

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Physico-Chimique  
Spécialité Pharmaco-Toxicologie



Réf : .....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme  
**MASTER**

*Thème*

**Etude bibliographique sur l'activité anti-  
inflammatoire des alcaloïdes**

Présenté par :

**CHABOUR Djazia & HAMACHE Lydia**

Soutenu le : **29 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

<b>Mme BOUGOFFA SADAOUI K.</b>	<b>MCB</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme ABDERRAHIM KHAMTACHE S.</b>	<b>MCB</b>	<b>Encadreur</b>
<b>Mr BRIBI N.</b>	<b>MCA</b>	<b>Examineur</b>

**Année universitaire : 2020 / 2021**

## **Remerciements**

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail qu'on espère sera à la hauteur.*

*En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur **Mme Abderrahim.S**, pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury*

**Mme. BOUGOFFA SADAOUI K. et Mr. BRIBI N.**

*pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## ***Dédicaces DJAZIA***

*Je dédie ce Mémoire,*

### ***A MA TRÈS CHÈRE MÈRE : AIBOUT YAMINA***

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Je te dédie ce travail à toi maman en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Je t'aime très fort maman.*

### ***A MON TRÈS CHÈRE PÈRE : CHABOUR AISSA***

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, du courage et de la confiance en soi. Je t'aime très fort papa*

### ***A MON TRÈS CHÈRE EPOUX OMAR OUYAHIA***

*Par ta présence, ton encouragement, ton soutien je te dédie ce mémoire pour te remercier pour tout,*

### ***A MON TRÈS CHÈRE FRERE IDRIS***

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, Pour ton encouragement je te dédie ce travail.*

### ***A mes très chers beaux-parents BOUAZIZ BAYA et OUYAHIA El – HACENE***

*Votre accueil chaleureux au sein de la famille, vos encouragements et votre amour m'ont beaucoup aidé à finaliser ce travail que je vous dédie et vous remercie énormément.*

### ***A ma grand-mère Sekkour hanifa***

*En souvenir a toutes les valeurs que tu m'as apprise, tes leçons de vie, ta bonne humeur et ton très fort caractère qui sera gravé a jamais dans ma mémoire, ta petite fille te dédie ce travail en vue de ma reconnaissance et mon amour.*

### ***A mes très chères sœurs Zahra, Anissa, Siham, Malika et leurs maris***

***A mon très cher et tendre petit neveu AZIB MOHAMMED ARAB***

***Aux petits Frawsa, Zinila et Loucif***

***A mes oncles, tantes et cousines adorées  
A tous les membres de la famille CHABOUR***

***A ma binôme Lydia et sa famille***

***Et a toute la promotion Pharmaco-toxicologie 2020/2021***

***Dédicaces Lydia***

*En premier lieu je remercie Allah le tout puissant de m'avoir donné la Volonté, la Santé et le courage pour réaliser ce travail.*

*Avec un énorme plaisir et une immense joie, que je dédie ce travail à :*

***A Mes TRÈS CHÈRE PARENTS: ISMAIL ET LYNDA***

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices, vos prières, encouragements, conseils que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Ce travail est le fruit de vos sacrifices. Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous donne la longue vie et la bonne santé, je vous aime énormément  
(maman, et papa)*

***A MON TRÈS CHÈRE EPOUX : RAHIM BRAHMI***

*Merci d'être toujours à mes côtés, par ta présence, par ton amour dévoué, et surtout par ton soutien pendant tout mon cursus universitaire. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il nous unisse à jamais et nous comble de bonheur.*

***A MES TRÈS CHÈRES FRERES ET SŒUR : MEHDI, ADEM, KHADIDJA***

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Je vous souhaite un avenir plein de réussite et de bonheur, je vous aime trop.*

***A MES TRÈS CHÈRES GRANDS PARENTS :*** *que dieux vous garde pour notre famille, en plein santé, et de bonheur.*

***A MES TRÈS CHÈRES BEAUX PARENTS :*** *Merci pour Votre accueil chaleureux au sein de la famille, Que dieu le tout puissant vous protège et vous procure bonne santé, bonheur et ce dont vous souhaitez.*

***A MA TRÈS CHÈRE BELLE SŒUR HANANE :*** *merci énormément*

*Pour ton aide et tes encouragements.*

***ET EN FIN MON TRÈ CHÈRE FILS MOHAMED AMINE***

*Ma raison de vivre, tu représentes tous pour moi, ta maman qui te souhaite un avenir plein de santé, de succès, et de bonheur incha Allah, je t'aime très très fort mon fils adoré.*

*Ma voisine KAHINA, que j'aime vraiment. Merci pour tous*

*Mes oncles, et tantes, ainsi mes cousines (MANEL) et pour tous les membres de la  
familles HAMACHE ET BRAHMI.*

*A ma binôme **DJAZIA** et sa famille.*

**LYDIA**

# SOMMAIRE

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux .....	II
Liste des abréviations .....	III
Introduction .....	1
I. Généralités.....	3
I.1 Plantes médicinales.....	3
I.2 Fumariacées .....	3
.....	4
I.2.1 Composition chimique des fumariacées.....	4
I.3 Les alcaloïdes .....	5
I.3.1 Définition .....	5
I.3.2 Propriété des alcaloïdes .....	6
I.3.3 Extraction des alcaloïdes .....	7
I.3.4 Effets thérapeutiques des alcaloïdes isoquinoléiques.....	10
I.3.5 Exemple d'activité thérapeutique des principaux alcaloïdes .....	10
I.3.6 Emploi pharmacologique des alcaloïdes .....	11
II. Inflammation .....	13
II.1 Les types d'inflammation .....	12
II.1.1 Inflammation aiguë .....	12
II.1.2 Inflammation chronique .....	16
II.2 Les cellules impliquées dans le processus inflammatoire .....	17
II.2.1 Les cellules phagocytaires.....	17
II.2.2 Les Cellules non phagocytaires.....	17
II.3 Les médiateurs inflammatoires.....	18
II.4 Activation des voies inflammatoires .....	20
II.5 Les anti-inflammatoires .....	20
II.5.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	20
II.5.2 Les anti-inflammatoire stéroïdiens.....	22
II.5.3 Les anti-inflammatoires d'origine végétale.....	23
III. Analyse d'articles scientifiques .....	24
III.1 Méthodologie de l'étude.....	24
III.1.1 Objectif.....	24

III.1.2	Schéma de l'étude .....	24
III.1.3	Recherche bibliographique.....	24
III.2	La sélection des articles .....	25
III.2.1	Article de Kim en 2016 sur : " Activité Neuro-Anti-inflammatoire des alcaloïdes indoliques de Kanjang". .....	26
III.2.2	Article de Wang et collaborateurs (2016) sur "L'activité anti-inflammatoire de la fraction d'alcaloïdes totaux des bulbes de <i>Fritillaria cirrhosa</i> ". .....	28
III.2.3	Article de Bre Viglieri et collaborateurs (2017) sur " Mécanismes gastro-protecteurs et anti-sécrétoires de la 2-phénylquinoléine, un alcaloïde isolé, de <i>Galipea Longiflora</i> " .....	32
III.2.4	Article de Wen et collaborateurs en (2018) sur " L'activité anti-inflammatoire des alcaloïdes totaux de <i>Hypocoum leptocarpum</i> " .....	37
III.2.5	Article de Hao-fei Fan, 2021, sur " Effets des alcaloïdes de <i>Stephania hainanensis</i> sur l'arthrite goutteuse aiguë induite par MSU chez la souris ". .....	40
III.3	Discussion .....	45
III.3.1	Effet anti-neuroinflammatoire des alcaloïdes indoliques de Soja,d'après Kim en (2016) .....	45
III.3.2	Inflammation et perméabilité capillaire, d'après Wang et collaborateurs en (2016) .....	45
III.3.3	Ulcère gastrique et alcaloïdes, d'après Bre Viglieri et collaborateurs en (2017)..	45
III.3.4	Inflammation pulmonaire causé par les LPS, d'après Wen et collaborateurs (2018) .....	46
III.3.5	Effet des alcaloïdes extraits de <i>Stephania hainanensis</i> sur l'arthrite goutteuse d'après Hao-Fei Fan en (2021) : .....	47
	Conclusion.....	45
	Références bibliographiques	

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Répartition géographique des fumariacées dans le monde selon (Stevens, 2001)...	4
<b>Figure 2</b> : Protocole de l'extraction des alcaloïdes totaux par solvants organiques apolaires en milieu alcalin (Mezaache et al.,2010).....	8
<b>Figure 3</b> : Protocole d'extraction des alcaloïdes par solvant organique polaire .....	9
<b>Figure 4</b> : Schéma résumant le processus inflammatoire.....	12
<b>Figure 5</b> : Déroulement de la phase vasculaire. ....	14
<b>Figure 6</b> : Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrisation.....	16
<b>Figure 7</b> : Schéma résumant le mécanisme d'action des AINS (.....	21
<b>Figure 8</b> : Mécanisme d'action principale des corticoïdes . ....	23
<b>Figure 9</b> : L'effet du TAF sur les cytokines (A) TNF, (B) IL-6, (C) IL-4 et (D) IL-10 dans le BALF de souris ALI induites par le LPS. ....	30
<b>Figure 10</b> : Examen histopathologie des tissus pulmonaires de souris ALI induites par le LPS traitées avec des doses moyennes et élevées de TAF, et DEX par des images typiques de H&Estaining (grossissement : 40 , 100 et 400 ).....	31
<b>Figure 11</b> : Effet de 2-PQ sur les lésions gastrique induit par l'éthanol. ....	33
<b>Figure 12</b> : Images représentatives macroscopiques (A-C) et microscopiques (D-F) d'un ulcère gastrique induit par l'éthanol/HCl chez la souris.....	34
<b>Figure 13</b> : Effet de 2-PQ sur les lésions gastrique induites par l'AINS. ....	34
<b>Figure 14</b> : activité de la pompe à protons. ....	36
<b>Figure 15</b> : Chromatogrammes ioniques totaux d'alcaloïdes d' <i>Hypecoum leptocarpum</i> par chromatographie liquide à haute performance par spectrométrie de masse à temps de vol. Les pics identifiés sont marqués de 1 à 7.....	39
<b>Figure 16</b> : Taux des cytokines IL-1, TNF $\alpha$ et les leucocytes sanguins.....	42
<b>Figure 17</b> : Effet de SHA sur l'expression de l'ARNm des cytokines et protéines. ....	43
<b>Figure 18</b> : Effet de SHA sur l'expression des protéines NLRP3, caspase-1.....	43
<b>Figure 19</b> : Examen histopathologique après traitement par SHA et Colchicine.....	44

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Différents composés chimiques du genre <i>Fumaria</i> . .....	4
<b>Tableau II:</b> Les alcaloïdes isolés de certaines plantes médicinales .....	6
<b>Tableau III :</b> Précipitation des alcaloïdes vis-à-vis de certains réactifs .....	7
<b>Tableau IV :</b> Origines et les effets des principaux médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire. ....	19
<b>Tableau V :</b> Tableau Caractéristiques des articles sélectionnés.....	25
<b>Tableau VI :</b> Effets du 2-PQ sur la sécrétion d'acide gastrique. ....	35
<b>Tableau VII :</b> Effets du 2-PQ sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée.....	36
<b>Tableau VIII :</b> Inhibition de AHL er protopine a une concentration de 25µg/ml. AHL : alkaloids de <i>Hypocoum leptocupum</i> . ....	40

## Liste des abréviations

<b>ADNc</b>	Acide désoxyribonucléique complémentaire
<b>AHI</b>	Alcaloïde de <i>Hypocoum leptocupum</i>
<b>AINS</b>	Anti inflammatoire non stéroïdien
<b>AIS</b>	Anti inflammatoire stéroïdien
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>BFC</b>	Extrait alcaloïdique de <i>Fritillaria CIRRHOSA</i>
<b>CE</b>	Cellules endothéliale
<b>CI</b>	Concentration inhibitrice médiane
<b>COX</b>	Cyclooxygénase
<b>DMEM</b>	Milieu d'égal modifié de Dulbecco
<b>DMSO</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>FBS</b>	Sérum de veau fœtal
<b>IL-1</b>	Interleukine1/ IL-6
<b>LPS</b>	Lipo-polysaccharide
<b>LT</b>	Lymphocyte T/ LB
<b>MPO</b>	Myéloperoxydase
<b>MSU</b>	Mono sodium urate
<b>MTT</b>	Test de viabilité cellulaire
<b>NF-KB</b>	Facteur nucléaire kappa B
<b>NK</b>	Naturelle killer
<b>NLRP3</b>	NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
<b>NO</b>	Oxyde nitrique
<b>NOS</b>	Oxyde nitrique synthase
<b>PAF</b>	Facteur d'activation plaquettaire
<b>PAMPs</b>	Motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen-Associated Molecular Patterns)
<b>PBS</b>	Tampon phosphate saline (Phosphate Buffered Saline)
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PGE2</b>	Prostaglandine
<b>PRR</b>	Récepteur de reconnaissance de motif moléculaire (Pattern Recognition Receptor)
<b>2-PQ</b>	2-phénylquinoline
<b>STAT</b>	Signale de transduction et activation de la transcription
<b>TAF</b>	Total alkaloid fraction
<b>TGFβ</b>	Facteur de croissance transformant (Transforming Growth Factor)
<b>TH2</b>	Lymphocyte T auxiliaire (T helper)
<b>TNFα</b>	Facteur de nécrose tumorale
<b>TXA2</b>	Thromboxane A2

# Introduction

## Introduction

Le paradoxe inflammatoire se situe entre l'effet protecteur contre les stimuli pathologiques, physiologiques, et/ou non physiologiques, et l'effet nocif du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, par des anomalies des régulations, et de production des cellules, et médiateurs intervenant dans l'inflammation. Cela peut conduire soit à une réaction aigüe incontrôlée qui génère une réponse allergique, ou choc anaphylactique mortel, soit la progression d'une réaction inflammatoire chronique qui peut développer de nombreuses maladies inflammatoires telles que : l'arthrite, l'asthme, maladie neuro-inflammatoire, cancer...etc (**Viladomiu et al., 2016**).

