Therefore, it is crucial to consider the potential toxicity of *Ephedra alata* when used for medicinal purposes. Responsible use of this plant requires careful dosage evaluation, appropriate medical monitoring, and an understanding of possible contraindications and drug interactions.

Keywords: *Ephedra alata*, medicinal plant, biological activity, toxicity.

INTRODUCTION

Introduction

La médecine traditionnelle mondiale s'appuie sur les ressources naturelles de l'environnement local et les connaissances, transmises de génération en génération, nécessaires pour exploiter ces ressources (**Sangare et al., 2012**). Elle joue un rôle essentiel dans les communautés pauvres en ressources, en offrant un traitement abordable et facilement accessible (**Hosseinzadeh et al., 2015**).

Néanmoins, la complexité naturelle des composants actifs toxiques présents dans les plantes rend leur compréhension et leur évaluation difficiles. Étant donné que plusieurs études ont révélé des problèmes de toxicité ou d'interactions médicamenteuses liés à l'usage de plantes médicinales, il est crucial de prendre en considération les risques potentiels associés à l'usage de ces plantes et à leur commercialisation par les herboristes (**Zagwagh et al., 2013**).

Grâce à sa topographie et à son climat diversifiés, l'Algérie est reconnue par sa diversité en plantes médicinales et aromatiques, la plupart d'entre elles se développent spontanément. Le pays compte environ 3000 espèces appartenant à différentes familles botaniques, ce qui lui confère un riche potentiel pour la médecine traditionnelle (**Bouziid et al., 2016 ; Miara et al., 2019**).

Ephedra représente le seul genre appartenant à la famille des Ephedraceae. Cette famille contient 67 espèces très semblables par la structure des tiges qui sont formés par de segments qui s'assoient les uns sur les autres (**Maarten et al., 2018**). Elle est connue pour contenir un certain nombre de substances pharmacologiquement puissantes (**Kim et al., 2013**). En Algérie, il existe plusieurs espèces d'*Ephedra* comme *Ephedra alata* (**Miara et al., 2019 ; Hedhoud et Madoui, 2022**), *Ephedra nebrodensis* (**Hamoudi, 2021**), *Ephedra altissima*, *Ephedra major* (**Croze, 2017**) et *Ephedra fragilis* (**Taieb-Brahim, 2012**).

L'*Ephedra alata* est connue par leurs nombreux usages en médecine traditionnelle à cause de ses effets efficaces dans le traitement de nombreuses maladies (**Kebeli, 2016**) y compris les maladies cardio-vasculaires, l'hypotension, l'obésité, le rhume, l'asthme, la fièvre, le diabète sucré et le cancer (**Ben Guedouad et Taleb, 2021**). Néanmoins, dans certains pays l'utilisation de l'herbe a été limité en raison de ces effets potentiellement indésirables (**Gad et al., 2021**).

Ce manuscrit est une revue de littérature qui vise à explorer l'usage médicinal traditionnel de *Ephedra alata* dans l'Algérie et dans le monde entier. De plus, nous cherchons à

caractériser les composés phytochimiques présents dans cette plante, qui pourraient être responsables de ses effets bénéfiques. En outre, nous avons présenté une synthèse de bibliographie concernant les effets biologiques de cette plante et ses effets indésirables ou toxicité liés à son usage afin d'assurer une utilisation sûre et appropriée dans un contexte médical. Enfin, notre manuscrit est ponctué d'une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE I :
PRÉSENTATION DE *L'EPHEDRA ALATA*

Chapitre I : Présentation de l'*Ephedra alata*

I.1. Généralités sur la famille des Ephedracea

Les Ephedracea (Ephédracées) forment une famille de végétaux strictement liés aux sables grossiers. Ils présentent un système puissant de racines latérales capables de s'étendre sur plusieurs dizaines de mètres, ce qui les rend très tolérants aux carences en eau (**Derbel et al., 2010**).

Cette famille est monogénérique, elle ne contient que le genre *Ephedra* L., et comprend environ 67 espèces originaires des régions arides et semi-arides. Elle est distribuée sous forme de vivaces et d'arbustes en Afrique du Nord, en Amérique, en Asie et en Europe (**Price, 1996 ; Caveney et al., 2001 ; Gorla et al., 2015 ; Zhang, 2018**). La plupart des espèces sont utilisées comme remèdes dans la phytothérapie (**Bagheri et al., 2009 ; Evans, 2009 ; Gherraf et al., 2014 ; Hadjadj et al., 2020**).

I.2. Description botanique de l'*Ephedra alata*

Il s'agit d'un type rare d'arbustes courts qui atteignent une hauteur de 60 à 90 cm (Photo 1), principalement trouvé dans les zones sahariennes. Ce type d'arbuste est également considéré comme un nanophanérophyte selon la classification de Raunkiaer (1934).

Leurs **tiges** sont minces, vertes, dressées ou couchées, avec de petites nervures et cannelures. Elles ont un diamètre d'environ 1,5 mm et se terminent généralement par une pointe acérée. Les tiges se ramifient généralement à partir de la base et portent des fleurs et de minuscules fruits jaune-vert qui dégagent une forte odeur de pin et ont un goût astringent.

Les **nœuds** sur les tiges sont espacés de 4 à 6 cm et des petites feuilles triangulaires apparaissent à ces nœuds. Les nœuds ont une couleur brun rougeâtre caractéristique.

Les **rameaux** de ces arbustes sont articulés et portent des feuilles réduites en écailles et opposées au niveau des nœuds (**Al-Snafi, 2017**).

Les fleurs mâles et femelles se trouvent généralement sur des pieds différents (Figure 1). Bien que dans certains cas, des individus portant les deux types de fleurs puissent être observés. Les fleurs unisexuées sont groupées en petits cônes (**Ozenda, 1992 ; Hadjadj, 2020**)

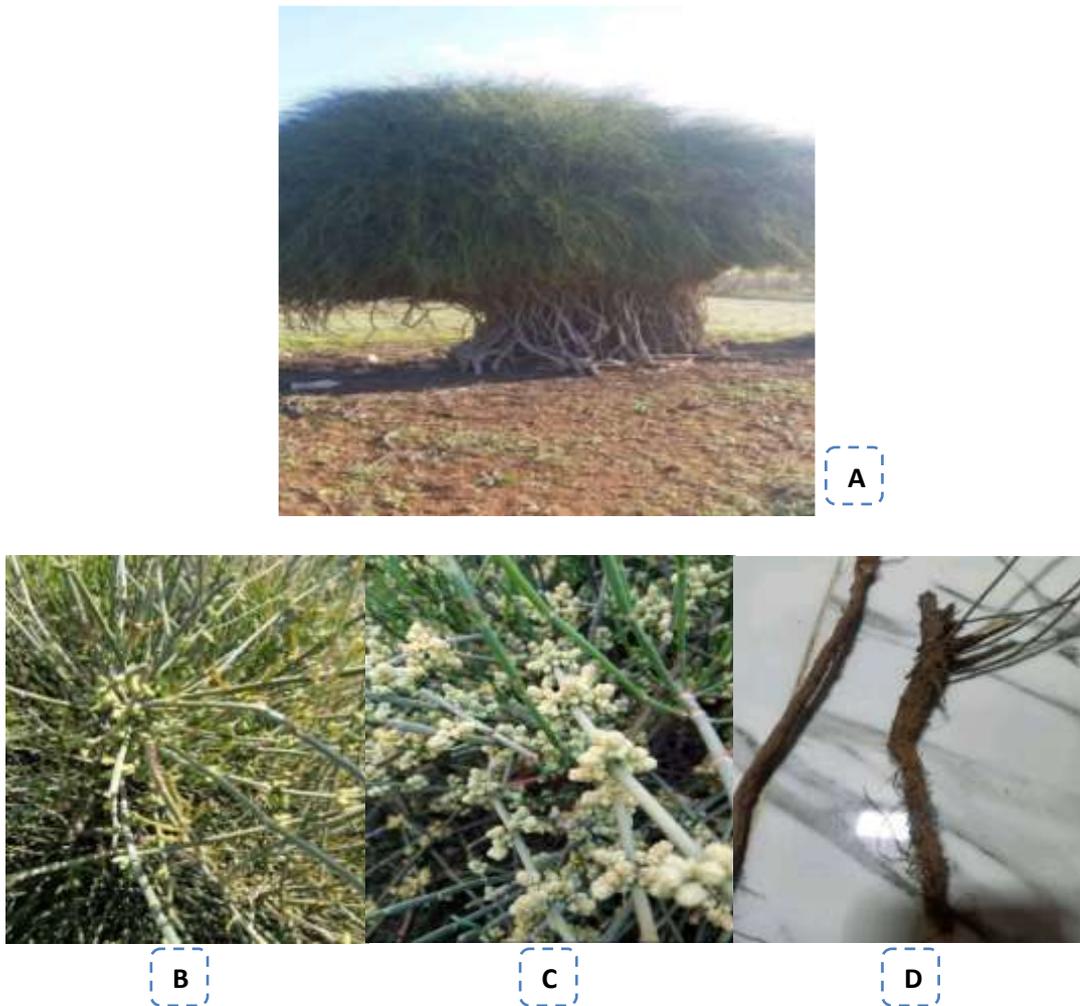


Photo 1 : *Ephedra alata subsp.alenda* : port général (A) ; Rameaux fleuris (B) ; Fleur en épanouissement (C) et Racines (D) (Hedhoud et Madoui, 2022).

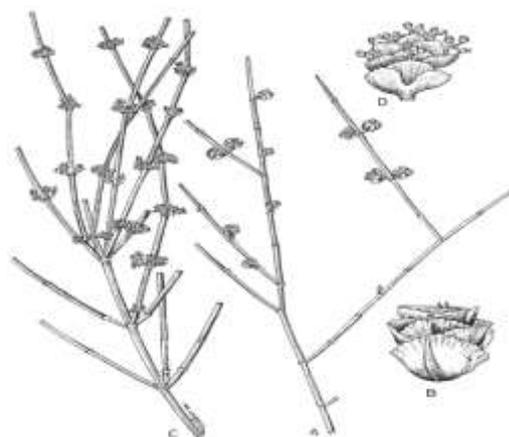


Figure 1: Structure morphologique des branches mâles et femelles d'*Ephedra alata* montrant les cônes mâles et femelles : Branche femelle (A) ; Cône femelle montrant la bractée membraneuse et ailée (B) ; Branche mâle (C) ; Cônes mâles montrant les microsporangies (D) (Ghanem et El-Magly, 2008).

I.3. Nomenclature

Le nom *Ephedra* vient du mot grec Ἐφῆδρος (éphédros) qui désignait une plante ressemblant aux prêles (**Bonnier, 1934 in Bouafia ,2021**)

Ci-dessous une liste des noms couramment utilisés pour désigner cette plante dans différentes langues :

- Français : Ephedra ;
- Arabe : (العندنة) Alanda, Alanda Mujanaa; Theel maiz, ephedra, Anab bahar, Ather, Jashia ;
- Anglais : Ephedra (**Al-Snafi, 2017**) ;
- Chinois : Ma-huang (**Lee, 2011**) ;
- Japonais : Mao (**Amakura et al., 2013**).

I.4. Classification taxonomique

- Royaume : Plante
- Embranchement : Tracheophyta
- Division : Gnetophyta
- Classe : Gnetopsida
- Ordre : Ephedrales
- Famille : Ephedraceae
- Genre : *Ephedra*
- Espèce : *Ephedra alata* (**Al-snafi, 2017**)

I.5. Répartition Géographique

I.5.1. Répartition nationale

En Algérie, on peut trouver cette plante dans le Sahara septentrional et occidental, notamment sur les terrains sableux, les regs et les lits sablonneux des Oueds. Elle est également présente dans le sable de l'étage tropical et la Hamada de Tinghert (**Ozenda, 1991 ; Hadjadj, 2020**).

I.5.2. Répartition internationale

Ephedra est une plante qui se trouve naturellement dans les régions à climat tempéré et subtropical de l'Europe, de l'Asie et de l'Amérique. Elle est particulièrement répandue dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde et l'Espagne. Aux États-Unis, les plantes d'éphédra poussent le long de la chaîne des montagnes Rocheuses, ainsi que dans le nord-africain (Figure 02).

Ephedra alata se trouve à la fois en Afrique, dans des pays tels que l'Algérie, l'Égypte, la Libye, le Maroc, la Tunisie, la Mauritanie, le Tchad et le Mali, ainsi qu'en Asie, notamment en Arabie saoudite, en Irak, en Iran, en Palestine, au Liban, en Jordanie et en Syrie (Al-Snafi, 2017 ; Croze, 2017).

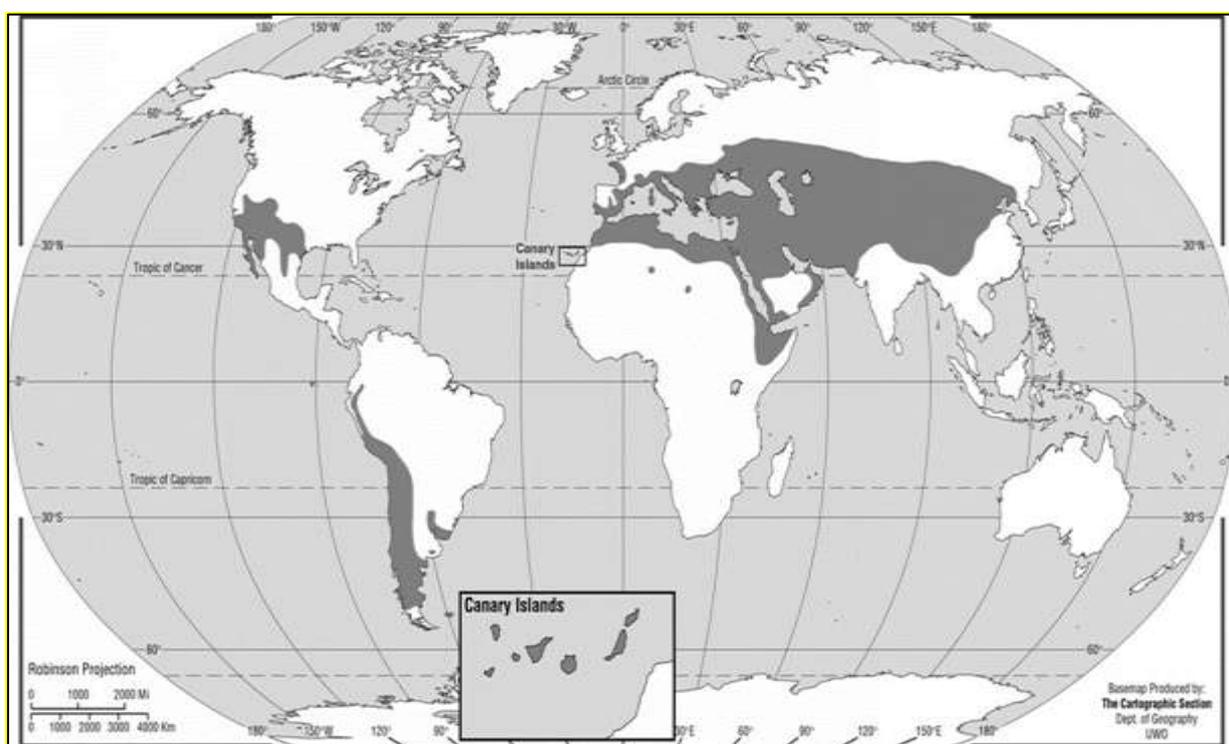


Figure 2 : Répartition géographique de l'*Ephedra* dans le monde (Caveney et al., 2001).

I.6. Usage traditionnel de l'*Ephedra alata*

I.6.1. Usage traditionnel médicinal

Depuis le début de la civilisation humaine, les plantes aux propriétés médicinales ont été utilisées à des fins diverses. Leur valeur dans la découverte de nouveaux médicaments est largement reconnue (Farnsworth, 2008 ; Jaradat et al., 2015). Les scientifiques se sont longtemps tournés vers les remèdes traditionnels à base de plantes pour découvrir de

nouveaux médicaments qui peuvent soutenir et améliorer la santé humaine et animale (Achterberg, 2013 ; Jaradat et al., 2015)

a. Dans l'Algérie

Les Sahraouis du désert algérien ont recours à l'utilisation de *Ephedra alata* pour soigner des affections telles que la grippe, la coqueluche, la faiblesse générale et les rhumes (Chehema et Djebbar, 2008).

