



République Algérienne Démocratique et Populaire



Université de **Chahid Larbi Tébessi-Tébessa**

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliqué

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Science biologiques

Option : Pharmacotoxicologie

Thème :

EFFETS CURATIFS DE PLANTE ÉPHÉDRA
ALATA CONTRE QUELQUES EFFETS
INDÉSIRABLES DE LA CHLORPROMAZINE

Présenté par :

TADJINE Oumaima

BAHLOUL maria

MENASSEL Chaima

Devant le Jury :

Pr. Rouabhi Rachid	Prof	Université de Larbi Tébessi	Président
Dr. Gasmi salim	MCA	Université de Larbi Tébessi	Examineur
Dr. Bouchiha Hanene	MCA	Université de Larbi Tébessi	Promotrice

Date de soutenance : 04 /06 /2024

Année Universitaire : 2023/2024

Dédicace

(وآخر دعوانهم أن الحمد لله رب العالمين)

JE DEDIE CE TRAVAIL

À mon cher père,

À ma chère mère,

Et ma chère tante

Qui n'ont pas cessé, de prier pour moi, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse
atteindre mes objectifs.

À ma chère sœur

À mes frères

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

À toute ma famille,

À mes chères amies

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

وأهديه إلى أصدقائي في فلسطين الذين منعتهم الحرب من أن يكونوا مكانتي.

TADJINE Oumaima

Dédicace

Merci dieu le tout miséricordieux, ton amour tes grâces à mon égard m'ont donné la
persévérance et le courage pour accomplir ce travail

Je dédie ce modeste travail

À mes chers parents,

Pour leurs efforts et leurs sacrifices durant toute ma vie, leurs encouragements et soutiens et
pour persévérer jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Qu'ils retrouvent dans ce travail,

l'expression de ma reconnaissance

À mes chères sœurs

Pour leurs patiences, leurs encouragements et leur soutien dans les bons et les mauvais
moments

À mes chers amis

En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu
ensemble, j'espère tout mon cœur que notre amitié durera éternellement

Sans oublier mon enseignante Mme **BEKKAIRI Souhila**, pour son aide et ces conseils

À tous ceux qui m'ont aidé

Je dis merci du fond du cœur.

BAHLOUL maria

Dédicace

C'est avec un grand honneur que nous dédions ce travail aux personnes les plus chères au monde :

À mes parents qui ont toujours été là pour moi, pour leur amour, leur gentillesse et leur tendresse, pour leur sacrifice qu'ils n'ont cessé de faire tout au long de notre formation et surtout pour leurs prières. Nous espérons que vous trouveriez dans ce travail toute la fierté que peut éprouver un parent pour leurs enfants.

À mon mari "Hussem" pour son amour, pour sa grande patience je le remercie chaleureusement surtout pour son soutien moral ininterrompu et ses nombreux conseils tout le long de mon travail

À mes frères et sœurs, pour leurs encouragements, soutien, conseils et surtout pour leur bénédiction et amour.

À mes amies "Boutamine Hana, Jihan Nouioua et Malek Rezkallah"

Pour les bons moments qu'on a passés ensemble.

MENASSEL Chaima

Remerciements

الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا على البدء والختام

"وأخر دعواتهم أن الحمد لله رب العالمين"

Avant tout, nous remercions **ALLAH** de nous avoir donné le courage, la patience et la chance d'étudier et de suivre le chemin de la science.

Avant de présenter les résultats de ce modeste travail qu'il nous soit permis de remercier tous ceux ou celles qui ont contribué de près ou de loin à sa réalisation.

Nous exprimons nos profonds remerciements et nos vives connaissances à notre enseignante et encadrant **Dr BOUCHIHA H**, professeure à l'université de LARBI Tébessi de Tébessa pour avoir encadré et dirigé ce modeste travail avec une grande rigueur scientifique, merci pour votre sympathie et la confiance que vous nous avez accordées tout au long de ce parcours.

Nous souhaitons également remercier **Pr ROUABHI R**, pour avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.

Je suis très sensible à l'honneur que me fait **Dr GASMI S**, en acceptant d'examiner ce travail et faire partie du jury.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près comme de loin à l'élaboration du présent travail.

Résumé

La chlorpromazine est un médicament anti psychotique qui a comme indications principales les troubles psychotiques, des pathologies aiguës comme l'agitation au cours de la dépression, les schizophrénies et les troubles de la personnalité. Comme tout médicament la chlorpromazine a des effets indésirables plus ou moins gênants dont il faut les remédier.

Comme la chlorpromazine est un médicament très ancien et depuis la nuit des temps les plantes médicinales étaient utilisées pour soulager ou guérir les maladies, l'Éphédra était utilisée pour contrer les effets indésirables de la chlorpromazine chez les patients.

L'objectif de notre travail est principalement évalué l'effet curatif de l'Éphédra sur certains effets indésirables de la chlorpromazine et son impact possible sur l'incidence ou la gravité de ces effets secondaires pour offrir une alternative plus sûre et efficace aux patients traités à la chlorpromazine.

A cet effet et afin de vérifier cela on a opté à un travail d'expérimentation sur 36 rats malades qui sont répartis en 4 groupes, le premier groupe représente le témoin traité avec l'eau physiologique, le deuxième groupe traité à la chlorpromazine, le troisième traité à l'éphédra uniquement et le quatrième traité par l'éphédra et la chlorpromazine, notre expérimentation est divisée en plusieurs études : évaluation des paramètres du stress oxydatif au niveau mitochondrial ; évaluation des métabolites (protéines, lipides et glucides). Les résultats obtenus sont comme suit : augmentation non significative de taux des lipides, poids corporel, poids relatif du quadriceps, GPX, MDA qui sont traités par la chlorpromazine. Par contre on a observé une diminution non significative de taux des glucides, des protéines ainsi que le poids relatif du foie traités par la chlorpromazine. Et une augmentation non significative de taux des lipides, GPX, poids relatif du quadriceps, poids relatif du foie, et le poids corporel traités par EphA + C. Par contre on a remarqué une diminution de taux des glucides, des protéines, MDA traités par EphA + C.

Ces résultats signifient que la plante médicinale *Éphédra alata* a un effet préventif ou éliminer les effets secondaires de la chlorpromazine.

Mots clés : Chlorpromazine, effets indésirables, Éphédra alata, effets curatifs, stress oxydatif.

Abstract

Chlorpromazine is an anti-psychotic drug whose main uses are psychotic disorders, acute pathologies such as agitation during depression, schizophrenia and personality disorders. Like all drugs, chlorpromazine has more or less troublesome side-effects that need to be remedied.

As chlorpromazine is a very old drug and medicinal plants have been used to relieve or cure illnesses since the dawn of time, Ephedra was used to counter the side effects of chlorpromazine in patients.

The main objective of our work is to evaluate the curative effect of Ephedra on certain adverse effects of chlorpromazine and its possible impact on the incidence or severity of these side effects in order to offer a safer and more effective alternative to patients treated with chlorpromazine.

To this end and in order to verify this, we opted for an experimental study on 36 male rats who were divided into 4 groups, the first group representing the witness treated with physiological water, the second group treated with chlorpromazine, the third treated with ephedra only and the fourth treated with ephedra and chlorpromazine. Our experiment is divided into several studies: evaluation of oxidative stress parameters at mitochondrial level ; evaluation of metabolites (proteins, lipids and carbohydrates). The results obtained are as follows: non-significant increase in lipid levels, body weight, relative weight of the quadriceps, GPX and MDA treated with chlorpromazine; non-significant decrease in carbohydrate and protein levels and relative liver weight treated with chlorpromazine. There was a non-significant increase in lipid levels, GPX, relative quadriceps weight, relative liver weight, and body weight with Eph + C. On the other hand, there was a decrease in the levels of carbohydrates, proteins and MDA treated with Eph+ C .

These results mean that the medicinal plant Ephedra alata has a preventive effect or eliminates the side effects of chlorpromazine.

Keywords: Chlorpromazine, adverse effects, Ephedra alata, curative effects, oxidative stress.

الملخص

الكوربرومازين هو دواء مضاد للذهان، وتتمثل دواعي استخدامه الرئيسية في الاضطرابات الذهانية والأمراض الحادة مثل الهياج أثناء الاكتئاب والفصام واضطرابات الشخصية. ومثل جميع الأدوية، فإن للكوربرومازين آثار جانبية غير مرغوب فيها بدرجات متفاوتة من الشدة، والتي يجب علاجها. ونظراً لأن الكوربرومازين دواء قديم جداً واستخدمت النباتات الطبية لتخفيف أو علاج الأمراض منذ فجر التاريخ، فقد تم استخدام الإيفيدرا لمواجهة الآثار الجانبية للكوربرومازين لدى المرضى. يتمثل الهدف الرئيسي من عملنا في تقييم التأثير العلاجي للإيفيدرا على بعض الآثار الضارة للكوربرومازين وتأثيره المحتمل على حدوث أو شدة هذه الآثار الجانبية من أجل تقديم بديل أكثر أماناً وفعالية للمرضى الذين يعالجون بالكوربرومازين.

ولتحقيق هذه الغاية وللتحقق من ذلك، اخترنا دراسة تجريبية على 36 جرماً نكراً تم تقسيمها إلى 4 مجموعات، المجموعة الأولى تمثل المجموعة الشاهدة المعالجة بالماء الفسيولوجي، والمجموعة الثانية المعالجة بالكوربرومازين، والثالثة المعالجة بالإيفيدرا فقط، والرابعة المعالجة بالإيفيدرا والكوربرومازين تنقسم تجربتنا إلى عدة دراسات: تقييم معايير الإجهاد التأكسدي على مستوى الميتوكوندريا؛ تقييم معايير الكيمياء الحيوية (البروتينات والدهون والكربوهيدرات) وكانت النتائج التي تم الحصول عليها على النحو التالي: زيادة في مستويات الدهون ووزن الجسم والوزن النسبي لعضلات الفخذ و MDA و GPX المعالجة بالكوربرومازين، وانخفاض في مستويات الكربوهيدرات والبروتينات، وكذلك في الوزن النسبي للكبد المعالج بالكوربرومازين. وحدثت زيادة في مستويات الدهون، و GPX، والوزن النسبي لعضلات الفخذ، والوزن النسبي للكبد، ووزن الجسم المعالج C + EphA من ناحية أخرى، كان هناك انخفاض في مستويات الكربوهيدرات والبروتينات و MDA المعالجة C + EphA.

وتعني هذه النتائج أن نبات الإيفيدرا ألتا الطبي له تأثير وقائي أو يزيل الآثار الجانبية للكوربرومازين.

الكلمات المفتاحية: الكوربرومازين، الأعراض غير المرغوب فيها، الإيفيدرا ألتا، الآثار العلاجية، الإجهاد التأكسدي.

Liste d'Abréviations

ADN Acide désoxyribonucléique

AE acétate d'éthyle

BHT hydroxytoluène butyle

CAT catalase

CZP chlorpromazine

EPHA éphédra alata

EPS effet secondaire extrapyramidaux

FDA food and drug administration

GPx Glutathion peroxydase

GSH Glutathion réduit

H₂O₂ Peroxyde d'hydrogène

MDA malondialdéhyde

NADPH Nicotinamide-adénine dinucléotide-phosphate réduit.

NE norépinephrine

NL neuroleptiques

NMS syndrome malin neurologique

NO Monoxyde d'azote

OH Radical hydroxyle

OMS organisation mondiale de la sante

PH potentiel hydrogène

QT l'intervalle de temps entre le début de l'onde Q et la fin de l'onde T

RH Radical libre oxygéné

SOD Super oxyde-dusmitase

TBA acide thiobarbiturique

TBS tris-buffered saline

TCA trichloracétique

TD dyskinésie tardive

XO xanthine oxydase

Liste des figures

Figure 1. <i>Éphédra alata</i> : port général (A) ; Rameaux fleuris (B) ; Fleur en épanouissement (C) et Racines (D).....	11
Figure 2. Structure morphologique des branches mâles et femelles d' <i>Éphédra alata</i> montrant les cônes mâles et femelles.....	11
Figure 3. Répartition géographique de l'éphédra dans le monde.....	12
Figure 4. Parties utilisées de la plante.	17
Figure 5. Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.....	24
Figure 6. Anatomie du foie.	30
Figure 7. Différentes fonctions hépatiques	32
Figure 8. présentation de la plante.	37
Figure 9. Présentation du médicament.	37
Figure 10. L'extrait brute de l'Éphédra.	39
Figure 11. l'extrait de l'éphédra.....	40
Figure 12. Solution de la chlorpromazine.	40
Figure 13. schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation.	42
Figure 14. Sacrifice des animaux.	43
Figure 15. Technique de dissection (extraction du foie et quadriceps).....	44
Figure 16. Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide thiobarbiturique.....	45
Figure 17. Protocole de dosage des macromolécules biochimiques (Shibko et al, 1966)	49
Figure 18. évolution du poids corporel (PC) chez les rats traités durant 45 jours Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.	51
Figure 19. Évolution du poids relatif du foie (PRF) chez les rats traités durant 45 jours par Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.	52

Figure 20. Évolution du poids relatif du quadriceps (PRQ) chez les rats traités durant 45 jours par Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.	52
Figure 21. variation de taux de GPX chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra et chlorpromazine + Éphédra durant de 45 jours.	53
Figure 22. variation de taux de MDA chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra et chlorpromazine + Éphédra durant de 45 jours.	54
Figure 23. Évolution de taux des glucides chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine	55
Figure 24. Évolution de taux des lipides chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.	56
Figure 25. Évolution de taux des Protéines chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.	56

Liste des tableaux

Tableau 1	31
-----------------	----

Sommaire

Dédicace	
Dédicace	
Dédicace	
Remerciements	
Résumé	
Abstract	
المخلص	
Liste d'Abréviations.....	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Sommaire	
Introduction	
Chapitre 1 : Les neuroleptique (Chlorpromazine).....	2
1. Généralité sur Les neuroleptiques	2
2. Neuroleptiques.....	2
3. Historique de la chlorpromazine.....	3
4. Chlorpromazine	3
5. Toxicodynamique	4
6. Pharmacocinétique.....	4
7. Indication du médicament	4
8. Contre-indications	5
9. Les effets indésirables de la chlorpromazine.....	6
10. Posologie de la chlorpromazine.....	7
11. Surdosage.....	7

Chapitre 2 : les plantes médicinales (Éphédra Alata)	9
1. Généralité sur Les plantes médicinales	9
2. Éphédra alata	9
3. Nomenclature.....	9
4. Description botanique de l'Éphédra alata.....	10
5. Répartition Géographique.....	12
6. La pharmacologie	12
7. Composition chimique de l'Éphédra alata.....	13
7.1. Les alcaloïdes.....	13
7.1.1. L'éphédrine	14
7.1.2. La pseudoéphédrine.....	14
7.2. Les flavonoïdes	15
8. Utilisation médicinale traditionnelle	15
8.1. En Algérie	16
8.1.1. Parties utilisées	16
8.1.2. Mode de préparation.....	17
8.2. Dans le monde.....	17
9. Usage thérapeutique de la plante éphédra alata.....	18
9.1. Activité antimicrobienne et antifongique.....	18
9.2. Activité antioxydante	19
9.3. Activité antiinflammatoire	20
9.4. Activité antidiabétique	20
9.5. Activité antihypertensive	20
9.6. Activité anticancéreuse	20
9.7. Activité néphroprotectrice.....	21

9.8. Activité hepatoprotective	21
9.9. Activité antipyrétique.....	21
Chapitre 3 : Stress oxydatif et activité antioxydante	24
1. Généralités sur le stress oxydant	24
2. Effets des radicaux libres sur l'organisme.....	25
2.1. Peroxydation lipidique	25
2.2. Oxydation des protéines.....	25
2.3. Oxydation de l'ADN.....	25
3. Antioxydants.....	26
3.1. Système antioxydant enzymatique.....	26
3.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)	26
3.1.2. Glutathion peroxydase (GPx).....	26
3.1.3. Catalase (CAT).....	26
3.2. Système antioxydant non enzymatique.....	27
3.2.1. Glutathion (GSH)	27
3.2.2. Vitamines	27
3.2.3. Oligoéléments.....	27
3.2.4. Ubiquinones et cytochrome c	28
3.2.5. Polyphénols	28
Chapitre 4 : Les organes utilisés	30
1. Rappel sur le foie	30
1.1. Anatomie descriptive	30
1.2. Fonctions du foie.....	31
1.2.1. Fonction métabolique.....	31
1.2.2. Production de la bile.....	31

1.2.3. Absorption et métabolisation de la bilirubine	32
1.2.4. Soutenir les caillots sanguins	32
1.2.5. Stockage de vitamines et de minéraux	32
1.2.6. Filtre le sang	33
1.2.7. Fonction immunologique	33
1.3. Pathologie du foie	33
1.3.1. Hépatite	33
1.3.2. Cirrhose du foie	33
1.3.3. Jaunisse.....	33
1.3.4. Cancer du foie	34
1.3.5. Insuffisance hépatique.....	34
1.3.6. Ascites	34
1.3.7. Hémochromatose.....	34
1.3.8. Cirrhose biliaire primaire :	34
1.3.9. Fascioliasis	34
1.3.10. Syndrome de Gilbert	34
2. Généralités sur les muscles.....	35
2.1. Muscle quadriceps	35
Chapitre 5 : Matériels et Méthodes	37
1. Matériel.....	37
1.1. Matériel végétal	37
1.2 Matériel chimique	37
1.3. Matériel animal	38
2 Méthode	38
2.1. Entretien des animaux.....	38

2.2. extraction de la plante	39
2.3. Choix et préparation des doses	40
2.4. Traitement des animaux	41
2.5. Sacrifice et prélèvement d'organes	43
2.5.1. Sacrifice.....	43
2.5.2. prélèvement d'organes	43
2.6. Évaluation des paramètres de stress oxydatif	44
2.6.1. Préparation de l'homogénat mitochondriale (Foie).....	44
2.6.2. Préparation de l'homogénat (Quadriceps).....	44
2.7. Évaluation des paramètres biochimiques	47
- Dosage des lipides	47
- Dosage des protéines	48
- Dosage des glucides	48
Chapitre 6 : Résultats et discussion.....	51
1. Résultats.....	51
1.1 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres de ma croissance globale ...	51
1.1.1. Poids corporel.....	51
1.1.2. Poids relatif du foie (PRF)	52
1.1.3. Poids relatif du quadriceps (PRQ).....	53
1.2 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres du stress oxydatif dans le foie	
.....	53
1.2.1. Le taux de glutathion peroxydase.....	53
1.2.2. Le taux de malondialdéhyde	55
1.3 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres du métabolite dans le	
quadriceps	55

1.3.1. Taux des glucides	55
1.3.2. Taux des lipides.....	56
1.3.3. Taux des protéines.....	57
2. Discussion.....	57
2.1. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les paramètres de la croissance globale.....	57
2.2. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les métabolites au niveau de quadriceps	58
2.3. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les paramètres de stress oxydatif au niveau la mitochondrie.....	58
Conclusion.....	61
Références Bibliographique	62
Les annexes	78

Introduction

Introduction

La classe des neuroleptiques prend une place importante dans l'arsenal thérapeutique psychiatrique. Leur prescription étant en constante augmentation et l'exposition à ces traitements étant souvent chronique. **(Bender S et al, 2004)**

Un terme dérivé des radicaux grecs (neurones, nerfs) et les psy (action de saisir, suspendre ou de calmer). **(King C, Voruganti LNP, 2002), (Stip E, 2015)** Les neuroleptiques, également appelés antipsychotiques, sont une classe de médicaments psychotropes, ils sont employés afin de traiter divers troubles psychologiques et psychiatriques principalement utilisés dans le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles psychotiques ils sont également employés comme adjuvant dans le traitement des troubles de l'humeur et des troubles de l'état d'esprit. Troubles de la personnalité et anxieux. Parfois, ils sont également employés dans d'autres situations comme les intoxications aux psychostimulants, la démence associée à la maladie d'Alzheimer ou encore les nausées causées par un traitement chimio thérapeutique **(Bortolozzi A, 2007)**, dans cette classe nous retrouvons essentiellement les médicaments suivants : l'halopéridol (Haldol) et la chlorpromazine (Largactil), la rispéridone (Risperdal), l'olanzapine (Zyprexa) et la quétiapine (Seroquel). **(Lehman, A)**

Parmi les neuroleptiques les plus utilisés dans le domaine des psychotropes on retrouve la Chlorpromazine qui est le premier neuroleptique utilisé dans le marché en 1952 d'où sa découverte à provoquer une grande révolution lors de la prise en charge des patients atteints de psychoses **(Macàsek J. 2011)**. La chlorpromazine est un neuroleptique classique (typique) classé comme antipsychotique de la famille des phénothiazines utilisé dans le traitement des psychoses et certaines phases maniaques du trouble bipolaire **(Ben Mahmoud et al, 2020)**, le risque d'effets indésirables médicamenteux est accru **(Leucht, S., 2009)**. d'où on signale des effets extrapyramidaux (tremblements, raideurs musculaires) et un risque accru de dyskinésie tardive (mouvements involontaires persistants). la prise de poids, le diabète et des troubles métaboliques **(Leucht S, 2009)**.