Dans le monde trois personnes sur cinq meurent de maladies inflammatoires chroniques (**Pahwa, 2020**). La thérapie inflammatoire est basée sur les agents anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), et les anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cependant, ces médicaments conventionnels présentent des effets secondaires néfastes à l'organisme, mais surtout des risques gastro-intestinaux, insuffisance rénale aigüe, et parfois des complications cardiaques (**Soubrier et al., 2013**). C'est pourquoi l'accent est de plus en plus mis sur la recherche de nouvelles molécules douées d'activités anti-inflammatoires dans les plantes médicinales, sans risque d'effets secondaires, s'avère indispensable pour le traitement des patients.

Depuis l'antiquité, les produits naturels, d'origine végétale ont toujours été une source importante d'agents thérapeutiques. De nos jours de nombreuses plantes sont utilisées dans la pharmacopée végétale soit sous forme d'extrait brut ou de molécules bioactives (**Newman et Cragg, 2016**).

L'efficacité thérapeutique de ces plantes, est due en grande partie à la présence de plusieurs métabolites secondaires dans leurs compositions chimiques (alcaloïdes, flavonoïdes, phénols...etc.), qui possèdent des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et sédatives...etc. Entre autre, l'activité anti-inflammatoire des alcaloïdes, qui a été bien confirmée dans plusieurs études sur des modèles animaux et inflammatoires (**Newman et Cragg, 2016**), (**Bribi et al, 2016**)

C'est dans ce contexte, que s'inscrit ce travail, dont l'objectif consiste à évaluer l'état de l'art de quelques études, portant sur l'effet bénéfique et thérapeutique des alcaloïdes sur le processus inflammatoire, et les pathologies associées, en évaluant leurs activités anti-inflammatoires par les différentes méthodes, et à connaître les mécanismes moléculaires par lesquels ces substances actives améliorent les altérations associées à l'inflammation.

Pour réaliser ce mémoire, nous avons effectué plusieurs lectures et élaboré un plan de recherche bibliographique qui se résume comme suit :

La première partie est essentiellement consacrée aux alcaloïdes et aux plantes médicinales.

La deuxième partie traite l'inflammation et ses mécanismes.

La troisième partie est consacrée à une analyse d'articles scientifiques traitant cette thématique.

Ce travail est achevé par une conclusion donnant une synthèse des résultats obtenus, suivie par des perspectives devant faire l'objet de travaux ultérieurs.

# **Chapitre I : Généralités**

## I. Généralités

### I.1 Plantes médicinales

Depuis des millions d'année l'homme s'est toujours servi de plante, en premier lieu pour se nourrir mais aussi pour se soigner. Il a appris au fil du temps à faire la différence entre les différentes plantes comestibles et toxiques surtout celles dotées de vertus thérapeutiques.

Les plantes médicinales sont connues depuis longtemps dans la médecine traditionnelle, elles sont utilisées soit en infusion, décoction, macération ...etc. Cela dépend de la pathologie à traiter. C'est bien l'origine de plusieurs médicaments commercialisés en ce moment en pharmacie (Stevens, 2001).

En outre, c'est le point d'intérêt des scientifiques à trouver de nouvelles molécules pour l'élaboration de médicament à partir de ces études ethnobotaniques, car les plantes sont un réel réservoir de principes actifs qui sont encore inconnues et doté de pouvoir thérapeutique très intéressant (Stevens, 2001).

Le tableau I ci-après présente quelques exemples de plantes médicinales ayant des composés alcaloïdiques ainsi que leurs familles respectives.

### I.2 Fumariacées

Les fumariacées sont une famille de plantes dicotylédones qui fleurit depuis le mois d'avril jusqu'au milieu de l'été et pousse dans les champs, les terrains vagues, les décombres et sur les bords des chemins (Trease et Evans, 1978 ; Pinkas et al., 1990).

Depuis l'antiquité, la fumeterre apparaît dans les écrits de Dioscoride et Galien (Ier et IIème siècles) pour ses propriétés thérapeutiques son activité sur la sécrétion biliaire et les fonctions hépatiques. La fumeterre est décrite dans la pharmacopée du Moyen-Âge et dans le traité du naturaliste Italien Matthiolo (1558), comme dépuratif du foie, de la vésicule biliaire et du sang (Trease et Evans, 1978 ; Pinkas et al., 1990). Son habitat naturel est dans les régions tempérées du nord d'Amérique, Asie, Afrique et Europe (Figure 1) (Sharma, 2009).

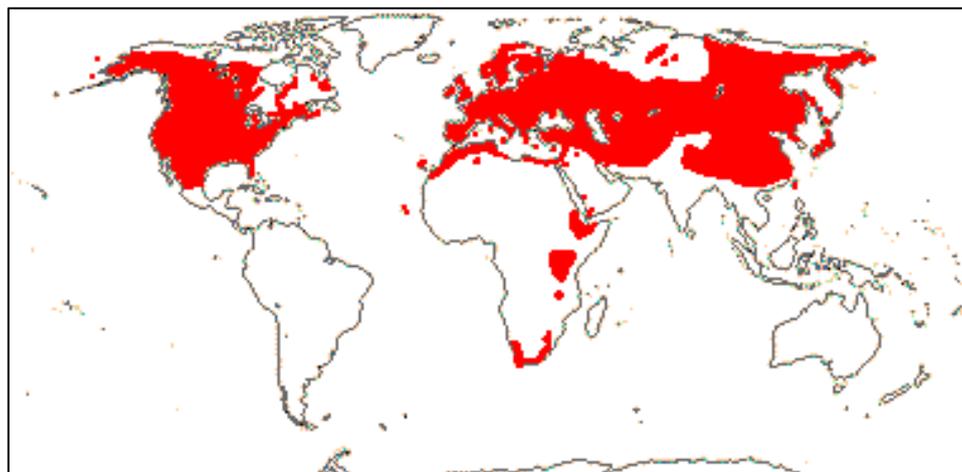


Figure 1 : Répartition géographique des fumariacées dans le monde selon (Stevens, 2001).

### I.2.1 Composition chimique des fumariacées

Les principaux constituants chimiques détectés dans les espèces du genre *Fumaria* sont les alcaloïdes iso-quinoléiques, les flavonoïdes, les glycosides, les tannins, les saponines et les phénols (Suau et al., 2002 ; Orhan et al., 2010).

Tableau I: Différents composés chimiques du genre *Fumaria* (Goetz et al., 2009).

Types de composés	Constituants chimiques
Hétérosides de la quercétines :	isoquercitrine, rutine et le quercitrine-3,7-diglucoside-3- arabinoglucoside.
Alcaloïdes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dérivés de l'isoquinoléines</b> : (0,3-1%) : Protopine (=fumarine, 0,13%), cryptopine</li> <li>• <b>Dérivés de Protoberbérines</b> : aurotensine, stylopine, sinactine et N-méthylsinactine.</li> <li>• <b>Dérivés de types spirobenzylisoquinoleine</b> : fumaricine, fumaritrine, fumariline.</li> <li>• <b>Dérivés de type indenobenzazepine</b> : fumaritridine, fumaritrine.</li> </ul> Hétérosides flavoniques
Acides phénolique	Acides caféique, chlorogénique et fumarique. Ester maliques de l'acide cinnamique et de l'acide caféique.
Acides organiques	Acides malique, succinique, lactique, glycolique.
Autres	<b>Principes amers, mucilage, résine, sels de potassium</b>

## I.3 Les alcaloïdes

### I.3.1 Définition

Le terme alcaloïdes (de l'arabe al kaly, la soude et du grec eidos, l'aspect) a été introduit par W. MEISNER au début du XIX<sup>ème</sup> siècle. Un alcaloïde est un composé organique d'origine naturelle, azoté, plus ou moins basique, doté de propriétés pharmacologiques. A l'état naturel, les alcaloïdes existent sous forme de sels d'acides minéraux ou organiques (**Bruneton, 1999**).

On distingue trois grandes classes selon qu'ils possèdent ou non un acide aminé comme précurseur direct, et qu'ils comportent ou non un atome d'azote dans un hétérocycle (**Bruneton, 1999**).

- **Les alcaloïdes vrais** : Ce sont des substances d'origine naturelle (principalement végétale), ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Même à faibles doses, ils procurent des activités biologiques intéressantes (**Milcent et Chau, 2003**).
  
- **Les proto-alcaloïdes** : Ce sont des amines simples, dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle. Ils dérivent aussi d'acides aminés ex : sérotonine, méscaline (**Milcent et Chau, 2003**).
  
- **Les pseudo-alcaloïdes** : Présentent les mêmes propriétés des alcaloïdes vrai mais ne sont pas dérivés d'acides aminés ex alcaloïdes terpénique et alcaloïdes stéroïdiques (**Bruneton, 1999**).

Le premier alcaloïde isolé est la morphine (extrait du pavot somnifère en 1804), puis la strychnine (extraite de la noix vomique en 1818) puis la caféine (graines et feuilles de caféier en 1819) (**Bruneton, 1999**) (**Goetz et al., 2009**).

**Tableau II:** Les alcaloïdes isolés de certaines plantes médicinales

Les espèces	Nom des alcaloïdes	Famille
<i>Fumaria capreolata</i> L.	Sanguinarine, protopine, cryptopine, $\beta$ allocryptopine, fumaritine, l-stylopine, ( <b>Fafal et Önr, 2007</b> ).	<b>Fumariacées (Bercht. et Presl (1820))</b>
<i>Fritillaria cirrhosa</i>	/	<b>Liliacées (Don., 1825)</b>
<i>Galipea Longiflora</i>	2-(3',4'-dimethoxyphenethyl) quinoline 2-phenylquinoline	<b>Rutacées (Juss. 1789)</b>
<i>Hypocoum leptocarpum</i>	protopine; cryptopine; la leptopidine; la leptocarpine; corydamine; la dihydroleptopine; oxohydrastinine ( <b>Wen et al., 2018</b> ).	<b>Papaveracea (Juss. 1789)</b>

### I.3.2 Propriété des alcaloïdes

- Les alcaloïdes ont de structures très variées, le plus souvent mono ou polycycliques.
- Le point commun est la présence de l'azote qui confère le caractère alcalin à la molécule.
- L'azote peut être sous forme d'amine primaire, secondaire, tertiaire ou même quaternaire.

L'azote est le plus souvent intra-cyclique et entre dans la formation d'un noyau de base déterminant la classification (**Bruneton, 1999**).

#### Solubilité

Les alcaloïdes sont de nature basique, ils peuvent former des sels en présence d'acides. Leur solubilité varie en fonction du pH, c'est-à-dire selon qu'ils se trouvent à l'état de bases ou à l'état de sels (**Bruneton, 1999; Kone, 2009**).

➤ **En milieu Alcalin** : les alcaloïdes sont à l'état de bases (forme non ionisée); ils sont solubles dans les solvants organiques apolaires et les alcools, insolubles dans l'eau (**Bruneton, 1999; Kone, 2009**).

➤ **En milieu acides** : les alcaloïdes sont à l'état de sels (forme ionisée); ils sont solubles dans l'eau et les alcools, insolubles dans les solvants organiques (**Bruneton, 1999; Kone, 2009**).

#### ✚ Précipitation des alcaloïdes :

Les alcaloïdes précipitent avec certains réactifs spécifiques (Tableau III). Ces réactions de précipitation ont lieu en milieu aqueux légèrement acide (**Hurabielle et Paris, 1980 ; Bruneton, 1999**).