De plus, dans la région d'El Oued, cette plante est utilisée pour traiter diverses affections telles que l'avortement, le cancer, le diabète, la toux, les ulcères, la grippe, les gaz, les maladies intestinales, l'obésité, ainsi que les insuffisances rénales et cardiaques (Belgacemi & Dou, 2019 ; Hadjadj et al., 2020). Le cancer ne peut être traité par la communauté Touareg de la région d'Illizi que par l'*Ephedra alata alaenda* (Miara et al., 2019).

Les résultats d'une étude ethnobotanique menée dans le service d'Oncologie Médicale de l'hôpital Bouzidi Lakhdar (Bordj Bou Arreridj) ont indiqué que 24,4 % des patients atteints de cancer utilisent l'*Ephedra* comme traitement. Par ailleurs, parmi les herboristes et praticiens de phytothérapie de la même région, 62,5 % sont familiarisés avec l'éphédra et le recommandent pour traiter différentes affections, dont le cancer (Ben guedouad et Taleb, 2022).

b. Dans le monde

Les grandes civilisations chinoise, indienne et nord-africaine ont toutes documenté l'usage de plantes pour soigner diverses affections. L'une de ces plantes était l'*Ephedra* (Khattabi, 2022).

Divers groupes religieux, y compris les Hindous et les Parsis, utilisaient l'*Ephedra* dans leurs cérémonies pour produire des sensations d'exaltation. Elle agit comme un excitant du système nerveux central en raison du passage rapide de l'éphédrine à travers la barrière hémato-encéphalique. Cela stimule les neurones du système limbique, qui contrôlent également une partie de l'hypothalamus (soutenant diverses fonctions, y compris les émotions) (Lee, 2011).

L'*Ephédra* (ma-huang en chinois) est un arbuste qui est utilisé en Chine à des fins médicinales depuis plusieurs milliers d'années. Elle a été prescrite comme stimulant circulatoire, diaphorétique, antipyrétique et pour le traitement de la toux. La tige de cette

plante est devenue un ingrédient important de nombreuses préparations antitussives (**Lee, 2011**).

De même, dans l'Inde ancienne et au Japon, des documents ont montré que les herbes d'éphédra étaient principalement recommandées comme traitement du rhume et de l'asthme (**Amakura, 2013**).

La plante était également traditionnellement employée en Russie, principalement sous forme de décoction dans du lait, en Sibérie, en Arménie et au Japon. Elle était utilisée pour ses propriétés diaphorétiques, antisiphilitiques, antirhumatismales, anti-goutte, et bien d'autres encore (**Fournier, 2010**).

En Tunisie, *E. alata* est prise pour traiter les cancers (**Al-khateeb et al., 2014 ; Bourgou et al., 2020**).

Dans la médecine traditionnelle palestinienne, La plante est prescrite comme diurétiques et pour le soulagement de l'hypertension (Rahhal et al., 2018), les allergies, l'asthme bronchique, les frissons, les rhumes, la toux, les œdèmes, la fièvre, la grippe et les maux de tête (**Al-Rimawi et al., 2017 ; Bourgou et al., 2020**).

En Egypte, *E. alata* est utilisée pour ses propriétés dépuratives, hypotensives, antiasthmatiques et astringentes (**Pietta, 2000**).

Aux États-Unis, *Ephedra alata* a été consommé pour la perte de poids (**Ehab, 2003**).

c. Parties utilisées et mode d'emploi

Les parties utilisées de la plante en médecine traditionnelle sont les tiges séchées (de couleur verte) (**Ehab ,2003**). Elles sont préparées en les faisant bouillir dans de l'eau pendant environ 30 minutes, puis administrées sous forme de thé chaud. La dose quotidienne recommandée varie généralement de 1,5 à 9 g (**Abourashed, E et al., 2003 ; Soares, 2010**). La tige d'éphédra est utilisée en médecine traditionnelle sous forme de décoction comme stimulant, agent de compensation pour les reins, les bronches, le système circulatoire, le système digestif et les voies respiratoires. Elle est également utilisée pour soulager les crises d'asthme et pour le traitement du cancer.

Les tiges de cette plante sont également mâchées pour traiter les infections bactériennes et fongiques (**Gupta, 2008 ; Al-Qarawi, 2012**).

1.6.2. Usage traditionnel écologique

En Arabie Saoudite, l'*Ephedra alata* est utilisée comme aliment pour le pâturage des animaux (**Jaradat, 2015**).

En outre, l'*Ephedra* est connue pour sa grande importance écologique, grâce à son système racinaire profond et bien développé et sa résistance au froid et à la sécheresse. Ces plantes jouent un rôle essentiel dans les projets de conservation écologique, notamment dans la fixation des sols et la lutte contre l'érosion du sable (**Han, 2022 ; Mahmoudi et al., 2023**).

1.7. L'usage moderne d'*Ephedra alata*

Les composés phénoliques et flavonoïdes des extraits d'*E. alata* possèdent des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anticancéreux qui pourraient être utilisés comme additifs alimentaires, produits pharmaceutiques et cosmétiques (**Al-Rimawi, 2017 ; Kittana, 2017 ; Bourgou, 2020**).

Il existe environ 10 types de formes pharmaceutiques de l'éphédra, y compris des comprimés ordinaires, comprimés à croquer, gélules, sirops, gouttes, etc. De rajout, plus de 500 types de médicaments sont constitués d'éphédra (**Li et Chen, 2003**). De nombreux pays, tels que les États-Unis et la Chine, sont à la pointe de la recherche et du développement, de l'innovation pour l'application de l'éphédra (**MIAO, 2020**).

CHAPITRE II : COMPOSITION CHIMIQUE DE
L'EPHÉDRA ALATA

Chapitre II : Composition chimique de l'*Ephedra alata*

Les espèces d'éphédra constituent une source de produits naturels bioactifs susceptibles d'être utilisés à des fins pharmaceutiques (Figure 3), cosmétiques, nutritionnelles et agro-industrielles (González-Juárez et al., 2020).

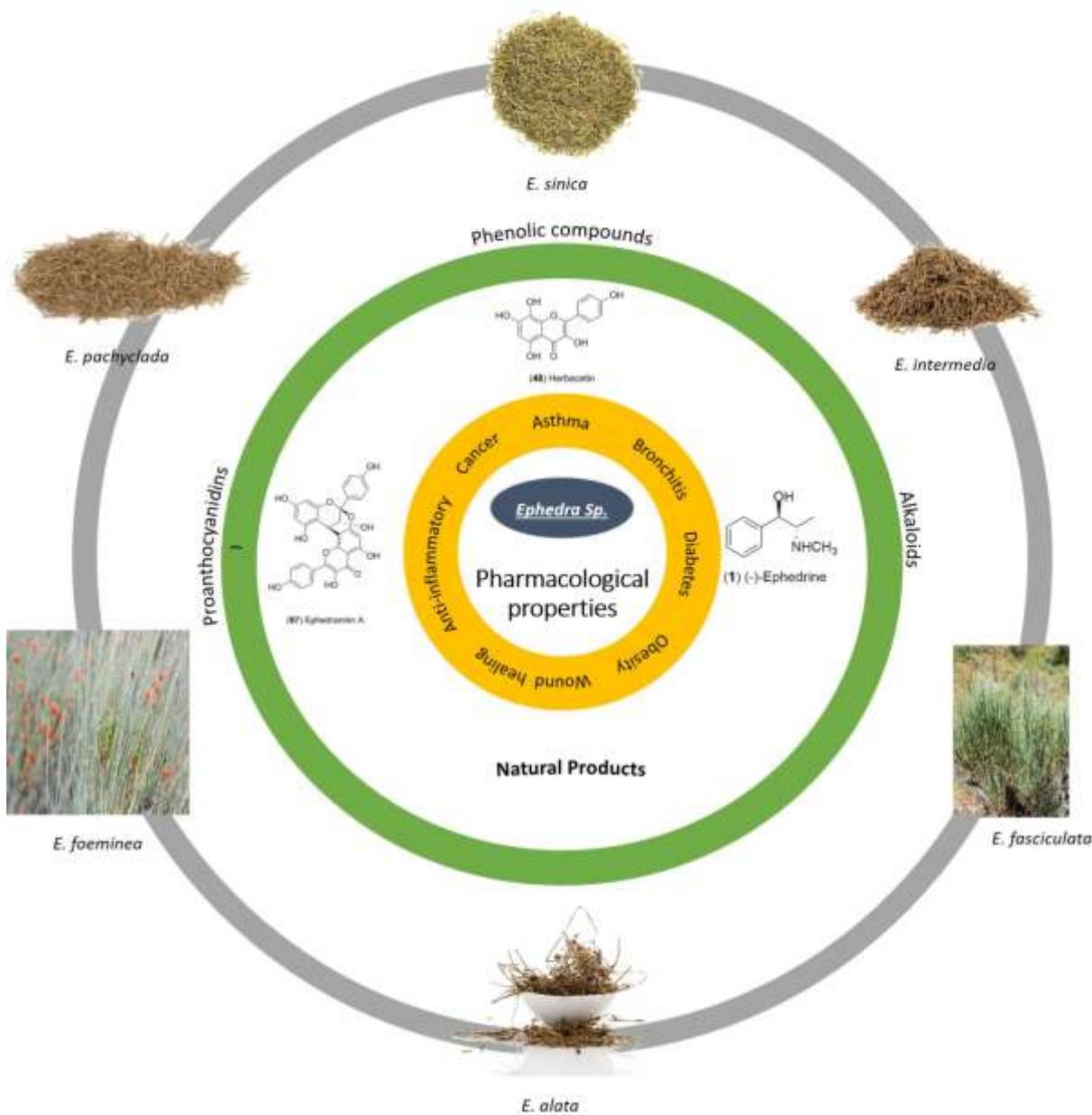


Figure 3 : Produits naturels et propriétés pharmacologiques de l'*Ephedra Sp.* (González-Juárez et al., 2020).

Les analyses phytochimiques préliminaires de *Ephedra alata* ont mis en évidence la présence de plusieurs composés, notamment les :

- Composés phénoliques : qui comprennent les composés aromatiques, les flavonoïdes, les lignanes et les proanthocyanidines ;
- Alcaloïdes (principalement de type éphédrine) ;
- Dérivés d'acides aminés ;
- Glycosides cardiaques et sucres réducteurs (Al-snafi, 2017 ; González-Juárez et al., 2020).

II.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires des plantes, qui jouent un rôle important dans la résistance contre les maladies et la protection de plantes contre les ravageurs. Il a été rapporté que l'éphédra contient divers composés phénoliques, tels que l'acide trans-cinnamique, la catéchine, la syringine, l'épicatéchine, le symplocoside, le kaempférol 3-O-rhamnoside 7-O-glucoside, l'isovitexine 2''-O-rhamnoside, qui contribuent d'une manière significative à l'activité antioxydante de la plante (Figure 6).

La caractéristique principale des composés antioxydants est leur capacité à piéger les radicaux libres tels que le peroxyde, l'hydroperoxyde ou le peroxyde lipidique, et donc à inhiber les mécanismes oxydatifs qui conduisent au stress oxydatif et à la suite à des maladies dégénératives (Al-Rimawi et al., 2017).

II.2. Les alcaloïdes

La famille des alcaloïdes, dont l'étymologie vient du latin alcali (base), qui vient lui-même de l'arabe al qali ("soude" ou "cendre brûlée") et du suffixe -oid ("semblable" ou "même comportement") (Laccourreye et al., 2015), et qui recouvre tous les composés organiques hétérocycliques azotés et basiques dérivés des acides aminés. Ils ont une activité antiplasmodiale, anticancéreuse, laxative, antirhumatismal et antalgique (Yinyang et al., 2014).

L'éphédra contient des alcaloïdes tels que l'éphédrine et la pseudoéphédrine, qui sont les alcaloïdes dominants et les plus utilisés. En outre, cette plante renferme la noréphédrine, la norpseudoéphédrine, la méthyléphédrine et la méthyl-pseudoéphédrine (Figure 7) (Abourashed et al., 2003).

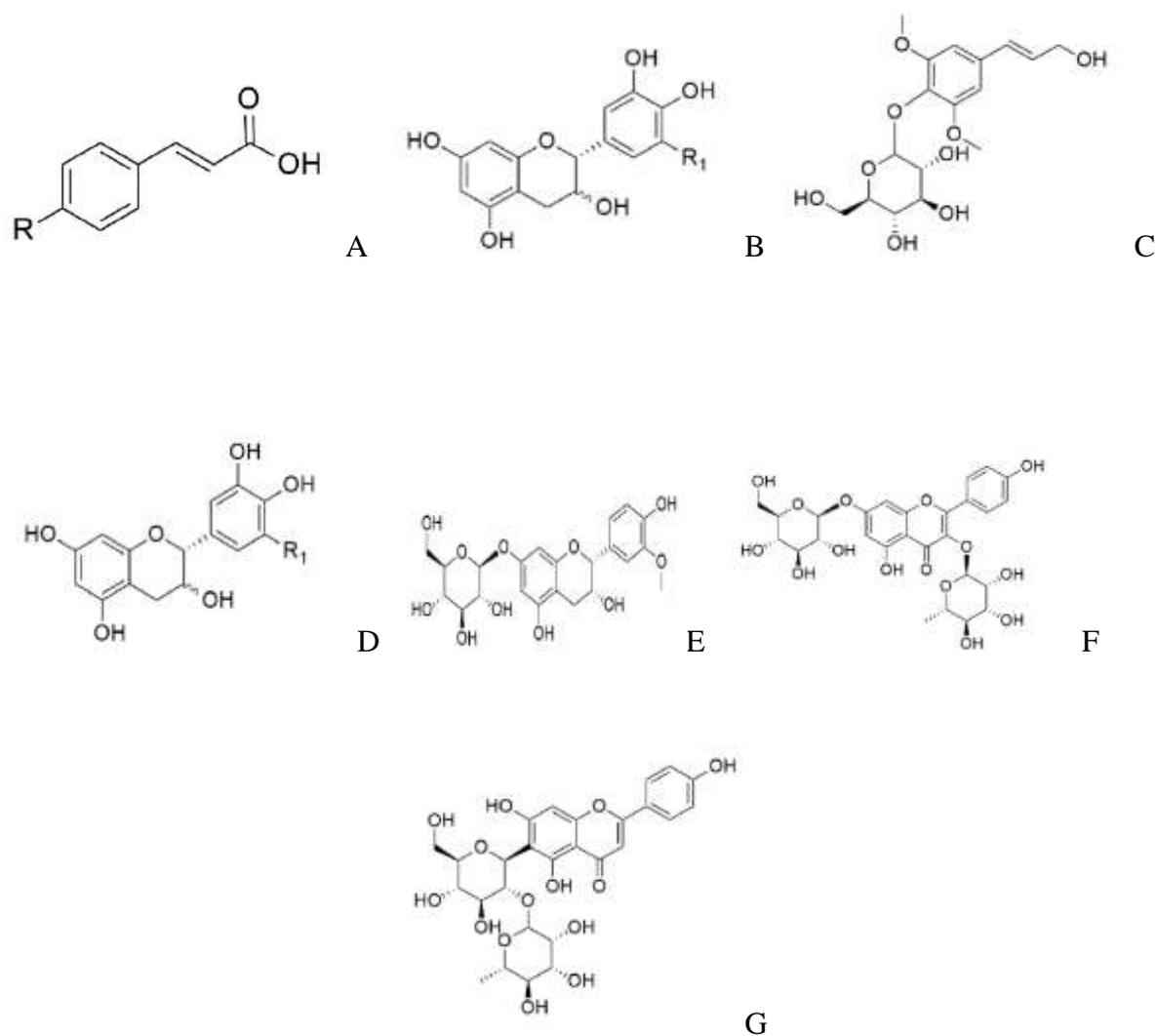


Figure 4 : Structure chimique des composés phénoliques de l'*Ephedra alata*: l'acide trans-cinnamique (a), la catéchine (b), la syringine (c), l'épicatéchine (d), le symplocoside (e), le kaempférol 3-O-rhamnoside 7-O-glucoside (f), isovitexine 2''-O-rhamnoside (g) (**González-Juárez et al., 2020**).