Aujourd'hui, les plantes médicinales constituent un patrimoine précieux pour l'humanité et plus particulièrement pour la majorité des communautés des pays en voie de développement qui en dépendent pour assurer leurs soins de santé primaires et leurs subsistances. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé **(OMS)**, plus de 80% des populations africaines ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de santé, dont le pouvoir thérapeutique des plantes était connu de façon empirique **(Salhi et al., 2010)**

L'Algérie, présente une grande diversité climatique et taxonomique, ce qui lui donne une grande diversité végétale dont la flore algérienne est estimée à plus de 3152 espèces appartenant à plusieurs familles botaniques. Parmi ces espèces 15% sont des espèces endémiques (**Quezel et santa, 1963**). Dernièrement, les médicaments à base de plantes (phytomédicaments) commencent à occuper une place importante dans le marché pharmaceutique en Algérie (**Bouzabata, 2017**)

L'une des plantes les plus importantes à l'étude pour ses divers avantages est *éphédra*. Les espèces de la famille des *Ephedraceae* sont connus pour leurs nombreux usages en médecine traditionnelle dans le monde (**Kebeli, 2016**). Il est de notoriété publique qu'Éphédra *alata* est une plante médicinale qui possède des propriétés thérapeutiques à cause de ses métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structure chimique et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques, dont des activités antioxydantes, antibactériennes et anti-inflammatoires, anticancéreux...etc.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à l'évaluation des effets curatifs de la plante *Éphédra alata* sur quelques effets indésirables de la chlorpromazine., sur certains paramètres morphologiques et physiologiques à savoir :

- Métabolisme des protéines, glucides, lipides.
- En plus de la respiration cellulaire par une technique qui évalue la perturbation ou l'inhibition de la consommation d'oxygène, un marqueur du stress oxydatif.

Enfin, Notre étude nous a permis d'évaluer la toxicité de chlorpromazine vis-à-vis des rats Wistar avec la dose choisie selon des études préliminaires, d'autre part elle nous a permis de réduire des résultats à l'aide de l'utilisation de l'activité antioxydante qui existe chez les plantes et plus particulièrement *l'Éphédra alata*.

Chapitre 1
les neuroleptique (Chlorpromazine)

Chapitre 1 : Les neuroleptique (Chlorpromazine)

1. Généralité sur Les neuroleptiques

Les neuroleptiques (NL) constituent un large ensemble de médicaments qui ont des effets sédatifs sur le système nerveux central et dont la découverte a été réalisée de manière progressive **(APA, 1994)**.

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la chlorpromazine en 1952. Cette molécule, au départ utilisée pour ses propriétés antihistaminiques. Cette découverte permet l'arrivée de la psychopharmacologie et une grande avancée dans la prise en charge des troubles du comportement, de l'agressivité et dans l'atténuation de la symptomatologie délirante. A la chlorpromazine vont succéder l'halopéridol et les antipsychotiques de première génération de la classe des butyrophénones **(Limosin, 2006)**. En 1963, Carlsson découvre les propriétés anti dopaminergiques des neuroleptiques encore appelés actuellement antipsychotiques de première génération (AP1G). Cette découverte va alors ouvrir de nouvelles possibilités de recherche concernant la physiopathologie de la schizophrénie **(Franck et Thibaut, 2005)**.

L'inconvénient principal de cette thérapeutique restera la survenue d'effets secondaires neurologiques jusqu'à la découverte des antipsychotiques atypiques encore appelés actuellement antipsychotiques de seconde génération (AP2G) dans les années soixante-dix **(Franck et Thibaut, 2005)**. Depuis les années 2000, un nouveau type d'antipsychotiques de seconde génération émerge avec la mise sur le marché de l'aripiprazole, ayant une action d'agoniste partiel dopaminergique **(Millet et al., 2010)**. L'utilisation et le développement des antipsychotiques ont révolutionné la prise en charge des patients psychotiques en permettant d'apporter de réelles solutions à la pathologie **(Franck et Thibaut, 2005)**.

2. Neuroleptiques

Le terme de neuroleptique (NL), se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé. Delay et Deniker définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques **(Franck et al., 2005 ; wolf, 1998)** :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle.
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme).

- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation.
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs.
- Action sous corticale prédominante.

3. Historique de la chlorpromazine

La chlorpromazine a été synthétisée en décembre 1951 dans les laboratoires de Rhône-Poulenc, et est devenu disponible sur ordonnance en France en novembre 1952. Son efficacité a été améliorée dans la transformation des salles perturbées son succès commercial a stimulé le développement d'autres psychotropes. Reconnaissance de la médiation chimique au site de la synapse, suivi de l'introduction du spectrophotofluorimètre en premier lieu, et Les tests des récepteurs ont ensuite permis de démontrer que la chlorpromazine bloque la dopamine Le traitement à la chlorpromazine a focalisé l'attention sur l'hétérogénéité de la schizophrénie en termes de réactivité au traitement. Au milieu des années 80, il y avait suffisamment de preuves pour Nous croyons que la résolution de cette hétérogénéité est une condition préalable pour développer des traitements plus efficaces. La chlorpromazine a joué un rôle déterminant dans le développement de la neuropsychopharmacologie nouvelle discipline dédiée à l'étude de la pathologie mentale avec l'emploi de médicaments agissant. **(Thomas A Ban 2007).**

4. Chlorpromazine

La chlorpromazine est un médicament utilisé pour traiter la schizophrénie, le trouble bipolaire et la psychose aiguë. C'est un membre de la catégorie typique des antipsychotiques ou des médicaments neuroleptiques, également connue sous le nom d'antipsychotiques de première génération. Cette activité illustre l'utilisation de la chlorpromazine dans le soulagement des nausées et des vomissements. Il décrit les indications, les actions, les effets indésirables, les contre-indications et d'autres éléments clés du traitement à la chlorpromazine dans les milieux cliniques utilisés par les professionnels de la santé pour gérer les patients atteints de schizophrénie, de troubles bipolaires et de psychose connexe. **(Jufe GS, 2011)**

5. Toxicodynamique

Les différentes activités de la chlorpromazine découlent de ses effets dépressifs sur le système nerveux central.

La chlorpromazine présente des effets relaxants, cependant les patients habituellement acquièrent rapidement une tolérance à la sédation.

Elle affecte le système autonome et provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, une hypotension et une tachycardie. On observe une diminution des sécrétions salivaires et gastriques. (Martindale, 1989).

6. Pharmacocinétique

- **Absorption** : La chlorpromazine est rapidement absorbée. Par voie orale, sa biodisponibilité est faible, en raison d'un effet de premier passage hépatique important ; elle varie de 10 à 69 %. Par voie injectable, le délai d'obtention du taux sérique maximal est de 15 à 30 minutes après injection intramusculaire. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité interindividuelle.
- **Distribution** : La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine. Elle traverse la barrière hémato-encéphalique. Elle diffuse également à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.
- **Métabolisme** : La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie. En aura alors la formation de métabolites actifs (dérivés hydroxylés, diméthyles, anoxydes) et inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entéro-hépatique.
- **Élimination** : La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire.
- **Demi-vie plasmatique** : la demi-vie de la chlorpromazine est d'environ 30 heures ; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus) (Djermane, 2014).

7. Indication du médicament

La chlorpromazine est un médicament antipsychotique typique principalement utilisé pour traiter les troubles psychiatriques tels que la schizophrénie, mais il a d'autres indications. Les indications de la chlorpromazine comprennent :

Neuropsychiatrie : Schizophrénie (principalement les symptômes positifs), Bipolaire I type maniaque aigu de maladie maniaco-dépressive, Agitation aiguë marquée par un comportement explosif hyperexcitable hors de proportion avec la provocation initiale.

Médecine générale : Pour contrôler les nausées et vomissements, y compris les nausées et vomissements peropératoires, Singultus persistant (hoquet chronique), Traitement complémentaire du tétanos, Porphyrie aiguë intermittente, Soulagement associé à la migraine des nausées et des vomissements (hors étiquette).

Chirurgie : Soulagement de l'appréhension avant la chirurgie.

L'efficacité de la chlorpromazine dans le trouble bipolaire a été principalement établie pour contrôler l'épisode maniaque de la maladie bipolaire, comme l'excès d'énergie, la diminution du besoin de sommeil, l'augmentation de l'excitabilité et de l'impulsivité, et les idées grandioses. La chlorpromazine est le traitement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour les singultus persistants, un problème médical où le hoquet dure plus de 48 heures. En ce qui concerne la psychose aiguë, des études ont montré que la chlorpromazine a été efficace comme traitement à court terme pour contrôler la combativité et le comportement agressif chez les enfants. **(Banso et Mann, 2008 ; Nascimento et al., 2000)**

8. Contre-indications

L'utilisation de ce médicament est interdite dans les cas suivants :

- Hypersensibilité à la CZP
- Allergie aux phénothiazines
- Aux patients sous antihypertenseurs
- Aux malades présentant un trouble convulsif mal contrôlé
- La chlorpromazine doit être administré avec prudence chez les femmes allaitante **(Chiarugi, Camaioni, 2019)**
- Aux patients présentant une dysurie
- Risque de la glaucome (une maladie caractérisée par l'augmentation de la pression du liquide à l'intérieur de l'œil et peut retentir sur la vue) **(Palumbo et al., 2016)**
- Les patients ayant déjà eu une maladie appelée agranulocytose (chute importante du nombre de certains globules blancs dans le sang) **(Gandhi et al., 2013)**

- Enfants de 6 ans.

9. Les effets indésirables de la chlorpromazine

La chlorpromazine est un antipsychotique de faible puissance qui provoque principalement des effets secondaires non-neurologiques. Il est hautement soluble dans les lipides et stocké dans les graisses du corps, donc très lent à être éliminé du corps. Étant un antipsychotique typique de faible puissance, il provoque principalement la bouche sèche, des étourdissements, la rétention d'urine, une vision floue et la constipation. Il existe un risque de glaucome chez les patients âgés. Il provoque également une sédation due au blocage des récepteurs histamine.

Lorsqu'il est administré sous forme d'injections intramusculaires ou intraveineuses, il peut provoquer une hypotension et des maux de tête. L'utilisation prolongée de chlorpromazine peut causer des dépôts cornéens et l'opacité du cristallin. Elle peut prolonger l'intervalle QT.

Des études ont montré que la chlorpromazine peut également entraîner un ictère cholestatique en altérant le flux biliaire. L'hépatotoxicité induite par le médicament résulte d'une inflammation et d'une lésion du foie. **(Velayudham et Farrell, 2003 ; Morgan et al., 2019)**

En dépit d'être un médicament de faible puissance, la chlorpromazine peut toujours causer des effets secondaires extrapyramidaux (EPS) tels que la dystonie aiguë, l'akathisie, le parkinsonisme et la dyskinésie tardive (TD). L'évolution des effets secondaires de l'EPS peut se produire de plusieurs heures à plusieurs jours. La dystonie aiguë fait référence à la raideur musculaire ou aux spasmes des muscles de la tête, du cou et des yeux qui peuvent commencer des heures après le début du traitement. L'akathisie comprend l'agitation et le rythme rapide. Le parkinsonisme comprend la bradykinésie, la rigidité de la roue dentée et la démarche agitée. La DT résulte d'une exposition prolongée à des antipsychotiques et comprend des mouvements involontaires, répétitifs et anormaux du visage et des extrémités. Les patients sont à risque de développer un syndrome malin neurologique (NMS). Dans cette manifestation potentiellement mortelle, le patient présente une rigidité musculaire de tuyau de plomb, une instabilité autonome, une hyperpyrexie de plus de 40 degrés Celsius, une altération de l'état mental, une leucocytose et une créatinine kinase sérique élevée. **(Patterson-Lomba et al., 2019 ; Morris et al., 2009)**

10. Posologie de la chlorpromazine

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La posologie se prescrit selon l'état du patient mais d'une manière progressive c'est à dire en commençant par des faibles doses puis augmentera progressivement par étapes, à condition que la dose quotidienne soit divisée en 2 ou 3 doses (**Djebbi et al., 2018**)

- **Chez l'adulte :** La posologie est de 25 à 300 mg / jour dans les cas psychotiques aigus et les chroniques.

Elle peut se doubler dans des cas exceptionnels, la posologie peut être augmentée jusqu'à 600 mg / jour (**Loch et al., 2018**).

- **Chez l'enfant :** La posologie est de 1 à 5 mg / kg / jour, dans le cas des troubles assez graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. Chez l'enfant il sera mieux d'administrer ce médicament en forme solution buvable (**Marrag et al., 2016**).

11. Surdosage

Comme plusieurs autres neuroleptiques le surdosage de (CPZ) a des symptômes similaires : une diminution du niveau de conscience, une dépression respiratoire, une dysrythmie, miose pupillaire, et hyperthermie ou hypothermia. 1-4, 6 Cependant, la conséquence la plus grave de La surdose de chlorpromazine est une hypotension sévère. Les effets hémodynamiques de la chlorpromazine résultent de sa capacité à bloquer les récepteurs L périphériques. le blocage des récepteurs entraîne une diminution de pression artérielle. La fréquence cardiaque augmente dans un réflexe Réponse pour augmenter le débit cardiaque et pour contrer la diminution de la tension artérielle causée par la vasodilatation. La chlorpromazine peut également causer une augmentation de fréquence cardiaque en raison de ses effets anticholinergiques.

Chapitre 2
les plantes médicinales (Éphédra Alata)

Chapitre 2 : les plantes médicinales (*Éphédra alata*)

1. Généralité sur Les plantes médicinales

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'une de ses parties (feuille, bulbe, racine, graines, fruits, fleurs) peut être employée dans le but de guérir. Leur utilisation remonte à des milliers d'années, où l'homme utilisait les plantes pour se soigner. À l'époque, le choix des plantes se faisait instinctivement, ce qui a permis de déceler petit à petit celles qui pouvaient être utilisées, et celles qui s'avéraient toxiques (**Bass et Vargas, 1990**). Aujourd'hui, elles sont la base de la phytothérapie et de l'homéopathie. Il existerait plusieurs centaines de milliers d'espèces différentes, que l'on peut cueillir ou récolter. En effet, les plantes médicinales étant issues de la nature, il est possible d'en croiser tous les jours. De plus, on distingue les plantes herboristes qui sont utilisées telles quelles, de manière « traditionnelle », et les plantes qui constituent une matière première pour l'industrie pharmaceutique. Enfin, il faut savoir que la matière principale de la pharmacopée est restée végétale (**Valdovinos et al., 2020**)

2. *Éphédra alata*

Le nom *Éphédra* vient du mot grec *Ἐφεδρος* (*éphédras*) qui désignait une plante ressemblante auprès les (**Bonnier, 1934 in Bouafia, 2021**).

Elle appartient à la famille *Ephedraceae* qui 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**).

Cette famille est monogénétique, elle ne contient que le genre *Éphédra* A. 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**).

3. Nomenclature

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

Français : *Éphédra* ;

Arabe : (العندة) (*Alanda, Alanda Mujanaa ; Theel maiz, éphédra, Anab bahar, Ather, Jashia ;*

Anglais : Éphédra (**Al-Snafi, 2017**) ;

Chinois : Ma-huang (**Lee, 2011**) ;

Japonais : Mao (**Amakura et al., 2013**).

4. Description botanique de l'Éphédra alata

Il s'agit d'un type rare d'arbustes courts qui atteignent une hauteur de 60 à 90 cm (Figure 1), principalement trouvé dans les zones sahariennes. dont Leurs tiges sont minces, vertes, dressées ou couchée, qui ont un diamètre d'environ 1,5 mm et se terminent généralement par une pointe acérée.

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 (figure1). Les fleurs unisexuées sont groupées en petits cônes, cette plante est réputée pour sa tolérance élevée à la carence en eau dans les régions saharienne (**Ozenda, 1992 ; Hadjadj, 2020**)



Figure 1. *Éphédra alata* : port général (A) ; Rameaux fleuris (B) ; Fleur en épanouissement (C) et Racines (D).

(Hedhoud et Madoui, 2022).

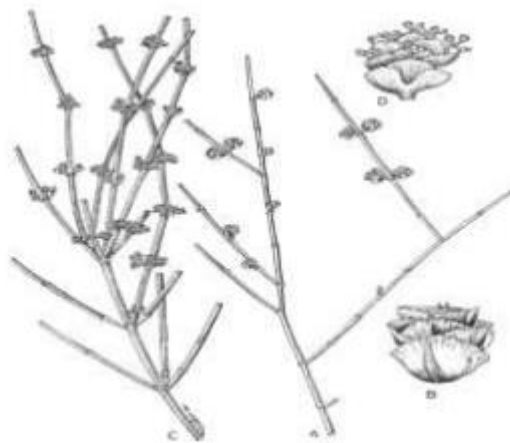


Figure 2. Structure morphologique des branches mâles et femelles d'*Éphédra alata* montrant les cônes mâles et femelles : Branche femelle (A) ; Cône femelle montrant la bractée membraneuse et ailée (B) ; Branche mâle (C) ; Cônes mâles montrant les microsporangies (D).

(Ghanem et El-Magly, 2008).

5. Répartition Géographique

La famille des Ephedraceae, qui comprend le genre « *Éphédra alata* », compte environ 40 espèces. Parce que les espèces de ce genre peuvent prospérer dans les régions semi-arides et désertiques, on peut les trouver sur les six continents. Ces dernières prospèrent dans les sols sablonneux, secs, pentes, et les flancs de montagne, et peut être trouvée en Chine, Inde, Égypte, Moyen-Orient, Europe, et les Amériques. (Digheche et Khalfallah, 2019) Le genre est originaire des latitudes tempérées et subtropicales en Europe, en Asie et au nord L'Amérique, avec des populations particulièrement fortes dans le nord et l'ouest de la Chine, le nord de l'Inde, et l'Espagne. Les montagnes Rocheuses aux États-Unis abritent des plantes d'éphédra. En Afrique, *Éphédra alata* se trouve en Algérie, Égypte, Libye, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Tchad, et Mali ; en Asie, on le trouve en Arabie saoudite, en Irak, en Iran, en Palestine, au Liban, en Jordanie et en Syrie (Al-Snafi, 2017) Malgré la présence d'habitats appropriés similaires en Afrique australe et en Australie, à l'Aucune espèce n'a été trouvée. Il n'y a pas de fossiles connus dans ces régions, et aucun n'est bien authentiqué. (Chenini et Boumegouas, 2020) Comme nous pouvons le voir sur la carte ci-dessous distribution de l'éphédra dans le monde.