**Tableau III** : Précipitation des alcaloïdes vis-à-vis de certains réactifs (Moreau, 2003).

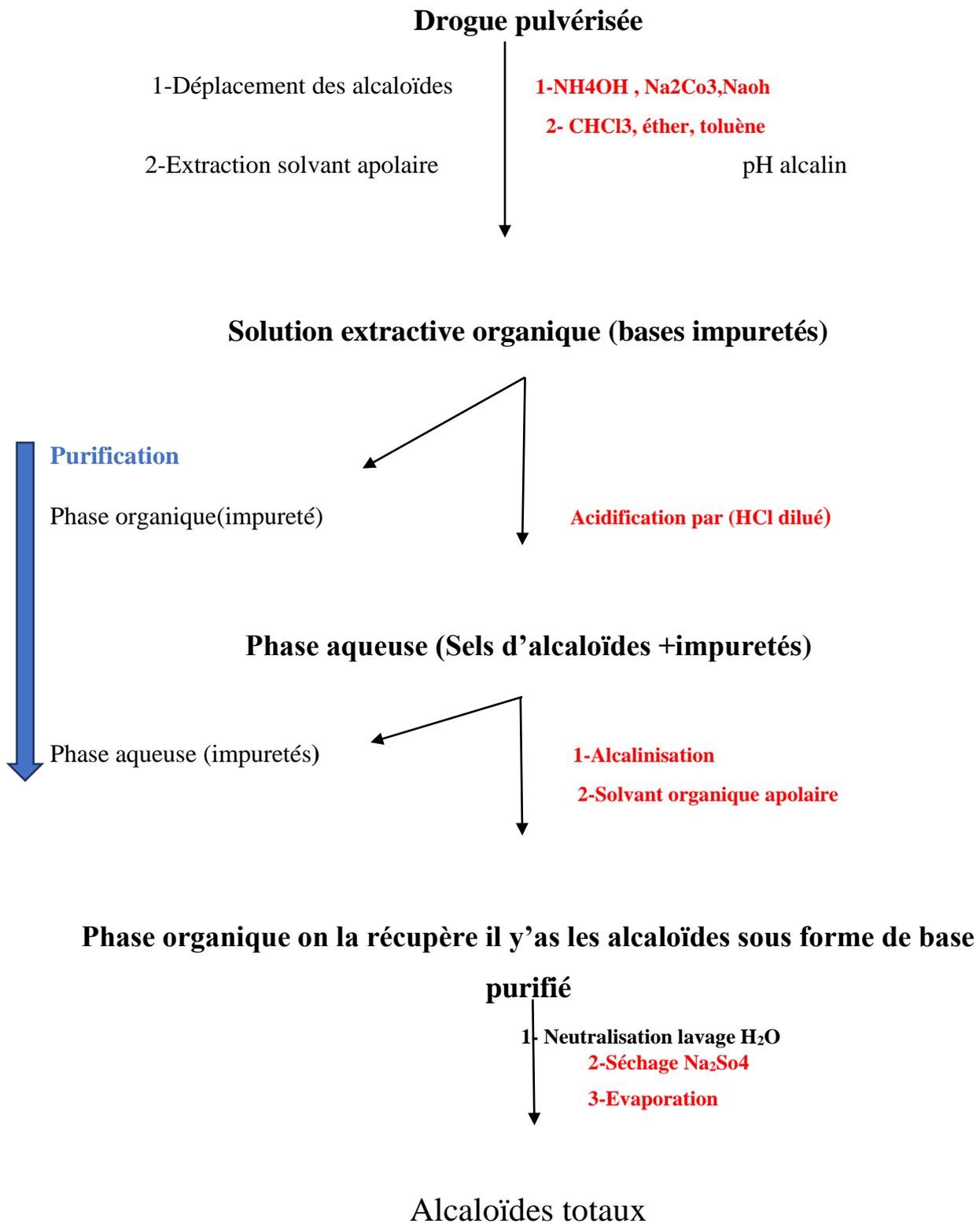
Réactifs	Composition	Précipités
Bouchardat	Solution iodo-iodurée	Brun
Dragendorff	Tétra	Rouge orangé
Mayer	mercuri-iodure de K <sup>+</sup>	Blanc crème

### I.3.3 Extraction des alcaloïdes

Le principe de l'extraction est basé sur la différence de solubilité des alcaloïdes en milieu acide et en milieu alcalin ; ils vont ainsi pouvoir être séparé des autres constituants de la plante qui possèdent les mêmes solubilités quel que soit le pH (**Paris et Hurabielle, 1981**).

Il existe en générale, trois méthodes d'extraction (Figures 2 et 3) :

- Extraction par les solvants organiques non polaires ;
- Extraction par les solvants organiques polaires ;
- Extraction par l'eau acide (**Mezaache et al.,2010**).



**Figure 2 : Protocole de l'extraction des alcaloïdes totaux par solvants organiques apolaires en milieu alcalin (Mezaache et *al.*,2010).**

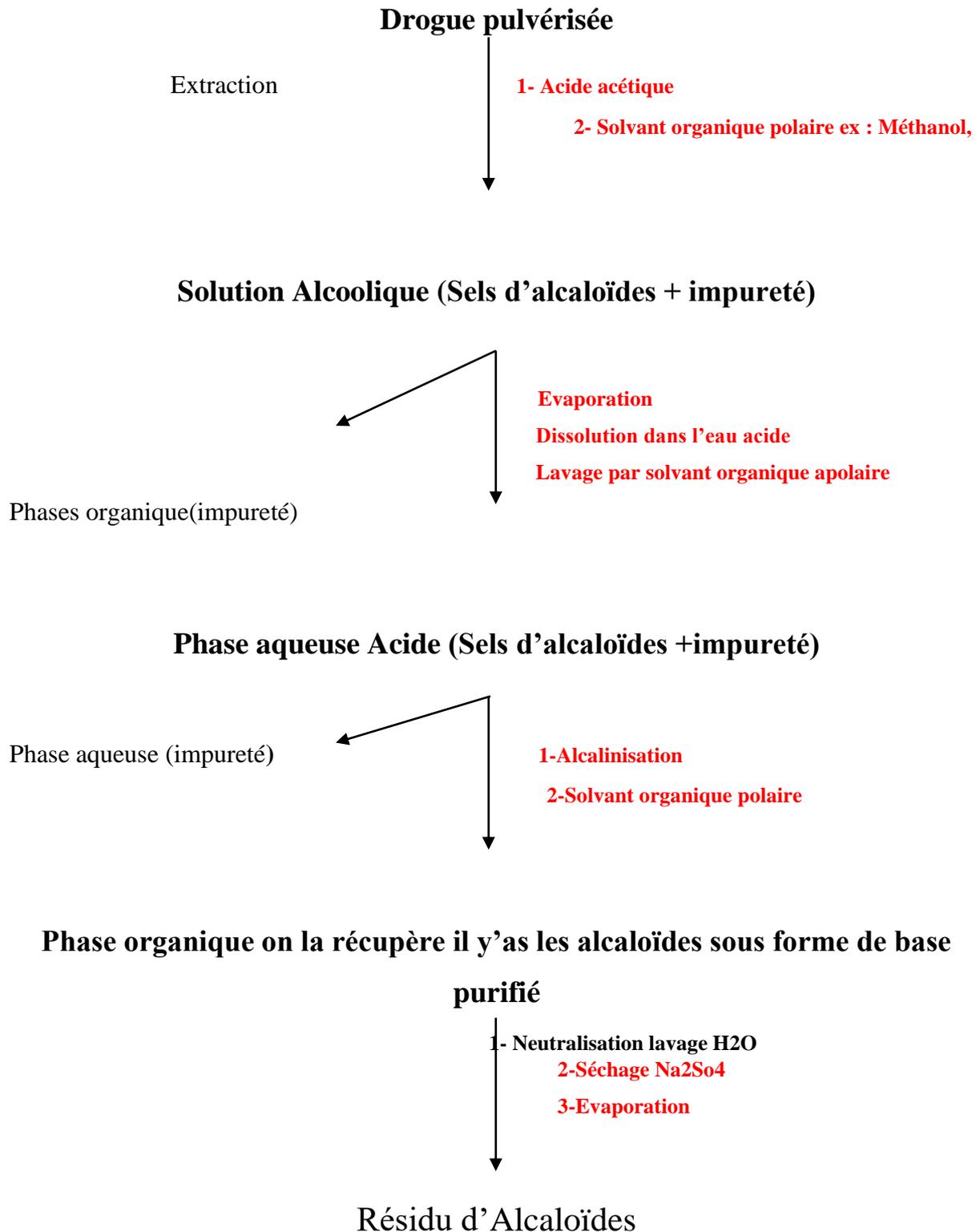


Figure 3 : Protocole d'extraction des alcaloïdes par solvant organique polaire (Mezaache et al.,2010).

### **I.3.4 Effets thérapeutiques des alcaloïdes isoquinoléiques**

La classe d'alcaloïdes isoquinoléiques a beaucoup d'importance pharmaceutique (**Iwasa et al., 2001**).

#### **Au niveau du système nerveux central**

- Antidépresseurs (morphine, scopolamine)
- Stimulants (strychnine, caféine)

#### **Au niveau du système nerveux autonome**

- Sympathomimétiques (éphédrine) ou sympatholytiques parasymphomimétiques.
- Anti cholinergiques et ganglioplégiques.
- Curarisants, anesthésiques locaux.
- Anti-tumoraux, et d'antipaludiques (**Bruneton, 2009**).

### **I.3.5 Exemple d'activité thérapeutique des principaux alcaloïdes**

#### **Protopine :**

Anti-inflammatoires, c'est un antagoniste histaminique, antispasmodique, cardiodepressive et antiasthmatique (**Wichtl et Auton, 2003 ; Paul et al., 2004 ; Goetz et al., 2009**).

#### **Berbérine :**

Possède une activité antimalarienne, antibactérienne, antipyrétique et antidiabétique (**Iwasa et al., 2003 ; Fischer et al., 2004 ; Jantova et al., 2006 ; Lee et al., 2006**).

#### **Morphine :**

Analgésique très puissant utilisé seulement sous surveillance médicale (**Iwasa et al., 1996**).

**codéine:** est un analgésique mais surtout un calmant de la toux, possède une action antitussive (**Iwasa et al., 1996**).

#### **Atropine, Caféine, Strychnine, Théophylline :**

Sont connus beaucoup plus pour leurs effets sur le système nerveux (**Iwasa et al., 1997**).

#### **Corydadine :**

Propriétés antirhumatismales (**Iwasa et al., 1997**).

#### **Tubocurarine :**

Bloque l'action des extrémités des nerfs musculaires (**Iwasa et al., 1997**).

#### **Papavérine :**

Elle a une activité vasodilatatrice, hypnotique et analgésique, elle agit sur les muscles lisses (spasmolytique) (**Paris et Hurabielle, 1981 ; Williams et al., 2003 ; Muniz, 2006 ; Hau et al., 2010**).

**Fumarilline :**

C'est un antidépresseur (Goetz et al., 2009).

**Noscapine :**

Elle est antitenssive et antitussive, elle est peu active sur le système nerveux central (Paris et Hurabielle, 1981; Bruneton, 1999 ; Soriano et al., 2010).

**I.3.6 Emploi pharmacologique des alcaloïdes**

Les alcaloïdes et les drogues à alcaloïdes ont une importance considérable en thérapeutique, ils sont employés soit comme

**Préparation galénique** (belladone, jusquiame noire et datura) ; ou **hémi synthèse de médicaments** par exemple la codéine obtenue par méthylation de la morphine et/ou La quinindin par conversion de la quinine.

**Matière première pour l'extraction industrielle des alcaloïdes** telle que :

- Morphine de la paille de Pavot ou de l'opium ;
- Scopolamine des *Duboisia*;
- Éphédrine de l'Éphédras;
- vincamine de la feuille de pervenche.
- Quinine des écorces de quinquina. (Paris et Hurabielle, 1981; Bruneton, 1999 ; Soriano et al., 2010):

# **Chapitre II : Inflammation**

## II. Inflammation

L'inflammation est un processus biologique complexe, qui implique une réponse physiologique de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique, ou infectieuse, afin de garantir la protection du Corp, contre les stimuli nocifs. La fonction principale de la réaction inflammatoire est d'éliminer l'agent pathogène ou agresseur et de permettre la réparation des tissus. L'inflammation de courte durée (aiguë) est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui vise à restaurer sans intégrité physiologique. Alor que l'aspect négatif de l'inflammation intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique (Weill, 2003).

**La réaction inflammatoire** est associée au système immunitaire qui est divisé en deux branches interconnectés (Figure 4), l'immunité innée la plus ancienne, qui est présente chez tous les organismes pluricellulaires. Les cellules du système immunitaire innée possèdent des récepteurs PRR et des voies de signalisation hautement conservés pour détecter et réagir face à une infection ou à une blessure. La détection de ces signaux exogène d'origine microbienne, les PAMPs, ou endogènes, les alarmines (Bianchi, 2007) va conduire à l'initiation de la cascade inflammatoire et à l'activation d'une réponse immunitaire acquise ou adaptative (Barton, 2008 ; Medzhitov, 2008). La réponse inflammatoire se déroule en quatre étapes : la reconnaissance des signaux de danger, le recrutement des cellules sur le site de l'infection, élimination du pathogène et la résolution de l'inflammation conduisant à un retour à l'homéostasie et à la cicatrisation du tissu lésé (Barton, 2008). En absence d'une résolution, s'installe une inflammation chronique.