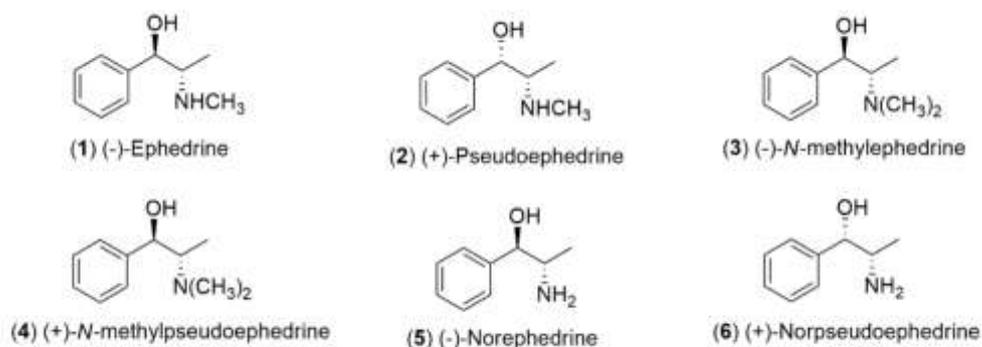


Figure 5 : Structure chimique des alcaloïdes de l'*Ephedra alata* (**González-Juárez et al., 2020**).

II.2.1. L'éphédrine

En 1885, Nagai a réalisé la première isolation et caractérisation de l'éphédrine. Cependant, cet alcaloïde est tombé dans l'oubli jusqu'au début des années 1920, où il a été redécouvert par Chen et Schmidt. Depuis lors, l'éphédrine est devenue un traitement très populaire et efficace contre l'asthme, en particulier en raison de sa capacité à être administrée par voie orale, contrairement à l'adrénaline qui était le traitement standard pour cette maladie (Lee, 2011).

L'éphédrine est l'un des alcaloïdes les plus utilisés sur le plan pharmacologique. Elle est principalement utilisée comme un composé décongestionnant, anti-asthmatique et dans le contrôle de l'obésité. Cet alcaloïde est connu chimiquement sous le nom d'alcool 1-méthylamino-éthyl-benzyle ou 2-méthylamino-1-phényl-1-propanol. Il contient deux atomes de carbones asymétriques (Figure 7), de sorte qu'il existe quatre formes optiquement actives (Rogers et al., 1997).

Trois méthodes ont été utilisées pour la production de L-éphédrine

- ❖ L'extraction traditionnelle à partir d'espèces végétales d'éphédra.
- ❖ Le procédé chimique de synthèse impliquant l'action du benzaldéhyde sur des solutions de sucre en fermentation (Hoover et Hass, 1947)
- ❖ La synthèse organique, un processus qui implique la biotransformation du benzaldéhyde en L-PAC (L-phenylacetylcarbinol) par diverses espèces de levures suivie d'une amination réductrice (Voir Figure 8) (Rogers et al., 1997).

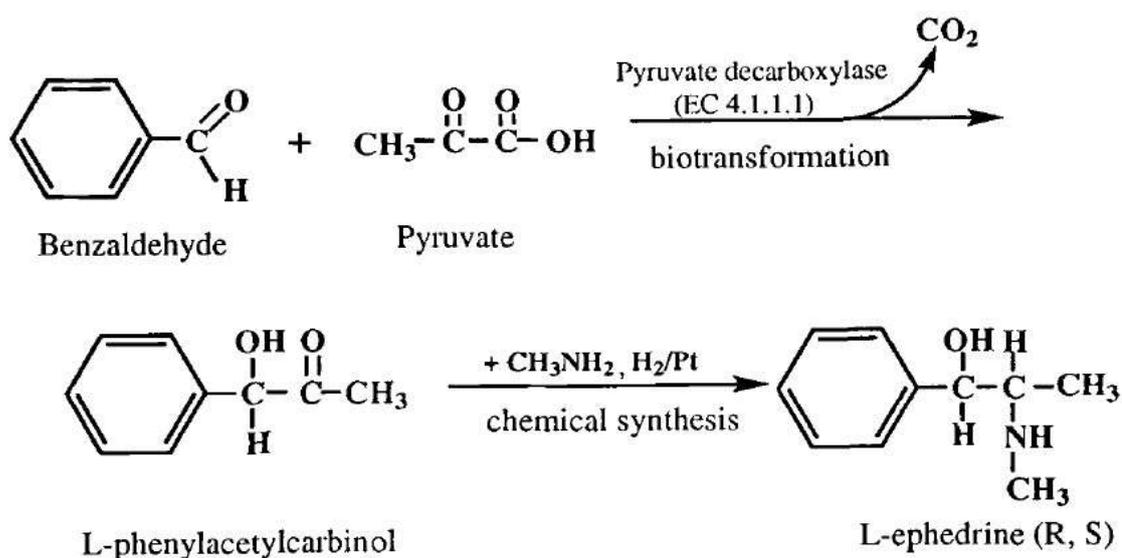


Figure 6 : Mécanisme de synthèse organique d'éphédrine (Rogers et al., 1997).

L'éphédrine purifiée est obtenue sous forme de cristaux inodores et incolores ou sous forme de poudre cristalline blanche avec un goût amer.

Il est important de noter que les produits contenant de l'éphédra et de l'éphédrine sont désormais interdits dans de nombreux pays, car ils constituent une source majeure de production de méthamphétamine, qui est un composé addictif « crystal meth » (Lee,2011).

II.2.2. La pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine (PSE) est l'un des quatre stéréoisomères de l'éphédrine car, en raison de ses deux atomes de carbone stéréogènes, elle existe sous la forme de quatre diastéréoisomères différents (Figure 7). Les composés de PSE obtenus par synthèse se présentent sous la forme d'un racémate de diastéréoisomères.

En raison de son effet stimulant sur le système nerveux central (SNC) et son activité adrénergique et aussi sa similarité structurelle avec l'amphétamine, la PSE a été utilisé pour traiter les symptômes du rhume et de la grippe, de la sinusite, de l'asthme et de la bronchite (K Glowacka et al., 2023).

II.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés naturels présents dans de nombreuses plantes et jouent un rôle dans la pigmentation des plantes (Figure 9). Ils ont une activité biologique importante et intéressante, notamment la propriété antioxydante. Cependant, il convient de noter qu'ils peuvent également avoir une activité pro-oxydante, ce qui peut entraîner la peroxydation lipidique et l'altération de l'ADN et de certaines protéines.

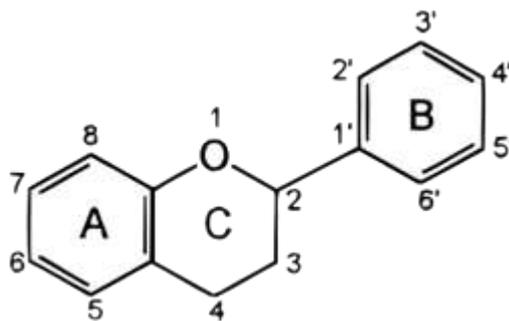


Figure 7 : Structure générale des flavonoïdes (Pietta, 2000).

La figure 10 représente les flavonoïdes isolés de *Ephedra alata*.

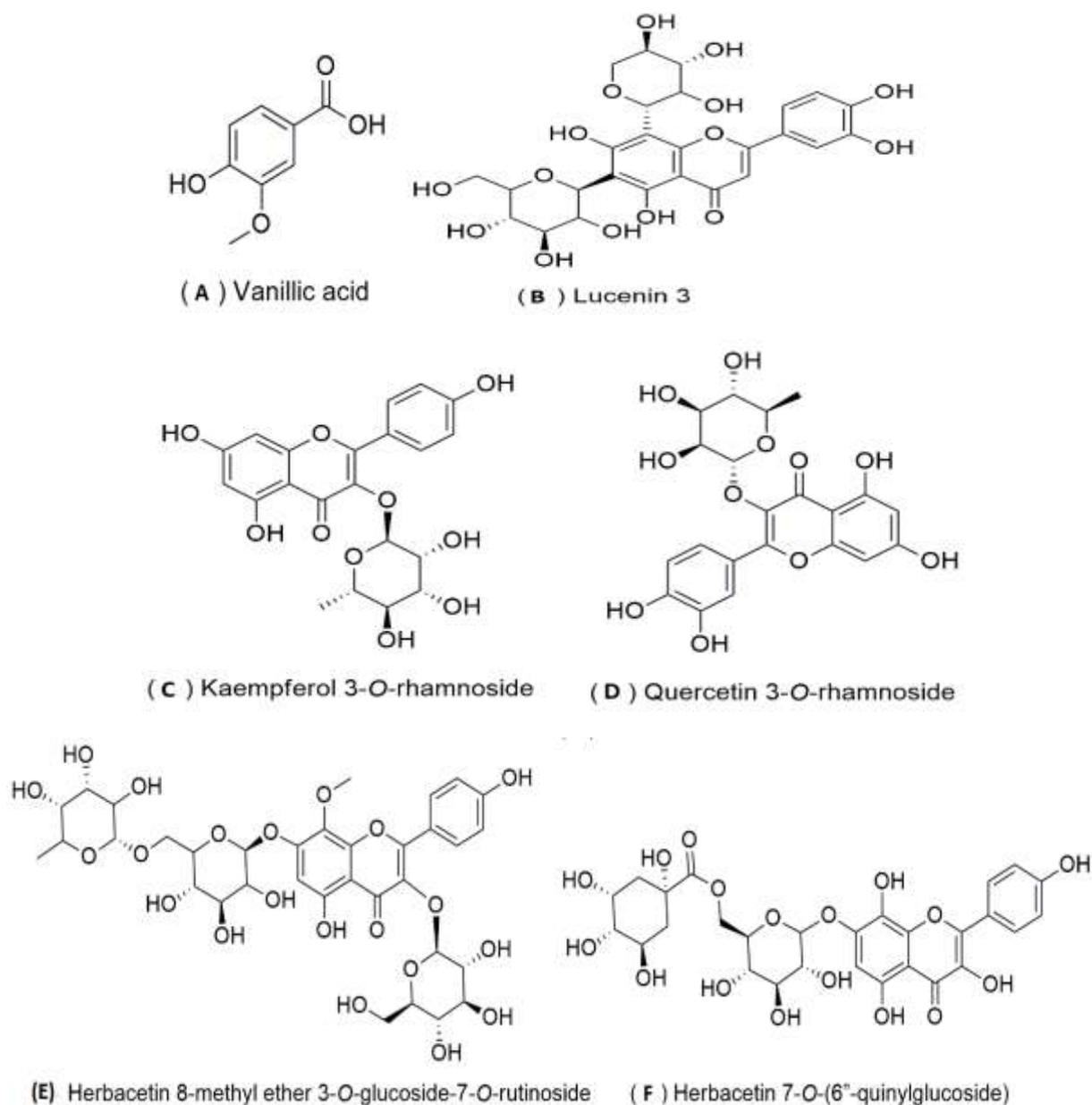


Figure 8 : Les flavonoïdes isolés à partir de l'*Ephedra alata* (González-Juárez, 2020)

II.4. Les glycosides cardiaques

Les glycosides cardiaques sont couramment utilisés pour traiter les affections cardiaques, et sont reconnus comme des inhibiteurs de la pompe sodium-potassium (Na^+/K^+ ATPase). De plus, des récentes études ont révélé leur potentiel anticancéreux, offrant ainsi de nouvelles perspectives cliniques (Diederich, 2016).

CHAPITRE III : ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DE
L'EPHÉDRA ALATA

Chapitre III : Activité biologique de *Ephedra alata*

Le spectre pharmacologique de l'action de l'éphédra dépend de sa composition phytochimique. Les compléments alimentaires à base d'éphédra contiennent généralement des extraits qui ont une teneur de 6 à 8 % en alcaloïdes d'éphédrine. Cependant, d'autres constituants de l'éphédra peuvent modifier les actions pharmacologiques de l'éphédrine (**Gad et al., 2021**).

III.1. Activité anti-oxydante

III.1.1 Radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés, ce qui le rend très réactif et instable. Il possède un temps de demi vie extrêmement court, généralement de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} s. Les radicaux libres peuvent réagir avec des molécules stables dans le but de combler leur lacune électronique par la perte ou le gain d'électrons. De plus, ils peuvent apparaître au moment de la rupture symétrique d'une liaison covalente après laquelle chaque atome conserve un électron et devient un radical libre (Martínez-Cayuela, 1995 ; Tessier et Marconnet ,1995).

D'autre part, il existe une production permanente mais faible de radicaux libres, qui se manifeste sous forme de médiateurs tissulaires ou de résidus issus des réactions énergétiques ou de défense. Cette production physiologique est étroitement régulée par des systèmes de défense qui s'adaptent en fonction du niveau de radicaux présents (**Tessier et Marconnet, 1994**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont la classe la plus importante des radicaux libres de l'oxygène présents dans les systèmes vivants. Cette classe comprend des composés tels que l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}) et certains dérivés oxygénés non radicalaires, comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui peuvent être plus toxiques (**Martínez-Cayuela, 1995**).

L'autre classe des espèces radicalaires présentes dans les systèmes biologiques sont les espèces réactives de l'azote (ERN). Ces espèces comprennent l'oxyde nitrique (NO^{\cdot}), qui est produit par les oxydes nitriques synthases (NOS) lors du métabolisme de l'arginine. Le NO^{\cdot} joue un rôle crucial dans la neurotransmission et la régulation de divers processus physiologiques. Cependant, il peut également réagir avec les radicaux libres de l'oxygène

(ERO) pour former des espèces plus toxiques, tel que l'anion peroxydite (ONOO^-), qui peut engendrer des dommages cellulaires significatifs (**Valko et al., 2007**).

Ces deux classes d'espèces radicalaires peuvent induire des dommages cellulaires en oxydant les protéines, les acides nucléiques et des lipides, ce qui peut entraîner des dysfonctionnements cellulaires et contribuer au développement de diverses maladies (**Martínez-Cayuela, 1995**).

III.1.2 Stress oxydatif

La susceptibilité d'un organe à subir des dommages induits par les radicaux libres dépend de l'équilibre entre degré de stress oxydatif et la capacité antioxydante (**Machlin et Bendich, 1987 ; Chow, 1988**).

Le stress oxydatif se produit lorsque les radicaux libres ne sont pas suffisamment neutralisés par les mécanismes de défense, ce qui peut entraîner des dommages importants aux macro molécules essentielles. Ces dommages peuvent se manifester par des anomalies dans l'expression des gènes et des récepteurs membranaires, des dysfonctionnements cellulaires tels que la prolifération ou la mort cellulaire, des perturbations du système immunitaire, des mutations génétiques, ainsi que l'accumulation de dépôts de protéines ou de lipofuscine dans les tissus. Ces lésions peuvent également être associées à des processus inflammatoires (**Favier, 2006 ; Afonso, 2007**).

Les organismes vivants ont développé de puissantes défenses antioxydantes et une signalisation très fine. Les défenses antioxydantes reposent sur :

- Un système enzymatique : superoxydes dismutases [SOD], catalase, glutathion peroxydase.
- Un système non enzymatique : tel que les vitamines C et E, polyphénols

Ces composés agissent en tant qu'antioxydants pour neutraliser les radicaux libres et protéger les cellules et les tissus des dommages oxydatifs (**Leverve, 2009**).