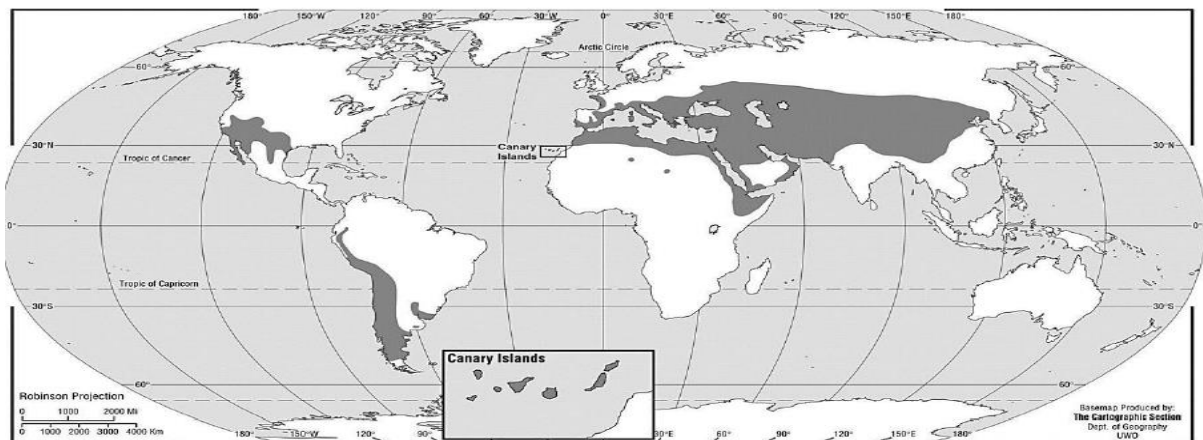


Figure 3. Répartition géographique de l'éphédra dans le monde.

(Caveney et coll., 2001).

6. La pharmacologie

Éphédra alata a été globalement utilisée dans la médecine populaire en particulier ses tiges ; la décoction de ces tiges a été utilisée comme stimulant dans le traitement des reins, des problèmes de santé comme l'asthme, bronchique, troubles du système circulatoire et troubles digestifs, ainsi que pour le traitement du cancer.

Aussi, la plante les tiges sont mâchées pour traiter les infections bactériennes et fongiques, surtout par voie orale (**Al-Qarawi, Abd Allah et Hashem, 2012 ; Freitag**). L'effet décongestionnant des tiges d'*Éphédra alata* a entraîné son utilisation répandue dans le médicament pour le traitement de la toux et de la sinusite. En Palestine, *Éphédra alata* a été utilisée en médecine populaire pour traiter le rhume, le rhume des foins, l'asthme, et au cours des dernières années, elle a été utilisée pour le traitement du cancer (**Abourashed, El Alfy, Khan et Walker, 2003**). En outre, les extraits d'*Éphédra alata* ont été utilisés comme dépuratif, hypotenseur, et produits naturels antiasthmatiques. Les branches de *Éphédra alata* semblaient également être mastiquées pour céphalalgie, utilisé dans les fausses couches et comme bronchodilatateur, antifongiques et agents naturels antimicrobiens (**Ghanem et El-Magly, 2008**).

7. Composition chimique de l'Éphédra alata

L'éphédra a une composition chimique complexe et contient divers types de composés, notamment des alcaloïdes, des flavonoïdes, des tanins, des polysaccharides et des acides phénoliques organiques. Des études médicales modernes ont montré que l'éphédra a un large éventail d'effets pharmacologiques sur le système nerveux central, le système cardiovasculaire et les muscles lisses.

7.1. Les alcaloïdes

la famille des alcaloïdes, dont l'étymologie provient de l'alcali latin (« base »), qui provient à son tour de l'al qaliy arabe (« soude » ou « cendre brûlée ») et du suffixe -oid (« similaire »), qui couvre tous les composés organiques azotés hétérocycliques alcalins pharmacologiquement actifs (**Velayudham et Farrell, 2003**).

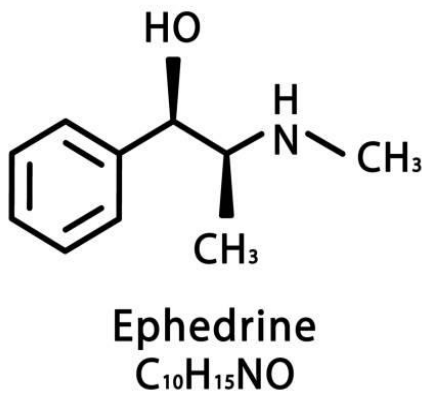
Certains alcaloïdes (qui portent habituellement le suffixe « -ine »), comme la strychnine, sont notoirement mortels ; beaucoup d'autres sont utilisés en médecine pour leurs diverses propriétés thérapeutiques ; La quantité totale d'alcaloïdes obtenus à partir des parties aériennes d'*Éphédra alata* était de 1,34 %. (**Sioud et al., 2021**)

Quatre alcaloïdes d'éphédrine ont été détectés dans les parties aériennes d'*Éphédra alata*, à savoir l'éphédrine (17 %), la pseudoéphédrine (69 %), la méthyl éphédrine (5 %) et la méthyl pseudoéphédrine (10 %), additionnellement a cela on note aussi l'existence de noréphédrine et norpseudoephedrine.

7.1.1. L'éphédrine

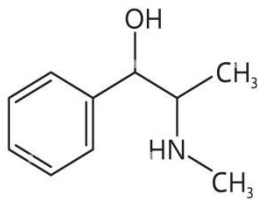
L'éphédrine est l'un des 8000 composés naturels de la famille des alcaloïdes (6), L'éphédrine tire son nom de petits arbustes du genre Éphédra dont les extraits de la tige et les feuilles (qui comportent aussi de la pseudoéphédrine) sont utilisés à des fins médicales depuis l'antiquité. Ainsi, dans le plus ancien ouvrage chinois consacré aux vertus des substances végétales, animales et minérales (Needham et al., 2013).

Cet alcaloïde a été isolée pour la première fois à la fin du 19e siècle, et sera synthétisée pour la première fois au Japon dans les années 1920 sous forme de chlorhydrate, puis manufacturée et distribuée par les laboratoires Merck (Richard et al., 2004 ; Dikötter et al., 2004). Rapidement la synthèse de la pseudoéphédrine suivra.



7.1.2. La pseudoéphédrine

La pseudoéphédrine est une sympathomimétique avec un mécanisme d'action mixte, direct et indirect. Il stimule indirectement les récepteurs alpha-adrénergiques, provoquant la libération de norépinéphrine (NE) endogène à partir de la granularité des neurones, tandis qu'il stimule directement les récepteurs bêta-adrénergiques (Chiarugi et Camaioni, 2019 ; Trinh et al., 2015 ; Gheorghiev et al., 2018). Il a un effet similaire à l'éphédrine, mais légèrement plus faible, et a une capacité inférieure à induire la tachycardie et à augmenter la pression artérielle systolique. Son effet central est plus faible que celui de l'amphétamine et son effet périphérique est similaire à celui de l'épinéphrine (Piątek et al., 2015)



PSEUDOEPHEDRINE

7.2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont un grand groupe de composés naturellement présents dans les plantes inférieures et supérieures. Il a été démontré qu'il peut affecter diverses fonctions biologiques : perméabilité capillaire, processus de secrétariat cellulaire impliqués dans la réponse inflammatoire et l'inhibition des enzymes, des récepteurs et des porteurs (**Banso, and Mann, 2008**). Les flavonoïdes contre les bactéries et les levures ont été étudiés par un certain nombre de chercheurs, en particulier en Amérique latine. Plus de quatre cents flavonoïdes ont été identifiés chez les plantes. Les flavonoïdes sont des nutriments bénéfiques pour la santé et un régime pour une immunité optimale. Ces nutriments améliorent l'activité des globules blancs et les défenses de l'organisme contre un large éventail d'infections bactériennes et virales, des infections urinaires au VIH (**Nascimento, 2000**). Des études ont montré que les flavonoïdes contenus dans ces aliments protègent contre les maladies cardiaques et le cancer.

8. Utilisation médicinale traditionnelle

Les plantes médicinales constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations rurales et urbaines en Afrique et représentent le principal moyen par lequel les individus se soignent (**Badiaga, 2011**). Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement (**Tabuti et al. 2003**) L'inventaire réalisé par l'OMS, vers la fin des années 1970 a estimé que le nombre des espèces et des propriétés médicinales était de l'ordre de 21 000 dans le monde (**Penso, 1980 ; Schippmann et al, 2002**). En effet environ 65 à 80 % de la population mondiale à recours aux médecines traditionnelles pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine

moderne (Ang –Lee et al, 2006 ; Palomo, 2010 ; OMS, 2013 ; Djermane, 2014 ; Boissiere, 2018).

8.1. En Algérie

En Algérie, elle se trouve dans le Sahara septentrional et occidental au niveau des terrains sableux, des regs et du lit sablonneux des oueds. Elle est même rencontrée dans le sable de l'étage tropical et la Hamada de Tinghert (OZENDA, 1991)

Les recherches menées par BENAÏSSA et al. (2018) et HADJADJ et al. (2019) indiquent qu'*Éphédra alata* est communément utilisée par la population rurale de la steppe algérienne (wilaya de Naâma) comme anticancéreuse, antidiabétique et hypotenseur.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus par de nombreux auteurs dans d'autres régions de l'Algérie notamment : (LEGSEIR et al., 2016), (LAZLI et al., 2019) dans la région d'El Taref, (MEDDOUR & MEDDOUR-SAHAR, 2015) dans la région de Tizi-Ouzou, (MIARA et al., 2018) dans la région de M'Sila, (KADRI et al., 2018) dans la région d'Adrar.

8.1.1. Parties utilisées

Grâce à un savoir ancestral et une bonne connaissance des effets thérapeutiques de la plante, divers organes de la plante sont utilisés en médecine traditionnelle. Nous avons noté que les organes couramment utilisés sont : la partie aérienne ou tiges vertes et les « fruits ». Les tiges vertes sont les organes les plus utilisés à raison de 93 % et les « fruits » avec un pourcentage de 7 % (Figure 6)

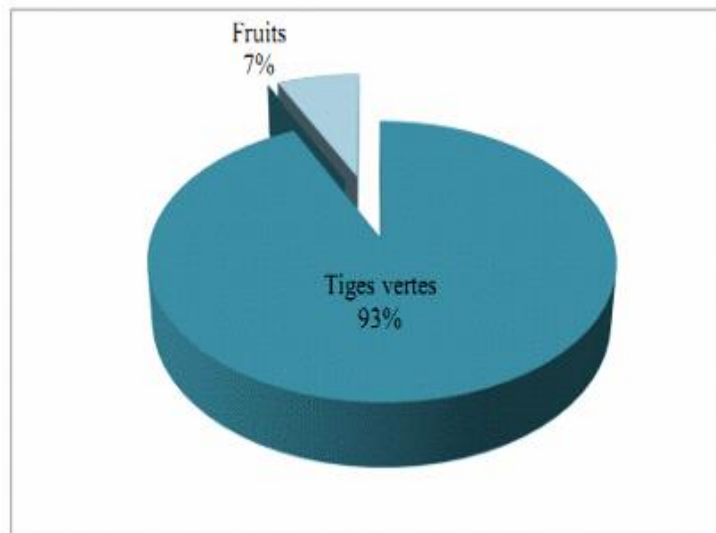


Figure 4. Parties utilisées de la plante.

8.1.2. Mode de préparation

L'infusion constitue le moyen le plus pratique par lequel les personnes enquêtées tirent profit de la plante en médecine traditionnelle. La méthode consiste à verser de l'eau chaude sur les tiges vertes de la plante pendant 20 à 30 minutes. Il est conseillé d'ajouter du miel à la tisane obtenue et la servir soit chaude ou froide selon la maladie à traiter. Selon les personnes enquêtées, la préparation de tisane consiste à ajouter selon l'âge de l'individu malade entre 20 à 40 g des tiges vertes non séchées à un litre d'eau. La tisane sera conservée et consommée entre deux à trois fois par semaine. Les « fruits » sont aussi utilisés par la population, ils sont récoltés et consommés directement sans aucune préparation.

8.2. Dans le monde

alata pousse principalement dans les déserts répartis en Afrique, notamment en Algérie, en Égypte, en Libye, au Maroc, en Tunisie, en Mauritanie, au Tchad et au Mali, ainsi qu'en Asie, notamment en Arabie saoudite, en Irak, en Iran, en Palestine, au Liban, en Jordanie et en Syrie. (Abourashed et al., 2003 ; Mighri et al., 2017)

Dans la pharmacopée chinoise traditionnelle, *Éphédra alata* a été pris pour traiter le rhume des foins, la toux, le rhume, l'asthme, les frissons, les allergies et l'œdème.

En médecine traditionnelle russe, il a été utilisé pour les troubles respiratoires et les rhumatismes. (Al-Snafi, 2017 ; Bell et Bachman, 2011)

(Sioud et al., 2020) En outre, en Algérie, il a été utilisé pour soulager l'asthme, les allergies, les maux de tête, blessures générales, frissons, fièvre, congestion nasale, coqueluche, ulcères, diabète, avortement, obésité, troubles rénaux et hypotension.

(Ghourri et al., 2013) En Palestine, il est actuellement utilisé pour le traitement du cancer.

Au Maroc, *Éphédra alata* a été utilisé pour lutter contre le diabète (Bell et Bachman, 2011). Les Bédouins résidant dans la péninsule égyptienne du Sinaï ont utilisé *Éphédra alata* comme herbe de traitement pour les troubles nerveux centraux et divers autres buts de guérison. (Jaradat et al., 2013)

En Tunisie, SIOUD et al. (2020) ont montré que l'extrait d'*Éphédra alata* inhibait la viabilité cellulaire des cellules cancéreuses. Par ailleurs, au Japon et l'Inde ancienne ils ont été montrés que les herbes d'EphA étaient utilisées comme remède de l'asthme et du rhume (Amakura, 2013)

Les Amérindiens et Espagnols du sud-ouest des États-Unis ont utilisé l'éphédra pour divers médicaments objectifs, en particulier les maladies vénériennes (Al-Snafi AE, 2017 ; Bell et Bachman, 2016)

9. Usage thérapeutique de la plante éphédra alata

En plus de son utilisation traditionnelle, *Éphédra alata* possède de nombreuses propriétés biologiques, parmi lesquelles on cite les plus importantes :

9.1. Activité antimicrobienne et antifongique

Les tiges et les graines d'*Éphédra* contiennent de nombreux composants antibactériens (Caveney et al., 2001), et les effets inhibiteurs et les mécanismes de l'éphédra sur différents types de bactéries sont différents. Les composés phénoliques isolés d'*Éphédra* ont une activité antibactérienne remarquable contre les Bactéries et champignons à Gram négatif et positif. (Khan et al., 2017)

- Les extraits huiles essentielles comme peut les trouver dans les parties aériennes de la plante EphA son composé bioactif a un effet antibactérien intéressant pour quatre bactéries et qui sont : (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, et *Listeria monocytogenes*) qui sont responsables de plusieurs maladies. (Jerbi et al., 2008)

- L'extrait acétonitrile qu'on le trouve au niveau de la tige, son composé bioactif est l'Alatine qui a un effet antimicrobien puissant contre quatre bactéries (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Bacillus subtilis, et Escherichia coli), outre cette activité on peut citer aussi l'activité antifongique (Aspergillus fumigatus, Penicillium italicum, Syncephalastrum racemosum, et Candida albicans). **(Ghanem et El-Magly, 2008)**
- On note aussi l'extrait de butanol qui se trouve au niveau des fleurs de la plante, sa composition bioactive est les flavonoïdes qui ont un effet contre Bacillus subtilis, Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus et Bacillus cereus. **(Chebouat et al., 2014)**
- L'extrait d'Acétate d'éthyle et dichlorométhane son composé bioactif est les flavonoïdes qui ont une forte activité contre les bactéries à gram positif (B. subtilis, E. faecalis, et S. aureus) et a gram négatif (E. coli, P. aeruginosa, and S. marcescens) **(Xia et al., 2010)**
- l'extrait methanolic se trouvant au niveau de la partie aérienne, sa composition bioactive est le phénol qui a une activité antibactérienne importante contre les bactéries à GRAM positif e (S. aureus et B. subtilis) et à GRAM négatif (E. coli et P. aeruginosa). **(Alshalmani et al., 2020)**

9.2. Activité antioxydante

L'*Éphédra alata* existante en Palestine comme d'autres pays a un effet anti oxydant remarquable on note ainsi que la plante est riche en anti oxydant phénolique et flavonoïdes.

- L'extrait méthanol existant de la partie supérieure de la plante c à d la partie aérienne et qui a comme composé bioactif l'acide phénolique (acide chlorogénique, acide coumarique, acide Trans cinnamique et acide gallique) **(Mahmoudi et al., 2023 ; Mufti et al., 2023)**
- Extrait des alcaloïdes se trouvant aussi dans la partie aérienne et qui a comme composé la pseudoéphédrine qui a in impact sur l'activité énergétique. **(Mighri et al., 2019)**
- Outre cela les extrait des polysaccharides siégeant au niveau de la tige, ont une bonne activité anti oxydante. **(Soua et al., 2020)**

9.3. Activité antiinflammatoire

En plus des activités précédemment citées l'Éphédra possède aussi un effet très remarquable contre d'éventuels processus inflammatoires.

- L'extrait d'acétate d'éthyle au niveau de la partie aérienne est qui a comme composé seroactif Isoquercetin et rutin dont son effet était un anti inflammatoire important et encore inhibiteur de l'oxyde nitrique (**Benarba et al., 2021**)

9.4. Activité antidiabétique

Additivement aux activités que posent cette plante on note aussi son activité anti diabétique qui s'avère très importante notamment que cette pathologie (diabète) est très réputée dans tous les pays du monde et qui prend une ampleur de plus en plus importante touchant toutes les tranches d'âges et toutes les franges de la société.

- D'où l'extrait d'acétate d'éthyle qui se trouve au niveau des feuilles et dont son composé bioactif à un effet élevé sur les enzymes clés liés à l'hyperglycémie tel que l'amylase. (**Tiss et al., 2021**)
- De plus, une étude de Lamine et al. a révélé que l'extrait hydraulique des parties aériennes d'*Éphédra alata* avait un effet antidiabétique in vivo et in vitro. (**Jarada et al., 2021**)

9.5. Activité antihypertensive

- Les polysaccharides de la tige d'*Éphédra alata* sont avérés efficaces comme inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de l'hypertension. L'effet inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I des polysaccharides *Éphédra alata* avait une CI50 = 0,21 mg/mL. (**Soua et al., 2020**)

9.6. Activité anticancéreuse

Une étude ethnopharmacologie dans la Cisjordanie de Palestine l'*Éphédra alata* était la phytothérapie la plus fréquemment utilisée pour la gestion du cancer en Palestine (**Jarada et al., 2021**) ; (**Abu-Darwish et Efferth, 2018**), Certaines espèces d'Éphédra ont reçu un potentiel anticancéreux (**Mighri et al., 2017**)

Et plus complètement Jaradat et al. ont conclu, sur la base de questionnaires adressés aux femmes diagnostiquées d'un cancer du sein en Cisjordanie, que les feuilles et les graines d'*Éphédra alata*, principalement préparées sous forme de décoction, sont les produits végétaux les plus utilisés dans le traitement du cancer du sein (**Jarada et al., 2016**)

- l'extrait hydro éthanolique de la partie aérienne de la plante a un effet cytotoxique contre la lignée de cellules cancéreuses du sein humain MCF-7 (**Danciu et al., 2018**)

9.7. Activité néphroprotectrice

L'effet néphroprotecteur de l'EphA des parties aériennes sur les lésions rénales induites par le cisplatine a été étudié. Les lésions rénales ont été restaurées après traitement par l'AE d'*Éphédra alata* les parties aériennes, qui étaient riches en éphédrine, pseudoéphédrine, méthyl éphédrine et méthylpseudoéphédrine. (**Nawwar, 1985**) En fait, Westman et al. ont documenté que l'infusion continue d'éphédrine semblait avoir des impacts favorables sur la fonction rénale des patients.