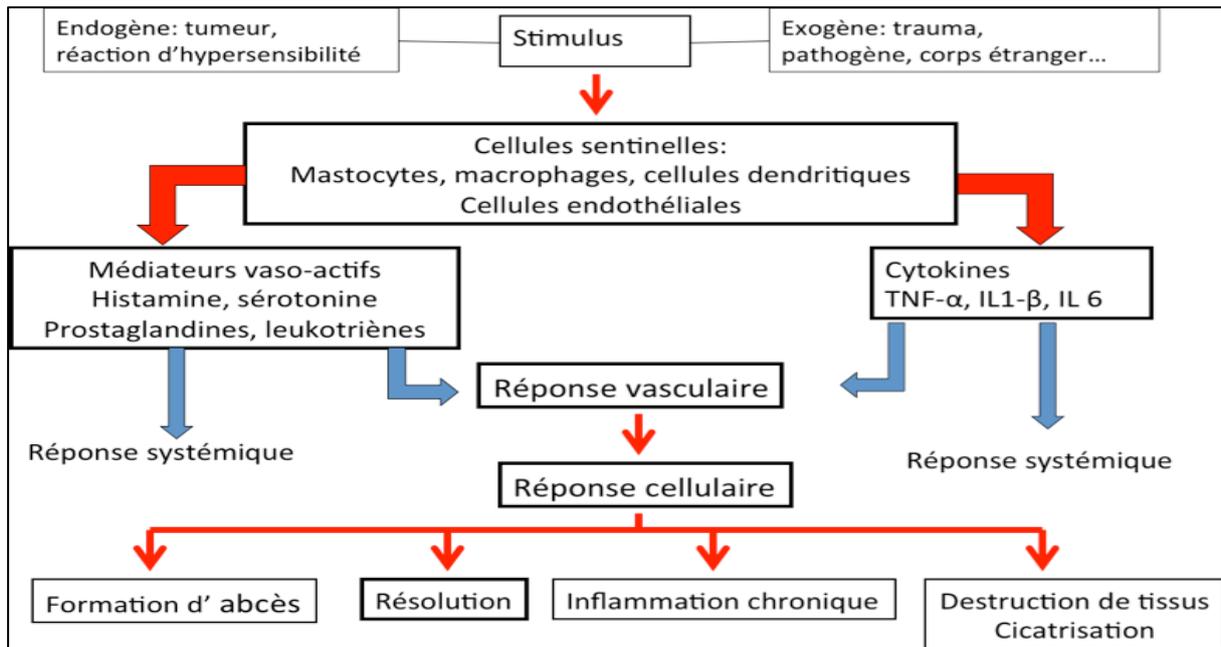


Figure 4 : Schéma résumant le processus inflammatoire (Serhan et al., 2008).

## II.1 Les types d'inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories selon la cinétique et la durée du processus inflammatoire : inflammation aiguë (courte durée) et l'inflammation chronique (long terme), dans ces réactions impliquent plusieurs acteurs tissulaires, cellulaires, et les médiateurs qui entraînent les symptômes de l'inflammation aiguë (Riccardi, 2018) nommés les signes cardinaux (cardinal signe) : rougeur, chaleur, gonflement, douleur, perte de fonction (Medzhitov, 2010). Tandis que l'inflammation chronique peut être défavorable et forme le facteur étiologique de divers maladies chronique comme : le diabète, les maladies cardiovasculaires, arthrites et les maladies articulaires et allergie...etc (Pahwa et al., 2020).

### II.1.1 Inflammation aiguë

Elle s'agit de la réponse immédiate de l'organisme à un agent pathogène ou agresseur de courte durée (quelques jours à quelques semaines), d'installation souvent brutale. Elle est caractérisée par une augmentation du débit sanguin dans le site infecté, un œdème exsudatif, et une congestion vasculaire, puis par une infiltration polynucléaire. Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (Barnes, 1998).

Les étapes de la réponse inflammatoire aiguë sont *toujours* les mêmes quelques soit le stimulus inflammatoire et les tissus enflammés (Dorward et al., 2012).

Elle constitue trois phases principales :

- Phase vasculaire;
- Phase cellulaire;
- Phase de résolution.

### 🚦 La phase vasculaire

Cette phase se caractérise par les quatre signaux cardinaux classiques de l'inflammation : la rougeur, chaleur, tuméfaction et douleur (Figure 5). Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction qui va stimuler la dégranulation des médiateurs tels que TXA2 et la sérotonine qui provoque l'agrégation plaquettaire et une deuxième vasoconstriction (**Espinosa et Chillet, 2010**), (**Ramanlat et Gupta, 2020**).

Sous l'action de différents médiateurs chimiques tels que l'histamine et l'oxyde nitrique, elle provoque une vasodilatation artérielle, puis les capillaires s'ouvrent, permettant la formation de la congestion locale, responsable des deux premiers symptômes cardinaux de l'inflammation : chaleur et rougeur (**Rhoades et Bell, 2012**),

L'augmentation de la perméabilité de la paroi vasculaire par certains médiateurs entraîne une contraction des CE et la séparation des jonctions intracellulaire, ainsi permet la fuite de l'exsudat fluide dans l'espace interstitielle. Ce mécanisme est responsable de la formation d'un 3ème signe de l'inflammation : l'**œdème** (**Porth, 2011**) qui est cliniquement caractérisé par un gonflement des tissus. La libération des médiateurs tels que PG, et sérotonines, l'histamine...influencent directement les nocicepteurs ou les sensibiliser au toucher ou au mouvement qui provoque **la douleur** qui est le quatrième signe (**Rhoades et Bell, 2012**).

La modification vasculaire, permettent la migration des leucocytes hors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel c'est la diapédèse leucocytaire qui déclenche la phase cellulaire (**Witko-Sarsat et al., 2000**).

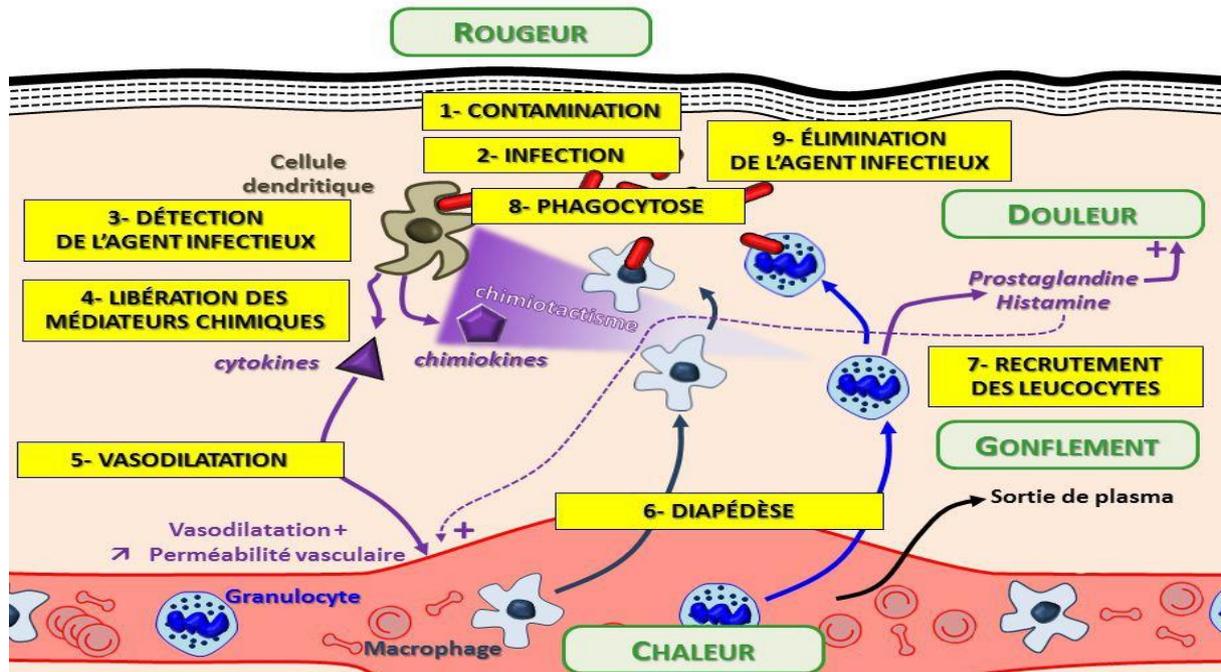


Figure 5 : Déroulement de la phase vasculaire (Ferhat et Omari, 2018).

#### Phase cellulaire

Cette réponse se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou de tissus granulés, et le recrutement des cellules immunitaires du sang (les polynucléaires, monocytes et les lymphocytes) et de tissus conjonctifs (fibroblastes, les cellules endothéliales, les mastocytes et les macrophages résidentes) vers le foyer inflammatoire par chimiotactisme, afin d'éliminer l'agent pathogène et les tissus lésés (Béné et al., 2005).

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) constituent les premières cellules de défense mis en place, elles sont attirées par des facteurs chimiotactiques, au foyer inflammatoire, se marginalisent et adhèrent aux cellules endothéliales. Elles passent ensuite à travers la paroi vasculaire par diapédèse. Elles se caractérisent par leur fonction phagocytose sous l'action de plusieurs enzymes (hydrolase, cathepsines...). Cependant ces agents peuvent persister, il y'aura intervention d'autres cellules, les monocytes et les macrophages qui sont abondant pendant 2 jours, tandis que l'infiltration lymphocytaire est observée dans les stades subaiguë ou chronique (Kidd et Urban, 2001), (Rousselet, 2005).

Les leucocytes du tissu conjonctif migrent au foyer inflammatoire grâce aux chimiokines sécrétées par les cellules phagocytaires et endothéliales présentes sur le site inflammatoire (**Kidd et Urban, 2001**), (**Rousselet, 2005**).

Après leurs activations, les leucocytes peuvent libérer des métabolites toxiques et des protéases dans les espaces extracellulaires ce qui engendre des lésions tissulaires (**Rousselet, 2005**).

La deuxième vague cellulaire est constituée de monocytes circulants subissant le même sort que les polynucléaires (chimiotactisme, adhérence). Ils gagnent le foyer inflammatoire attirés par les facteurs chimiotactiques sécrétés par les neutrophiles où ils se transforment en macrophages. Ceux-ci assurent le nettoyage du foyer inflammatoire en cas d'inflammation aiguë et participe à la poursuite du processus inflammatoire en cas d'inflammation chronique par la production de nombreux médiateurs particulièrement les cytokines, les systèmes du complément et la coagulation (**Russo-Marie, 1998**).

#### Phase de réparation et cicatrisation

La résolution de l'inflammation est un processus actif qui suit une détersion complète (l'élimination des tissus nécrosés, l'agent pathogène et du liquide de l'exsudat) (**Rousselet, 2005**). Cette étape est nécessaire pour le rétablissement de l'homéostasie tissulaire après une agression, elle se caractérise par la disparition du processus inflammatoire. L'arrêt de cette dernière fait intervenir plusieurs mécanismes qui pourraient inclure : une régulation négative de l'expression des chimiokines par des cytokines anti-inflammatoires tels que IL10 et TGF.β1 ou l'expression d'un récepteur soluble comme TNFα, et l'apoptose des cellules inflammatoires (**Eming et al., 2007**).

L'efficacité de la réparation dépend de la gravité, le type de blessures, et le type de tissus, et son intensité est liée au degré de destruction cellulaire (Figure 6). Au début se sont les cellules endothéliales qui vont réparer l'endothélium grâce à diverses molécules, collagénase I ou III (**Gilroy et Lawrence, 2008**). Si la destruction est plus importante, et en cas de tissu régénératif, avec stimulation de l'angiogenèse pour la nutrition nécessaire à la croissance de nouveau tissu. Mais en cas de tissus moins régénératifs, les lymphocytes coordonnent l'activation des fibroblastes, par les macrophages pour synthétiser la matrice dérivée et former des cicatrices à base de collagènes (**Frangogiannis, 2017**).

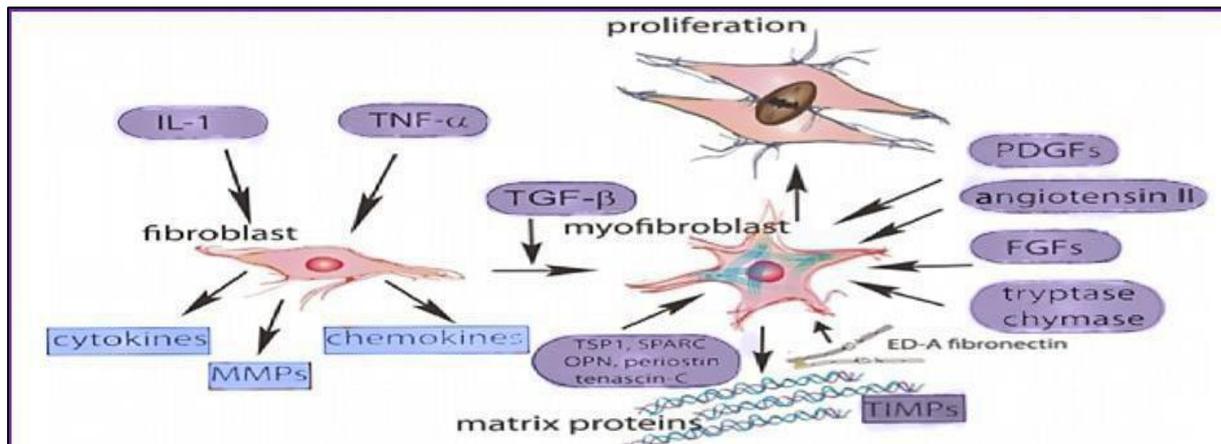


Figure 6 : Activation des fibroblastes et formation d'une cicatrisation (Frangogiannis, 2017).

### II.1.2 Inflammation chronique

Elle se développe dans les conditions où persiste une agression ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé (Rankin, 2004). Elle est caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années. Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée (Fauve et Hevin, 1998 ; Rousselet et al., 2005). L'inflammation chronique est définie morphologiquement par la présence des lymphocytes, des macrophages et les plasmocytes dans le tissu infecté. Elle est initialement déclenchée par des réponses vasculaires qui impliquent l'apparition de molécules d'adhésion sur la surface des cellules endothéliales qui vont spécifiquement entraîner l'adhésion des lymphocytes et des monocytes sur l'endothélium vasculaire permettant leur transmigration dans les compartiments extravasculaires (Serhan et al., 2010). Elle se caractérise par la simultanéité de la destruction et la cicatrisation des tissus affectés, mais la vitesse de destruction est plus rapide que la régénération ce qui entraîne une fibrose pathologique (hou et al., 2011).