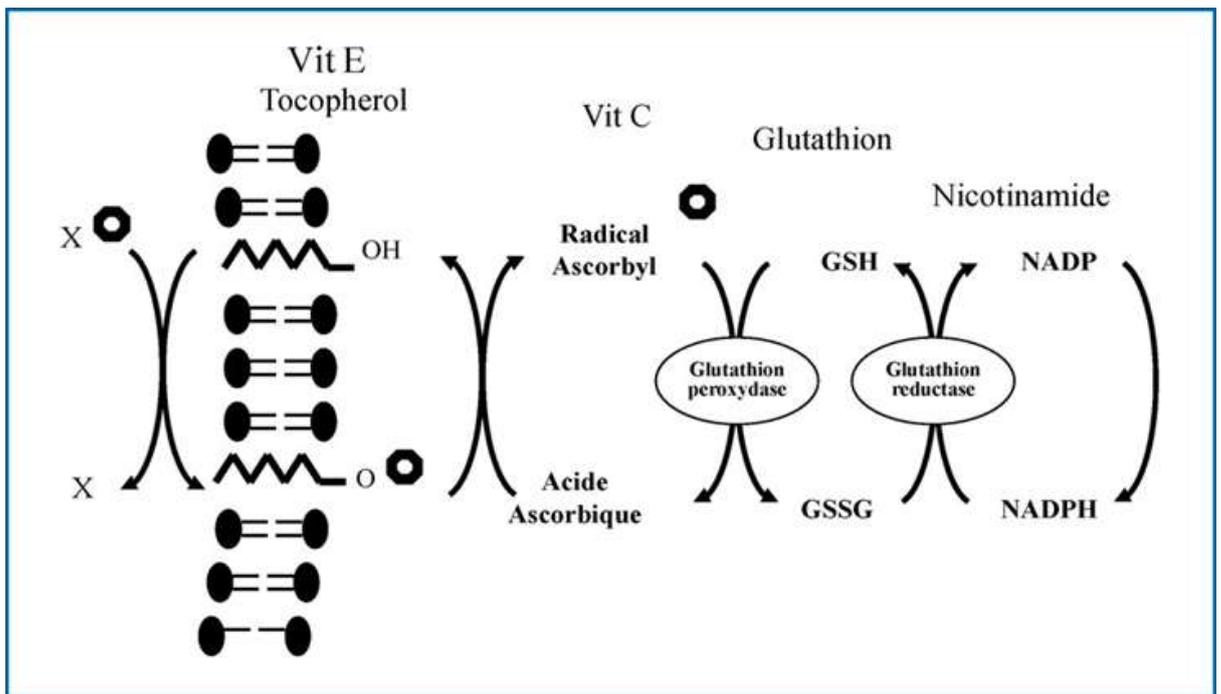


Figure 9 : Les défenses antioxydantes : complémentarité entre le système enzymatique et non enzymatique (Leverve, 2009)

III.1.3. Activité antioxydante de l'*Ephedra alata*

L'activité antioxydante des extraits d'*Ephedra alata* se manifeste par un changement de couleur du radical libre **DPPH** (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle). Le DPPH existe sous deux formes :

- Une forme oxydée violette
- Une forme réduite jaune

Lorsque les extraits d'*Ephedra alata* sont ajoutés à la solution de DPPH, ils réagissent avec le radical libre, réduisant ainsi sa concentration et provoquant un changement de couleur de violet à jaune. Cette réaction permet de quantifier le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH par les extraits d'*Ephedra alata*.

Selon les résultats de l'étude menée par **Zatout et ses collaborateurs (2021)**, il y avait une différence significative entre les deux extraits aqueux d'*Ephedra alata* algérienne et le témoin d'acide ascorbique en termes d'activité de piégeage des radicaux DPPH. L'extrait étudié a montré une IC₅₀ de 4,632 mg/ml.

En revanche, l'extrait aqueux étudié par **Hibi et ses coauteurs (2022)** a présenté la meilleure activité de piégeage des radicaux libres, avec une concentration inhibitrice médiane (IC₅₀) de 0,49 mg/ml.

Les études de **Hibi (2022)** et de **Zatout (2021)** ont mis en évidence des valeurs d'IC₅₀ différentes par rapport à l'acide ascorbique. L'équipe de **Hibi** a obtenu la meilleure activité de piégeage des radicaux libres avec une IC₅₀ de 0,13 mg/ml, tandis que l'équipe de **Zatout** a obtenu une IC₅₀ de 2,786 mg/ml, indiquant des niveaux d'activité antioxydante distincts. Les composés antioxydants contenus dans *Ephedra alata* peuvent réagir avec le radical DPPH, neutralisant ainsi sa capacité oxydante. Lorsque les composés antioxydants libèrent de l'hydrogène ou transfèrent des électrons au radical DPPH (**Ghasemi et al., 2014**).

III.2. Activité anti-inflammatoire

III.2.1. L'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à diverses agressions qu'elles soient d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse (**Ndiaye et al., 2006**). Parmi les principaux déclencheurs de l'inflammation, on trouve la reconnaissance des microbes par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné, qui jouent un rôle crucial dans l'induction de signaux précoces qui déclenchent et établissent un environnement inflammatoire (**Garcia-Lafuente 2009**).

Cette réponse immunitaire protectrice a des conséquences indésirables en raison de son caractère agressif et de sa persistance prolongée (**Weill et al, 2003**).

III.2.2. Les anti-inflammatoires

Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens (**Ndiaye, 2006**). Ces médicaments appartiennent à différentes catégories chimiques et agissent de manière symptomatique en réduisant la réponse inflammatoire des tissus à un agent agresseur (**Muster, 2005**).

a. Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les stéroïdes analogues ou précurseurs de la cortisone, qui sont produits naturellement par les glandes surrénales, possèdent de nombreuses propriétés pharmacologiques. Ils exercent une activité hormonale qui affecte la régulation métabolique, notamment celles liées aux glucides, aux protéines et aux lipides. En outre, ces stéroïdes entraînent une mise au repos des glandes surrénales par un mécanisme de freination (**Muster, 2005**).

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdienne (AINS)

Les AINS constituent un groupe d'agents chimiquement hétérogènes, sont largement utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antipyrétiques et analgésiques. Leur principal mécanisme d'action consiste à inhiber une classe d'enzymes connues sous le nom de cyclooxygénases (COX). Ces enzymes sont responsables de la production de prostaglandines, qui sont impliquées dans les processus inflammatoires, la régulation de la douleur et de la fièvre. Il existe deux isoenzymes principales de COX, la COX-1 et la COX-2 (**Pirlamarla, 2016**)

III.2.3. L'activité anti inflammatoire de l'*Ephedra alata*

L'étude menée par **Bourgou et al. (2020)** a évalué l'effet anti-inflammatoire des fractions d'*Ephedra alata* sur la lignée cellulaire de macrophages urinaires RAW 264.7 en mesurant l'accumulation de nitrite (NO). Les cellules ont été cultivées dans des plaques à 24 puits à une concentration de 2×10^5 cellules/ml pendant 24 heures. Ensuite, les fractions ont été ajoutées et les cellules ont été traitées pendant 1 heure. Dans le groupe de plaques de traitement, le lipopolysaccharide (LPS) à une concentration de 1 mg/ml a été ajouté, tandis que le groupe témoin a reçu soit du milieu seul, soit du LPS seul.

Après une stimulation de 24 heures par le LPS, les surnageants acellulaires ont été collectés et les niveaux d'oxyde nitrique (NO) ont été mesurés à l'aide du réactif de Griess. Un test à la résazurine a également été effectué pour évaluer la cytotoxicité des échantillons sur les cellules. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 540 nm et la concentration de nitrite dans les échantillons a été déterminée à l'aide d'une courbe standard de nitrite de sodium. Tous les échantillons ont été analysés en triplicata.

En résumé, l'étude a mesuré l'effet anti-inflammatoire des fractions d'*Ephedra alata* sur les macrophages urinaires en évaluant l'accumulation de nitrite (NO) après un traitement avec ces fractions et une stimulation par le LPS.

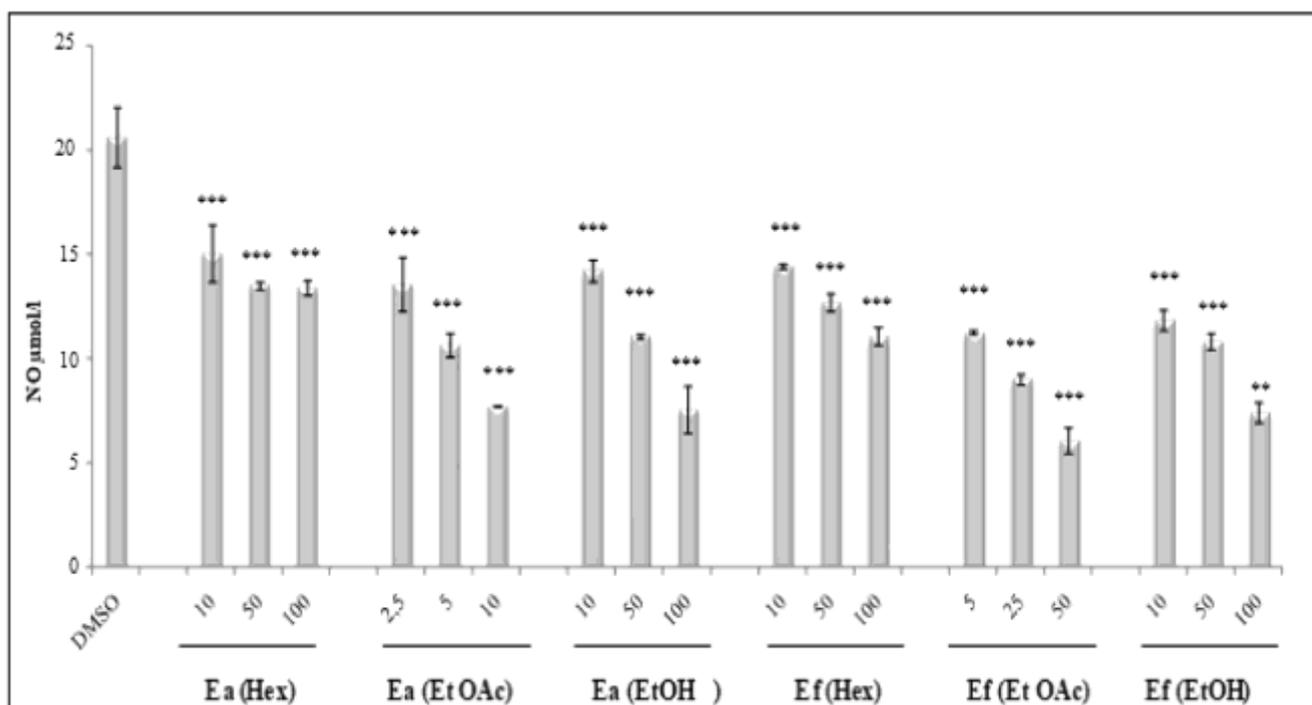


Figure 10 : Effet des fractions *d'Ephedra alata* et *d'Ephedra fragilis* sur l'inhibition de la production de NO dans les macrophages RAW 264.7 stimulés par le LPS. Les extraits d'hexane (Ea(Hex)), d'acétate d'éthyle (Ea(EtOAc)) et d'éthanol (Ea(EtOH)) d'Ephedra alata, ainsi que les extraits d'hexane (Ef(Hex)), d'acétate d'éthyle (Ef(EtOAc)) et d'éthanol (Ef(EtOH)) d'Ephedra fragilis ont été étudiés. Les résultats ont montré une significativité statistique avec *** $p < 0,001$ et ** $p < 0,01$.

Comme la figure montre dans l'étude de **Bourgou et ses collègues (2020)**, l'effet anti-inflammatoire des fractions *d'Ephedra alata* a été évalué sur la production de nitrite par des macrophages RAW 264.7 traités avec du lipopolysaccharide (LPS). Les résultats ont montré que le traitement au LPS a induit une augmentation significative de la production de nitrite dans les cellules témoins. Cependant, l'ajout des extraits d'acétate d'éthyle et d'éthanol a conduit à une diminution dose-dépendante de la production de nitrite. L'inhibition du NO libéré par les macrophages induits par le LPS par les extraits d'acétate d'éthyle a été de 34 % à faibles concentrations (2,5 $\mu\text{g/ml}$) et a atteint 62 % à des concentrations plus élevées (10 $\mu\text{g/ml}$). Les extraits éthanoïques ont également montré une activité anti-inflammatoire intéressante.

Ces résultats mettent en évidence le potentiel anti-inflammatoire considérable des extraits *d'Ephedra alata*, même à des concentrations très faibles.

III.3. Activité antibactérienne de *l'Ephedra alata*

De nombreuses études portant sur l'utilisation de plantes médicinales en tant qu'agents thérapeutiques étaient en cours, en particulier ceux supposés avoir un effet contre les bactéries résistantes aux antibiotiques (**Chebouat et al., 2014**). La toxicité des flavonoïdes est bien établie et leurs effets sur les micro-organismes sont largement reconnus. Ces composés ont la capacité de cibler diverses structures et processus cellulaires des micro-organismes. Parmi les cibles courantes se trouvent les adhésines exposées à la surface des cellules, les polypeptides constituant la paroi cellulaire, les enzymes membranaires et les enzymes hydrolytiques telles que les protéases et les carbohydrolases. De plus, les quinones présentes dans les flavonoïdes peuvent rendre les substrats inefficaces contre les micro-organismes (**Cowan 1999**).

Chebouat et al. (2014) ont montré que l'extrait butanolique des fleurs de *l'Ephedra alata*, récoltée à Ourgla (Algérie), peut être utilisé pour traiter certaines infections tenaces de bactéries Gram positif et négatif, y compris *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*, tandis qu'il est inefficace contre *Serratia marcescens*. Les extraits d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane des fleurs sont efficaces contre la plupart des types de bactéries. De plus, l'extrait de butanol des feuilles est efficace contre la plupart des espèces étudiées, mais inefficace contre *Serratia marcescens* et *Enterococcus faecalis*. En outre, les extraits d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane des feuilles sont efficaces uniquement contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus cereus*.

L'étude d'Alshalmani et ses collaborateurs (2020) a montré que l'extrait méthanolique de *l'Ephedra alata*, collecté en Lybie, a une activité antibactérienne contre quatre souches de bactéries, à savoir *Bacillus subtilis* / *Staphylococcus aureus* (gram positif) et *Escherichia coli* / *Pseudomonas aeruginosa* (gram négatif), tandis qu'aucun effet antifongique n'a été observé contre *Aspergillus flavus* et *Candida albicans*.

Les chercheurs ont suggéré que le nombre et la position des groupes hydroxyle dans les extraits de flavonoïdes étaient liés à leur toxicité contre les bactéries, car une augmentation de l'hydroxylation entraînait une augmentation de la toxicité (**Chebouat et al, 2014**).

III.4. L'activité antifongique de *l'Ephedra alata*

La recherche de molécules bioactives constitue un domaine d'intérêt majeur, et l'exploration des ressources naturelles, notamment les plantes médicinales, offre de grandes perspectives. La biodiversité de ces plantes représente une source abondante et inépuisable

qui peut être exploitée pour développer de nouveaux agents antifongiques. Parmi ces plantes, l'*Ephedra alata* se distingue particulièrement (**Scherrer et Weckerle, 2005**).

Plusieurs études ont été menées pour confirmer et identifier les substances principales responsables de l'activité antifongique de cette plante.

Parmi les chercheurs qui ont exploré l'activité antifongique de la plante *Ephedra alata*, **Alshalmani et al. (2020)** ont confirmé que l'extrait méthanolique de cette plante présentait une activité antifongique contre *Aspergillus flavus* et *Candida albicans*.

En outre, **Al-qarawiet et ses collaborateurs (2011)** ont trouvé que l'extrait aqueux d'*E. alata* égyptienne présente un potentiel d'inhibition significatif, in vitro et in vivo, de la croissance d'*Aspergillus flavus* sa production d'aflatoxines.

Dans le domaine de l'agriculture, une étude menée par **Belaidi et al. (2020)** a examiné la capacité antifongique de l'*Ephedra alata* sur la croissance mycélienne des souches de *Fusarium oxysporum* f. sp. *albedinis* (Foa), qui est l'agent responsable de la maladie du Bayoud chez le palmier dattier. Les résultats ont révélé une inhibition significative de la croissance mycélienne des souches de Foa. Les valeurs du taux d'inhibition variaient entre 25,4 et 70,6 % de l'extrait méthanolique, et entre 28,3 et 70,9 % de l'extrait éthanolique. Enfin, les résultats de cette étude confirment que l'extrait de cette plante peut être utilisé comme un fongicide naturel contre la maladie du Bayoud dans les palmeraies algériennes.

III.5. L'activité anticancéreuse de l'*Ephedra alata*

L'*Ephedra alata* a été associée à un potentiel anticancéreux, comme le montre une récente étude menée par **Bensam et ses collaborateurs (2023)**. Cette étude confirme les effets cytotoxiques intéressants de l'extrait éthanolique (EAEE) des parties aériennes de cette plante sur les cellules cancéreuses humaines.

L'EAEE, récoltée en Algérie, a inhibé la croissance des cellules cancéreuses du foie (HepG2), du sein (MCF-7) et du côlon (Caco-2). Les cellules MCF-7, avec une CI_{50} de 153 $\mu\text{g/ml}$, étaient les plus sensibles à cet extrait.

Cette étude indique pour la première fois que l'EAEE augmente l'expression de p53 et de trois autres traits génétiques contrôlant la prolifération cellulaire et l'apoptose dans les cellules MCF-7. Par conséquent, cette plante pourrait servir de source potentielle pour trouver de nouveaux médicaments pro-apoptotiques pour le traitement du cancer.

Enfin, étant donné les informations limitées sur l'activité de *l'E. alata*, des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre son mécanisme d'action moléculaire et l'effet éventuel de l'extrait de cette plante sur les cellules cancéreuses.