En conclusion cette activité se traduit par la réduction des dommages rénaux causés par cisplatine en réduisant le niveau du stress oxydatif et l'amélioration de la capacité antioxydante du corps. (**Sioud et al., 2021**)

9.8. Activité hépatoprotective

- Les extraits d'alcaloïdes des parties aériennes d'*Éphédra* et dont sn composé bioactif Alcaloïdes (éphédrine, pseudoéphédrine, methylephedrine, and methylpseudoephedrine) on peut dire qu'il y a une diminution des dommages au foie causée par le cisplatine en réduisant le stress oxydatif et l'amélioration de l'activité antioxydante de l'organisme (**Sioud et al., 2021**)

9.9. Activité antipyrétique

L'activité antipyrétique du ME des feuilles d'*Éphédra alata* a été étudiée by Tiss et al. chez les souris ayant une fièvre de 39 °C. (**Tiss et al., 2021**) L'antipyrétique effet commencé dans la deuxième heure et a persisté pendant une durée de 4 h après l'administration de l'extrait. L'effet antipyrétique obtenu de l'extrait d'EphA était probablement dû à la présence des flavonoïdes (diazéine, épicatechine, rutine, quercitine et dérivés de la myricetine) et des alcaloïdes (éphédrine, pseudoéphédrine, et ephedroxane). Ces flavonoïdes et alcaloïdes pourraient

fonctionner par bloquer la synthèse de prostaglandines E2 (un médiateur de fièvre périphérique) par l'inhibition de la synthèse de prostaglandines (**Tang et al, 2023**).

Chapitre 3
Stress oxydatif et activité antioxydante

Chapitre 3 : Stress oxydatif et activité antioxydante

1. Généralités sur le stress oxydant

Le stress oxydatif se définit comme étant un déséquilibre entre la production et l'élimination des radicaux libres (Gasmi S., 2018), ces derniers sont des molécules ou des atomes qui possèdent un ou plusieurs électrons non appariés sur leur couche externe (Gasmi S., 2018) formés par la perte ou le gain d'électrons à partir d'un composé non radicalaire (Gasmi S., 2018). Les radicaux libres sont souvent des molécules possédant un électron non apparié à son orbite externe ce qu'il le rend instable, donc il va augmenter son pouvoir oxydant et tentera de prendre un électron des substrats biologiques environnants. Les ROS possèdent deux sources de production, exogène comme les produits de radiation, les médicaments, les polluants d'air, les pesticides et les solvants organiques (Gasmi S., 2018), et les sources endogènes notamment résident dans la mitochondrie, via sa chaîne respiratoire (Gasmi S., 2018). En effet, environ 2 à 5% de l'oxygène font l'objet d'une réduction monovalente suite à une fuite des électrons dans la matrice mitochondriale au cours de leurs transfert du complexe I au cycle des quinones (Gasmi S., 2018) Cette fuite est plus importante dans le cerveau à cause de ses demandes énergétiques élevées (20% de l' O_2 consommé) (Gasmi S., 2018) En effet, pendant la réduction de l'oxygène par les cytochromes ils se forment les ROS comme l' O_2^\bullet , H_2O_2 et HO^\bullet sous l'effet des complexes I et III considérés comme générateurs potentiels de ces radicaux libres (fig.5).

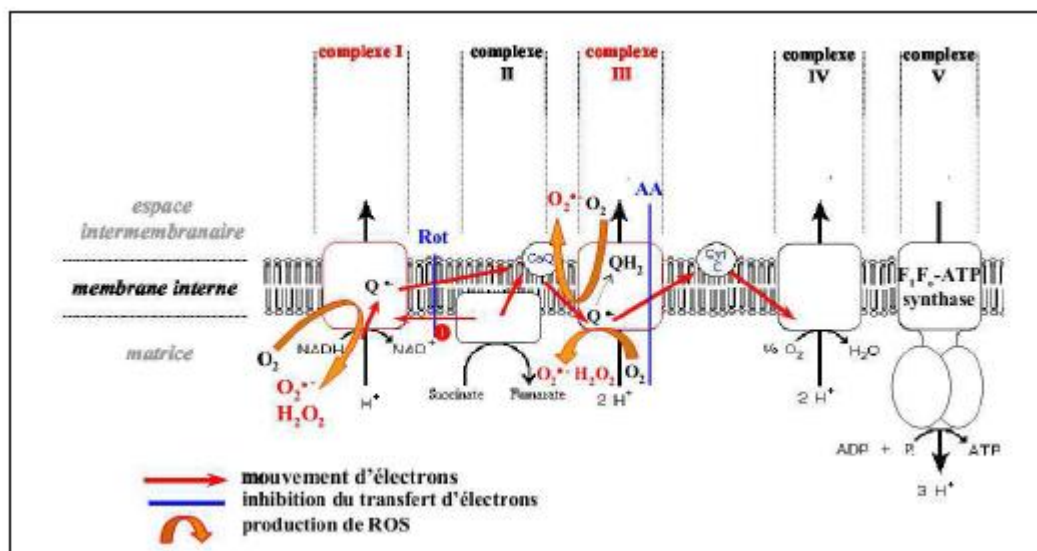
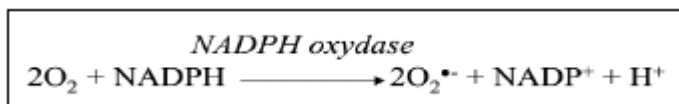


Figure 5. Sites de production de ROS au niveau de la chaîne respiratoire.

(Gasmi S., 2018)

Par ailleurs plusieurs systèmes enzymatiques sont entraînés dans la production des ROS, entre autres la *NADPH* oxydase, xanthine oxydase, *NO* synthase, Myéloperoxydase.

- **NADPH oxydase** présente notamment dans les cellules phagocytaires, et est susceptible de produire de l'anion superoxyde lors de la phagocytose, en catalysant la réduction mono électrique du dioxygène en utilisant le *NADPH* ou le *NADH* comme donneur d'électrons selon la réaction suivante (**Gasmi S., 2018**) :



2. Effets des radicaux libres sur l'organisme

2.1. Peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés comme les acides linoléiques ou arachidoniques sont les cibles privilégiées des radicaux libres oxygénés, Ceci conduit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique, qui modifie la fluidité et la perméabilité de la membrane (**Gasmi S., 2018**). L'auto-oxydation de molécules telles que la dopamine, l'adrénaline, les flavines et les hydroquinones est une importante source de *ROS* (**Gasmi S., 2018**). Le produit direct de ces auto-oxydations est souvent l'*O2* Ainsi, l'auto-oxydation de la dopamine est en partie impliquée dans le processus apoptotique lors de pathologies neurodégénératives, notamment lors de la maladie de *PA* (**Gasmi S., 2018**).

2.2. Oxydation des protéines

Les radicaux libres oxygénés induits des modifications dans les structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines par la formation des dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés (**Gasmi S., 2018**)

2.3. Oxydation de l'ADN

Les *ROS* peuvent réagir avec la base de guanine (G) de l'*ADN*, pour la transformer en 8-hydroxy-2-déoxyguanosine (*8-OH2DG*) qui est capable d'induire des mutations spécifiques dans l'*ADN* pouvant conduire au développement du cancer (**Gasmi S., 2018**).

3. Antioxydants

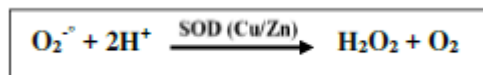
3.1. Système antioxydant enzymatique

3.1.1. Superoxyde dismutase (SOD)

Est la première ligne de défense enzymatique, catalyse la conversion de l'anion superoxyde (O_2^-) produit par la chaîne respiratoire mitochondriale en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), Chez

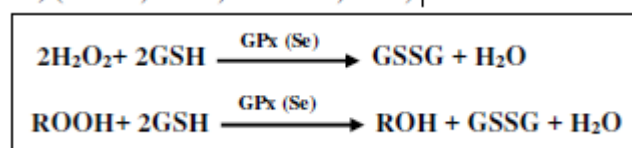
les mammifères on trouve la *SOD* cytoplasmique (*Cu-Zn-SOD*), la *SOD* mitochondriale (*Mn-SOD*) (**Gasmi S., 2018**). La *SOD* est retrouvée dans toutes les régions du cerveau.

L'augmentation intense de son activité a été associée à des événements maniaques et dépressifs (**Gasmi S., 2018**)



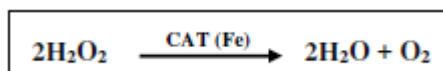
3.1.2. Glutathion peroxydase (GPx)

C'est la deuxième ligne de défense enzymatique, empêche la formation des radicaux libres, chez les mammifères. C'est une enzyme à sélénium présente dans le cytosol et la mitochondrie. Elle peut réduire d'une part l' H_2O_2 en H_2O et d'autre part les hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcool (ROH) (**Gasmi S., 2018**).



3.1.3. Catalase (CAT)

La CAT est présente principalement dans les peroxysomes, lysosomes et les mitochondries. Neutralise le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et oxygène moléculaire. La CAT et la GPx ayant des niveaux faibles dans le cerveau par rapport au niveau de SOD, c'est pourquoi un effort oxydant créé par un taux élevé de métabolisme peut favoriser les maladies neurodégénératives (**Gasmi S., 2018**).



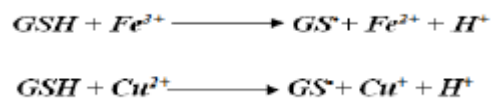
3.2. Système antioxydant non enzymatique

3.2.1. Glutathion (GSH)

Le glutathion réduit est un tripeptide caractérisé par la présence d'un groupement sulfidryle, ce dernier est responsable de la réduction des radicaux libres (**Gasmi S., 2018**), selon la réaction :



Le glutathion peut également réagir avec les ions Fe^{3+} et Cu^{2+} et ainsi limiter leur participation à la génération des radicaux libres par la réaction de Fenton :



3.2.2. Vitamines

Chez l'homme le α -tocophérol est la forme la plus active de la vitamine E, sa fonction principale est de protéger contre la peroxydation lipidique. Dans le système nerveux des mammifères, la vitamine E joue un rôle important et son insuffisance peut causer des maladies neurologiques (**Gasmi S., 2018**). C'est une vitamine hydrosoluble importante et puissante à des concentrations très élevées dans le cerveau particulièrement dans les compartiments vésiculaires des neurotransmetteurs monoaminergiques (**Gasmi S., 2018**).

3.2.3. Oligoéléments

Le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant (**Gasmi S., 2018**). Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la *SOD* mitochondriale a besoin de manganèse, la *SOD* cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la *GPx* de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action pro-oxydante (réaction de *Fenton*, d'*Haber-Weiss*) (**Gasmi S., 2018**).

3.2.4. Ubiquinones et cytochrome c

Il a été décrit précédemment que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production de *ROS*. Inversement, il a pu être défini que la forme "*ubiquinol*" agissait comme antioxydant. L'*ubiquinol* protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxylys. L'*ubiquinone* est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les *ROS* (Gasmi S., 2018). Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire joue un rôle de détoxification en captant l'électron libre d' $O_2 \bullet$ produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du *Cyt-c* oxydé et de l'*H₂O* (Gasmi S., 2018).

3.2.5. Polyphénols

Les polyphénols sont des composés issus de végétaux, dont la principale caractéristique structurale commune est la présence d'une ou de plusieurs fonctions hydroxyles (OH) liées à un noyau aromatique, formant ainsi des groupes benzéniques (Gasmi S., 2018). Ils sont produits par les plantes où ils jouent un rôle dans les mécanismes de défense contre les pathogènes ou les radiations. Ces molécules sont également des pigments qui donnent leurs couleurs aux plantes. Dans notre alimentation, les polyphénols sont présents dans les fruits et les légumes, mais aussi dans le vin, le thé ou le café (Gasmi S., 2018). L'apport alimentaire de ces composés aurait des effets bénéfiques dans la prévention de pathologies diverses, telles que les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, l'ostéoporose ou le cancer. L'activité biologique des polyphénols est principalement attribuée à leurs propriétés antioxydantes par leurs structures chimiques et la présence de groupements hydroxyles réactifs (Gasmi S., 2018). En plus de leurs actions préventives, les polyphénols ont également un potentiel thérapeutique intéressant. A des fortes concentrations, ils sont capables d'induire l'apoptose de cellules cancéreuses, mais de telles concentrations sont peu compatibles avec une application clinique (Gasmi S., 2018).

Chapitre 4

Les organes utilisés

Chapitre 4 : Les organes utilisés

1. Rappel sur le foie

1.1. Anatomie descriptive

Le foie est le plus gros organe et le plus lourd dans l'organisme humain (**Victor et al., 2009 ; Dufour, 2016**). Il est constitué de deux lobes distincts, séparés par le ligament falciforme, qui permet également de le relier à la paroi abdominale antérieure (**Lacour, B et al., 2015**). son poids moyen est environ 1500g chez le cadavre et plus élevé chez la personne saine 2300g (**Mellal, 2010**). les normes moyennes du foie chez l'adulte sont d'environ 28 cm de long sur 15 cm dans le sens antéropostérieur, et 8 cm d'épaisseur au niveau de la partie droite (**Moharrar, 2010**), sa position est au niveau de la partie droite de l'abdomen juste sous la coupole droite du diaphragme (**Revolte, 2002**). Dont il a une surface souple et ferme de couleur rouge brun homogène (**Beaugerie et Sokol, 2014**). Il a une proportion de 2 à 3% du poids corporel total d'un adulte (**Skandalakis et al., 2004**).

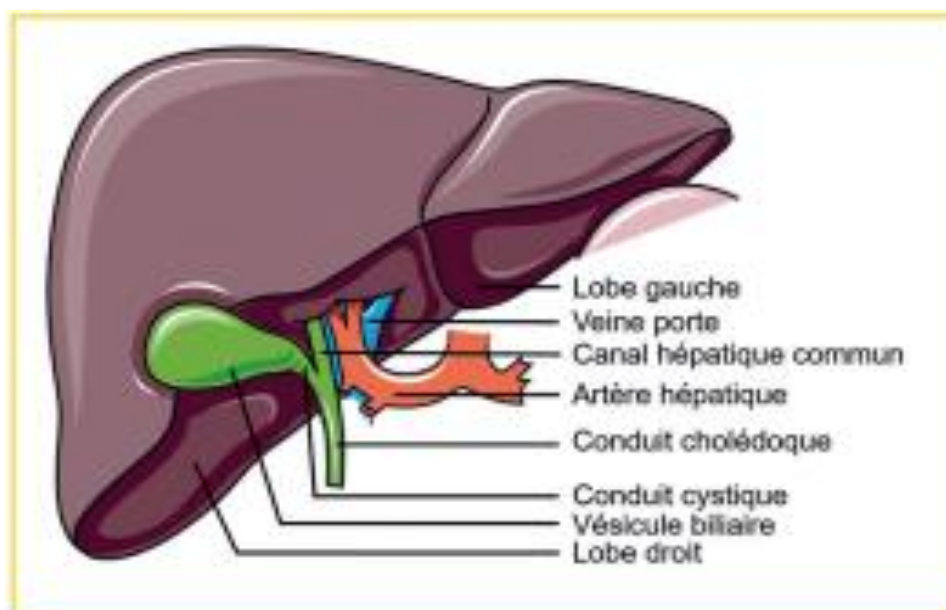


Figure 6. Anatomie du foie.

(**Bessaguet, F et al., 2021**)

1.2. Fonctions du foie

Le foie est responsable de plusieurs fonctions métaboliques, fournissant au corps l'énergie qui lui est nécessaire, il joue un rôle important dans la digestion, le métabolisme des sucres et des gras et dans le système de défense immunitaire du corps. il transforme presque tout ce qu'une personne mange. le foie convertit les aliments en énergie, emmagasine les nutriments et produit des protéines sanguines. le foie agit également comme filtre pour éliminer les agents pathogènes et les toxines du sang. **(Highleyman & Franciscus, 2004)**

1.2.1. Fonction métabolique

Tableau 1

A. Métabolisme glucidique	B. Métabolisme lipidique	C. Métabolisme protidique
<ul style="list-style-type: none">- Stockage de glucose sous forme de glycogène (Glycogénogénèse) ;- Libération de glucose à partir du glycogène (glycogénolyse) ;- Synthèse de glucose à partir d'acides aminés et d'acides gras (néoglucogénèse) (Majdouline, 2017).	<ul style="list-style-type: none">- Oxydation des acides gras (production d'énergie) ;- Synthèse des lipoprotéines (transport des lipides) ;- Synthèse du cholestérol (hormones surrénaliennes, ovariennes et testiculaires)- Transformation du glucose et des protéines en graisse (stockage) (Dakhch, 2017).	<ul style="list-style-type: none">- Désamination et transamination ;- Synthèse de l'urée (élimination de l'ammoniaque) ; - Synthèse de près de 90% des protéines plasmatiques (albumine) (Moul El Bab, 2009).

1.2.2. Production de la bile

La bile, synthétisée par les hépatocytes **(Brasselet, 2015)**, est composée de sels biliaires, de cholestérol, de bilirubine, d'électrolytes et d'eau. La bile aide l'intestin grêle à décomposer et à absorber les graisses, le cholestérol et certains **(Saha, S. 2000).**

1.2.3. Absorption et métabolisation de la bilirubine

La bilirubine est formée par la dégradation de l'hémoglobine. Le fer libéré par l'hémoglobine est stocké dans le foie ou la moelle osseuse et utilisée pour fabriquer la suivante génération de cellules sanguines (Saha, S. 2000).

1.2.4. Soutenir les caillots sanguins

La vitamine K est nécessaire pour la création de certains coagulants qui aident à coaguler le sang. La bile est essentielle pour l'absorption de la vitamine K et est créée dans le foie. Si le foie ne fait pas produire suffisamment de bile, les facteurs de coagulation ne peuvent pas être produits (Saha, S. 2000).

1.2.5. Stockage de vitamines et de minéraux

Le foie stocke les vitamines A, D, E, K et B12. Il en conserve des quantités importantes et stocke le fer de l'hémoglobine sous forme de ferritine. Prêt à produire de nouveaux globules rouges. Le foie stocke et libère également du cuivre. (Saha, S. 2000).

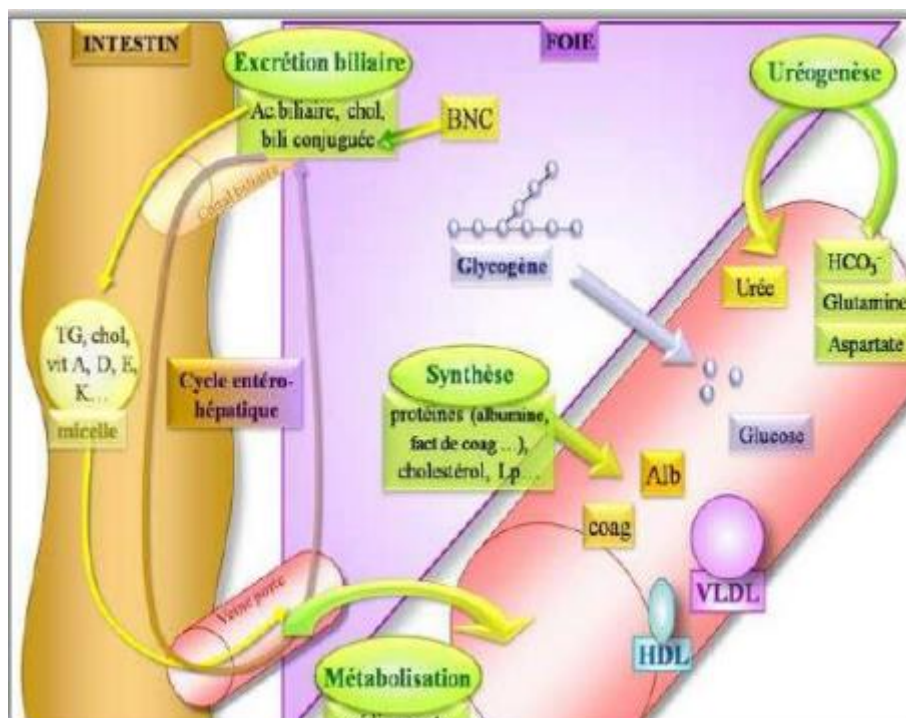


Figure 7. Différentes fonctions hépatiques

(Mouad, 2013)

1.2.6. Filtre le sang

Le foie filtre et remotive les composés du corps, y compris les hormones, tels que les œstrogènes et l'aldostérone, et les composés provenant de l'extérieur du corps, y compris alcool et autres drogues. (Saha, S. 2000).