Il existe deux types de l'inflammation chronique :

- **La prolifération non spécifique** : caractérisée par l'infiltration de cellules mononucléaire et proliférations des fibroblastes, tissus conjonctifs et de cellules épithéliales formées un tissu de granulation non spécifique. (Stevens et al., 2004).
- **Inflammation chronique spécifique ou granulomateuse** : caractérisée par la présence de lésions nodulaires distincts ou granulomes qui sont agrégées par des

macrophages activé ou leur cellules dérivées (appelées cellules épithélioïdes) et entouré de lymphocytes (**Pahwa, 2020**).

## II.2 Les cellules impliquées dans le processus inflammatoire

La réponse inflammatoire, implique un réseau cordonné de nombreux types de cellules, qui sont résumé si dessous :

### II.2.1 Les cellules phagocytaires

- **Les polynucléaires neutrophiles** : Migrent vers le tissu extravasculaire, et ils sont activé par des chimio-attractants dans le site de l'agression, ils sont impliqués dans la phagocytose e l'agent pathogène, et ils le détruisent par deux mécanismes, l'un est dépendant de l'oxygène et l'autre, indépendant de celui-ci (**Gougerot et al., 2007**).
- **Monocytes-macrophages** : Les monocytes se différencient en macrophages, sont des puissants phagocytes, ils sont impliqués dans la présentation de l'antigène au LT et LB, ils modulent la réponse immunitaire en produisant des cytokines et des facteurs de croissance, et favorisent la résolution de l'inflammation, par la sécrétion des médiateurs anti-inflammatoires (**Chen et al., 2018 ; Satoshi et al., 2019**).
- **Les basophiles** : Elles interviennent dans les réactions allergiques et la sécrétion de divers médiateurs, en particulier : histamines, héparines, et recrutent les cellules effectrices tels : lymphocytes Th2, éosinophiles et les macrophages (**Shawartz et al., 2016**).
- **Les éosinophiles** : Participent à la réponse de l'immunité adaptative au cours de la parasitose, par la libération des médiateurs cytotoxiques, cytokines effectrices et régulatrices (**Driss et al., 2010**).

### II.2.2 Les Cellules non phagocytaires

- ❖ **Les lymphocytes** : Les cellules de l'immunité spécifique, humorale et cellulaire, sont de type T et B et NK (Naturelle killer). Les LT se différencient dans le thymus et les LB acquièrent leurs maturations dans la moelle osseuse, elles participent dans la réaction inflammatoire par la production des cytokines et les NK tentent de lyser les cellules hôtes infectées par moyen de cytotoxique (**Cronkite, 2018**).
- ❖ **Les Mastocytes** : Sont des cellules volumineuses remplis de granules, résident dans les matrices de tissu conjonctive et à la surface de l'épithélium. Elles jouent un rôle prépondérant dans le recrutement précoce des cellules immunitaire : neutrophiles, LT

et elles participent dans la réparation tissulaire (**Chen et al., 2018 ; Milliat et Francois, 2018**).

- ❖ **Les Fibroblastes** : Fibres de la matrice extracellulaire du tiscojective, responsables de la production des enzymes de destruction de la matrice (collagénase, gélatinase) et participent aussi au phénomène de cicatrisation par la production de différentes constituantes de la matrice : collagénase, protéoglycane, fibronectine (**Botting, 2000**).
- ❖ **Les cellules endothéliales(CE)** : Forment l'endothélium vasculaire, elles sont impliquées dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux, l'apport de l'oxygène, et de nutriments aux tissus sous-jacentes et la surveillance du trafic des cellules immunitaires, produire des médiateurs inflammatoires conduisant au recrutement des cellules immunitaires. Elles sont capables de participer au phénomène de réparation post-inflammatoire par la production des protéines matricielles et de différentes protéases (**Al-Soudi et al., 2017**).
- ❖ **Les plaquettes** : Dérivés des mégacaryocytes, elles ont de multiples rôles au-delà de l'hémostase et de la thrombose, elles sont impliquées dans le processus inflammatoire par la libération de nombreux médiateurs : fibrinogènes, plasminogènes, cytokines et médiateurs lipidiques, et les amines vasoactives ce qui permet aux plaquettes de recruter les leucocytes dans le site de l'inflammation (**Arman et al., 2015**).

### II.3 Les médiateurs inflammatoires

La réponse inflammatoire est contrôlée par de nombreux médiateurs chimiques, pro et anti-inflammatoire de nature divers : amine (histamine, sérotonine), ou lipidique (prostaglandine et leucotriens). Ces médiateurs affectent le développement et la résolution de l'inflammation en agissant sur les différentes cellules impliquées dans la réaction inflammatoire (**Rankin, 2004**). Ces médiateurs peuvent être des substances protéiques plasmatiques, présentent dans le sang circulant ou proviennent de cellules telles que les monocytes, thrombocytes, les neutrophiles et les macrophages...etc (Tableau IV) (**Henrotin et al., 2001, Iwalewa et al., 2007**).

**Tableau IV :** Origines et les effets des principaux médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire (Prin et al., 2009).

Médiateurs	Origines	Effets dans la réaction inflammatoire
<b>Histamine</b>	Plaquettes Mastocytes, basophiles, éosinophiles,	Assure la vasodilatation, et provoque la sensation de douleur, et contraction des muscles lisse.
<b>Sérotonines</b>	Mastocytes et plaquettes	augmentation de la perméabilité vasculaire et dilate les capillaire
<b>Prostaglandines</b>	Acide arachidonique	Inhibent la synthèse des cytokines activatrices des lymphocytes, responsable de douleur et la formation de l'œdème, douleur, fièvre
<b>Leucotriens</b>	Acide arachidonique	Possèdent des propriétés chimiotactiques, et stimulent la production des IL2, INF $\gamma$ , IL4 par les LT.adhésion et activation leucocytaires.
<b>(PAF)</b>	Plaquettes, neutrophiles	augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, et stimule l'agrégation plaquettaire.
<b>Cytokines : TNF<math>\alpha</math>, IL1<math>\beta</math></b>	Macrophages	favorise le recrutement des lymphocytes vers le site inflammatoire, stimule la libération des chimiokines et la phospholipasesA2 et active la production intracellulaire d'espèces réactives d'oxygènes.
<b>IL6</b>	lymphocytes	Recrutement des monocytes vers le tissu inflammatoire et induit localement l'activation des phagocytoses.
<b>IL-4, IL-10, IL-2</b>		Inhibent la libération de TNF $\alpha$ , et TGF $\beta$ 1, IL-1 $\beta$ .
<b>Chimiokines</b>	Leucocytes, Macrophages	Vasodilatation, adhésion leucocytaire, chimiotactisme, dégranulation, contraction muscles lisses.
<b>Complément</b>	Plasma (produit dans le foie)	Chimiotactisme et adhésion leucocytaire, complexe d'attaque membranaire, vasodilatation, contraction muscles lisses.
<b>Kinines</b>	Plasma (produit dans le foie)	Augmentation de la perméabilité vasculaire, contraction des muscles lisses, vasodilatation, douleur

## II.4 Activation des voies inflammatoires

Les stimuli inflammatoires activent les voies de signalisation intracellulaires qui activent ensuite la production de médiateurs inflammatoires. L'activation des récepteurs déclenche d'importantes voies de signalisation intracellulaires, y compris la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), le facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B) et le transducteur de signal Janus kinase (JAK) et l'activateur de transcription (STAT) (**Chen et al., 2018**).

## II.5 Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des molécules capables de réduire et traiter les symptômes et les signes de l'inflammation aigue et chronique (**Dinarello, 2010**).

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de synthèse de deux types : les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes), et les non stéroïdiens (AINS), les corticoïdes sont des dérivés de la cortisone, hormone naturellement secréter dans l'organisme par les glandes surrénales, et ils ont une action anti-inflammatoires puissantes (**Amzallag, 2019**). Tandis que les (AINS) sont définies par opposition aux corticoïdes (AIS) et sont dépourvus de noyau stéroïdien. Les (AIS) et (AINS) sont des médicaments largement utilisés, mais dans les effets secondaires sont parfois grave, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritation digestive pouvant aller jusqu'à l'ulcère gastrique) (**Das, 2011**).

### II.5.1 Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

C'est une classe de médicament qui soulage l'inflammation, la douleur, et la fièvre et possède des propriétés antipyrétiques et analgésiques. Ils présentent une grande hétérogénéité chimique, mais ont des effets thérapeutiques et indésirables similaires, ils sont des dérivés d'acide organique (**Saad et Mathew, 2020**).

Ces médicaments ont en commun une inhibition non sélective de l'enzyme (COX) (**Ortega, 2014**). Les (AINS) traditionnels inhibent les deux enzymes (COX-1 et COX-2), qui sont capable de synthétiser les prostaglandines.

Les prostaglandines libérées par la COX-1 jouent surtout un rôle physiologique (en particulier, la protection gastrique), Alor que celles libérés par la COX-2 sont surtout produites dans les conditions inflammatoires.

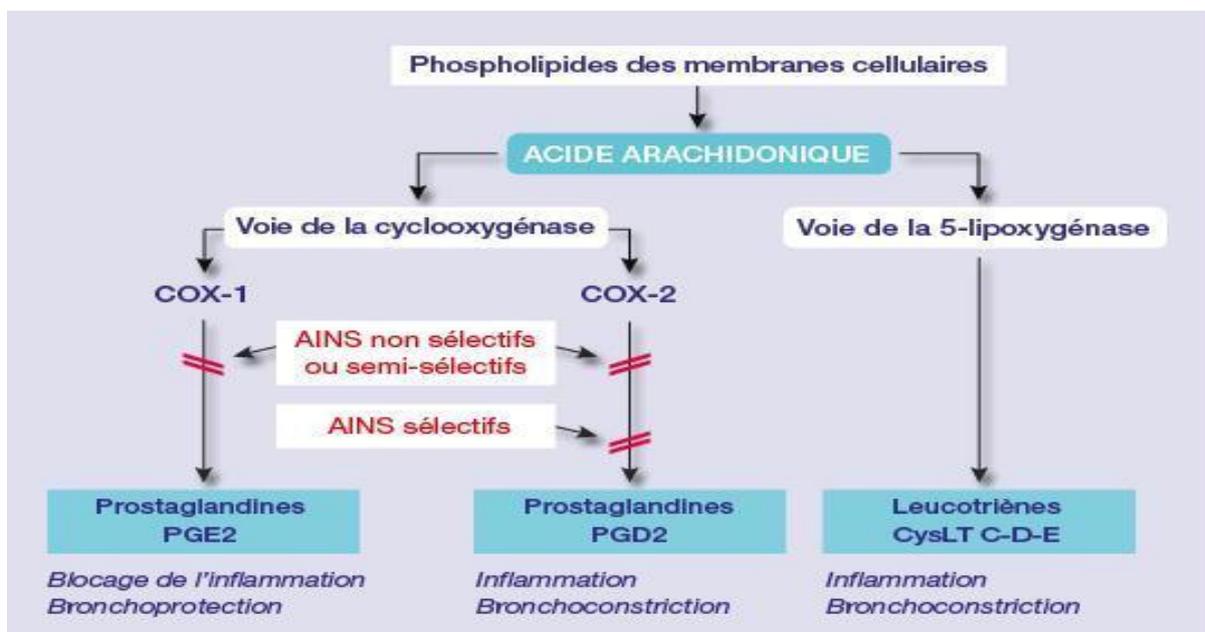
### ✚ Classification des AINS

Les AINS peuvent être classés selon le degré de sélectivité, pour l'une ou l'autre COX. Quatre catégories se distinguent :

- Groupe 1 correspond aux inhibiteurs sélectifs de la COX-1. C'est le cas de l'aspirine à faible doses (100 à 300mg), à visée antiagrégant plaquettaire.
- Groupe 2 est celui des inhibiteurs non spécifiques de la COX, représenté par les AINS classiques (Blain et *al.* 2000).
- Groupe 3 renferme les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, représentés par le méloxicam et le nimésulide. Cette propriété antiCOX-2 est perdue lorsque ces produits sont utilisés à fortes doses.
- Groupe quatre comporte les inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Leurs représentants sont le célécoxib et l'étoricoxib (**Blain et *al.*, 2000**).

### ✚ Mécanismes d'action des AINS

Par leur action inhibitrice de la COX, tous les AINS inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ou thromboxanes, ce qui entraîne une diminution des effets de l'inflammation (Figure7).



**Figure 7** : Schéma résumant le mécanisme d'action des AINS (Chung, 2014).

### II.5.2 Les anti-inflammatoire stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou les glucocorticoïdes constituent un groupe très homogène sur le plan structurel, ils possèdent des propriétés immunomodulatrices et antiallergiques (**Kessel et al., 2014**).

Les glucocorticoïdes représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques, tels que : l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immune (**Kessel et al., 2014**). L'usage de ces médicaments est associé à de nombreux effets indésirables, qui s'accroît avec le prolongement et la durée du traitement, conduisant à des troubles aigus telles que l'hypertension artérielle, et l'ulcère gastroduodénaux (**Chung, 2014**).