CHAPITRE IV :
TOXICITÉ D'ÉPHÉDRA ALATA

Chapitre IV : Toxicité d'*Ephedra alata*

IV.1. Toxicité de plantes médicinales

A travers toutes les civilisations, les êtres humains ont fait appel aux plantes pour se traiter et lutter contre les maladies (**Boubekri et al., 2020**). Cependant, il convient de noter que certaines plantes médicinales renferment des substances toxiques, ce qui les rend potentiellement dangereuses. La toxicité de ces plantes peut varier en fonction de nombreux facteurs tels que la dose, la fréquence et la durée d'exposition, ainsi que le moment où les signes cliniques apparaissent (**El-almi, 2018**).

Les cas d'empoisonnement humain causés par les plantes sont généralement le résultat soit de l'ingestion involontaire de plantes toxiques utilisées comme nourriture, soit de l'utilisation de plantes toxiques à des fins médicinales. Lorsque des plantes sont ingérées par accident, cela peut entraîner une intoxication aiguë, avec des symptômes immédiats et graves (**Teke et Kuete, 2014**).

Tout produit destinée à être mise sur le marché, que ce soit un médicament ou une plante médicinale, doit subir trois types d'essais de toxicité pour évaluer sa nocivité. Ces essais de toxicité sont primordiaux pour évaluer les risques potentiels associés à l'usage d'une substance et garantir la sécurité des produits destinés à la consommation humaine (**El-almi, 2018**).

IV.2. Diagnostic d'intoxication

Le diagnostic d'intoxication consiste à identifier et à évaluer les effets nocifs résultant de l'exposition à une substance toxique.

Un cas d'empoisonnement peut se présenter à un médecin ou à un hôpital de plusieurs façons. En gros, il existe quatre types de présentation :

- ✓ Fulminante : Produit par une dose massive. La mort survient très rapidement, parfois sans symptômes précédents, le patient semblant s'effondrer subitement.
- ✓ Aiguë : Produit par une dose unique ou plusieurs petites doses prises sur une courte période. Le début des symptômes est brutal.
- ✓ Chronique : Produit par de petites doses prises sur une longue période. Le début est insidieux.
- ✓ Subaiguë : Caractérisé par un mélange de caractéristiques d'empoisonnement aiguës et chroniques (**Pillay, 2013**).

IV.3. Types de toxicité

IV.3.1. Toxicité aiguë

La majorité des patients qui se présentent aux services d'urgences en cas d'empoisonnement sont généralement victimes d'une exposition aiguë. Ce type d'empoisonnement fait référence aux effets nocifs survenus à la suite d'une exposition par voie orale ou cutanée d'une dose unique d'une substance ou d'un extrait de plante médicinale, ou doses multiples administrées dans les 24 heures, ou une seule exposition ininterrompue par inhalation sur une courte période de temps (Pillay, 2013).

Tableau I : Classification de la toxicité des substances selon la DL₅₀ (Teke et Kuete, 2014)

DL ₅₀ (mg/kg)	Indice de toxicité
Jusqu'à 5	Super toxique (Super Toxic)
De 5 à 50	Extrêmement Toxique (Extremely toxic)
De 50 à 500	Très Toxique (Very Toxic)
De 500 à 5 000	Modérément toxique (Moderately toxic)
De 5 000 à 15 000	Légèrement toxique (Slightly toxic)
Plus de 15 000	Pratiquement non toxique (Practically nontoxic)

La dose moyenne létale (DL₅₀) de la substance est la quantité nécessaire pour tuer 50% d'un groupe d'organismes d'essai particulier. La valeur de la DL₅₀ varie en fonction du type de produit en question (Gadaga et Taghweri, 2014). Cependant, la DL₅₀ a une valeur très limitée, car elle ne concerne que le taux de la mortalité et ne donne aucune information sur les mécanismes en jeu et la nature des lésions. Il s'agit d'une appréciation grossière et préliminaire (première analyse) qui peut être influencée par plusieurs facteurs tels que l'espèce animale, le sexe, l'âge ... etc (Lapointe, 2004).

IV.3.2. Toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë se réfère à l'apparition d'effets indésirables suite à l'administration quotidienne répétée d'une substance chimique ou à l'exposition à des produits chimiques sur une période s'étendant sur plusieurs jours ou semaines.

L'objectif principal de ces études, à court terme, est de détecter les effets indésirables associés à de faibles doses de la substance et parfois d'identifier les organes cibles (**Gadaga et Tagwireyi, 2014**).

IV.3.3. Toxicité sub-chronique

C'est l'administration de xénobiotique plusieurs fois pendant une période plus longue (de 28 à 90 jours). L'objectif de ces études est de détecter les effets nocifs qui n'ont pas été observés dans les études subaiguës, afin d'établir une dose sans effet nocif observable (NOAEL) et d'identifier plus précisément les organes cibles ou les sites d'action spécifiques. Les données provenant des études subchroniques peuvent, à elles seules, être suffisantes pour prédire les dangers liés à une exposition à long terme (**Claverie et Hedde, 2008**).

IV.3.4. Toxicité chronique

La toxicité chronique se réfère aux effets toxiques qui se manifestent après une exposition répétée à une substance sur une période prolongée, dépassant généralement 90 jours (**Boukeloua, 2009**).

Selon l'Association de **Vermont Recyclers (1996)**, la toxicité chronique est définie comme "la capacité d'une substance à provoquer des effets toxiques sur la santé des êtres humains, des animaux, des poissons et d'autres organismes après des expositions multiples survenant sur une période prolongée ou sur une fraction importante de la vie d'un animal ou d'un être humain".

Il convient de souligner que les tests de toxicité chronique et à long terme ne sont pas suffisants pour détecter toutes les formes de toxicité d'une substance. C'est pourquoi il est nécessaire de recourir à des tests spécifiques tels que les tests de tératogénicité (effets sur le développement embryonnaire), les tests de reprotoxicité (effets sur la reproduction), les tests de mutagénicité (capacité à causer des mutations génétiques), les tests de tumorigénicité (capacité à former des tumeurs) et les tests de carcinogénicité (capacité à causer le cancer). Ces tests spécifiques permettent d'obtenir une évaluation plus complète des effets potentiels

d'une substance sur la santé, en prenant en compte les différents aspects de la toxicité (Loomis et Hayes, 1996 ; Timbrell, 2002).

IV.4. Toxicité de l'Ephédrine et du Pseudoéphédrine

L'éphédrine et la pseudoéphédrine appartiennent à la famille des amphétamines. L'effet psychotrope que génère la prise de ces molécules, bien connu depuis leur large utilisation par tous les belligérants lors de la seconde guerre mondiale, est un effet stimulant avec augmentation de l'agressivité et recul du seuil de la fatigue. Ces amines appartiennent à la classe A des produits dopants (O. Laccourreye et *all*, 2015).

IV.4.1. L'éphédrine

a. Mécanisme d'action

L'éphédrine est une amine sympathomimétique qui présente des effets similaires à ceux de l'adrénaline. Ces effets sont principalement dus à sa capacité à agir comme un agoniste sympathomimétique sur les récepteurs adrénergiques α et β (Fouad-Tarazi et *al.*, 1995).

L'éphédrine stimule les récepteurs adrénergiques α , β_1 et β_2 par des effets directs et indirects sur les récepteurs adrénergiques. On pense que les effets b-adrénergiques sont prononcés par l'activation de l'adénylcyclase qui augmente les productions d'AMP cyclique, tandis que les effets a-adrénergiques résultent de l'inhibition de l'adénylcyclase (Robbers et *al.*, 1996).

L'éphédrine est capable aussi de stimuler directement les récepteurs α et β et de déplacer la Noradrénaline (NE) à partir de vésicules de stockage, libérant ces catécholamines dans les zones synaptiques le cerveau et dans le cœur. Ces substances libérées agissent sur les récepteurs favorisant l'effet adrénergique (Dewick, 1997).

En raison de ce mécanisme de libération des catécholamines, l'éphédrine est également classée comme amine sympathomimétique à action indirecte. La similitude chimique entre L'éphédrine et l'épinéphrine permettent le transport de l'éphédrine dans le terminal nerveux par transporteur NE. À l'intérieur du nerf terminal, un échange d'entérite nécrotyque par l'éphédrine se produit par le transporteur vésiculaire de monoamine (VMT). Ainsi, l'entérite nécrotyque s'accumule dans cytosol, en faisant partie dégradé par la MAO et partiellement libéré dans la fente synaptique par transporteur NE. Cela provoque une augmentation de la quantité d'entérite nécrotyque dans la fente synaptique et augmente par conséquent l'effet sur les récepteurs postsynaptiques noradrénergiques (Rang et *al.*, 2001).

Après libération dans l'espace synaptique, la noradrénaline stimule les récepteurs post-synaptiques alpha et beta, diffuse dans les espaces extra-synaptiques (re-uptake 2) et y subit une dégradation, mais elle est également en grande partie recaptée activement (re-uptake 1) par les terminaisons pre-synaptiques pour y être soit dégradée (mono-amine oxydase) soit re-stockée (pour une faible part).

Certaines substances sont dites sympathomimétiques indirectes car elles induisent la libération de noradrénaline à partir de ses sites de stockage : par exemple ce sont la tyramine, l'éphédrine, les amphétamines (psychotropes stimulants et anorexigènes) actives par voie orale. Dans un premier temps ces substances induisent un effet de type noradrénergique (périphérique mais aussi au niveau des systèmes noradrénergiques centraux induisant une stimulation de l'éveil et des effets anorexigènes) car elles passent la barrière hémato-encéphalique après leur administration par voie orale. Dans un deuxième temps, de part la vidange des granules de stockage, l'effet de ces substances s'épuise : l'effet d'une même dose diminue (tachyphylaxie).

Le recaptage actif (re-uptake 1) par les terminaisons neuronales (sympathiques périphériques et fibres noradrénergiques centrales) peut être inhibé par des substances comme les amphétamines, la cocaïne, et les composés comme les imipramines. Cette inhibition par les amphétamines du re-uptake de la noradrénaline participe à leur action car elle aboutit à l'augmentation des concentrations de noradrénaline au niveau de l'espace synaptique et donc disponible pour stimuler les récepteurs noradrénergiques alpha et beta. Les composés imipraminiques inhibent également le recaptage de la sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques centraux.

Par cette inhibition du recaptage de la noradrénaline et surtout de la sérotonine, les imipraminiques ont une action anti-dépressive mise à profit extensivement en thérapeutique (**Lechat, 2006**).

b. Biodisponibilité et métabolisme

L'éphédrine peut être administrée par voie orale ou topique. **Royal Pharmaceutical Society, 1996**).

L'éphédrine est active par voie orale, étant facilement et complètement (environ 100%) bien absorbé par le tractus gastro-intestinal après administration orale. L'absorption est préférable avec l'administration orale de l'alcaloïde pur, dont la présence de nombreuses

autres substances peut retarder le taux d'absorption. Le stress thermique peut augmenter le taux d'absorption de l'éphédrine (**Vanakoski et al., 1993**).

L'éphédrine a un grand volume de distribution et n'est pas liée aux protéines plasmatiques, rester dans la forme libre avec une affinité tissulaire élevée et la capacité d'atteindre un niveau élevé concentrations dans le SNC. De fortes doses de médicaments sympathomimétiques peuvent traverser le barrière hémato-encéphalique due aux propriétés lipophiles de la molécule et donc exercer une stimulation adrénergique sur le SNC, en particulier lorsqu'il est administré par voie orale Cette amine aurait une demi-vie plasmatique allant de 3 à 6 h, (**Fuchs et Wannmacher, 2010**).

L'éphédrine subit une biotransformation hépatique excrétée presque inchangée dans l'urine (**Dias et al., 2001**).

De 8 % à 20 % de l'éphédrine est excrétée après déméthylation et délamination. L'excrétion dépend de plusieurs facteurs, notamment le volume urinaire, le pH urinaire, et la variabilité individuelle. L'éphédrine et les amphétamines sont des matières organiques à faibles bases, et par conséquent, ils sont facilement ionisés en milieu acide à cause d'un groupe amino ionisable sur la molécule. L'acidification empêche la réabsorption favorisant l'excrétion en raison du groupe amino chargé positivement.

L'excrétion de l'éphédrine se produit également dans lait maternel et traverse le placenta, ce qui pose des problèmes pour les femmes qui peuvent être prendre de l'éphédrine pendant la grossesse ou l'allaitement (**Lyons et Turnay, 1996**)

c. Toxicité

L'éphédrine n'a aucun potentiel toxique Si elle est utilisée à des fins thérapeutiques avec contrôle de la dose, la toxicité de cette amine peut s'exprimer par des surdosages (**Royal Pharmaceutical Society, 1996**).

Les articles scientifiques rapportent que les propriétés pharmacologiques et toxicologiques des produits contenant de l'éphédra dépendent fortement de la teneur en éphédrine et autres Substances associées. Les études cliniques et précliniques et la longue histoire d'utilisation de L'éphédra et ses alcaloïdes indiquent que les effets indésirables graves observés sont principalement liés à sa surutilisation dans les formulations de compléments alimentaires, aux associations et interactions avec d'autres médicaments (**Soni et al., 2004**).

Aussi, la toxicité de l'éphédrine est étroitement liée aux événements cardiovasculaires indésirables. La pire complication liée à l'utilisation de l'éphédrine est un accident vasculaire cérébral thrombotique. D'autres effets indésirables comprennent l'hypertension, la diaphorèse, l'hypothermie et l'agitation (**Gurley et al., 1998**).

Ainsi, la connaissance de la composition chimique des espèces d'éphédra et l'orientation correcte sont essentielles pour prévenir les accidents (**Soni et al., 2004**).

d. Toxicodynamique

d.1. Effet cardiovasculaire

L'effet de l'éphédrine est la stimulation circulatoire, qui est due en grande partie à la stimulation du mécanisme de l'accélérateur cardiaque, exercée sur les ganglions et les terminaisons. De fortes doses dépriment le muscle cardiaque et provoquent une chute de la pression artérielle. Les effets cardiaques maximaux sont provoqués avant que la vasoconstriction ne soit marquée, et les doses ultérieures provoquent une constriction supplémentaire jusqu'à ce qu'un maximum soit atteint, au-delà duquel d'autres doses abaissent le muscle cardiaque et abaissent la pression artérielle (**Chen et Schmidt, 1924**).

d.2. Effet hépatotoxique

L'éphédrine traditionnellement utilisée en médecine traditionnelle, a été couramment préparée dans les suppléments de perte de poids, entraînant des lésions hépatiques comme suggéré par les rapports de cas. L'éphédrine a été un agent hépatotoxique soupçonné causant (**Zheng et Navarro, 2016**).

d.3. Effet neurotoxique

L'éphédrine qui est une nouvelle génération de drogues, remplace progressivement l'opium, l'héroïne, la marijuana, la cocaïne et d'autres drogues illicite (**Miller et Segert, 2005**).

On pense que l'éphédrine exerce des effets comportementaux principalement par le biais d'actions endommagées sur le système nerveux central. Cependant, le neuromécanisme sous-jacent aux effets de la dépendance à l'éphédrine reste encore incertain. Bien que de nombreux modèles animaux aient été établis pour étudier les mécanismes neuronaux dysfonctionnels de la toxicomanie, ils sont principalement basés sur de fortes doses ou un empoisonnement aigu. Il n'y a pas de modèles chroniques, qui sont nécessaires pour étudier la dépendance humaine (**Xie et al., 2018**).

IV.4.2. La pseudoéphédrine

Elle est aussi nommée D-pseudoephedrine, Isoephedrine, D-Isoephedrine, transEphedrine, sa formule moléculaire est $C_{10}H_{15}NO$

a. Effets Pharmacologiques

La pseudoéphédrine est utilisée dans les compléments alimentaires qui prétendent et favorisent la perte de poids et améliorent les performances sportives. Elle est utilisée à des fins thérapeutiques, principalement comme bronchodilatateur parce que elle stimule l'ouverture des voies respiratoires dans les poumons et comme décongestionnant. Ses applications pharmacologiques sont liées à ses propriétés sympathomimétiques.

b. Mécanisme d'action

La pseudoéphédrine est un sympathomimétique avec un mécanisme d'action mixte, direct et indirect. Il stimule indirectement les récepteurs alpha-adrénergiques, provoquant la libération de noradrénaline endogène (NE) de la granularité des neurones, tandis qu'il stimule directement les récepteurs bêta-adrénergiques (Figure 11).