1.2.7. Fonction immunologique

Le foie fait partie du système phagocytaire mononucléaire. Il contient un grand nombre de Ces cellules détruisent les agents pathogènes qui pourraient pénétrer dans le foie par l'intestin (Saha, S. 2000).

1.3. Pathologie du foie

1.3.1. Hépatite

C'est une inflammation du foie, appelée hépatite. Elle peut survenir en raison d'une infection virale. Il y a un grand nombre de virus liés à l'hépatite : le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite B et C. L'hépatite peut aussi avoir des causes non infectieuses, y compris la consommation excessive d'alcool, médicaments, réactions allergiques ou obésité. (Saha, S. 2000).

1.3.2. Cirrhose du foie

Les dommages à long terme au foie de n'importe quelle cause peuvent mener à la cicatrice permanente, appelée cirrhose. Le foie devient alors incapable de bien fonctionner et il résulte généralement d'alcoolisme chronique et hépatite chronique sévère. (Saha, S. 2000).

1.3.3. Jaunisse

La jaunisse n'est pas en soi une maladie. C'est un symptôme de maladies touchant le foie et la vésicule biliaire. La bile de la vésicule biliaire pénètre dans le duodénum, via le canal cystique. Blocage des canaux biliaires empêcher la bile de pénétrer dans l'intestin à la suite de laquelle la bile s'accumule dans le sang. Le pigment biliaire est finalement déposé dans la peau et d'autres tissus mous y compris l'œil qui le fait jaunir, la maladie est appelée **jaunisse** (Saha, S. 2000).

1.3.4. Cancer du foie

Le type le plus commun de cancer du foie, carcinome hépatocellulaire, presque se produit toujours après la cirrhose et le cholangiocarcinome. Les principales causes sont alcool et hépatite. (Saha, S. 2000).

1.3.5. Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique a de nombreuses causes, y compris l'infection, les maladies génétiques et l'alcool excessif. (Saha, S. 2000).

1.3.6. Ascites

En cas de cirrhose, le foie perd du liquide (ascite) dans le ventre, qui se distend et devient lourd. (Saha, S. 2000).

1.3.7. Hémochromatose

Il permet au fer de se déposer dans le foie, l'endommageant. Le fer se dépose également dans tout le corps, causant plusieurs autres problèmes de santé. (Saha, S. 2000).

1.3.8. Cirrhose biliaire primaire :

Dans cette maladie rare, un processus peu clair détruit lentement les canaux biliaires du foie. Une cicatrisation hépatique permanente (cirrhose) finit par se développer. (Saha, S. 2000).

1.3.9. Fascioliasis

Ceci est causé par l'invasion parasitaire d'un ver parasite connu sous le nom de douve du foie, qui peut rester dormant dans le foie pendant des mois, voire des années. Fascioliasis est considéré comme tropical maladie (Saha, S. 2000).

1.3.10. Syndrome de Gilbert

Il s'agit d'un trouble génétique qui touche de 3 à 12 % de la population. La bilirubine n'est pas complète. La jaunisse légère peut survenir, mais le trouble est inoffensif. (Saha, S. 2000).

2. Généralités sur les muscles

Les muscles sont des structures constituées de fibres musculaires qui assurent les mouvements du corps. Il y a trois catégories principales chez l'être humain : Les tendons sont utilisés pour fixer les muscles squelettiques, également connus sous le nom de muscles striés volontaires, aux os. Les muscles involontaires, également appelés muscles lisses, sont présents dans les parois des organes internes. Le myocarde, également appelé muscle cardiaque, forme la paroi du cœur. Les muscles sont des structures constituées de fibres musculaires qui assurent les mouvements du corps. Il y a trois catégories principales chez l'être humain : Les tendons sont utilisés pour fixer les muscles squelettiques, également connus sous le nom de muscles striés volontaires, aux os. Les muscles involontaires, également appelés muscles lisses, sont présents dans les parois des organes internes. Le myocarde est le muscle qui forme la paroi du cœur.

2.1. Muscle quadriceps

Le muscle quadriceps, est le muscle le plus fort du corps humain. Il est situé dans la loge antérieure de la cuisse, avec le Sertorius.

Le muscle quadriceps fémoral se traduit par « muscle à quatre chefs » du latin. Il porte ce nom, car il est constitué de quatre muscles individuels : droit fémoral, vaste médial, vaste latéral et vaste intermédiaire. Sur les quatre muscles, seul le droit fémoral traverse les articulations coxo-fémorales et du genou. Les autres ne traversent que l'articulation du genou. Ces muscles diffèrent par leur origine, mais partagent un tendon commun du quadriceps fémoral qui s'insère sur la patella. La fonction du muscle quadriceps fémoral est d'effectuer l'extension de la jambe au niveau de l'articulation du genou et la flexion de la cuisse au niveau de l'articulation Coxo-fémorale.

Chapitre 5

Matériels et Méthodes

Chapitre 5 : Matériels et Méthodes

1. Matériel

1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé correspond la plante *Éphédra allata* au niveau de la région ELWED Elle est située dans le sud-est de l'Algérie, au nord du Sahara algérienne.



Figure 8. présentation de la plante.

1.2 Matériel chimique

La molécule de Chlorpromazine (CZP) de 100 mg que nous avons utilisé provient d'une pharmacie autorisée



Figure 9. Présentation du médicament.

1.3. Matériel animal

On a effectué une étude sur 36 rats de la souche Wistar mâles afin d'éviter les perturbations hormonales, issus des centres d'élevages El-Kouba à Alger (pasteur). Âgées de six à huit semaines et pesant entre 120 et 180 g, elles sont couramment employées dans différents domaines de recherche scientifique.

2 Méthode

2.1. Entretien des animaux

Les animaux ont été répartis en quatre (04) lots expérimentaux homogènes de six (6) rats chacun, ils ont été soumis à une période d'adaptation de 15 jours où ils ont mis dans des conditions standard de gestion avec une température de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, un cycle jour nuit (12H-12H), dans l'animalerie de département de biologie, faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, université de Tébessa. Les rats placés dans des cages en plastique tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois, où ils peuvent avoir de la nourriture standard (croquette) qui constituent (mais-Tx, soja-P, S, F-calcaire-sel-phosphate-CMV VL) et de l'eau, les cages ont été nettoyées un jour par 2 régulièrement avec renouvellement de la litière jusqu'à la fin de l'expérimentation.



Figure 10. L'extrait brute de l'Éphédra.

2.2. extraction de la plante

Le protocole de la macération de cette plante est le suivant :

- Peser 50g de matière végétale (*Éphédra alata*) et la mettons dans Arlène Meyer.
- Ajouter 500 ml de méthanol à 100% jusqu'à ce qu'il recouvre la plante Et fermer avec du papier aluminium.
- Laissez-le macérer à température ambiante pendant 24 heures puis extrait. L'étape a été répétée trois fois pour extraire la majorité des composants chimiques souhaités des matériaux végétaux
- Pour filtrer le mélange, on prend Arlène Meyer et un entonnoir dans lequel on met une quantité de coton.
- La solution obtenue à était évaporé à l'aide d'un rotavap qui permet a éliminé le solvant sous vide.
- Placer la solution dans le ballon d'évaporation.
- Procéder à l'évaporation jusqu'à disparition complète du solvant ($T_o = 40^{\circ}C$ et vitesse de rotation =3).
- L'extrait obtenue est (Extrait méthanolique) (Boulacel, et al,2019)

2.3. Choix et préparation des doses

Nous avons préparé une solution de ce médicament en quantité suffisantes et de la plante elle-même pour chaque jour pendant 45 jours, et la préparation de cette solution est la suivante :

- La dose du médicament CZP est 50mg/kg/j on a choisi cette dose à partir des études précédentes (Furukawa, S. *et al.* 2014).
- D'autre part la dose de la plante médicinale *Éphédra alata* utilisé dans notre étude pour la prévention contre ce médicament est 125 mg /kg/j selon les études (Ben Lamine, J. *et al* 2019).



Figure 11. l'extrait de l'éphédra.



Figure 12. Solution de la chlorpromazine.

2.4. Traitement des animaux

Nous avons commencé le traitement Après une période d'adaptation de 15 jours. Ces rats ont été répartis en 04 lots égaux à raison de 06 rats par lot, il s'agit :

- **Lot 1** : Rats témoins recevant quotidiennement l'eau physiologique comme activateur de stress oxydant.
- **Lot 2** : Rats traités avec (CZP), à la dose de 50 mg/kg pendant 45 jours du Traitement.
- **Lot 3** : Rats traités avec (EphA) ; à la dose de 125 mg/kg pendant 45 jours du Traitement.
- **Lot 4** : Rats traités avec (CZP) et (EphA) à la dose de 50 mg/kg/j + 125 mg/kg/j du traitement.

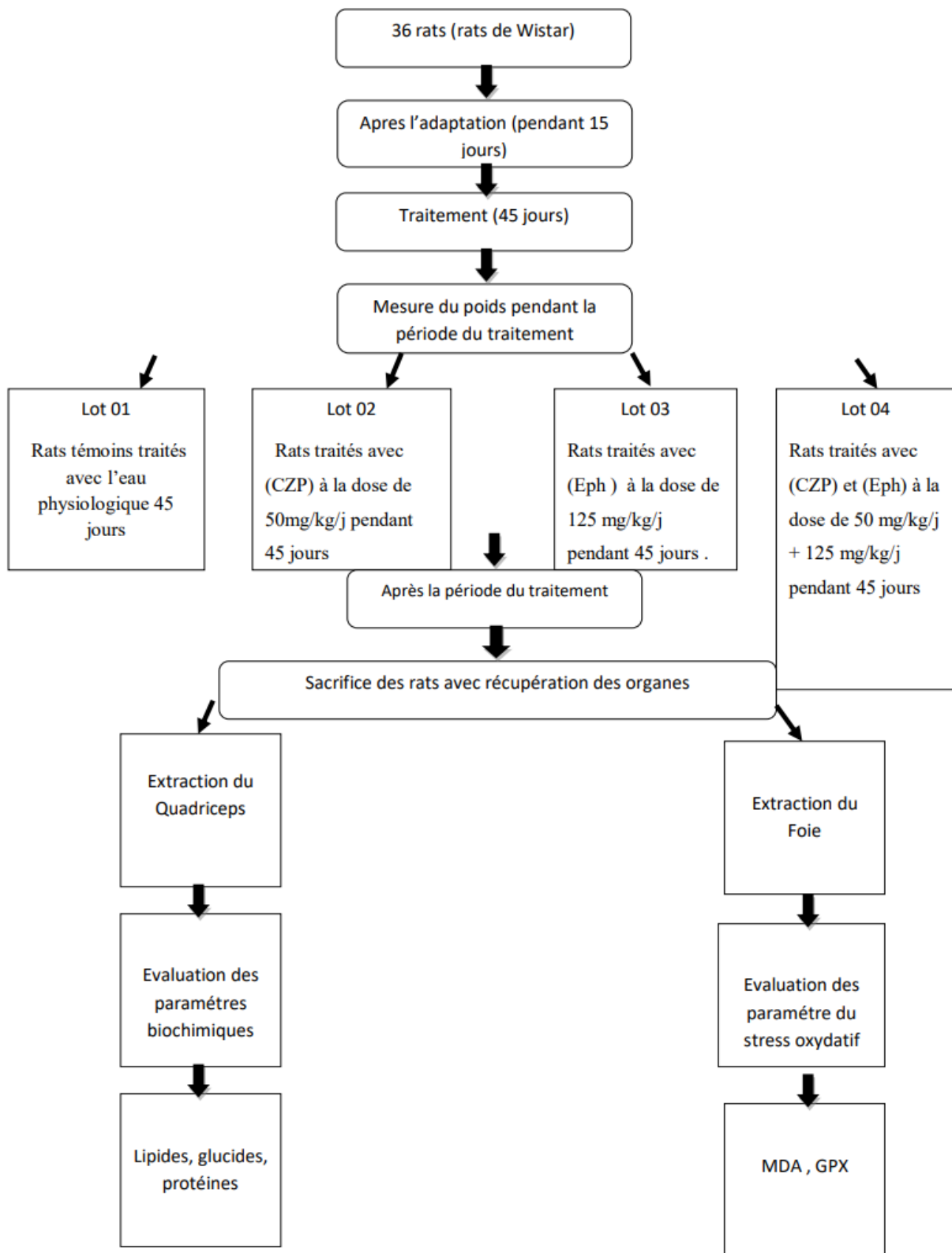


Figure 13. schéma récapitulatif de toutes les étapes de l'expérimentation.

2.5. Sacrifice et prélèvement d'organes

2.5.1. Sacrifice

À la fin de l'expérimentation (après 45 jours), les rats sont sacrifiés sans anesthésie pour éviter les perturbations de coagulation de sang et aussi pour préciser les effets neurotoxiques du médicament et curatifs de la plante étudiée.



Figure 14. Sacrifice des animaux.

2.5.2. prélèvement d'organes

Les animaux sacrifiés ont été pesés puis ouverts ventralement pour le prélèvement de certains organes :

- Le foie a été pesé puis stocké au congélateur jusqu'à l'analyse, pour le dosage des paramètres du stress oxydant.
- Le quadriceps a été pesé aussi puis stocker aux congélateurs pour le dosage des paramètres biochimiques.



A: Foie



B: Quadriceps

Figure 15. Technique de dissection (extraction du foie et quadriceps).

2.6. Évaluation des paramètres de stress oxydatif

2.6.1. Préparation de l'homogénat mitochondriale (Foie)

- Le foie est mesuré à 200 mg par une balance de précision.
- Les tissus sont broyés et homogénéisés dans un tampon d'isolement de 1500 µl.
- La suspension cellulaire a été centrifugée (à 3000 tours/min, à 4°C, pendant 15 minutes).
- Puis nous mettons le surnageant dans un autre tube et en ajoute 1000 µl de tampon d'isolement.
- Centrifuger dans les mêmes conditions.
- On mélange les deux surnageants sont mélangés et centrifugés pendant 20 minutes à une vitesse de 15000 tours/min (**Dounce et al., 1955**).

2.6.2. Préparation de l'homogénat (Quadriceps)

L'extraction des différents métabolites a été réalisée le procédé (**Shibko et al., 1966**) et les principales étapes sont résumées dans la (voir figure12) Les échantillons témoins et traités sont broyés à l'aide d'un broyeur magnétique dans l'acide trichloracétique (TCA) à 20% (200 mg d'organe 1ml de TCA). Après une première centrifugation (25000 tours/min, pendant 25min),

le surnageant I obtenu est utilisé pour le dosage des glucides totaux selon la méthode de (**Douris et al, 2009**). Au culot I, on ajoute 1 ml de mélange éther/chloroforme (1V/1V) et après une seconde centrifugation (25000 tours/mn, pendant 25mn), on obtient le surnageant II et le culot II, le surnageant II sera utilisé pour le dosage des lipides, selon (**Goldsworthy et al. 1972**) et le culot II, dissout dans la NaOH (0,1 N), servira au dosage des protéines, selon (**Bradford, 1976.**)

Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA peut être détecté par une réaction colorimétrique à l'acide thiobarbiturique (TBA). La détection du MDA issue de la dégradation des acides gras polyinsaturés à 3 ou 4 doubles liaisons peroxydées, constitue une méthode très sensible pour déterminer une lipopéroxydation in vitro. Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode (**d'Esterbauer et al 1992**).

• Principe

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment (rose). Ce chromogène peut être donc mesuré par spectrophotométrie d'absorption à 530 nm (**voir Fig. 15**).

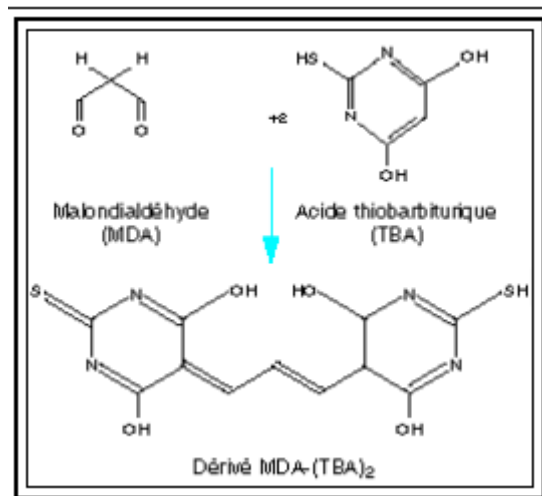


Figure 16. Réaction du dialdéhyde malonique avec l'acide thiobarbiturique.

La procédure expérimentale du dosage, est la suivante :

- Prélever 375 µl de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 150 µl de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Ajouter 375 µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%)
- Vortexer et Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.

- Prélever 400 µl du surnageant.
- Ajouter 80 µl du HCl 0.6 M.
- Ajouter 320 µl de la solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120mM).
- Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.

La densité optique a été enregistrée à $\lambda = 530$ nm. L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés.

La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert (DO = E.C.L) :

$$C \text{ (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \cdot 10^6}{\epsilon \cdot L \cdot \chi \cdot Fd}$$

- C : Concentration en nmoles/mg de protéines ;
- DO : Densité optique lue à 530 nm ;
- E : Coefficient d'extinction molaire du MDA - $1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;
- L : Longueur du trajet optique - 0.779 cm ;
- X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml) ;
- Fd : Facteur de dilution : Fd = 0.2083.

Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de **(Flohe et Gunzler 1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



Pour cela que, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.

- Ajouter 0.2ml de H₂O₂ (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- Prélever 0.48 ml du surnageant.
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM)
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante :

$$\text{GPx } (\mu\text{mol GSH/mg protéine}) = \frac{(\text{DO échantillon} \times \text{DO étalon}) \times 0,04}{\text{DO étalon}}$$

- DO échantillon : Densité optique de l'échantillon.
- DO étalon : Densité optique de l'étalon.
- 0.04 : Concentration de substrat (GSH).

2.7. Évaluation des paramètres biochimiques

Le protocole expérimental de (**Shibko et al., 1966**) est utilisé pour mesurer les lipides, les protéines et les glucides pour les deux traitements ainsi que les témoins.

- Dosage des lipides

Les lipides tissulaires sont évalués selon la méthode de (**Goldsworthy, 1972**). (64). On utilise 200µl d'homogénat dans 5ml de l'acide trichloracétique 20% (TCA), on broyé et on filtré ce mélange ; et directement on appliqué une centrifugation à 5000t/min pendant 10min. Le culot est gardé dans tube contient 1ml du mélange Éther/Chloroforme, et après centrifugé ce mélange a 5000t/min pendant 10min, on prélève 100µl du surnageant, auquel on ajoute 1ml de l'acide sulfurique et en met après agitation les tubes dans un bain marie à 100°C pendant 10min. Après refroidissement, on prélève encore une fois au moyen d'une micropipette 200µl de l'extrait auquel on ajoute 2.5ml du mélange sulfophosphanillinique à 85% (0.38g vanilline+195ml acide orthophosphorique+55ml H₂O) et laissé ce mélange 30min à l'obscurité, la lecture à une longueur d'onde 530nm

– Dosage des protéines

La méthode utilisée pour le dosage des protéines est celle de **(Bradford, 1976)** qui utilise la BSA comme standard, sur le même échantillon utilisé pour doser les lipides, on récupère le culot issu de la deuxième centrifugation auquel on a ajouté 1ml du NaOH (0.1N) et on agite énergétiquement pour la dissolution des protéines. Cela étant, on prélève, au moyen d'une micropipette, un volume de 100µl auquel on ajoute 4ml du réactif BBC (Bleu Brillant de Coumassie) (50mg BBC +50ml d'acide orthophosphorique à 85% et on complète à 500ml

– Dosage des glucides

Le dosage des glucides totaux a été réalisé selon la méthode de **(Duchateau et Florkin 1959)**. Cette méthode utilise l'anthrone comme réactif et une solution mère de glucose (1g/l) comme standard. La méthode consiste à additionner à une fraction aliquote 100 µl du surnageant contenu dans un tube à essai, 4 ml de réactif d'Anthrone. Après chauffage du mélange dans un bain marie à 80 C° pendant 10 min. Une coloration verte se développe, L'intensité de la coloration mesurée à une longueur d'onde de 620 nm est proportionnelle à la quantité de glucide présent dans l'échantillon. La gamme d'étalonnage est effectuée à partir d'une solution mère du glucose (1 mg/ml).