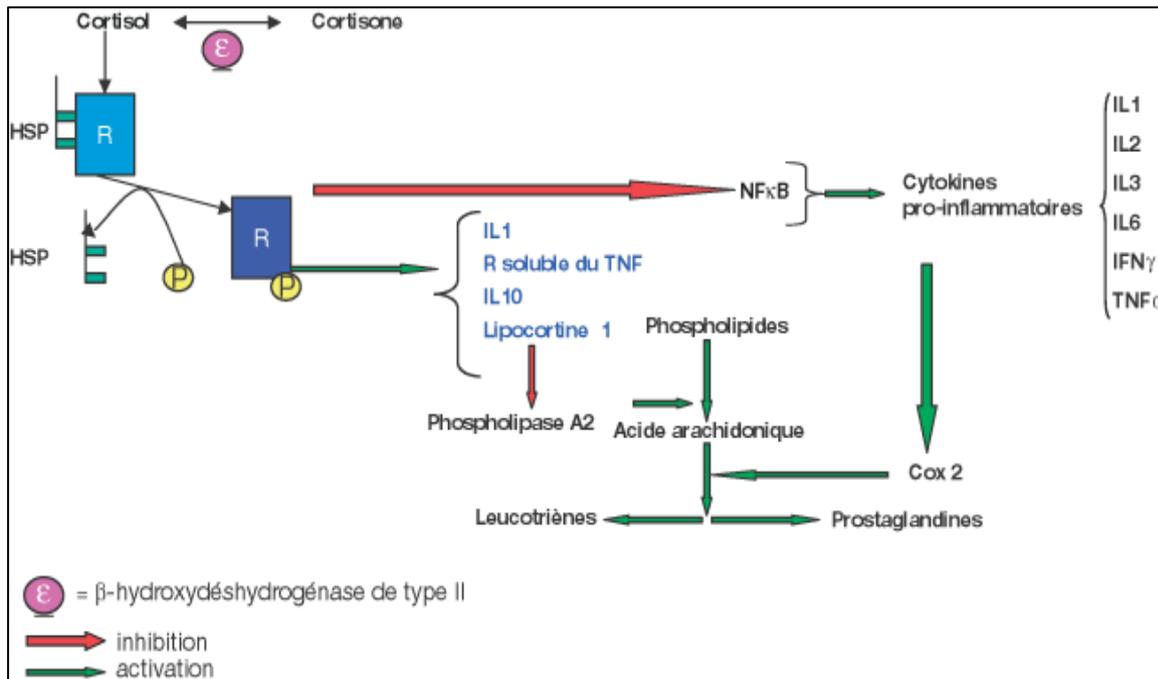
#### Mécanismes d'action des glucocorticoïdes

Dans leurs tissus cibles, les glucocorticoïdes agissent en se fixant sur des récepteurs intracellulaires, distribué de façons ubiquitaire, il s'ensuit une translocation intranucléaire du récepteur ainsi activé, ce qui aboutit à la modulation négative ou positive des gènes cibles qui code la protéine responsable de l'action des corticoïdes.

Les glucocorticoïdes agissent a de multiples niveaux sur toutes les phases de l'inflammation qu'elle soit aigue ou chronique (**Chung, 2014**) :

- ❖ Leur action sur la phase vasculaire : se produit à travers l'inhibition de la synthèse des médiateurs inflammatoires, ou l'augmentation de leurs catabolismes, et par l'induction de la synthèse des protéines anti-inflammatoires, conduisant la réduction de la perméabilité capillaire.
- ❖ Leur action sur la phase cellulaire : est caractérisé par une forte inhibition de la migration leucocytaire et la réduction de la phagocytose et la prolifération lymphocytaires, ce qui a pour conséquence la limitation de la réaction immunitaire au site de l'inflammation.

Les corticoïdes se caractérisent par l'inhibition de la production des prostaglandines et leucotriens, obtenus par l'induction de la synthèse de la lipocortine qui inhibe directement la phospholipase A2. Ce qui pourrait expliquer la supériorité des effets anti-inflammatoires des AIS par apport aux AINS qui ne bloquent que la formation des prostaglandines (Figure 8) (**Chung, 2014**).



**Figure 8 :** Mécanisme d'action principale des corticoïdes (Chung, 2014).

### II.5.3 Les anti-inflammatoires d'origine végétale

Le nombre de composés photochimiques trouvés dans le règne végétal, est très vastes, et leur spectre d'activité est tout aussi grand, et certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires, et les principes actifs des plantes sont de natures chimiques variées. Plusieurs études ont démontré les propriétés anti-inflammatoires des alcaloïdes isoquinoléines, et la protopine isolés à partir du genre *Fumaria* sur différents modèles inflammatoires animale (Bribi et al 2017).

Ces activités anti-inflammatoires sont liées à leur capacité de moduler le fonctionnement du système immunitaire, beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase, et la lipoxygénase, ainsi que par d'autres mécanismes (Amzallag, 2019).

**Chapitre III :**  
**Analyse d'articles scientifiques**

### **III. Analyse d'articles scientifiques**

#### **III.1 Méthodologie de l'étude**

##### **III.1.1 Objectif**

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui traitent différentes pathologies liées à l'inflammation qu'elles soient chroniques ou aiguës ; mais qui possèdent en parallèle des effets indésirables telle que l'ulcère gastrique. Pour cette raison, les chercheurs se sont focalisés sur l'élaboration de nouvelles molécules actives dotant de propriétés thérapeutiques pouvant diminuer ses effets néfastes à partir des plantes médicinales qui constituent un vrai réservoir de principes actifs qui reste encore méconnu.

Dans la présente étude, on va s'intéresser aux différents articles scientifiques qui traitent l'effet anti inflammatoire des différents extraits de plantes à alcaloïdes.

##### **III.1.2 Schéma de l'étude**

On a réalisé une revue sur les données de la littérature nationale et internationale concernant les études scientifiques traitant l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* et *in vitro* des plantes à alcaloïdes.

##### **III.1.3 Recherche bibliographique**

La recherche d'articles scientifiques a été faite grâce au moteur de recherche google scholar qui nous a permis de sélectionner les articles présents dans des revues scientifiques comme par exemple : Elsevier et science direct. On a pris en considération que les articles rédigés en anglais, de revues scientifiques connues et aussi de publications récentes.

**Les mots clés** utilisés : alcaloïdes, anti inflammatoire, *in vivo*, *in vitro*, inflammation, cytokine.

### III.2 La sélection des articles

En prenant en considération des articles d'études récentes de source sûre et de résultats adéquats : la plus ancienne étude date de 2016 et la plus récente date de 2021 (Tableau V).

**Tableau V** : Tableau Caractéristiques des articles sélectionnés.

Pathologie	Type d'étude	Paramètres	Références
<b>Neuro-inflammation alcaloïdes indolique du soja</b>	Etude expérimentale	PGE2 et NO COX-2 et INOS	(Kim, 2016)
<b>Inflammation et perméabilité capillaire</b>	Etude expérimentale	LPS Neutrophiles macrophages	(Wang et <i>al.</i> ,2016)
<b>Ulcère gastrique et alcaloïdes</b>	Etude expérimentale	2-PQ COX 2 TNF $\alpha$	(Bre Viglieri et <i>al.</i> , 2017 )
<b>Inflammation pulmonaire causé par les LPS</b>	Etude expérimentale	Macrophage RAW 264.7 LPS NO IL-1 IL- 6 TNF $\alpha$	(Wen et <i>al.</i> ,2018)
<b>Arthrite goutteuse</b>	Etude expérimentale	NLRP3 ADNc IL-1 $\beta$ et TNF $\alpha$ PCR	(Hao-fei Fan, 2021)

### **III.2.1 Article de Kim en 2016 sur : " Activité Neuro-Anti-inflammatoire des alcaloïdes indoliques de Kanjang".**

#### **III.2.1.1 Objectif**

Déterminer les effets anti-inflammatoires de l'alcaloïde indolique du Kanjang (Soja) sur les cellules microgliales des souris stimulées par les LPS et son mécanisme d'action au niveau moléculaire.

#### **III.2.1.2 Méthodes**

Sept alcaloïdes indoliques **1-7** (1-propyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid (**1**), 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid (**2**), 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline-1-carboxylic acid (**3**), 3-indoleacetic acid (**4**), Nb-acetyltryptamine (**5**), 1-methyl-3,4-dihydro- $\beta$ -carboline (**6**), and flazine (**7**) ont été isolés à partir de l'extrait éthanolique et méthanolique de soja, dont deux composés (**4**) et (**7**) ont été sélectionnés pour une étude plus approfondie.

Les cellules microgliales murines BV2 ont étéensemencées et incubées à 37°C pendant 24h dans un milieu de culture (DMEM), additionné de 10% de (FBS), les antibiotiques : pénicilline (100u/mL), la streptomycine (100mg/mL), et l-glutamine, dans une atmosphère humidifiée à 5% de CO<sub>2</sub>. Les cellules étaient prétraitées avec les dérivés d'alcaloïde 1-7 et 4-7 en présence des LPS.

**Préparation des fractions cytosoliques et nucléaires** : les cellules ont été homogénéisées dans un tampon d'extraction de protéine (PER-Mammalian), contenant un cocktail d'inhibiteur de protéases.

**Analyse Western blot** : cette analyse a été utilisée pour évaluer les niveaux d'enzymes INOS et COX-2, qui consiste brièvement à la récupération des cellules par centrifugation à 200g pendant 3 min. Par la suite, les cellules ont été lavées avec du PBS et soumises à une lyse en utilisant un tampon de lyse RIPA contenant 25 mM de tampon Tris-HCl 150 mM de NaCl, 1 % de NP-40, 1 % de désoxycholate de sodium et 0,1 % de SDS. Le dosage et le niveau de PGE2 et NO présent dans chaque échantillon cellulaire ont été déterminés à l'aide d'un system de Kit.

### III.2.1.3 Résultats

- **Effet des composés 1–7 sur la production d'oxyde nitrique (NO) et de prostaglandines E2(PGE2) dans les cellules BV2 stimulées par LPS**

La concentration des médiateurs pro-inflammatoires NO et PGE2 ont été observé à la fois en présence ou en absence des composés alcaloïdiques testés (1-7) à des doses non toxiques.

Les résultats ont montré que le prétraitement des cellules BV2 avec les dérivés alcaloïdiques (1-7) pendant 3h à diminuer la production de NO et le PGE2 à des concentrations comprises entre 20-80uM. Alors que le potentiel inhibiteur des médiateurs inflammatoires a été varié de façon dose dépendante et selon la nature chimique des composés.

- **Effets des composés 4 et 7 sur l'expression d'enzymes pro-inflammatoires dans les cellules BV2 stimulées par LPS :**

Les effets des composés 4-7 sur l'expression d'INOS et la COX-2 induit par LPS ont été évalués par l'analyse de Western blot, qui as révélé que l'alcaloïde 4-7 supprimé à la fois l'expression d'INOS et de COX-2 induit par les LPS d'une manière dose-dépendante. Ces résultats suggèrent que ces effets inhibiteurs se produisent parallèlement à l'inhibition compétitive de la production de NO et de PGE2.

- **Effets des composés 4 et 7 sur l'activation de NF- $\kappa$ B dans les cellules BV2 stimulées par LPS :**

Le NF-KB est un facteur de transcription constitué de deux sous unités protéiques p65etp50, qui se trouve sous forme inactive dans le cytosol lié à son inhibiteur IKB- $\alpha$ . Les résultats de cette étude indiquent que les niveaux des protéines du cytosol p65-p50 dans les cellules BV2 ont été diminués après la stimulation des cellules par LPS pendant 1h, tandis que, les niveaux ont augmenté en réponse au prétraitement avec les deux composés alcaloïdique 4-7 des cellules stimulées. Conformément à cette observation les niveaux des protéines nucléaires p65-p50 dans les cellules BV2 stimulées par les LPS ont augmentés, tandis que, les niveaux ont été diminués en réponse au prétraitement pendant 3h. Donc, ces deux composés alcaloïdiques bloquent la translocation nucléaire de NF-KB dans le noyau, ces résultats indiquent que l'effet anti-neuroinflammatoire de 4-7 est associé, au moins en partie à la suppression de l'activation de NF-KB, qui est impliqué dans la régulation de nombreux gènes

qui codent pour les médiateurs et enzymes de la réponse inflammatoire tels l'INOS et COX2, responsable de la production de NO et PGE2 respectivement.

#### **III.2.1.4 Conclusion**

L'alcaloïde indolique extrait du soja exerce un effet anti-neuroinflammatoire, stimulé par les LPS, en bloquant la production des médiateurs pro-inflammatoires.

### **III.2.2 Article de Wang et collaborateurs (2016) sur "L'activité anti-inflammatoire de la fraction d'alcaloïdes totaux des bulbes de *Fritillaria cirrhosa*".**

#### **III.2.2.1 Objectif :**

Lors de l'inflammation, la perméabilité capillaire augmente afin de laisser passer les cytokines et globules blancs intervenant dans l'inflammation, cette étude consiste à évaluer la capacité de l'extrait alcaloïdique de BFC à traiter cette inflammation en observant l'inhibition de l'accentuation de la perméabilité capillaire.