Il a un effet similaire à l'éphédrine, mais légèrement plus faible, et a une capacité inférieure à induire la tachycardie et augmenter la pression artérielle systolique (**Gheorghiev et al., 2018**).

c. Toxicocinétique

La pseudoéphédrine est active après administration orale et est facilement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le début de l'action se produit après 30 minutes et après 1-4 h, le médicament atteint sa concentration maximale dans le sang. Lors de l'utilisation de la formulation à libération prolongée, ce temps est deux fois plus long. L'EPS est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine (43-96%) ; seule une petite quantité, environ 1-6%, est métabolisée dans le foie par N-déméthylation en métabolite actif norpseudoéphédrine (cathine). Le temps que le médicament reste dans le corps dépend du pH de l'urine. La valeur de la demi-vie biologique ($T_{0,5}$) diminue lorsque l'urine est acide et augmente lorsque l'urine est alcaline (**Kale, 2014**).

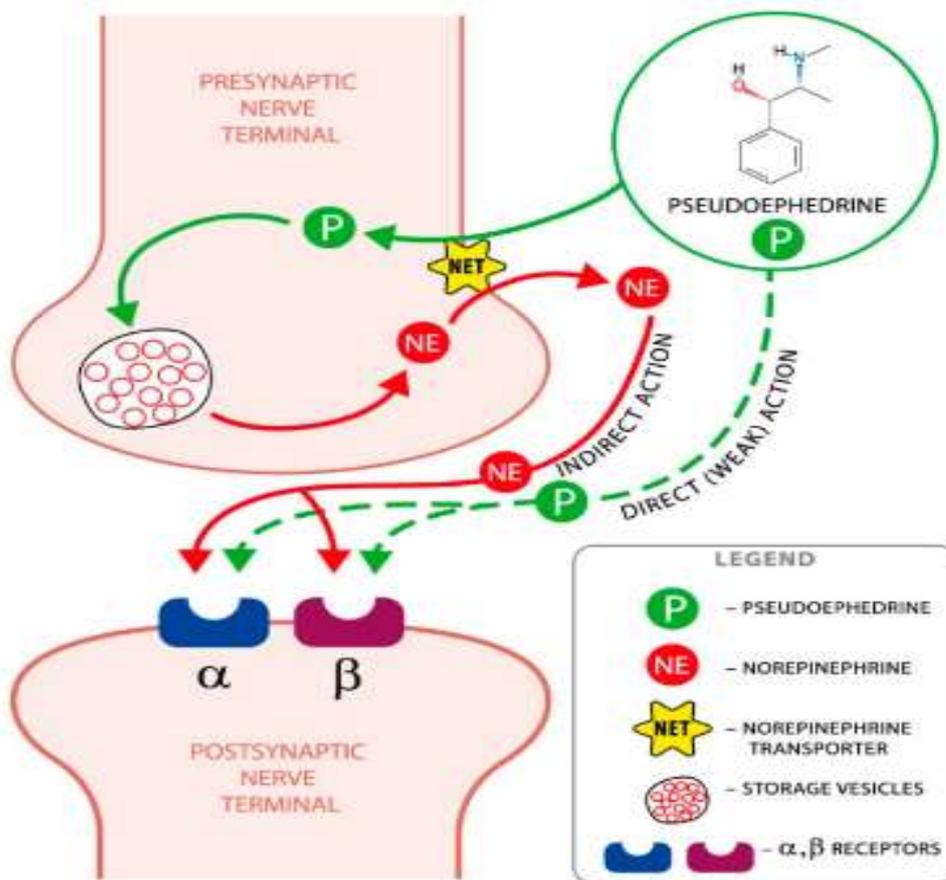


Figure 11: Le mécanisme d'action de la pseudoéphédrine. Le principal mécanisme par lequel la pseudoéphédrine obtient ses effets est en déplaçant la noradrénaline des vésicules de stockage dans les neurones présynaptiques. Ensuite, il est libéré dans la synapse neuronale et devient disponible pour activer les récepteurs adrénergiques postsynaptiques alpha et bêta (Głowacka et Hojenska, 2021).

d. Toxicodynamique

La pseudoephedrine est un alcaloïde sympathique, provoque des nombreux effets indésirables. Comme des effets cardiovasculaires et neurologiques centraux, de vasoconstriction et de reprotoxicité.

d.1. Effets cardiovasculaires

La pseudoéphédrine provoque l'hypertension artérielle, palpitations et tachycardie et à surdosage, elle peut augmenter l'irritabilité du muscle cardiaque et modifier la fonction rythmique des ventricules.

Les différents effets indésirables cardiovasculaires peuvent survenir avec l'administration orale et nasale et après une dose unique ou un traitement prolongé (5 jours), sans dose-effet et indépendamment de l'état vasculaire et de l'âge (**Manini et al., 2005**).

d.2. Effets du système nerveux central (SNC)

Elle exerce une stimulation centrale amphétaminique de plus faible puissance. et à fortes doses la stimulation du système nerveux central (SNC) entraîne anxiété, insomnie, nervosité, agitation, maux de tête et hallucinations visuelles. Un usage chronique de pseudoéphédrine entraîne, une confusion, des troubles psychiatriques, une perte de la mémoire (**Głowacka et Wiela-Hojeńska, 2000**)

d.3. Reprotoxicité

Il est important que les utilisateurs de pseudoéphédrine dans le cadre de traitements médicaux soient conscients de sa toxicité potentielle en ce qui concerne la spermatogénèse. De plus, l'utilisation de la pseudoéphédrine au cours du premier trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation de l'incidence de gastroschisis et d'atrésie de l'intestin grêle (**Nudmamud-Thanoi & Thanoi, 2012**).

IV.5. Toxicité d'*Ephedra alata*

IV.5.1. Etudes épidémiologiques

Mohammed Bourhi et ses collègues (2019) ont mené une étude ethnobotanique visant à recenser les plantes médicinales utilisées à Casablanca (Maroc) pour le traitement du cancer. 101 praticiens de médecine traditionnelle ont été interviewés dans cette étude qui a montré que les habitants de la capitale économique du Maroc dépendent encore largement de la médecine traditionnelle à base de plantes pour le traitement du cancer, pour les raisons suivantes :

- Accessibilité : Les remèdes à base de plantes sont facilement accessibles dans la région, ce qui les rend plus pratiques pour les patients.
- Coût : Les traitements traditionnels à base de plantes sont généralement moins coûteux que les médicaments conventionnels, ce qui en fait une option plus abordable pour de nombreuses personnes.
- Confiance dans les traitements traditionnels : Les habitants ont une confiance ancrée dans les connaissances traditionnelles et l'efficacité des remèdes à base de plantes, transmises de génération en génération.
- Préférence pour les approches naturelles : Certains individus préfèrent les traitements naturels en raison de leur perception de ces derniers comme étant plus doux pour le corps et moins susceptibles de provoquer des effets secondaires indésirables.

En outre, au cours de cette enquête, il a été rapporté que certaines familles de plantes, qui sont fréquemment utilisées dans le traitement du cancer dans la région étudiée, sont hautement toxiques pour les êtres humains.

Il a été signalé que les femmes guérisseuses traditionnelles ont une connaissance complète des herbes utilisées en médecine alternative par rapport aux guérisseurs traditionnels masculins.

Une observation clinique menée par **Boubekri et al. (2020)** a rapporté l'observation d'un cas d'intoxication signalé au service de réanimation de l'hôpital militaire de Rabat (Maroc). Une patiente de 70 ans a été hospitalisée en réanimation après avoir présenté un trouble de conscience suite à l'ingestion d'un bouillon de cette plante à des doses indéterminées dans le but de traiter la grippe. La patiente a développé des complications neurologiques et cardiovasculaires.

Lors de l'admission, la patiente présentait un état d'inconscience, avec un score de Glasgow de 7/15 et une dilatation bilatérale des pupilles. Sa glycémie capillaire était de 1,17 g/l, sa fréquence cardiaque était de 104 battements par minute et sa tension artérielle était de 193/105 mmHg. Le reste de l'examen clinique n'a révélé aucune particularité notable (**Boubekri et al., 2020**).

Par ailleurs, une étude ethnobotanique a été réalisée dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj afin de recenser les plantes médicinales utilisées dans le traitement du cancer, par les malades souffrant du cancer et traitants dans le service d'oncologie médicale à l'hôpital

Bouzidi Lakhdar, wilaya de Bordj Bou Arreridj. Les chercheurs ont interrogé 124 patients et 56 herboristes à l'aide d'un questionnaire.

Au cours de l'enquête, 32 plantes médicinales ont été identifiées, provenant de 21 familles botaniques distinctes. Parmi ces plantes, on peut citer *Ephedra alata*, la *Freula assa-foetida*, le *Zingiber officinale*, et bien d'autres encore.

Selon Les résultats de cette enquête, parmi les 124 patients interrogés, 45 malades connaissent l'éphédra (43.5 %) et 31 malades (25.2 %) l'utilisent pour le traitement de différentes maladies. Ainsi, 30 malades (24.4 %) l'utilisaient pour le traitement du cancer.

Parmi les 56 herboristes interrogés, il en ressort que 35 d'entre eux (soit 62,5 %) sont familiers avec l'éphédra et le recommandent pour traiter diverses maladies y compris le cancer (**Benguedouad et Taleb, 2021**).

Christian et ses collaborateurs ont examiné 140 rapports d'événements indésirables liés à l'utilisation de compléments alimentaires contenant des alcaloïdes de l'éphédra qui ont été soumis à la Food and Drug Administration entre le 1er juin 1997 et le 31 mars 1999. Ils ont trouvé les statistiques suivantes :

31% des cas ont été considérés comme étant définitivement ou probablement liés à l'utilisation de suppléments contenant des alcaloïdes de l'éphédra, 31 % ont été considérés comme possiblement liés. Parmi les événements indésirables qui ont été jugés certainement, probablement, ou peut-être liés à l'utilisation de suppléments contenant des alcaloïdes de l'éphédra, 47 % impliquaient des symptômes cardiovasculaires et 18 % impliquaient le système nerveux central. L'hypertension était l'effet indésirable le plus fréquent (17 rapports), suivie des palpitations, de la tachycardie ou des deux (13) ; accident vasculaire cérébral (10) ; et les convulsions (7). Dix événements ont entraîné la mort et 13 événements ont entraîné une invalidité permanente, ce qui représente 26 % des cas définis, probables et possibles.

IV.5.2. Etudes expérimentales *in vivo*

a. Etude n° 1

Sioud et al ont injecté un extrait méthanolique (EM) de l'éphédra, et de l'éphidrine (EP) par voie intrapéritonéale pendant 7 jours. Les expériences ont été réalisées sur des souris BALB/c exempts d'agents pathogènes spécifiques, âgées de 6 à 8 semaines et pesant 25 g. Parmi les résultats de ces auteurs nous pouvons citer :

- *La mortalité*

Ils ont noté que l'administration intrapéritonéale de l'extrait méthanolique de l'éphédra n'a causé aucun décès.

- *La néphrotoxicité*

Les souris injectées par l'extrait méthanolique et par l'éphédrine (Figure 12) présentaient des glomérules et des tubules normaux.

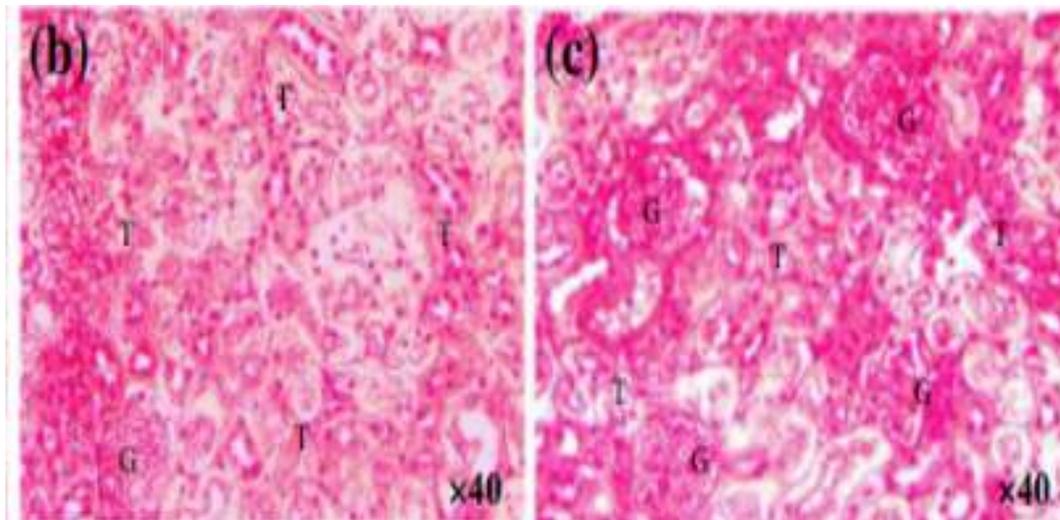


Photo 2 : Coupes Histologiques des tissus rénaux des souris : (b) souris traitées par EM avec glomérule (G) et tubules intacts(T) ; (c) Souris traitées par EP avec une architecture glomérulaire (G) et tubulaire (T) normale aussi.

- *L'hépatotoxicité*

D'après les expériences de **Fairouz Sioud et collaborateurs** on observe Coupes hépatiques de contrôle (Fig.,) extrait méthanolique (Fig.) et les groupes éphédrine (Fig. 7c) qu'il ont montré l'architecture normale des tissus hépatiques

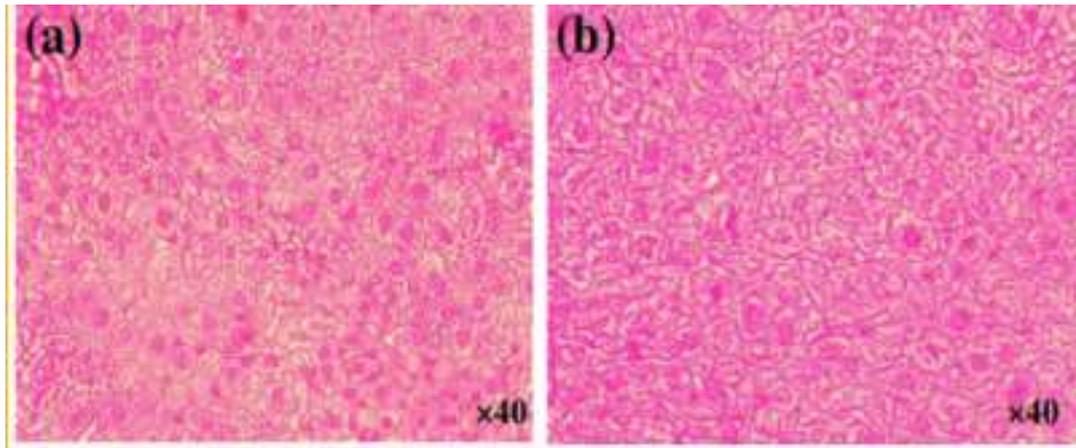


Photo 3 : Coupes Histologiques des hépatiques des souris : hépatique. (a) Souris témoins non traitées avec des cellules hépatiques normales : (b) Souris traitées par EM avec des cellules hépatiques intactes.

- *Propriétés génotoxiques*

L'administration d'EM et d'EP à des souris n'a produit aucun effet génotoxique dans les reins ou dans le foie et les cellules sanguines.

b. Etude n=•2

la toxicité toxicité aiguë, subaiguë et chronique des extraits de la plante *Ephedra nebrodensis* de la région des Aurès (Algérie) a été étudié par Hamoudi. (2021). Ainsi, une comparaison entre *l'Ephedra nebrodensis* et *l'Ephedra alata* a été fait.

Pour la toxicité aiguë, les extraits EtOH, MeOH, EtAce, EtOAc et AQ, à différentes doses testées (2000 et 5000 mg/kg), ne présentaient pas des symptômes toxiques, ni mortalité, ni un changement de comportement chez toutes les souris. Alors, ces résultats indiquent qu'avec une dose unique, il n'y a pas d'effets indésirables, ce qui signifie que la dose létale moyenne (DL50) est supérieure à 5000 mg/kg pour les souris mâles et femelles.