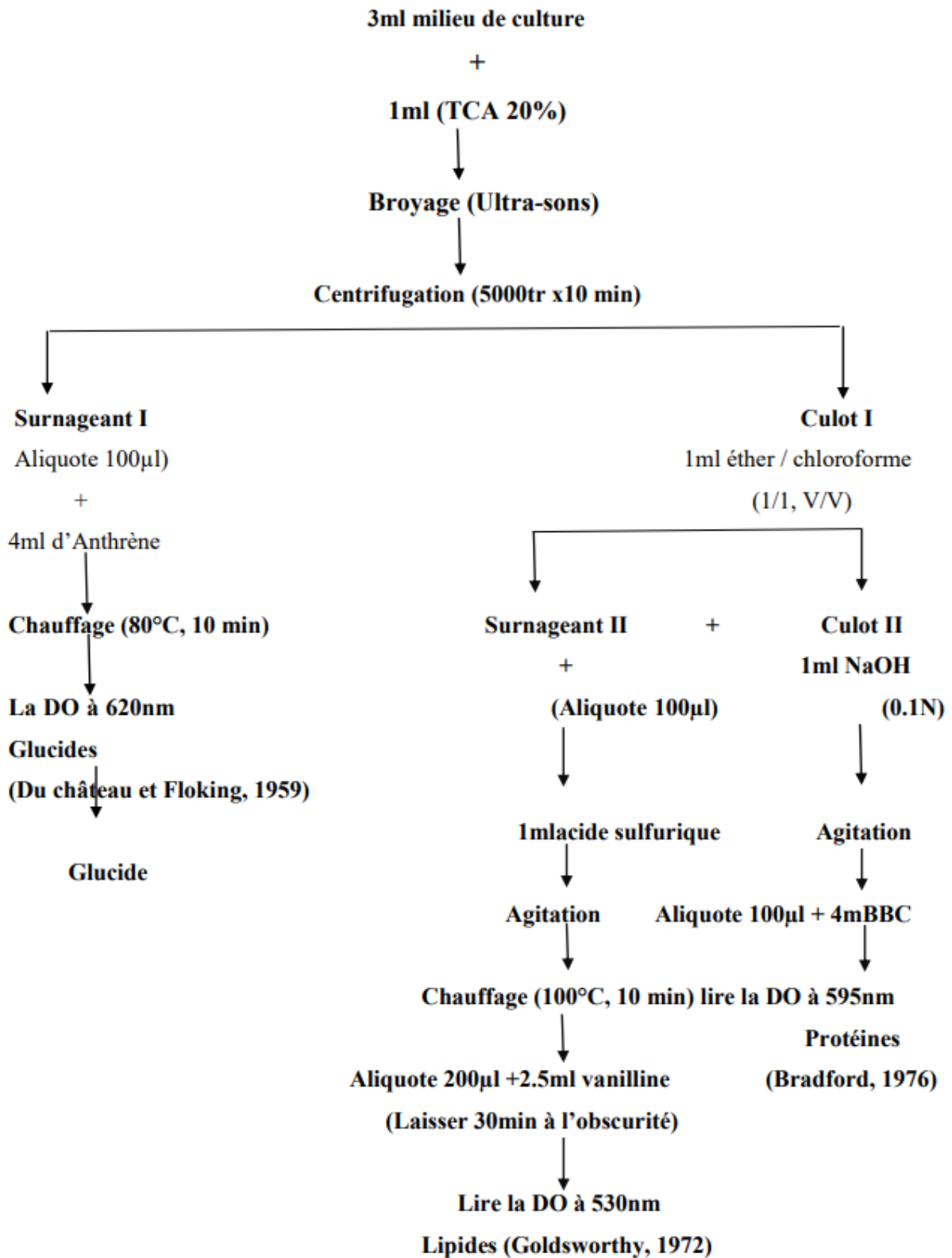


Figure 17. Protocole de dosage des macromolécules biochimiques (Shibko et al, 1966)

Chapitre 6

Résultats et discussion

Chapitre 6 : Résultats et discussion

1. Résultats

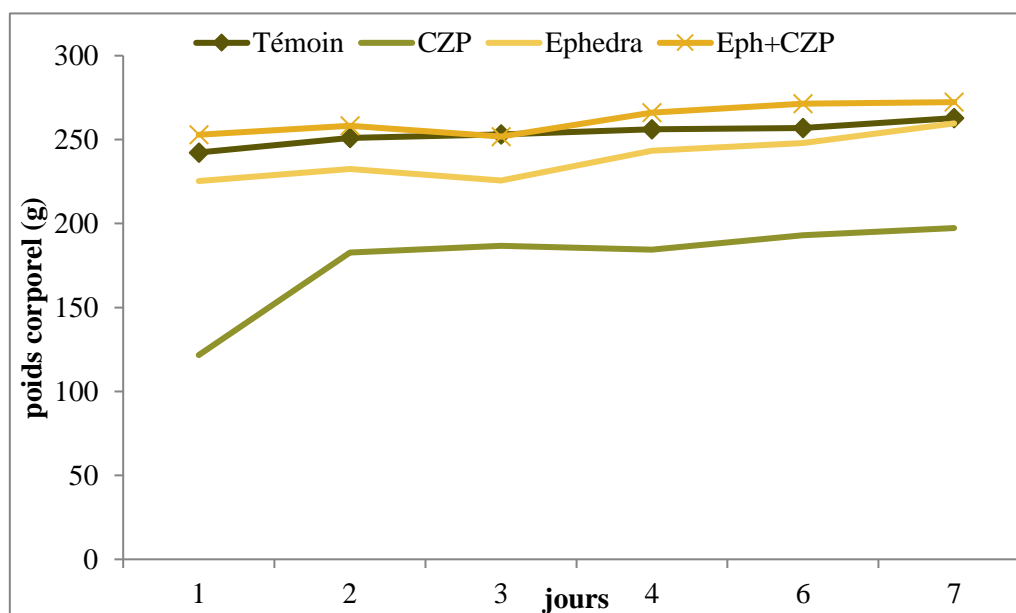


Figure 18. évolution du poids corporel (PC) chez les rats traités durant 45 jours Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.

1.1 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres de ma croissance globale

1.1.1. Poids corporel

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PC présentés par la **figure 1**. montre une augmentation non significative ($p > 0.05$) du poids corporel des rats traités par chlorpromazine par rapport au groupe témoin, et aussi une augmentation des rats traités par Éphédra, Éphédra + Chlorpromazine par rapport au témoin.

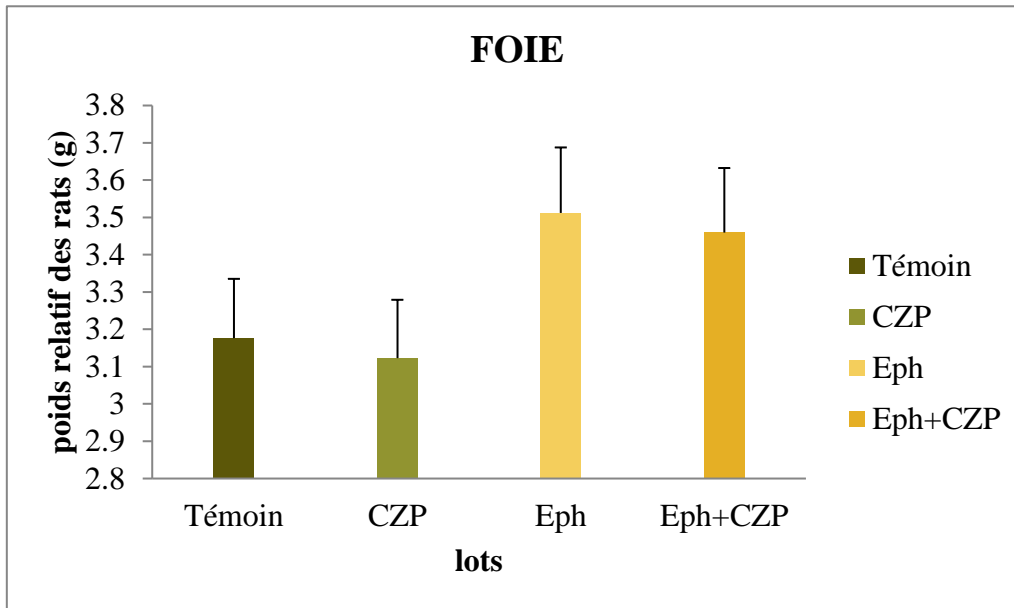


Figure 19. Évolution du poids relatif du foie (PRF) chez les rats traités durant 45 jours par Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.

1.1.2. Poids relatif du foie (PRF)

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PRF présentés par la **figure 3**. montre une augmentation non significative ($p > 0.05$) du poids relatif des rats traités par Éphédra et Éphédra + Chlorpromazine par rapport au témoin. Cependant le traitement des rats par le Chlorpromazine seule a diminué par rapport au groupe témoin.

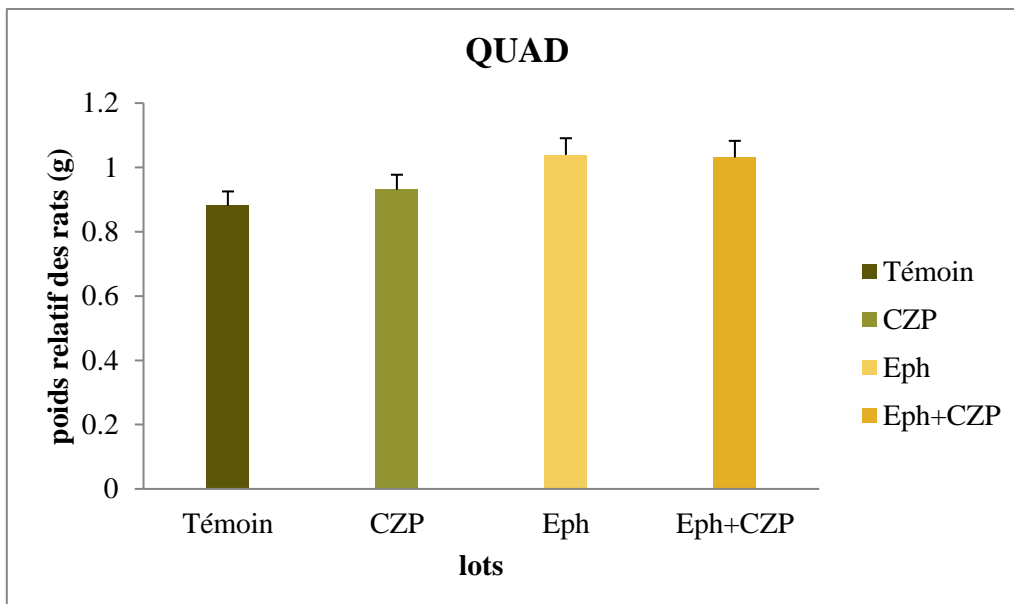


Figure 20. Évolution du poids relatif du quadriceps (PRQ) chez les rats traités durant 45 jours par Éphédra et Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.

1.1.3. Poids relatif du quadriceps (PRQ)

Les résultats obtenus suite à l'évaluation du PRQ présentés par la **figure 4**, montre une augmentation non significative ($p>0,05$) du poids relatif du quadriceps des rats traités par Éphédra et Éphédra + Chlorpromazine par rapport au témoin. Aussi le traitement des rats par Chlorpromazine a augmenté par rapport au groupe témoin.

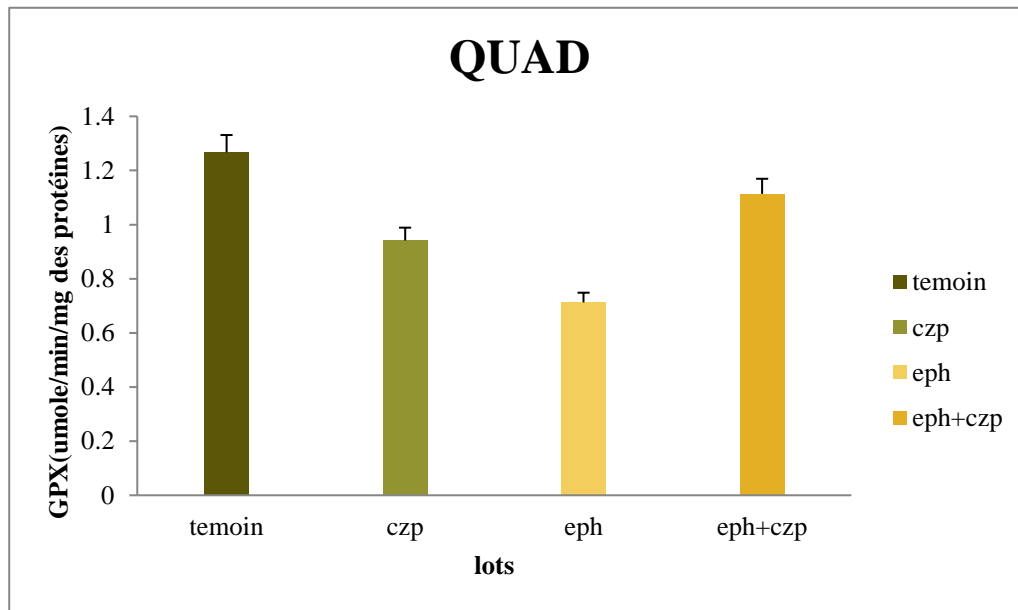


Figure 21. variation de taux de GPX chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra et chlorpromazine + Éphédra durant de 45 jours.

1.2 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres du stress oxydatif dans le foie

1.2.1. Le taux de glutathion peroxydase

D'après les résultats obtenus, on a constaté une augmentation non significative ($p>0,05$) assez remarquable chez les 03 lots. La valeur de GPX la plus importante est celle du lot 03 plus

petite que celle du témoin mais assez proche. Suivie du 1^{ème} lot avec une valeur de GPX. Tandis que le lot 02 marque la moyenne de GPX la plus petite comparé au lot témoin.

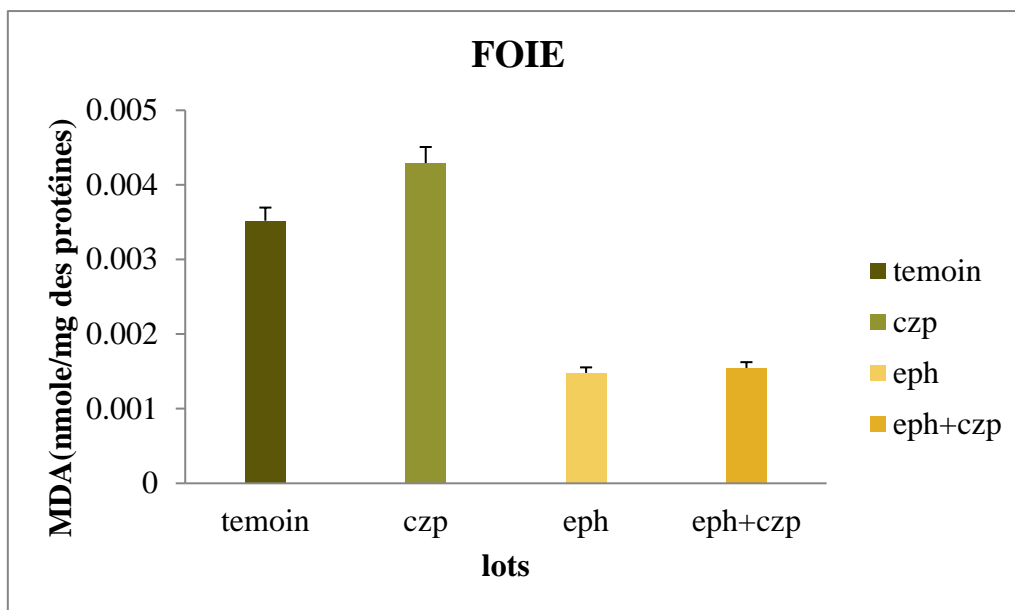


Figure 22. variation de taux de MDA chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra et chlorpromazine + Éphédra durant de 45 jours.

1.2.2. Le taux de malondialdéhyde

D'après les résultats que nous avons obtenus. On remarque une augmentation non significative ($p > 0,05$). La valeur de **MDA** la plus élevée est celle du lot 1, supérieure à la valeur de **MDA** du lot témoin. Les deux autres lots ont marqué une augmentation modérée, assez petites comparé aux témoins.

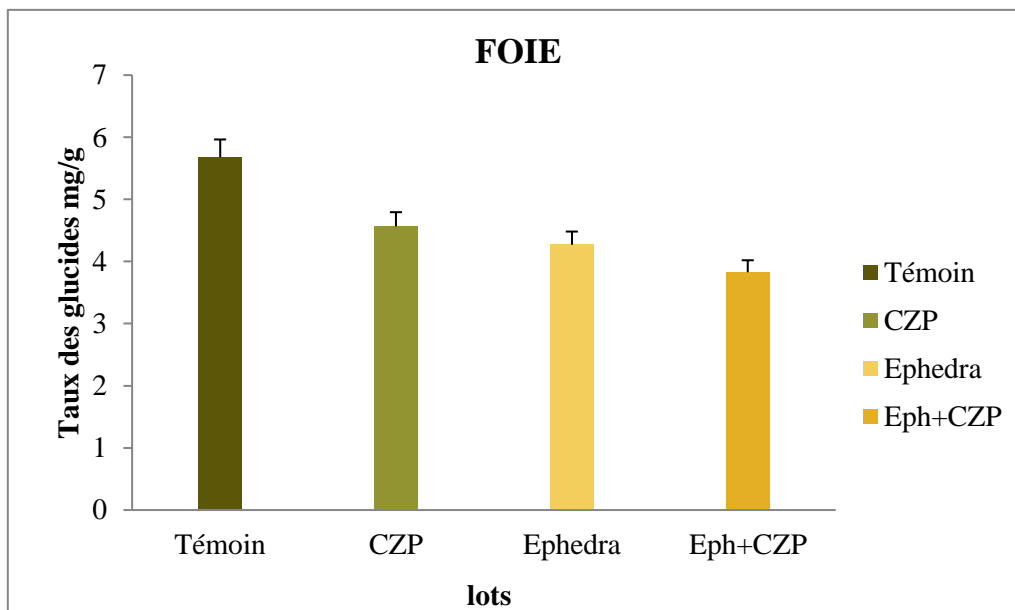


Figure 23. Évolution de taux des glucides chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine

1.3 effet de chlorpromazine et l'Éphédra sur les paramètres du métabolite dans le quadriceps

1.3.1. Taux des glucides

On remarque une diminution de taux des glucides non significative ($p > 0,05$) chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra, et Éphédra + Chlorpromazine pendant 45 jours par rapport aux témoins.

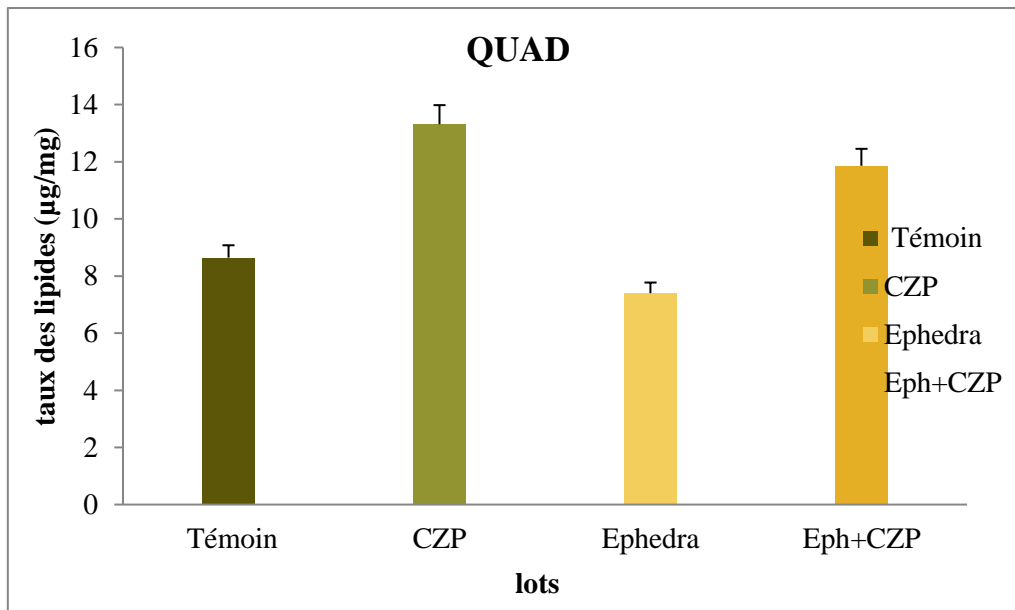


Figure 24. Évolution de taux des lipides chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.