#### **III.2.2.2 Méthodes**

Protocole expérimentale de l'accentuation de la perméabilité capillaire par l'extrait alcaloïdique de *Fritillaria Cirrhosa* (BFC) induit par l'acide acétique *In vivo* :

**Groupe 1** : Témoin, 1 % Solution de Tween 80, 0,2 ml/20 g/jour ;

**Groupe 2** : le contrôle positif, DEX, 5 mg/kg/jour ;

**Groupe 3** : la dose élevée de TAF, 18 mg/kg/jour ;

**Groupe 4** : (la dose moyenne de TAF, 9 mg/kg/jour) ;

**Groupe 5** : (la faible dose de TAF, 4,5 mg/kg/jour).

Administration par voie oral 1fois/jour pendant 7 jours consécutifs, au 7<sup>ème</sup> jour, injection par la veine de la queue avec 0.1mL/10g de solution de colorant bleu Evans à 0.5% dissoute dans une solution saline normale. Puis, l'administration d'une injection intrapéritonéale de l'AA et sacrifice. Par la suite, l'administration d'une injection intrapéritonéale de 0,2ml/souris d'une solution acide acétique à 0.6% dissoute dans une solution saline. Après 20 mn sacrifice par dislocation cervicale.

**Traitement des souris**

Le liquide péritonéal a été recueilli par lavage avec une solution saline normale 4 fois (2mL, 2mL, 1mL, 1mL). Une solution saline normale de lavage pour chaque souris a été combinée et diluée à 10mL avec la solution saline normale, puis centrifugé à 3000 rpm pendant 15 minutes.

Une solution mère a été préparé et dilué pour donner des étalons de travail pour faire la courbe d'étalonnage. Mesure de l'absorbance du surnageant à une longueur d'onde 590 nm par spectrophotomètre UV-Visl'Alpha-1900PC.

Calculé à l'aide de la formule suivante : Inhibition (%)  $\frac{1}{4} [(C_0 - C_t)/C_0 \times 100]$  (C<sub>0</sub> : la teneur moyenne en colorant bleu Evans dans le Groupe témoin, C<sub>t</sub> : la teneur moyenne en colorant bleu Evans).

### III.2.2.3 Résultats

1. L'effet de TAF sur le nombre total de cellules de leucocytes, le nombre de macrophages et de neutrophiles dans le BALF des souris ALI induites par le LPS (Figure 9).

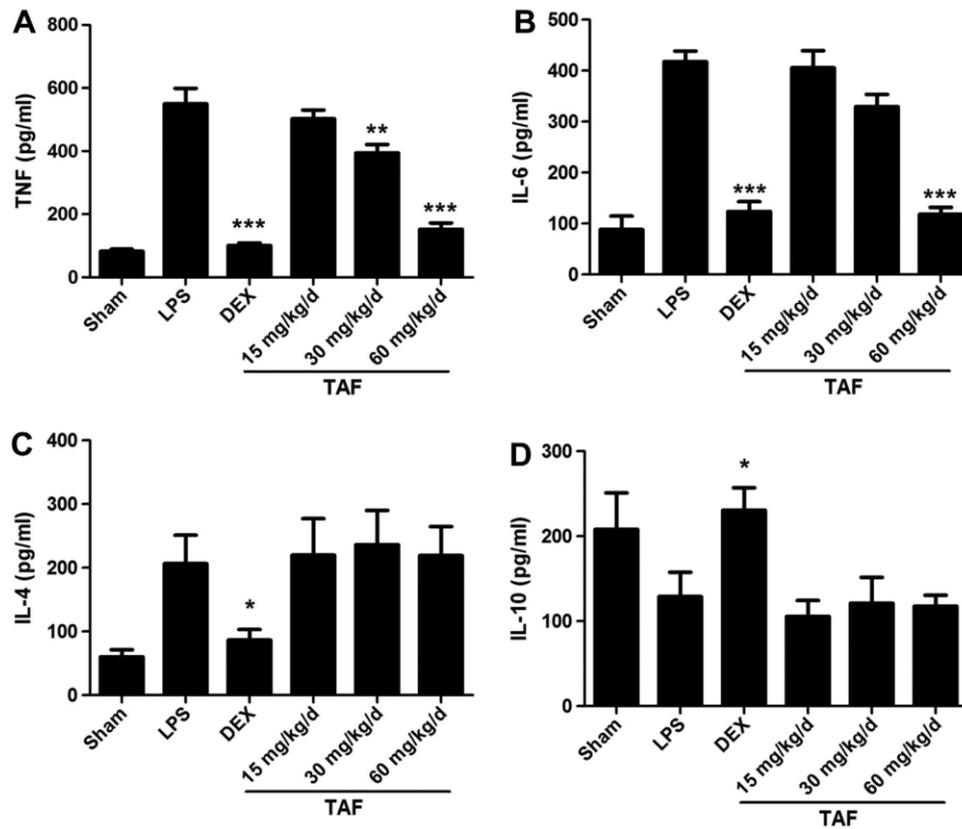


Figure 9 : L'effet du TAF sur les cytokines (A) TNF, (B) IL-6, (C) IL-4 et (D) IL-10 dans le BALF de souris ALI induites par le LPS.

## Examen histopathologique :

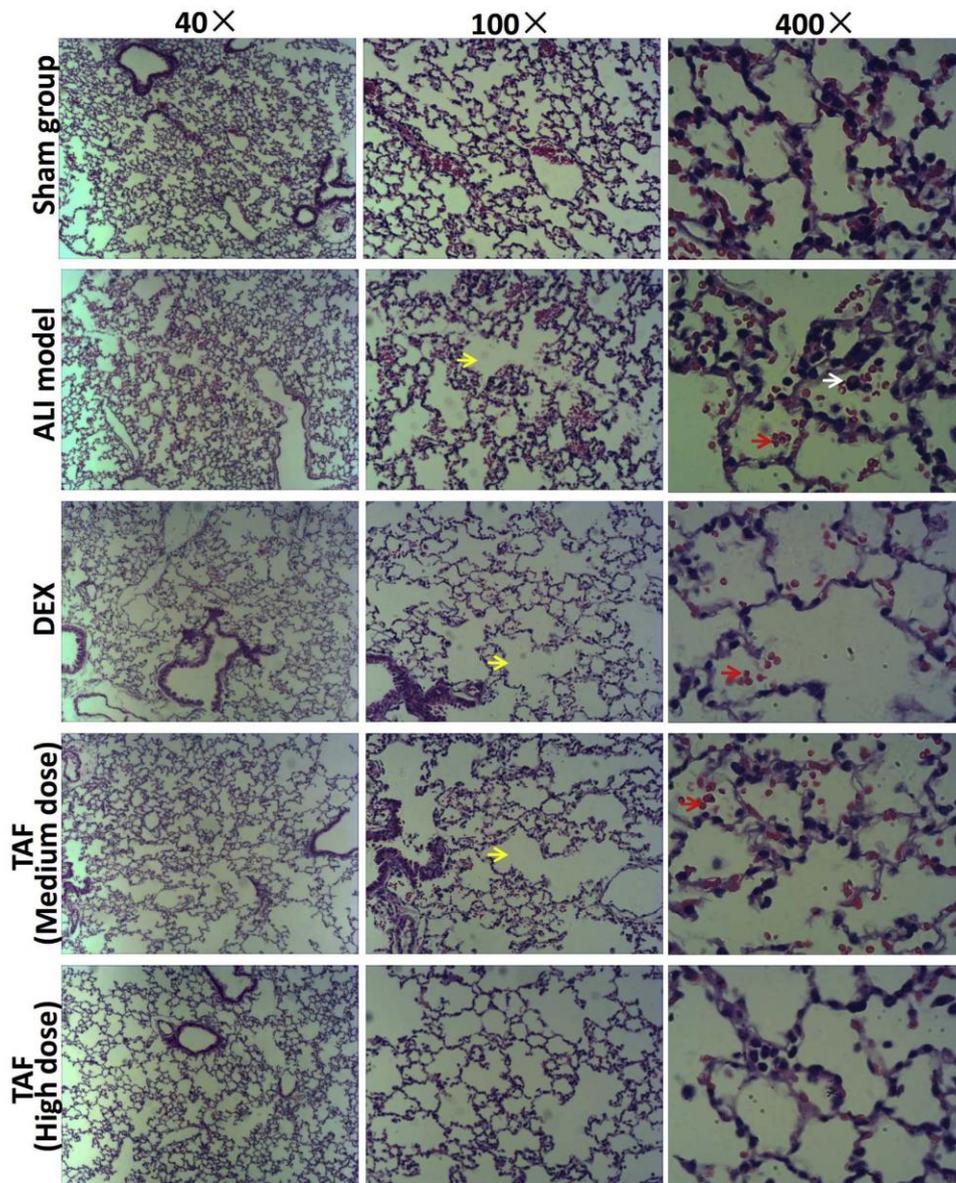


Figure 10 : Examen histopathologie des tissus pulmonaires de souris ALI induites par le LPS traitées avec des doses moyennes et élevées de TAF, et DEX par des images typiques de H&Estaining (grossissement : 40 , 100 et 400 ).

- L'infiltration des cellules inflammatoires est signalée par une flèche blanche.
- Les exsudats périvasculaires et les hémorragies sont signalés par une flèche rouge.
- L'espace aérien est marqué d'une flèche jaune.

### III.2.2.4 Conclusion

La fraction alcaloïdique totale de *Fritillaria cirrhosa* présente des effets inhibiteurs dose-dépendants sur l'accentuation de la perméabilité capillaire induite mais aussi possède une action protectrice sur les tissus pulmonaires évoqué lors de l'examen histopathologie et donc à réduire l'inflammation.

### III.2.3 Article de Bre Viglieri et collaborateurs (2017) sur " Mécanismes gastro-protecteurs et anti-sécrétoires de la 2-phénylquinoléine, un alcaloïde isolé, de *Galipea Longiflora* "

#### III.2.3.1 Objectif

Cet article a été conçu pour étudier l'effet anti-sécrétoire et gastro protecteur de l'alcaloïde 2-phénylquinoline (2-PQ) isolé de *Galipea Longiflora* chez les rats Wistar, et pour élucider les mécanismes gastro protecteurs du 2-PQ.

#### III.2.3.2 Méthodes

L'ulcère gastrique a été déclenché chez les rats males Wistar (180-200g) par l'administration de l'éthanol et un anti-inflammatoire non stéroïdien.

Groupe 1 : a reçu de l'eau à laquelle on a rajoutée 1% de tween ;

Groupe 2 : contrôle qui a reçu le médicament de référence antiulcéreux carbénoxolone (CBX) (200mg/kg, p.o), tandis que les trois autres groupes ont reçu 2-PQ (10, 30, 100mg/kg p.o).

1h après, l'éthanol (60% HCL, 10ml/kg) a été administré par voie orale pour provoquer des lésions gastriques. Les animaux ont été euthanasiés (CO<sub>2</sub>). Les estomacs ont été prélevés et ouverts du grand carbure, et la zone de lésion a été mesurée par un logiciel EARP.

Les mêmes étapes ont été suivies pour les groupes des rats ayant reçu l'AINS, sauf que l'éthanol était remplacé par 80mg/kg de l'indométacine (AINS).

**Examen histopathologie :** afin de détecter la lésion gastrique, une partie du tissu gastrique exposée à l'éthanol a été fixée, déshydratée, et noyée au paraffine, coupée et colorée par la méthode à l'hématoxyline.

**Estimation de taux TNF $\alpha$  et MPO :** le site de lésion gastrique a été homogénéisé dans un tampon phosphate de potassium 20mM (pH=6.5), cet homogénat a été utilisé pour estimer le taux de TNF $\alpha$  par ELISA à l'aide d'un Kit Elisa de cytokines de souris.

Des aliquotes de l'homogénat de la fraction subcellulaire, ont été centrifugés pendant 20min à 4°C, le précipité a été utilisé pour déterminer l'activité de l'enzyme MPO.

**Ligature de pylore stimulé par l'histamine :** les rats ont été divisés en douze groupes (n=6), anesthésiés, et une ligature du pylore a été réalisée. Lors de la ligature, les animaux ont reçu par voie intra duodéale une solution : secrétagogue (eau 1ml/kg), atropine (1mg/kg), rinitidine (200mg/kg) et 2-PQ (30mg/kg). Après 1h la penta gastrine 400ug/kg, histamine (20mg/kg), bethanechol (2.5mg/kg), ont été administrés par voie sous-cutané. 3h après l'administration de secrétagogue, les rats ont été euthanasiés dans une atmosphère CO<sub>2</sub> et les paramètres du suc gastrique ont été quantifiés.

**Détermination *in vitro* de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase :** la muqueuse gastrique d'un lapin a été collectée, l'homogénat a été préparé pour isoler et doser les microsomes gastriques. Après isolement, 100mg de la préparation H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase a été ajoutée à la solution : eau (0.5 DMSO), 2-PQ (1-100g/ml), Oméprazol (345g/ml), inhibiteurs de pompe à proton comme médicament de référence.