(**MeOH** : Extrait méthanolique 85% , **EA** : Extrait ethyle acétate, **EtAce** : Extrait Ethanol acétone, **EAT**: Equivalent acide tannique, **EtOH**: Extrait ethanolique 70%)

Pour la toxicité subaiguë, aucun changement dans les paramètres hématologiques n'a été observé chez les femelles, par contre une diminution des GB a été signalée chez les rats mâles, quelques changements dans le bilan lipidique et le taux d'ALAT chez les rats mâles à la dose de 1200 mg/kg.

c. Etude n=•3 (cardiotoxicité)

Les symptômes cardiovasculaires représentaient 47% des événements indésirables qui étaient certainement, probablement, ou peut-être liés à l'utilisation de suppléments contenant des alcaloïdes de l'éphédra. L'hypertension était l'effet indésirable le plus fréquent, suivie des palpitations, de la tachycardie ou des deux. 18% des événements indésirables connexes et possiblement liés impliquaient le système nerveux central. Chez l'homme, l'éphédrine augmente la pression artérielle à la fois par vasoconstriction périphérique et par stimulation cardiaque. La fréquence cardiaque est généralement augmentée, tout comme la pression du pouls, les deux suggérant une augmentation du débit cardiaque.

Ainsi, la pression artérielle s'est produite après l'administration d'éphédrine à des animaux de laboratoire. Il est apparu que l'éphédrine active les mêmes récepteurs adrénergiques que l'épinéphrine, mais est moins puissant et a une durée d'action plus longue. La réponse presseuse à l'éphédrine est due en partie à la constriction périphérique et en partie à la stimulation myocardique.

Donc, il est apparu que l'éphédrine active les mêmes récepteurs adrénergiques que l'épinéphrine, mais est moins puissante et a une durée d'action plus longue. En bloc cardiaque complet (**Christine et al., 2000**).

d. Etude n=•4 (Reprotoxicité)

Les scientifiques ont mené une étude sur les effets de la pseudoéphédrine qui est un isomère de l'éphédrine sur le taux de spermatozoïdes des rats.

Les rats ont été administrés par voie intrapéritonéale (IP) avec la pseudoéphédrine d'une manière aiguë et chronique. Le taux des spermatozoïdes qui ont une morphologie normale a diminué de façon significative par rapport aux témoins. Par ailleurs, le nombre total de spermatozoïdes a été significativement diminué. Les activités apoptotiques ont été augmentées de manière significative dans les deux groupes traités par pseudoéphédrine.

Les résultats indiquent que la pseudoéphédrine peut induire des anomalies des spermatozoïdes, diminuer le nombre de spermatozoïdes et augmenter l'activité apoptotique dans les testicules des rats si pris à fortes doses.

Les résultats de cette étude suggèrent que les utilisateurs de pseudoéphédrine dans les traitements médicaux doivent être conscients de son toxicité potentielle impliquant la spermatogenèse (**Nudmamud-Thanoi & Thanoi 2012**).

IV.5.3. Etudes expérimentales *in vitro* (Cytotoxicité)

A base des connaissances de la médecine traditionnelle gréco-arabe, une étude a été menée **par Kmail et ses collaborateurs (2015)**. Cette étude vise à évaluer les effets cytotoxiques et cytostatiques, *in vitro*, de trois plantes médicinales traditionnellement utilisées pour leurs propriétés anti-diabétiques et anti-cancéreuses. *Ephedra alata* était parmi les plantes testées.

Des macrophages dérivés de la lignée THP-1, des cellules HepG2 et leurs co-cultures ont été utilisés dans cette étude *in vitro*. Les cellules ont été traitées pendant 24 heures (pour évaluer les effets cytotoxiques) et 72 heures (pour évaluer les effets cytostatiques) avec des concentrations croissantes (0-1000 µg/ml) d'extraits aqueux/éthanoliques des plantes.

Des effets cytostatiques significatifs ont été mesurés avec l'extrait d'*Ephedra alata*. Et les auteurs ont conclu que les effets anticancéreux traditionnellement attribués à l'extrait d'*Ephedra* pourraient être partiellement liés à leurs effets cytostatiques (**Kmail et al., 2015**).

CONCLUSION

Conclusion

L'Ephedra alata est une plante présente en Algérie et à travers le monde. Elle joue un rôle majeur en tant que l'une des plantes les plus largement utilisées dans le domaine de la médecine traditionnelle. L'objectif de cette étude consiste à approfondir notre compréhension de cette plante en se basant sur les recherches réalisées jusqu'à ce jour.

Au cours de cette étude présentée dans ce mémoire, nous avons entrepris de recenser les utilisations traditionnelles de *L'Ephedra alata*. Cette plante est utilisée pour traiter diverses affections telles que la grippe, la coqueluche, l'asthénie, les rhumes, l'avortement, le diabète, la toux, les ulcères, la grippe, les troubles intestinaux, l'obésité, ainsi que l'insuffisance rénale et cardiaque, et même le cancer.

La deuxième partie du mémoire met l'accent sur la composition chimique de cette plante, qui a été établie grâce aux analyses réalisées par des scientifiques et chercheurs du monde entier. Ces études ont révélé la présence de composés phénoliques et de leurs dérivés, d'alcaloïdes, ainsi que de quelques dérivés d'acides aminés et de glycosides cardiaques.

Les composants de *L'Ephedra alata* sont responsables de leur diverses activités biologiques, notamment des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antibactériennes et même anticancéreuses.

Bien que l'éphédra alata est utilisée depuis des siècles (depuis 2700 avant J.-C.), certains effets toxicologiques tels que la neurotoxicité, la reprotoxicité et la cytotoxicité nécessitent encore une étude approfondie.

En conclusion, les recherches sur *L'Ephedra alata* demeurent limitées et nécessitent d'être complétées par d'autres études telles que :

- Séparer et quantifier les différents composés identifiés dans l'espèce dans les différentes régions du pays.

- Réaliser d'autres activités biologiques : antioxydante, anti-inflammatoire, anticancéreuse, et antibactérienne et antifongique.

- Étudier la toxicité aiguë, subaiguë et prolongée de l'éphédra et identifier les organes affectés par cette toxicité pour obtenir des conclusions relativement fiables pour une utilisation dans le domaine médical sans crainte de ses effets négatifs.

- Étudier les différents aspects de toxicité : reprotoxicité, neurotoxicité ...

Pour conclure, il est essentiel d'incorporer des stratégies de réglementation nationale visant à optimiser la commercialisation et l'utilisation des plantes médicinales.

Les extraits d'*E. alata*, qui contiennent des composés phénoliques et des flavonoïdes aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses, présentent de nouvelles opportunités en tant qu'additifs alimentaires, produits pharmaceutiques et cosmétiques.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- Al-Rimawi, F., Abu-Lafi, S., Abbadi, J., Alamarne, A. A., Sawahreh, R. A., & Odeh, I. (2017). Analysis of phenolic and flavonoids of wild *Ephedra alata* plant extracts by LC/PDA and LC/MS and their antioxidant activity. *African Journal of Traditional, Complementary and alternative medicines*, 14(2), 130-141.
- Abourashed, E. A., El-Alfy, A. T., Khan, I. A., & Walker, L. (2003). Ephedra in perspective - a current review. *Phytotherapy Research*, 17(7), 703–712. doi:10.1002/ptr.13374 (02), 399-406.
- Abourashed, E. A., El-Alfy, A. T., Khan, I. A., & Walker, L. (2003). Ephedra in perspective– a current review. *Phytotherapy research*, 17(7), 703-712.
- Abouri, M., El Mousadik, A., Msanda, F., Boubaker, H., Saadi, B., & Cherifi, K. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants used in the Tata Province, Morocco. *Int J Med Plants Res*, 1(7), 99-123.
- Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P., & Lomri, A. (2007). *Radicaux libres dérivés de l’oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales*. *Revue Du Rhumatisme*, 74(7), 636–643. doi: 10.1016/j.rhum.2006.12.009
- Al-Snafi A., (2017), therapeutic importance of *ephedra alata* and *ephedra foliata*- a review, Department of Pharmacology, College of Medicine, Thi qar University, Iraq,
- Amakura, Y., Yoshimura, M., Yamakami, S., Yoshida, T., Wakana, D., Hyuga, M., ... & Goda, Y. (2013). Characterization of phenolic constituents from Ephedra herb extract. *Molecules*, 18(5), 5326-5334.
- Arbo, M. D. (2008). Avaliação toxicológica de p-sinefrina e extrato de citrus aurantium L.(rutaceae).

-B-

- Bahmani, M., Zargaran, A., Rafieian-Kopaei, M., & Saki, K. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants used in the management of diabetes mellitus in the Urmia, Northwest Iran. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S348-S354.

-Barrenberg, E., & Garbe, E. (2017). From prescription-only (Rx) to over-the-counter (OTC) status in Germany 2006–2015: pharmacological perspectives on regulatory decisions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73, 901-910.

- Ben Guedouad N, Taleb A (2021). Enquête ethnobotanique des plantes médicinales utilisées pour le traitement du cancer dans la région de Bordj Bou Arreridj. Mémoire de Master. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A – Algérie.
- Benarba, B., Ambroise, G., Aoues, A., Meddah, B., & Vazquez, A. (2012). Aristolochia longa aqueous extract triggers the mitochondrial pathway of apoptosis in BL41 Burkitt's lymphoma cells. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 6(1).
- Berdowska, I., Zieliński, B., Fecka, I., Kulbacka, J., Saczko, J., & Gamian, A. (2013). Cytotoxic impact of phenolics from Lamiaceae species on human breast cancer cells. *Food chemistry*, 141(2), 1313-1321.
- Bouafia, W. (2021). *Evaluation des activités biologiques et caractérisation phytochimique de la plante Ephedra altissima Desf* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).
- Boubekri, A., Ababou, M., Kartit, N., Doghmi, N., & Bakkali, H. (2020). Intoxication à l' *Ephedra alata* (à propos d' un cas). *PAMJ-Clinical Medicine*, 3(120).
- Boukeloua, A., & Belkhiri, A. (2009). *Caractérisation botanique et chimique et évaluation pharmaco-toxicologique d'une préparation topique à base d'huile de Pistacia lentiscus L.(Anacardiaceae)* (Doctoral dissertation, Université Frères Mentouri-Constantine 1).
- Bourhia, M., Abdelaziz Shahat, A., Mohammed Almarfadi, O., Ali Naser, F., Mostafa Abdelmageed, W., Ait Haj Said, A., ... & Khilil, N. (2019). Ethnopharmacological survey of herbal remedies used for the treatment of cancer in the greater Casablanca-Morocco. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019.
- Bourgou S .Ezzine ,Y. Ben Mansour ,R. Dakhlaoui ,S .Selmi, S. Bachkouel ,S .Msaada , K , Aidi-Wannes,W, Hiroko ,I. Megdiche-Ksouri ,W.,(2020). Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian Ephedra species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. *South African Journal of Botany*, 135, 421-428.
- Celosioides Mart.(Amaranthaceae) au Bénin, *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 6 (6) (2012)
- ethnobotanique des plantes hépatotropes et de l'usage traditionnel de Gomphrena
- Boyer, T. D., Manns, M. P., & Sanyal, A. J. (2012). *Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease*. Philadelphia, PA: Saunders.

- Cantley, J., & Patterson, B. (2018). Plants of the world. An illustrated encyclopedia of vascular plants. *Madroño*, 65(2), 101-102. P78
- Chen, K. K., & Schmidt, C. F. (1924). The action of ephedrine, an alkaloid from Ma Huang. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 21(6), 351-354.
(Doctoral dissertation, Université Mentouri de Constantine).
- CA, H. (2000). Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med*, 343, 1833-1838.
- Carey, J. (2000). Herbal remedies: this market is a bit too free. *Business Week*, (3697), 75-75.
- Caveney, S., Charlet, D. A., Freitag, H., Maier-Stolte, M., & Starratt, A. N. (2001). New observations on the secondary chemistry of world Ephedra (Ephedraceae). *American journal of botany*, 88(7), 1199-1208.
- Chebouat, E., Dadamoussa, B., Gharabli, S., Gherraf, N., Allaoui, M., Cheriti, A., ... & Zellagui, A. (2014). Assessment of antimicrobial activity of flavonoids extract from *Ephedra alata*. *Der Pharmacia Lettre*, 6(3), 27-30.
- Chehma, A., & Djebar, M. R. (2008). Les espèces médicinales spontanées du Sahara septentrional algérien: distribution spatio-temporelle et étude ethnobotanique. Synthèse: *Revue des Sciences et de la Technologie*, 17, 36-45.
- Chouitah, O. (2019). The essential oil of Algerian *Ephedra alata* subsp. *alata* and its antimicrobial properties. *J New Biol Rep*, 8(3), 190-193.
- Claverie, I., & Hedde, H. (2008). *Pharmacologie générale et toxicologie. 2ème éd.-Rueil Malmaison: Porphyre, 100p.*
- Croze t (2017). Le grand éphédra (*Ephedra major* Host subsp. *major*) : une relique d'affinité steppique en position vestigiale dans les encoissements calcaires du défilé du Chaudan (Utelle, Alpes-Maritimes). *Bull. Soc. linn. Provence*, t. 68 : 111-118
- Cui, J. L., Guo, S. X., & Xiao, P. G. (2011). Antitumor and antimicrobial activities of endophytic fungi from medicinal parts of *Aquilaria sinensis*. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 12(5), 385.

-D-

- David, A. et Helmut, F. (2001). New Observations on the Secondary Chemistry of World Ephedra (Ephedraceae) , *American Journal of Botany*, 88(7). 1199–1208
- Derbel, S., Touzard, B., Triki, M.A. et Chaieb, M. (2010). Seed Germination Responses of the Saharan Plant Species *Ephedra alata* spp. *Alenda* to Fungicide Seed Treatments in the Laboratory and the Field. *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*, 205(7). 471-474.
- Dias MB, Tuyama ACG, Andrade Filho A (2001) Simpaticomiméticos. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB (eds) *Toxicologia na pratica clinica. Folium*, Belo Horizonte
- Diederich, M. (2020). Les glycosides cardiaques: médicaments anticancéreux prometteurs? Des cibles moléculaires aux essais cliniques. *Hegel*, 6(2), 221-221
- D'Arcy, P. F. (1996). Martindale, The Extra Pharmacopoeia. *International Journal of Pharmaceutics*, 2(142), 257-258.
- Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons.

-E-

- El-Alami.A.,(2018). Le règne végétal : caractères des principaux groupes de plante et systématique des angiospermes.Les Editions du Net.148 pages

-F-

- Favier, A. (2006, November). Oxidative stress in human diseases. In *Annales pharmaceutiques francaises* (Vol. 64, No. 6, pp. 390-396).
- Fouad-Tarazi, F. M., Okabe, M., Goren, H. (1995). *Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. The American Journal of Medicine*, 99(6), 604–610. doi:10.1016/s0002-9343(99)80246-0
- Fournier PAUL-Victor. 2010.Dictionnaire Des Plantes Médicinales Et Vènereuses De France. Edition Omnibus. France p 371

-Fuchs, F. D., & Wannmacher, L. (1992). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. In *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional* (pp. 691-691).

Fuchs, F. D., & Wannmacher, L. (1992). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. In *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional* (pp. 691-691).

-G-

- Gurley, B. J., Gardner, S. F., White, L. M., & Wang, P. L. (1998). Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma huang). *Therapeutic drug monitoring*, 20(4), 439-445.

.

-Gad, M. Z., Azab, S. S., Khattab, A. R., & Farag, M. A. (2021). Over a century since ephedrine discovery: an updated revisit to its pharmacological aspects, functionality and toxicity in comparison to its herbal extracts. *Food & Function*, 12(20), 9563-9582.

-Ghanem, S., & El-Magly, U. I. (2008). Antimicrobial activity and tentative identification of active compounds from the medicinal *Ephedra alata* male plant. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 3(1), 7-15.

-Gheorghiev, M. D., Hosseini, F., Moran, J., & Cooper, C. E. (2018). Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: a meta-analysis. *Sports medicine-open*, 4(1), 1-12.

-Ghosal, S., Chauhan, R. B. P. S., & Mehta, R. (1975). Alkaloids of *Sida cordifolia*. *Phytochemistry*, 14(3), 830–832. doi:10.1016/0031-9422(75)83057-3

-Ghosal, S., Chauhan, R. B. P., & Mehta, R. (1975). Alkaloids of *Sida cordifolia*. *Phytochemistry*, 14(3), 830-832.

-Girard, P. (2007). Les stimulants : en vente partout, près de chez vous. *Le médecin du Québec*, 42(1), 43-50.

-Głowacka, K., Wiela-Hojeńska, A. (2021). Pseudoephedrine—benefits and risks. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(10), 5146.