1.3.2. Taux des lipides

On remarque une augmentation de taux des lipides non significative ($p > 0,05$) chez les rats traités par chlorpromazine, Éphédra + Chlorpromazine pendant 45 jours par rapport au témoin, par contre On enregistre une diminution chez les rats traités par L'Éphédra par rapport au témoin.

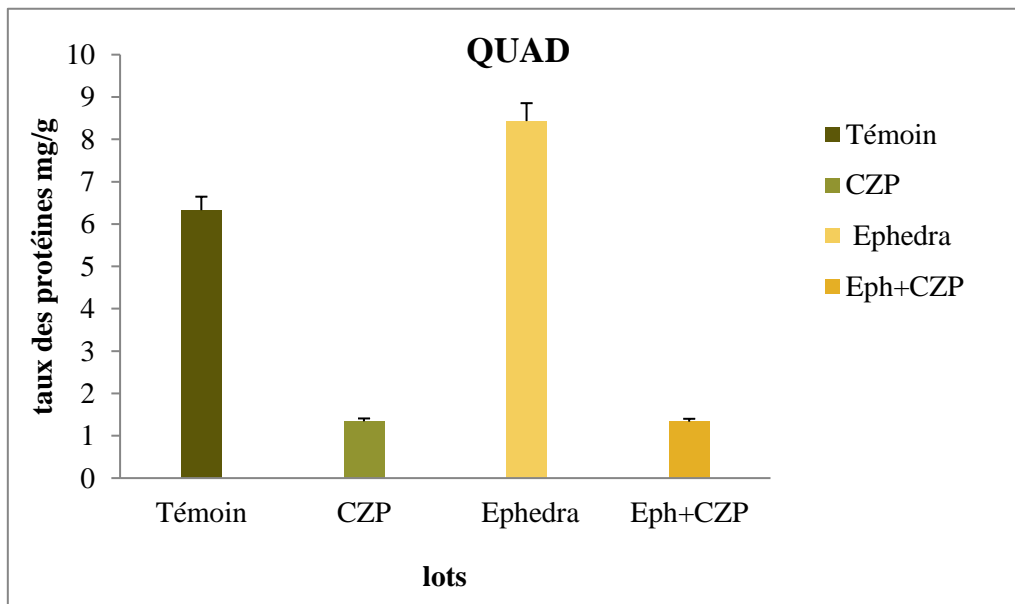


Figure 25. Évolution de taux des Protéines chez les groupes des rats traités durant 45 jours par Éphédra, Chlorpromazine et Éphédra + Chlorpromazine.

1.3.3. Taux des protéines

On remarque une augmentation de taux des Protéines non significative ($p>0,05$) chez les rats traités par L'Éphédra pendant 45 jours par rapport au témoin, par contre On enregistre une diminution chez les rats traités par Chlorpromazine, L'Éphédra + Chlorpromazine par rapport au témoin.

2. Discussion

L'une des phénothiazines les plus couramment employés dans le traitement de la psychose, de la schizophrénie et des troubles bipolaires est la chlorpromazine. Les effets secondaires liés à D2 et $\alpha 1$ comprennent des effets secondaires extrapyramidaux (acathésie, dyskinésie tardive, parkinsonisme, réactions dystoniques aiguës) ainsi que des effets secondaires sympatholytiques (hypotension, hypotension orthostatique, tachycardie réflexe, étourdissements, myose, dysfonction sexuelle) (Varga et al., 2017 ; Handouei et al., 2019)

De nombreuses études concernant l'utilisation de la plante comme agent thérapeutique ont été menées, en particulier celle qui montre un effet contre le stress oxydatif (Elyacout et al., 2014)

Dans la présente étude, les flavonoïdes brutes d'*Éphédra alata* ont révélé l'importance médicale de cette plante à travers le potentiel antioxydant. Donc nous avons principalement examiné l'effet neurotoxique potentiel sur le cerveau total Et hépatotoxique sur le foie totale sub chroniquement à une dose élevée de CZP, ainsi que l'intérêt de prévenir cette toxicité grâce à l'*Éphédra alata*. le traitement a été pendant 45 jours, on a fait les paramètres de poids corporelles, stress oxydatif et les métabolites.

2.1. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les paramètres de la croissance globale

- **Poids corporel**

Il y'a une augmentation non significative du poids corporel des rats traités par chlorpromazine par rapport au groupe témoin, cette augmentation est confirmée aux travaux de (Robert et al., 1980) montre que la chlorpromazine provoque l'obésité après une longue période de traitement, ces derniers résultats sont en accord avec le travail de (Sabina et al., 2003) qui ont rapporté que les médicaments antipsychotiques induisent des anomalies métaboliques. la chlorpromazine pourrait provoquer des effets nocifs sur le taux de glucose et la

résistance à l'insuline puis on a vu une augmentation non significative du poids corporel des rats traités par EphA et EphA+CZP, cette augmentation montre qu'il y'a une relation avec le régime alimentaire par ce que le maïs provoque l'augmentation du poids corporel (**Saber et al., 2022**)

L'augmentation des organes (foie et quadriceps) dans tous les lots par rapport au témoin (**Ali Boutlelis et al., 2023**) montre qu'il y'a une modification au niveau les paramètres de stress oxydatif et lipide.

2.2. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les métabolites au niveau de quadriceps

Glucides, lipides, protéines

Dans cette étude on a vu une perturbation des métabolites, cette perturbation présente dans l'augmentation de lipide et diminution de glucide et protéine ces résultats en accord avec (**Sendra et al.,2023**) montrent que les antipsychotiques augmentent le risque des troubles métaboliques, les altérations induites par les antipsychotiques dans le métabolisme des lipides font partie de la relation causale entre le traitement antipsychotique et les 2 métabolites (glucide et protéine) puis le céramide et les maladies cardiovasculaires et musculaires. Notamment, certains des effets indésirables des antipsychotiques sur le métabolisme des lipides sont indépendants du gain de poids Nous soulignent également les lacunes dans la littérature, en particulier en ce qui concerne les mécanismes intracellulaires par lesquels les antipsychotiques affectent le métabolisme des lipides, glucides et protéines (**hui chen et al.,2023**). En revanche. Nous avons observé une amélioration dans le taux du glucide, lipide et protéine chez les rats traités par l'éphédra proche des rats témoin et que la plante. Confirmé ceux de (**Ouattara et al., (2015)** qui atteste que l'éphédrine de l'Éphédra régule le taux du métabolisme réducteur des tissus adipeux (**Soulef. G et Fatia. Z, 2016**)

2.3. Effets de chlorpromazine et l'éphédra alata sur les paramètres de stress oxydatif au niveau la mitochondrie

La formation du malonaldéhyde (MDA) résulte des oxydations des lipides, des acides aminés et de l'ADN, et s'accumule avec le vieillissement et les maladies. La MDA peut agir sur les amines pour transformer les protéines en enzymes d' ; inactivité et sur les nucléosides pour entraîner une mutagénicité. Le malonadialdéhyde (MDA) a été considérablement augmenté pour les rats traités pendant 45jours (Paudel & al., 2010), ce qui entraîne une

peroxydation lipidique. L'accumulation de MDA due au dysfonctionnement mitochondrial, MDA a montré l'inhibition dose-dépendante sur le rapport d'ADP diminué de la concentration de protéine, cette augmentation signifie que CZP causé dysfonction mitochondriale neuronale par la génération des ROS, elles sont des facteurs de vieillissement et des maladie neurodégénérative due aux dommages secondaires sur le siège cérébral. les travaux de **(Reda et al., 2015)**. La présence d'éphédra dans le groupe traité par CZP a été supprimée l'augmentation est causée par l'effet préventif de la plante, car elle renferme une grande quantité d'alcaloïdes **(Gurley et al., 1998)**. Selon **(Alain et al. (2011)**, les alcaloïdes jouent un rôle crucial dans l'inhibition de la peroxydation lipidique Chez les rats traités au CZP pendant 45 jours, on observe une baisse non significative du GPx mitochondrial **(Bai et Cederbaum, 2001 ; An-Jie Jhou et al., 2021)**. Les enzymes antioxydantes intracellulaires comme la SOD, GPx et CAT peuvent réduire la production de ROS dans la chaîne respiratoire mitochondriale. Cependant, ces antioxydants sont souvent incapables de faire face aux grandes quantités de ROS produites, ce qui peut entraîner la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. Enfin, le GPx joue un rôle crucial dans les mitochondries en préservant les cellules des dommages oxydatifs. L'emploi de l'éphédra en tant que molécule protectrice contre les effets néfastes médicaments à dose élevé a considérablement amélioré le statut redox, en particulier le taux de GPX. Cela s'expliquerait probablement par l'effet des composés bioactifs présents dans les plantes, tels que les flavonoïdes et leur capacité antioxydante. Par ailleurs, il est connu que les composés phénoliques ont la capacité de recycler la vitamine E et de capturer les radicaux libres **(Babu et al., 2006)**.

Conclusion

Conclusion

Dans notre travail nous avons évalués l'effets curatifs de l'Éphédra sue certains effets indésirables de associés à la chlorpromazine plus spécifiquement il s'agit de déterminer si l'utilisation de l'Éphédra peut réduire l'incidence ou la gravité de ces effets secondaires, pour offrir une alternative plus sure et efficace aux patients traités avec la chlorpromazine chez les rats Wistar après un surdosage (45jours) qui nous a permis d'aboutir à des résultats intéressants.

Finalemnt L'extrait de plante d'*Éphédra alata* comprenait une combinaison de composés phytochimiques tels que les glycosides cardiaques, les flavonoïdes, les composés phénoliques et les alcaloïdes ; selon le criblage phytochimique. La plante a une puissante activité antioxydante. La plante peut être un excellent choix pour l'analyse biologique et chimique.

Références Bibliographique

- A Banso, and A Mann, *Journal of Applied Biosciences*, 2008, 12, 665 -670
- A. Gandhi, T. Guo, P. Shah, B. Moorthy, and R. Ghose, “Chlorpromazine-induced hepatotoxicity during inflammation is mediated by TIRAP-dependent signaling pathway in mice,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 266, no. 3, pp. 430–438, Feb. 2013
- 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
- Abu-Darwish, M.S.; Efferth, T. Medicinal plants from Near East for cancer therapy. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 56. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Alain B, Banga N, Adou F, Jean David N , Allico J (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences & Nature* Vol. 8 N°1 : 1
- Almeida EA, DiasBainy AC, MeloLoureiro AP, Martinez R, Miyamoto S, Onuki J, Fujita BL, et al (2007). Oxidative stress in *Perna perna* and other bivalves as indicators of environmental stress in the Brazilian marine environment: antioxidants, lipid peroxidation and DNA damage. *Bibliographie* 83
- Al-Qarawi, A., Abd Allah, E., & Hashem, A. (2012). Effect of Ephedra alata on nucleic acids and nitrogen metabolism of seedborne *Aspergillus flavus*. *Pakistan Journal of Botany*, 44(1), 425-428
- Alshalmani SK, Bengleil MS, Elshibani FA. Antimicrobial, antioxidant and anticancer activity of Ephedra alata growing in East of Libya. *Libyan J Sci Tech* 2020;112:87–90.
- 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.

- ANG-LEE M. K., MOSS J, YUAN C. S., 2006. Herbal medicines and perioperative care. *Journal of the American Medical Association (JAMA)* 286 : 208–216.
- APA (American Psychiatric Association). (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- fourth edition*. Washington DC.
- BABA AISSA F, (2000). *Les plantes médicinales en Algérie* Édit. Diwan, Alger, ISBN Ibis Press ; 368.
- Babu P, Sabitha K, Shyamaladevi C (2006). Therapeutic effect of green tea extract on oxidative stress in aorta and heart of streptozotocin diabetic rats . Department of Biochemistry, University of Madras, Guindy Campus, Chennai 600025, India.
- BADIAGA M., 2011. Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* (Smith). Une plante médicinale africaine récoltée au Mali, Thèse de Doctorat, Université de Bamako, 137 p.
- Barone R. : Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome 2 : Arthrologie et myologie Ostéologie comparée des Carnivores Domestiques, des Équidés et des Bovins- Unité d'Anatomie de l'ENVA Pr. Tekkouk -Zemmouchi F 2009 (généralité sur les muscles)
- Bass RR, Vargas J. The antipsychotic drugs. In: Haddad LM, Winchester J, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia: WB Saunders, 1990
- Beaugerie, L., Sokol, H. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive enseignement intégré appareil digestif*. Elsevier Masson, collégiale des universitaires en hépatogastro-entérologie. 39p
- Bell, A. & Bachman, S. 2011. *Ephedra alata*. The IUCN red list of threatened Species 2011: e.T201688A9165505. <http://dx.doi.org/10.2305/IUCN>. UK.2011-RLTS.T 201688 A9165505.en. [27 June 2016]

- Ben Lamine, J., Boujbiha, M. A., Dahane, S., Cherifa, A. B., Khlifi, A., Chahdoura, H., ... & Achour, L. (2019). α -Amylase and α -glucosidase inhibitor effects and pancreatic response to diabetes mellitus on Wistar rats of Ephedra alata areal part decoction with immunohistochemical analyses. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 9739-9754.
- BENAISSA M., EL HAITOUM A., HADJADJ K., 2018. Floristic and medical diversity interest of Djebel Aissa national park (Ksour Montains, Algeria). *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences* 14 (2) : 303-306.
- Benarba B, Douad O, Gadoum C, Belhouala K, Mahdjou S. Phytochemical profile, antioxidant and anti-inflammatory activities of Ephedra alata Decne growing in south Algeria. Preprints 2021;2021:2021080296. doi:10.20944/preprints202108.0296.v1.
- Bender S, Grohmann R, Engel RR, Degner D, Dittmann-Balcar A, R  ther E. Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. mars 2004;37 Suppl 1:S46-53.
- Bessaguet, F., & Des moulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61.
- BOISSIERE M., 2018. Consommation des plantes médicinales par les patients suivis en cabinet de médecine générale à La Réunion - Expériences, représentations et ressentis des patients dans le cadre de la communication médecin-patient, diplôme d'Etat de docteur en médecine, Université de Bordeaux, 94 p
- Bortolozzi A, Díaz-Mataix L, Artigas F. Schizophrenia and Other Psychoses: Pharmacotherapy of Schizophrenia. Antidepressants, Antipsychotics, Anxiolytics. 2007:389-448.
- Bouafia, W. (2021). Evaluation des activités biologiques et caractérisation phytochimique de la plante Ephedra altissima Desf (Doctoral dissertation, Université de Batna 2)

- Boulacel, I., Harkati, B., Ayad, R., Demirtas, I., Laouer, H., & Akkal, S. (2019). Phytochemical Studies Antibacterial and Antioxidant Activities of Aerial Parts of (Poir.) Maire. *Acta Scientifica Naturalis*, 6(1), 17-25.
- Bouzabata, A. (2017). Les médicaments à base de plantes en Algérie: réglementation et enregistrement. *Phytotherapie*, 15:401-408. Doi : org/ 10. 1007/ s10298- 016- 1089- 5.
- Bradford M. M. (1976) Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram
- Brasselet, D. (2015). Hépatites médicamenteuses hors paracétamol : analyse des dossiers pris en charge par le service d'hépto-gastro-entérologie à partir des données du département d'information médicale. Thèse doctorat en pharmacie. Université Lille 2. France. 9p.
- 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, Gharbli S, Gherraf N, Allaoui M, Cheriti A. Acid content of the dichloromethane extract of Ephedra alata leaves. *Ann Sci Tech* 2014;6(1):48. doi:10.12816/0010625.
- 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.
- Chiarugi, A.; Camaioni, A. Update on the pathophysiology and treatment of rhinogenic headache: Focus on the ibuprofen/pseudoephedrine combination. *Acta Otorinol. Ital.* 2019, 39, 22–27. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[Green Version](#)]
- Christen Y. 2000. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* févr ;71(2):621S - 629S.

- Dakhch, N. (2017). La transplantation hépatique au milieu pédiatrique. Thèse de doctorat en médecine. Université Mohammed V- Rabat. Maroc. 17p.
- Danciu C, Muntean D, Alexa E, Farcas C, Oprean C, Zupko I, et al. Phytochemical characterization and evaluation of the antimicrobial, antiproliferative and proapoptotic potential of ephedra alata decne. hydroalcoholic extract against the MCF-7 breast cancer cell line. *Molecules* 2018;24(1):13. doi:10.3390/molecules24010013, PMID:3057753
- Digheche S and Khalfallah M.2019.Evaluation de l'activité antioxydant etantibactériennedes extraits et des alcaloïdes totaux de l'Ephedra alata alenda de la région de OuedSouf. « Master thesis ».68 Pages.
- Dikötter F, Laamann LP, Xun Z. Narcotic culture. A history of drugs in china. Chicago: University of Chicago Press ed.; 2004.
- Dillon, P.F.; Root-Bernstein, R.S.; Lieder, C.M. Antioxidant-independent ascorbate enhancement of catecholamine inducedcontractions of vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004, 286, 2353–2360. [CrossRef]
- Djalel Lounis Khodja •Examineur : Abdessamad Sadeq Dernière révision : 26 janvier 2024Temps de lecture : 18 minutes (partie muscle quadriceps)
- DJERMANE N., 2014. Extraction des métabolites secondaires des plantes médicinales : *Pulicaria arabica* (L) Cass et *Rhanterium adpressum* Coss & Durieu et évaluation de leurs propriétés bioactives. Mémoire de Magister Université Larbi Ben M'hidi, Oum El Bouaghi, 103 p.
- Dounce, A. L., Witter, R. F., Monty, K. J., Pate, S., & Cottone, M. A. (1955). A method for isolating intact mitochondria and nuclei from the same homogenate, and the influence of mitochondrial destruction on the properties of cell nuclei. *The Journal of Cell Biology*, 1(2), 139-153

- Douris, P. C., Elokda, A. S., Handrakis, J. P., Principal, S., Rondo, E., Bovell, J., ... & Zimmerman, T. (2009). Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 23(5), 1518-1523.
- Duchateau, G., & Florin, M. (1959). Sur la tréhalosémie des insectes et sa signification. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 67(2), 306-314.
- Dufour, M. (2016). Foie. Elsevier Masson SAS. 1p
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, et al. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*. 1992 ;13 :341-90.
- F. Palumbo et al., “Enhanced photo(geno)toxicity of demethylated chlorpromazine metabolites,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 313, pp. 131–137, Dec. 2016.
- Flohe, Gunzler. Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984 ;29(105) :114-121.
- Franck N, Thibaut F. (2005). Pharmacologie et mode d’action des neuroleptiques. *EMC - Psychiatr*, 2(4):282-99.
- Freitag, H., & Maier-Stolte, M. (2003). The genus *Ephedra* in NE tropical Africa. *Kew Bulletin*, 415-426 .
- Furukawa, S., Hayashi, S., Abe, M., Hagio, S., Irie, K., Kuroda, Y., ... & Sugiyama, A. (2014). Effect of chlorpromazine on rat placenta development. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 66(1), 41-47.
- Gasmi Salim, Neurotoxicité de deux pesticides (Acetamipride et Deltamethrine) et la
- GGF Nascimento¹, JLocatelli, PC Freitas, GL Silva, *Braz. J. Microbiol*. 2000, 31(4) 247-256
- Ghanem S, El-Magly UIA. Antimicrobial activity and tentative identification of active compounds from the medicinal *Ephedra alata* male plant. *J Taibah Univ Med Sci* 2008;3(1):7–15. doi:10.1016/S1658- 3612(08)70039-8.