-González-Juárez, D. E., Escobedo-Moratilla, A., Flores, J., Hidalgo-Figueroa, S., Martínez-Tagüeña, N., Morales-Jiménez, J., ... & Bautista, E. (2020). A review of the *Ephedra* genus:

distribution, ecology, ethnobotany, phytochemistry and pharmacological properties. *Molecules*, 25(14), 3283.

-Gorai, M., Laajili, W., Santiago, L. S., & Neffati, M. (2015). Rapid recovery of photosynthesis and water relations following soil drying and re-watering is related to the adaptation of desert shrub *Ephedra alata* subsp. *alenda* (Ephedraceae) to arid environments. *Environmental and Experimental Botany*, 109, 113-121.

-H-

- Han, H. Y., Huh, J. I., Han, S. R., Kang, M. G., Yoon, S., Han, J. S., ... & Min, B. S. (2018). Assessing the safety of an Ephedrae Herba aqueous extract in rats: A repeat dose toxicity study. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 94, 144-151.

-Hadjadj, K., Daoudi, B. B., & Guerine, L. (2020). Importance thérapeutique de la plante *Ephedra alata* subsp. *alenda* dans la médecine traditionnelle pour la population de la région de Guettara (Djelfa, Algérie). *Lejeunia, Revue de Botanique*.

-Han, Y., Zhu, J., & Wu, Z. (2016). *Ephedra* protects rats against acute liver failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide. *Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology*, 24(2), 127-129.

- Habibatni, Z. (2009). Effet toxicologique de quelques plantes algériennes. *Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mentouri de Constantine*. 77p.

Hedhoud, Z., & Madoui, I. (2022). *Etude de la toxicité subaiguë de l'extrait de l'Ephedra alata alenda chez les souris femelles BALB/c*. Mémoire de master. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

-Hikino, H., Kiso, Y., Ogata, M., Konno, C., Aisaka, K., Kubota, H., ... & Ishihara, T. (1984). Pharmacological Actions of Analogues of Feruloylhistamine, an Imidazole Alkaloid of Ephedra Roots1. *Planta medica*, 50(06), 478-480.

-Hoover, F. W., & HASS, H. B. (1947). SYNTHESIS OF 2-AMINO-1-PHENYL-1-PROPANOL AND ITS METHYLATED DERIVATIVES1. *The Journal of Organic Chemistry*, 12(4), 506-509.

-I-

-Ibragic, S., & Sofić, E. (2015). Chemical composition of various *Ephedra* species. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 15(3), 21.

-J-

-Jaradat, N., Hussen, F., & Al Ali, A. (2015). Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata* Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 6(6), 1771-1778.

Jaradat, N., Hussen, F., & Al Ali, A. (2015). Preliminary phytochemical screening, quantitative estimation of total flavonoids, total phenols and antioxidant activity of *Ephedra alata* Decne. *J. Mater. Environ. Sci*, 6(6), 1771-1778.

-Jerbi, A., Zehri, S., Abdnnabi, R., Gharsallah, N., & Kammoun, M. (2016). Essential oil composition, free-radical-scavenging and antibacterial effect from stems of *Ephedra alata alenda* in Tunisia. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19(6), 1503-1509.

-Josefson, D. E. B. (1996). Herbal stimulant causes US deaths. *BMJ: British Medical Journal: International Edition*, 312(7043), 1378-1379.

-K-

- Kale, P. (2014). Pharmacokinetics and bioavailability of single dose ibuprofen and pseudoephedrine alone or in combination: a randomized three-period, cross-over trial in healthy Indian volunteers. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 98.

-Karch, S. B. (2007). Ma huang and the Ephedra alkaloids. *Herbal Products: Toxicology and Clinical Pharmacology*, 1-26.

Khattabi, L., Boudiar, T., Bouhenna, M. M., Chettoum, A., Chebrouk, F., Chader, H., ... & Akkal, S. (2022). RP-HPLC-ESI-QTOF-MS qualitative profiling, antioxidant, anti-enzymatic, anti-inflammatory, and non-cytotoxic properties of *Ephedra alata monjauzeana*. *Foods*, 11(2), 145.

- Kmail, A., Lyoussi, B., Zaid, H. et Saad, B. (2015) In Vitro Assessments Of Cytotoxic And Cytostatic Effects Of *Asparagus Aphyllus*, *Crataegus Aronia*, And *Ephedra alata* In Monocultures And Co-Cultures Of Hepg2 And Thp-1-Derived Macrophages. *Pharmacognosy Communications*. 5(3) : 165-172.

-L-

- Louis L., Gadaga and Dexter Tagwireyi. (2014). Critical Review of the Guidelines and Methods in Toxicological Research in Africa. In: Toxicological Survey of African Medicinal Plants. Elsevier. ISBN: 978-0-12-800018-2. pages: 43-53

-Laccourreye, O., Werner, A., Giroud, J.-P., Couloigner, V., Bonfils, P., & Bondon-Guitton, E. (2015). Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 132(1), 31–34. doi:10.1016/j.anorl.2014.11.001

-Lapointe, G. (2004). *Notions de toxicologie*. Commission de la santé et de la sécurité du travail du Québec, Direction de la prévention-inspection, Service du répertoire toxicologique.

-Lechat P. (2006). Chapitre : Système nerveux autonome. In *Pharmacologie - Service de pharmacologie clinique*. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Pages 157-185.

-Lee MR (2011). The history of Ephedra (ma-huang). *J R Coll Physicians Edinb* 2011; 41:78–84 doi: 10.4997/JRCPE.116

Lee, M. R. (2011). The history of Ephedra (ma-huang). *JR Coll Physicians Edinb*, 41(1), 78-84.

-Leverve, X. (2009). *Stress oxydant et antioxydant ? Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5), 219–224. doi:10.1016/j.cnd.2009.09.001

-Loomis, T. A., & Hayes, A. W. (1996). Toxicologic testing methods. *Loomis's Essentials of Toxicology*. Academic Press, Inc., San Diego, CA, 205-248.

- Laccourreye, O et *all.* (2015). Apport, dangers et limites de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine en tant que décongestionnant nasal. *Annales françaises d'Oto-rhinolaryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*.

-M-

-Mahmoudi, M., Boughalleb, F., Maaloul, S., Mabrouk, M., & Abdellaoui, R. (2023). Phytochemical Screening, Antioxidant Potential, and LC–ESI–MS Profiling of *Ephedra alata* and *Ephedra altissima* Seeds Naturally Growing in Tunisia. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1-13.

-Manini, A. F., Kabrhel, C., & Thomsen, T. W. (2005). Acute myocardial infarction after over-the-counter use of pseudoephedrine. *Annals of emergency medicine*, 45(2), 213-216.

-Martínez-Cayuela, M. (1995). *Oxygen free radicals and human disease*. *Biochimie*, 77(3), 147–161. doi:10.1016/0300-9084(96)88119-3

-Miara, M. D., Teixidor-Toneu, I., Sahnoun, T., Bendif, H., & Hammou, M. A. (2019). Herbal remedies and traditional knowledge of the Tuareg community in the region of Illizi (Algerian Sahara). *Journal of arid environments*, 167, 65-73.

-Miller, D. K., & Segert, I. L. (2005). Mecamylamine attenuates ephedrine-induced hyperactivity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 81(1), 165-169.

-Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29

-M. I. A. O, Shuang-Man., Zhang, Q., Xiao-Bao, B. I., Jin-Long, C. U. I., & Meng-Liang, W. A. N. G. (2020). A review of the phytochemistry and pharmacological activities of Ephedra herb. *Chinese journal of natural medicines*, 18(5), 321-344., Zhang, Q., Xiao-Bao, B. I., Jin-Long, C. U. I., & Meng-Liang, W. A. N. G. (2020). A review of the phytochemistry and pharmacological activities of Ephedra herb. *Chinese journal of natural medicines*, 18(5), 321-344.

-N-

-Nawwar, M. A., El-Sissi, H. I., & Barakat, H. H. (1984). Flavonoid constituents of *Ephedra alata*. *Phytochemistry*, 23(12), 2937-2939.

-Nudmamud-Thanoi, S., & Thanoi, S. (2012). Pseudoephedrine induces sperm abnormalities, lower sperm counts and increased apoptosis in rat testis. *Cell and tissue research*, 349(2), 625-630.

-O-

- Ozenda, P. (1991). *Flore et végétation du Sahara*, Édition Nationale de Centre de Recherche Scientifique CNRS Paris , page :121 122

-P-

- Petrash, J. M. (2004). All in the family: aldose reductase and closely related aldo-keto reductases. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 61, 737-749.

-Pietta, P.-G. (2000). Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042. doi:10.1021/np9904509

-Pillay, V. V. (2013). *Modern medical toxicology* (Vol. 4). Jaypee brother's medical publishers (P) Ltd.

-Pirlamarla, P., et Bond, R. M., (2016). FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(8), 675–680. doi: 10.1016/j.tcm.2016.04.011

-Porta, V. (2006). *Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional*.

-R-

-Riekes, M. K., Tagliari, M. P., Granada, A., Kuminek, G., Silva, M. A. S., & Stulzer, H. K. (2010). Enhanced solubility and dissolution rate of amiodarone by complexation with β -cyclodextrin through different methods. *Materials Science and Engineering: C*, 30(7), 1008–1013. doi: 10.1016/j.msec.2010.05.001

-Robbers, J. E., Speedie, M. K., & Tyler, V. E. (1996). *Pharmacognosy and pharmacobiotechnology*. Williams & Wilkins. - Rogers, P. L., Shin, H. S., & Wang, B. (1997). Biotransformation for L-ephedrine production. *Biotreatment, downstream processing and modelling*, 33-59.

-S-

- M.M. Sangare, H. Sina, J. Dougnon, B. Bayala, J.-M. Ategbo, K.L. Dramane, *Etude* 5008–5021.

Bourgou S. Ezzine, Y. Ben Mansour, R. Dakhlaoui, S. Selmi, S. Bachkouel, S. Msaada, K., Aidi-Wannes, W., Hiroko, I. Megdiche-Ksouri, W., (2020). Preliminary phytochemical analysis, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of two Tunisian Ephedra species: *Ephedra alata* and *Ephedra fragilis*. *South African Journal of Botany*, 135, 421-428.

celosioides Mart.(Amaranthaceae) au Bénin, *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 6 (6) (2012)
Ethnobotanique des plantes hépatotropes et de l'usage traditionnel de *Gomphrena*

Saoudi, M. H. (2022). Evaluation of Phytochemical, proximate analysis, mineral composition and polyphenolic contents of aqueous extract of *Ephedra alata* leaves. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 13(4), 715-719.

Schallemberger, J. B., & Pletsch, M. U. (2014). Riscos do uso indiscriminado d'anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). *Salão do Conhecimento*.

-Shuang-Man, M. I. A. O., Zhang, Q., Xiao-Bao, B. I., Jin-Long, C. U. I., & Meng-Liang, W. A. N. G. (2020). A review of the phytochemistry and pharmacological activities of Ephedra herb. *Chinese journal of natural medicines*, 18(5), 321-344.

-Sioud, F., Ben Toumia, I., Lahmer, A., Khelifi, R., Dhaouefi, Z., Maatouk, M., ... & Chekir-Ghedira, L. (2020). Methanolic extract of *Ephedra alata* ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity through reducing oxidative stress and genotoxicity. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 12792-12801.

-Soni, M. G., Carabin, I. G., Griffiths, J. C., & Burdock, G. A. (2004). Safety of ephedra: lessons learned. *Toxicology letters*, 150(1), 97-110.

-T-

Taieb-Brahim Z (2012). L'herbier du musée d'Oran : Inventaire et taxonomie. Mémoire de Magister. Université D'oran Es-senia. P 82-83.

-Tessier, F., & Marconnet, P. (1995). *Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice*. *Science & Sports*, 10(1), 1–13. doi:10.1016/0765-1597(96)89350-6

-Timbrell, J., & Barile, F. A. (2023). *Introduction to toxicology*. CRC Press.

-V-

- Vanakoski, J., Strömberg, C., & Seppälä, T. (1993). Effects of a sauna on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and ephedrine in healthy young women. *European journal of clinical pharmacology*, 45, 377-381.

-Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.

-Vanakoski, J., Strömberg, C., et Seppälä, T. (1993). Effects of a sauna on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam and ephedrine in healthy young women. *European journal of clinical pharmacology*, 45, 377-381.

-X-

- Xie, L., Ma, Y., Huang, J., Guo, R., Wang, J., Sun, Z., ... & Ma, S. (2019). Exploring the neuromechanism of chronic ephedrine addiction in rhesus monkeys: A behavioural and brain resting-state fMRI study. *Behavioural brain research*, 359, 807-813.

-Y-

-Yamamoto, Y., Yamamoto, K., Hayase, T., Abiru, H., Shiota, K., & Mori, C. (2002). *Methamphetamine induces apoptosis in seminiferous tubules in male mice testis. Toxicology and applied pharmacology*, 178(3), 155-160.

-Yinyang, J., Mpondo Mpondo, E., Tchatat, M., Ndjib, R. C., Mvogo Ottou, P. B., & Dibong, S. D. (2014). *Les plantes à alcaloïdes utilisées par les populations de la ville de Douala (Cameroun). Journal of Applied Biosciences*, 78(0), 6600.

-Z-

- Zhang, B. M., Zhi-Bin, W. A. N. G., Ping, X. I. N., Qiu-Hong, W. A. N. G., He, B. U., & Kuang, H. X. (2018). Phytochemistry and pharmacology of genus Ephedra. *Chinese journal of natural medicines*, 16(11), 811-828.

- Zheng, E., & Navarro, V. (2016). Liver injury due to herbal and dietary supplements: A review of individual ingredients. *Clinical liver disease*, 7(4), 80.

المخلص

Ephedra alata هي نبتة طبية طبي تنتمي إلى عائلة الإيفدراكيات (Ephedraceae)، و هي معروفة باسم "ما هوانغ" في الطب الصيني التقليدي وبالاسم المحلي "العلندة". يعود استخدامها إلى قرون عديدة بسبب خصائصها الطبية المتعددة. تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف استخدامات العلندة في الطب التقليدي، تركيبها الكيميائي، نشاطها البيولوجي، وسميتها، و ذلك من خلال مراجعة المصادر البيولوجية.

تحتوي العلندة على مركبات نشطة تسهم في تأثيرها الإيجابي على مختلف الأنظمة البيولوجية و قد أظهرت الأبحاث السابقة أنها تمتلك خصائص مضادة للميكروبات، للأكسدة وكذلك للالتهابات. يُعزى هذا النشاط البيولوجي إلى وجود مركبات محددة في النبات، بما في ذلك القلويدات الإيفدريين والبسودوإيفدريين.

رغم ذلك، يجب ملاحظة أن هذا النوع من النبات يمتلك أيضاً درجة معينة من السمية . لذا من الضروري أخذ السمية المحتملة لنبتة العلندة في الاعتبار عند استخدامها في الطب التقليدي . يتطلب الاستخدام المسؤول لهذا النبات دقة في الجرعات ،مراقبة طبية مناسبة، وفهماً جيداً للتوصيات والتفاعلات المحتملة مع الأدوية.

الكلمات المفتاحية : إيفدرا ألاتا، *Ephedra alata* ، نبات طبي، نشاط بيولوجي، سمية.

Résumé

L'Ephedra alata, une plante médicinale de la famille des Ephedraceae, est connue sous le nom de "Ma huang" dans la médecine traditionnelle chinoise et sous le nom régional «Alanda». Son utilisation remonte à plusieurs siècles en raison de ses propriétés médicinales. Cette étude est une recherche bibliographique qui vise à explorer l'utilisation traditionnelle de *L'Ephedra alata*, sa composition chimique, son activité biologique et sa toxicité.

Cette plante contient des composés actifs responsables de ses effets bénéfiques sur divers systèmes biologiques. Des recherches antérieures ont démontré qu'elle présente des propriétés antimicrobiennes, antioxydantes et anti-inflammatoires. Ces activités biologiques sont attribuées à la présence de composés spécifiques dans la plante, notamment les alcaloïdes d'éphédrine et de pseudoéphédrine.

Néanmoins, il convient de noter que cet espèce présente également un certain degré de toxicité. Il est donc crucial de prendre en compte la toxicité potentielle de *L'Ephedra alata* lors de son utilisation médicinale. Une utilisation responsable de cette plante nécessite une évaluation minutieuse des doses, une surveillance médicale appropriée et une compréhension des contre-indications et des interactions médicamenteuses éventuelles.

Mots-clés : *Ephedra alata*, plante médicinale, activité biologique, toxicité