- Gheorghiev, M.D.; Hosseini, F.; Moran, J.; Cooper, C.E. Effects of pseudoephedrine on parameters affecting exercise performance: A meta-analysis. *Sports Med. Open* 2018, 4, 44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ghourri M, Zidane L, Douira A. The application of Moroccan Saharan medicinal plants in Goda, Y. (2013). Characterization of phenolic constituents from Ephedra herb extract.
- Goldsworthy GJ, Mordue W, Guthkelch J, (1972) Studies on insect adipokinetic hormones. *Genr. Compar. Endocrinol.* 18 : 545-551
- 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.
- Gurley B, Gardner, Stéphanie F, Laura M, Wang p (1998) Ephédrine Pharmacocinétiques After the Ingestion of Nutritional Suppléments Containing Ephédra sinisa (mon Huang) :439-445
- HADJADJ K., BENAÏSSA M., MAHAMMEDI M., OURAGH A., RAHMOUE A., 2019. Importance des plantes médicinales pour la population rurale du parc national de Djebel Aïssa (Sud ouest algérien), *Lejeunia, Nouvelle série* 199 : 1-12.
- 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*.
- Hautefeuille M, Véléa D. Les drogues de synthèse coll. « Que sais-je ? ». Paris: Presses Universitaires de France ed.; 2002.
- 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 Ibrahim B.B.A. Algérie). *Lejeunia, Revue de Botanique*.

- Hendouei, N., Saghafi, F., Shadfar, F., Hosseinimehr, S.J., 2019. Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 856, 172402. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.05.031>.
- Highleyman, L.& Franciscus, A. (2004). Introduction au foie. HCSP Publications version 1.p. 145-148.
- Historical review of medicinal plants usage .Biljana Bauer Pertovska . National institutes of Health . January 2012 . Doi : 10.4103/09736-7847.95849 traité pratique de la phytothérapie Dr Jean-Michel Moral. Editions Granche
- I. Marrag, R. B. Soussia, K. Hajji, L. Zarrouk, Y. Binous, and M. Nasr, “Priapisme induit par la chlorpromazine: A propos de deux cas,” *Afr. J. Urol.*, vol. 22, no. 2, pp. 131–135, Jun. 2016.
- J. I. Loch et al., “The engineered β -lactoglobulin with complementarity to the chlorpromazine chiral conformers,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 114, pp. 85–96, Jul. 2018.
- Jaradat N, Dacca H, Hawash M, Abualhasan MN. Ephedra alata fruit extracts: phytochemical screening, anti-proliferative activity and inhibition of DPPH, α -amylase, α -glucosidase, and lipase enzymes. *BMC Chem* 2021;15(1):41 View Article PubMed/NCBI the treatment of diabetes. *J Animal Plant Sci* 2013;17:2388-2411
- Jerbi A, Zehri S, Abdnnabi R, Gharsallah N, Kammoun M. Essential oil composition, free-radical-scavenging and antibacterial effect from stems of *Ephedra alata alenda* in Tunisia. *J Essent Oil Bear Pl* 2016; 19(6): 1503–1509. doi: 10.1080/0972060X.2016.1219275
- Jufe GS. [Evolution of antipsychotics and their use in the treatment of schizophrenia. What's up, doc?]. *Vertex*. 2011 Nov-Dec;22(100):423-9. [[PubMed](#)]

- KADRI Y., MOUSSAOUI A., BERNMEBAREK A., 2018. Étude ethnobotanique de quelques plantes médicinales dans une région hyper aride du Sud-ouest Algérien « Cas du Touat dans la wilaya d'Adrar ». *Journal of Animal & Plant Sciences* 36 (2) : 5844-5857.
- Kebili , Z. (2016). Contribution à l'étude de quelques activités biologique des extraits de *Éphédra alata* de région de Ouargla. Mémoire de magister. Université d'Ouargla-Algérie
- Khan, A.; Jan, G.; Khan, A.; Gul Jan, F.; Bahadur, A.; Danish, M. In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Activities of Ephedra gerardiana (Root and Stem) Crude Extract and Fractions. *Evid. Based Complement. Altern. Med. Ecam* 2017, 2017, 4040254. [CrossRef]
- Kim, B.Y.; Cao, L.H.; Kim, J.Y. Common responses in gene expression by Ephedra herba in brain and heart of mouse. *Phytother. Res.* 2011, 25, 1440–1446. [CrossRef] [PubMed]
- King C, Voruganti LNP. What's in a name? The evolution of the nomenclature of antipsychotic drugs. *J Psychiatry Neurosci.* 2002;27(3):168-75.
- Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P, Merlob P. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013 Mar-Apr;10(3):308-17. [[Abstract](#)]
- Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: An Underestimated Problem. *Anesth Analg.* 2017 Oct;125(4):1169-1183. [[PubMed](#)]
- Lacour, B., & Belon, J. P. (2015). *Physiologie du système digestif*. Lacour B, Belon JP. Physiologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 225-58.
- Lacouture PG. Phenothiazines. In: May HL, Aghababian RV, Fleisher GR, eds. *Emergency medicine*, vol 2.2nd ed. Boston: Little, Brown, & Co., 1992.
- LAZLI A., BELDI M., GHOURRI L., NOURIN. E .H., 2019. Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous (Parc National d'El Kala - nord-est algérien). *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège* 88 : 22-43.

- Lee MR (2011). The history of Ephedra (ma-huang). *J R Coll Physicians Edinb* 2011; 41:78–84 doi: 10.4997/JRCPE.116
- LEGSEIR B., BOUGHARA B., 2016. Ethnobotanical study close to the population of the extreme northeast of Algeria : the municipalities of El Kala National Park (EKNP). *Industrial Crops & Products* 88 : 2-7.
- Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., ... & American Psychiatric Association. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *American Journal of Psychiatry*, 161(2 Suppl), 1-56.
- Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R. R., Li, C., & Davis, J. M. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *The Lancet*, 373(9657), 31-41
- Limosin F. (2006). Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. *L'Encéphale*, 32(6):1065-7.
- M. A. Djebbi et al., "Extended-release of chlorpromazine intercalated into montmorillonite clays," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 267, pp. 43–52, Sep. 2018.
- Macàsek J. ; Zeman M., Vecka M., Vávrovà L., Kodydkovà J., Tvrzickà E.& Iak A., (2011). Reaktivník ys likové a dusikové sloučeniny v klinické medicíně. *Casopis lékařů českých* 150(8).
- Mahmoudi M, Boughalleb F, Maaloul S, Mabrouk M, Abdellaoui R. Phytochemical screening, antioxidant potential, and LC-ESI-MS profiling of ephedra alata and ephedra altissima seeds naturally growing in tunisia. *Appl Biochem Biotechnol* 2023;195(10):5903–5915. doi:10.1007/s12010-023-04370-8, PMID:36719522
- Majdouline, K. (2017). L'insuffisance hépatocellulaire de l'enfant. Thèse doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad. Marrakech. Maroc. 21p

- Mariem Safia Ben Mahmoud*, Nadia Ben Ali, Saloua Fray, Hela Jamoussi , Mariem Kchaou, Slim Echebbi , Mohamed Fredj(2020) Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité : intérêt de l'EEG.revue neurologique :2_43
- Martindale (1989) Reynolds J ed. The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Ed., London, ThePharmaceuticalPress,<https://inchem.org/documents/pims/pharm/chlorpro.htm#SectionTitle:6.4%20Metabolism>
- MEDDOUR R., MEDDOUR-SAHAR O., 2015. Medicinal plants and their traditional uses in Kabyle (Tizi Ouzou, Algeria). *Arabian Journal of Medicinal and Aromatic Plants* 1 (2) : 137-151.
- Mellal ; A.2010.Application pratique de l'anatomie humaine. publibook. p. 174-181.
- Meredith T J, Vale JA. Poisoning due to psychotropic agents. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1987;4:105-7.
- MIARA M. D., BENDIF H., AIT HAMMOU M., TEIXIDOR-TONEU I., 2018. Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *Journal of Ethnopharmacology* 219 : 248-256.
- Mighri H, Akrouf A, Bennoura N, Eljeni H, Zammouri T, Neffati M. LC/MS method development for the determination of the phenolic compounds of Tunisian *Ephedra alata* hydro-methanolic extract and its fractions and evaluation of their antioxidant activities. *South Afr J Bot* 2019;124:102–110. doi:10.1016/j.sajb.2019.04.029.
- Millet B, Vanelle JM, Benyaya J. (2010). Prescrire les psychotropes. Paris: Elsevier Masson.
- Moharrar, M. (2010). Hépatoblastome de l'adulte à propos d'un cas avec étude analytique de la littérature. Thèse doctorat en médecine. Université Mohammed V-Rabat. Maroc. 4p.
- Morgan K, Martucci N, Kozłowska A, Gamal W, Brzeszczyński F, Treskes P, Samuel K, Hayes P, Nelson L, Bagnaninchi P, Brzeszczyńska J, Plevris J. Chlorpromazine toxicity is associated with disruption of cell membrane integrity and initiation of a pro-

- inflammatory response in the HepaRG hepatic cell line. *Biomed Pharmacother.* 2019 Mar;111:1408-1416. [Abstract]
- Morris E, Green D, Graudins A. Neuroleptic malignant syndrome developing after acute overdose with olanzapine and chlorpromazine. *J Med Toxicol.* 2009 Mar;5(1):27-31. [Abstract]
- Mouad, A. (2013). Actualités chirurgicales dans la transplantation hépatique chez l'enfant : revue de séries de littérature. Thèse doctorat en médecine. Université Mohammed V – Souissi. Maroc. 14-18pp
- Moul el bab, H. (2009). L'hépatotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Thèse doctorat en pharmacie. Université Mohammed V. Maroc. 9p.
- Mufti A, Contreras MDM, Gómez-Cruz I, Alshamrani A, Nahdi S, Mansour L, et al. *Ephedra alata* subsp. *alenda* as a novel source of bioactive phytochemicals: characterization based on the mass spectrometry and profiling of antioxidant and anti-inflammatory properties. *Life*
- Nawwar MAM, Barakat HH, Buddrust J, Linscheidt M. Alkaloidal, lignan and phenolic constituents of *Ephedra alata*. *Phytochem* 1985;24(4):878–879. doi:10.1016/S0031-9422(00)84920-1
- Needham J, Gwei-Djen L, Hsing-Tsung H. *Science & civilisation in China-Vol 6-1: biology and biological technology.* Cambridge University Press ed.; 2013
- OMS (Organisation mondiale de la santé), 2013. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023. Genève.
- Ouatar F, Aka J, Zaibo P, Dosso M (2015) Effets pharmacologiques d'*Ageratum conyzoides* sur la glycémie chez le lapin. *Journal of Animal & Plant Sciences*, Vol.24, Issue 1: 3691-3699

- Ozenda, P. (1991). Flore et végétation du Sahara.,Édition Nationale de Centre de Recherche Scientifique CNRS Paris , page :121 122
- PALOMO N., 2010. La gestion des plantes médicinales chez les communautés autochtones Nahuas de la Huasteca Potosina, Mexique. Mémoire présenté à la Faculté des arts et des sciences en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Géographie, Université de Montréal, Canada, 294 p.
- Patterson-Lomba O, Ayyagari R, Carroll B. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis. BMC Neurol. 2019 Jul 20;19(1):174. [Abstract]
- PENSO G. 1980. WHO inventory of medicinal plants used in different countries. WHO, Geneva.
- Piątek, A.; Koziarska-Rościszewska, M.; Zawilska, J.B. Recreational use of over-the counter drugs: The doping of the brain. Alcohol. Drug Addict. 2015, 28, 65–77. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Quezel, P., & Santa, S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Centre National de la Recherche Scientifique, Ed, Paris: 1170 p.
- Reda A, Nadia H (2015) Deleterious Effect of Abamectin on Rat Brain Mitochondria. Centre agriculture. Égypte :422-428p
- Revolte, D. (2002). Lithiase Biliaire Médicamenteuse, Thèse doctorat en pharmacie. Université Limoges. France. 9p.
- Richard D, Senon JL, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse ed.; 2004
- Saha, S. (2000). Digestive system.
- Saidi, S. A., Al-Shikh, T. M., & Hamden, K. Ephedra alata subsp. alenda (Ephedraceae) leaf extracts: phytochemical screening, anti-diabetic, anti-obesity and anti-toxic activities

on diabetic-induced liver-kidney-testes toxicities and inhibition of α -amylase and lipase enzymes. *Heliyon* [Internet] 2022; e11954.

Salhi, S., Fadli, M., Zidane, L., & Douira, A. (2010). Etudes floristique et ethnobotanique des plantes médicinales de la ville de Kénitra (Maroc). *Lazaroa*, 31, 133-146.

Doi:10.5209/rev_LAZA.2010.v31.9.

SCHIPPMANN U., LEAMAN D. J., CUNNINGHAM C. B., 2002. Impact of cultivation and gathering of medicinal plants in biodiversity : global trends and issues. In : FAO ed. *Biodiversity and the ecosystem approach in agriculture, forestry and fisheries*. FAO, Interdepartmental working group on biological diversity for food and agriculture, Rome, 142-167.

Shibko, S., Koivistoinen, P., Tratnyek, C. A., Newhall, A. R., & Friedman, L. (1966). A method for sequential quantitative separation and determination of protein, RNA, DNA, lipid, and glycogen from a single rat liver homogenate or from a subcellular fraction. *Analytical biochemistry*, 19(3), 514-528

Sioud F, Mangelinckx S, Lahmer A, Bonneure E, Chaabene F, Chekir Ghedira L. Alkaloids isolated from *Ephedra Alata*: Characterization and protective effects against cisplatin-induced liver and kidney injuries in mice. *Biomed J Sci Tech Res* 2021;36(3):28591–28602. doi:10.26717/BJSTR.2021.36.005861

Skandalakis, J. E., Skandalakis, L. J., Skandalakis, P. N., Mirilas, P. (2004). Hepatic surgical anatomy. *Surgical Clinics of North America*; 84: 413-435.

Soua L, Koubaa M, Barba FJ, Fakhfakh J, Ghamgui HK, Chaabouni SE. Water-Soluble Polysaccharides from *Ephedra alata* Stems: Structural Characterization, Functional Properties, and Antioxidant Activity. *Molecules* 2020;25(9):2210. doi:10.3390/molecules25092210, PMID:32397299

- Soulef G , Fatia Z (2016) Étude de l'effet antioxydant de l'espèce *Éphédra alata* alenda de la région d'El Oued chez les rats Wistar albinos exposés à la Deltaméthrine. En vue de l'obtention du Diplôme Master académique en Sciences Biologiques.
- Stip E. Who Pioneered the Use of Antipsychotics in North America? Can J Psychiatry. 2015;60(2):505-13
- TABUTI J. R. S., LYE K. A., DHILLION S. S., 2003. Traditional herbal drugs of Bulamogi Uganda : plants, use and administration. Journal of Ethnopharmacology **88** : 19-44.
- Tang S, Ren J, Kong L, Yan G, Liu C, Han Y, et al. Ephedrae Herba: A review of its phytochemistry, pharmacology, clinical application, and alkaloid toxicity. Molecules 2023;28(2):663. doi:10.3390/molecules 28020663, PMID:36677722.
- Thomas A Ban (2007) Fifty years chlorpromazine: a historical perspective, Neuropsychiatric Disease and Treatment, 3:4, 495-500, DOI: 10.2147/ndt.s12160195
- Tiss M, Souiy Z, Boujbiha M, Achour L, Hamden K. Ephedra alata extracts exhibits anti-obesity, antihyperlipidaemic, anti-hyperglycemia, anti-antipyretic and analgesic effects through the inhibition of lipase, α -amylase and inflammation. Res Square 2021;2021:1–14. doi:10.21203/rs.3.rs-23622/v1.
- Trinh, K.V.; Kim, J.; Ritsma, A. Effect of pseudoephedrine in sport: A systemic review. BMJ Open Sport Exerc. Med. 2015, 1, e000066. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
- Valdovinos EM, Frazee BW, Hailozian C, Haro DA, Herring AA. A Nonopioid, Nonbenzodiazepine Treatment Approach for Intractable Nausea and Vomiting in the Emergency Department. J Clin Gastroenterol. 2020 Apr;54(4):327-332. [[PubMed](#)]
- Varga, B., Csonka, A., ´ Csonka, A., Molnar, ´ J., Amaral, L., Spengler, G., 2017. Possible biological and clinical applications of phenothiazines. Anticancer Res. 37, 5983–5993. <https://doi.org/10.21873/anticanres.12045>

- Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2003 May;2(3):287-304. [Abstract]
- Victor, R. P., Raj, L., Rajaventhana, S., Ronald, R. W. (2009). *Nutrition, Diet therapy, and the liver.* CRC Press. 3p.
- Wolf. (1998). *Module de pharmacologie clinique-DCEM 3*
- Xia Y, Liang J, Yang B, Wang Q, Kuang H. Identification of two cold water-soluble polysaccharides from the stems of *Ephedra sinica*. *Stapf Chin Med* 2010;3:63–68. doi:10.4236/cm.2010.13013.
- 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

Les annexes

Témoin	CZP	Ephedra	Eph+CZP
6,3290535	1,34197531	8,4327572	1,33366255
1,13890469	0,19898177	1,94079079	0,24197968

Protéines

Témoin	CZP	Ephedra	Eph+CZP
8,64453961	13,3162027	7,40256959	11,8600999
4,11727802	9,46210413	2,9172082	3,69395876

Lipides

TEMOIN L1	CHLORO L2	EPHEDRA L3	E+C L4
5,68025276	4,5657188	4,26872038	3,82875197
1,86987917	0,43336993	0,72825577	1,08164251

Glucides

- Solution TBS : Tris (50mM), NaCL (150mM) et pH 7,4 :

Dissoudre 8,775g NaCL dans 1L d'eau distillée, puis poser 6,057g Tris et compléter le volume à 1l par

la solution NaCl (150mM) et ajuster le pH à 7,4 en ajoutant HCL ou NaOH.

- Solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%) :

Dissoudre 20g TCA dans 100 ml d'eau distillée pour obtenir la solution TCA 20% puis poser 1g de BHT et compléter le volume à 100 ml par la solution TCA 20% et agiter à chaud

- Solution HCl 0.6 M :

51,56 ml d'HCl pur et compléter le volume à 1L par l'eau distillée.

- Solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120mM):

Dissoudre 3,149g Tris dans 1L d'eau distillée, puis poser 17,299g TBA et compléter le volume à 1L par la solution Tris (26 mM).

- Solution TCA (1%) :

Dissoudre 1g TCA dans 100 ml d'eau distillée.

- Solution DTNB (1.0 mM) :

Dissoudre 100 mg DTNB dans 250 ml de méthanol absolu.

ORGANE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	
FOIE	7,663	7,721	6,626	6,66	6,635	7,541	T
QUADR	1,823	2,358	1,996	2,083	2,022	1,663	
ORGANE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	
FOIE	9,068	6,39	7,2	6,421	6,685	5,775	C
QUADR	2,261	2,024	2,321	1,987	1,911	1,823	
ORGANE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	
FOIE	7,776	7,697	8,116	8,059	6,565	8,393	E
QUADR	1,438	1,871	1,761	2,394	2,977	3,216	
ORGANE	R1	R2	R3	R4	R5	R6	
FOIE	6,784	7,33	8,075	7,334	9,525	10,317	CE
QUADR	1,637	1,582	1,83	2,681	3,355	3,625	

moyenne	ecartype	
7,141	0,5516350243	Poids D'organe
1,990833333	0,2366207232	
moyenne	ecartype	
6,923166667	1,147901985	
2,0545	0,1966395179	
moyenne	ecartype	
7,767666667	0,6401130109	
2,276166667	0,709988568	
moyenne	ecartype	
8,2275	1,397162374	
2,276166667	0,9001985707	