### III.2.3.3 Résultats :

#### Résultats de lésion gastrique :

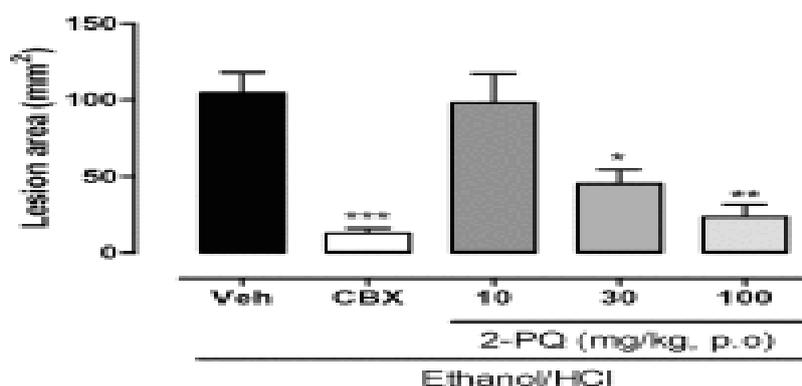
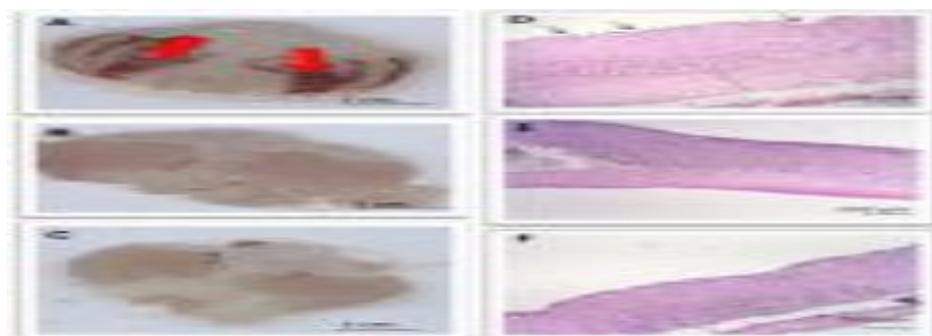


Figure 11 : Effet de 2-PQ sur les lésions gastrique induit par l'éthanol.

L'administration par voie orale de HCL/éthanol a induit des lésions gastriques due à la réponse inflammatoire au véhicule ulcéré, dans une zone de 104.8±13.3mm<sup>2</sup>, tandis que, le traitement par 2-PQ (30-100mg/kg) a réduit les lésions de 57 et 77% respectivement par

apport au groupe véhicule. De même CBX (200mg/kg) a réduit la lésion gastrique de 88.1% (Figure 11).

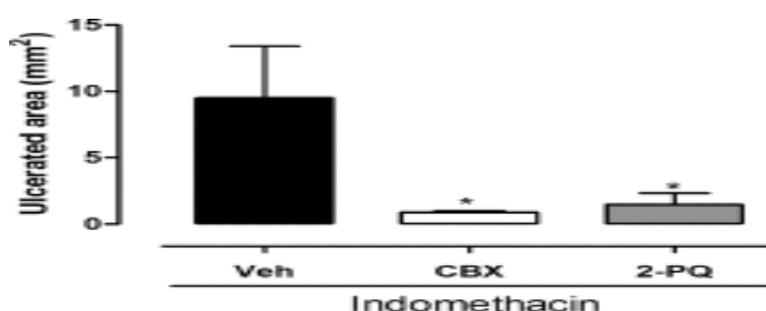


**Figure 12 : Images représentatives macroscopiques (A-C) et microscopiques (D-F) d'un ulcère gastrique induit par l'éthanol/HCl chez la souris.**

**Exposition à éthanol (A-D), traitement carbenoxolone (B-E), traitement 2-PQ (C-F).**

**Lésion gastrique induit par l'indométacine (AINS) :** l'indométacine a provoqué des lésions gastriques au niveau de l'estomac chez les rats (anti-inflammatoire non sélectif de COX).

Les lésions gastriques ont diminué chez le groupe de rat traité par 2-PQ de 84.7% ou CBX 90.7% (Figure 13).



**Figure 13 : Effet de 2-PQ sur les lésions gastrique induites par l'AINS.**

### **Résultats de taux de TNF $\alpha$ et l'activité enzymatique MPO :**

Le taux de TNF $\alpha$  dans la muqueuse gastrique du groupe véhicule ulcéré était  $17.68 \pm 12.56$  pg/ml, tandis que, le 2-PQ (30mg/kg) a réduit le niveau de cette cytokine de 94.4% par rapport au groupe véhicule et les mêmes résultats ont été observé chez le groupe traité pat le médicament avec un taux TNF $\alpha$  29.9%.

De plus l'activité de la myéloperoxydase (MPO) a augmenté dans le groupe traité par le véhicule ulcéré. La dose 30mg/kg de 2-PQ n'a pas inhibée cette activité enzymatique, mais la dose 100mg/kg a réduit l'activité par rapport au groupe véhicule. Ainsi la carbénoxolone a pu réduire l'activité enzymatique.

### Résultats de l'acidité gastrique :

L'administration de 2-PQ par voie intradermique a augmenté le pH, par contre, le volume et l'acidité gastrique ont été diminués par rapport aux rats traités par le véhicule seul. Les mêmes résultats ont été observé chez le groupe contrôle (+) traité par oméprazole (Tableau VI).

**Tableau VI :** Effets du 2-PQ sur la sécrétion d'acide gastrique.

Groupe	Volume (ml)	pH	Acidité total ([H <sup>+</sup> ] mEq/l/4 h)
Véhicule	7.0 ± 0.7	1.6 ± 0.1	60.6 ± 14.0
Omeprazole (30 mg/kg, p.o)	3.5 ± 0.4	3.5 ± 0.3	18.0 ± 4.7
2-PQ (30 mg/kg)	3.0 ± 0.3	2.7 ± 0.1	16.7 ± 2.7

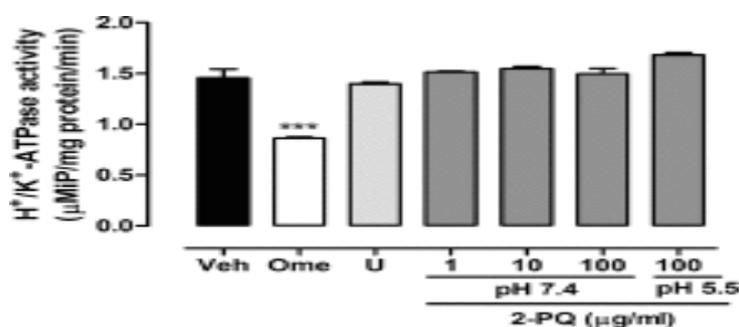
### Résultats de la ligature de pylore chez les rats :

Les secrétagogue, l'histamine, bethanechol et pentagastrine ont augmenté le volume et l'acidité totale de la sécrétion gastrique par rapport aux rats traités par le véhicule (eau). La ranitidine (50mg/kg), et l'atropine (1mg/kg) ont réduit le volume du contenu gastrique induit par l'histamine et la ranitidine respectivement. L'administration de 2-PQ (30mg/kg) a empêché l'augmentation du volume de sécrétion d'acide gastrique, induite par l'histamine et la pentagastrine mais pas par la bethanechol. Ce qui indique que, cet alcaloïde exerce un effet anti-histaminergique et anti-gastrinergique (Tableau VII).

**Tableau VII :** Effets du 2-PQ sur la sécrétion d'acide gastrique stimulée.

Traitements (i.d)	Secretagogues	Volume (ml)	Acidité total ([H <sup>+</sup> ] mEq/l/4 h)
<b>Véhicule</b>	-	6.4 ± 0.4	49.5 ± 10.2
	Histamine	12.5 ± 0.8	110.5 ± 3 (.6
	Bethanechol	10.7 ± 0.9	80.7 ± 7.3
	pentagastrine	10.4 ± 1.1	96.6 ± 2.4
<b>Ranitidine</b>	-	3.0 ± 0.7	9.0 ± 3.2
	Histamine	4.8 ± 0.6	32.0 ± 11.7
	-	4.3 ± 0.6	6.3 ± 3.6
<b>Atropine</b>	Bethanechol	6.4 ± 0.7	21.2 ± 3.0
	-	3.7 ± 0.7	16.6 ± 2.1
<b>2-PQ</b>	Histamine	5.5 ± 0.6	39.1 ± 11.6
	Bethanechol	8.6 ± 1.1	91.6 ± 6.6
	pentagastrine	3.5 ± 0.4	32.5 ± 11.2

**Effet de 2-PQ sur l'activité de H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase :** l'oméprazole (Ome) a réduit l'activité de la pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase de 40.5% par rapport au groupe témoins. Par contre, l'alcaloïde 2-PQ n'a montré aucun effet sur l'activité de cette pompe (Figure 14).



**Figure 14 :** activité de la pompe à protons.

**III.2.3.4 Conclusion :**

L'alcaloïde 2-PQ assure une gastro protection par l'atténuation des cytokines pro-inflammatoires et la migration des neutrophiles. De plus, le mécanisme anti sécrétoire du 2-PQ renforce également son action gastro protectrice qui implique l'inhibition des voies histaminergiques et gastrinergiques.

**III.2.4 Article de Wen et collaborateurs en (2018) sur " L'activité anti-inflammatoire des alcaloïdes totaux de *Hypecoum leptocarpum* "****III.2.4.1 Objectif :**

Évaluer l'efficacité de l'extrait alcaloïdique totale de la plante *Hypecoum leptocarpum* à réduire l'inflammation causée par les LPS sur des cellules de macrophages RAW 264.7, en mesurant la production de cytokines inflammatoires à l'aide d'un dosage immuno-enzymatique et de l'expression d'ARNm par amplification en chaîne par polymérase en temps réel dans des macrophages RAW 264.7 induits par des lipopolysaccharides.

**III.2.4.2 Méthodes :**

Culture des cellules RAW 264.7 dans un milieu et conditions adéquates, ensuite test de viabilité cellulaire par Étalement dans une plaque à 96 puits ( $4 \times 10^5$  cellules/mL), cultivées pendant la nuit et traitées avec du milieu contenant de l'AhL (0, 12,5, 25, 50, 100 ou 200 g/mL) ou de la protopine (0, 12,5, 25, 50, 100 ou 200 g/mL isolée de *H. leptocarpum*). Les cellules ont ensuite été incubées pendant 20 h supplémentaires à 37°C dans une atmosphère humidifiée contenant 5 % de CO<sub>2</sub>. Une solution de MTT (50 µL, 5 mg/mL dans une solution saline tamponnée au phosphate) a été ajoutée à chaque puit et les cellules ont été incubées pendant 4 h. Du DMSO (150 L) a ensuite été ajouté à chaque puit pour solubiliser le produit cristallin de formazan bleu. Mesure de l'absorbance à 570 nm en utilisant un lecteur de microplaque.

La quantité de formazan est proportionnelle au nombre de mitochondries fonctionnelles dans les cellules viables.

Le pourcentage de viabilité cellulaire a été exprimé sous la forme (absorbance du puits traité/absorbance du puits témoin)  $\times 100$ .

- **Détermination de la production du médiateur pro inflammatoire d'oxyde nitrique**

Les cellules ont été étalées dans une plaque à 96 puits et traitées avec de l'AHL (1,56, 3,13, 6,25, 12,50 ou 25 mg/mL) ou de la protopine (25 g/mL) en présence de LPS (*E. coli* 055:B5) (1 µg/mL) pendant 24 h.

Des échantillons de milieu de culture (100 µL) ont été collectés et mélangés avec un volume égal de réactif de Griess (0,1 % de N-(1-naphtyl)-éthylènediamine et 1 % de sulfanilamide dans 5 % d'acide phosphorique). Incubation à température ambiante pendant 10 min. L'absorbance à 540 nm a ensuite été mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaques. La concentration en nitrite a été déterminée par référence à une courbe standard pour une solution de nitrite de sodium

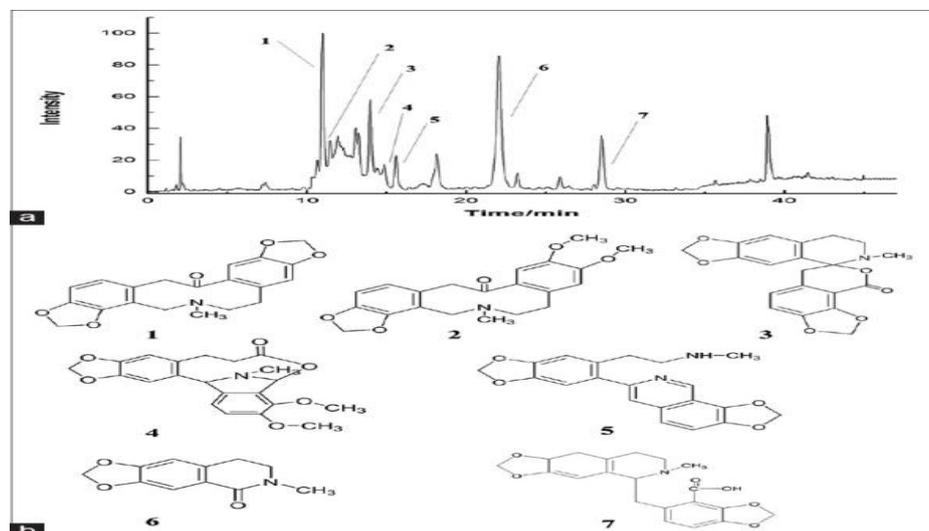
- **Détermination des concentrations d'interleukine-1, d'interleukine-6 et de facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  :**

Isolement de l'ARN cellulaire total avec le Réactif TRIzol. Puis la transcription inverse en ADNc en utilisant l'enzyme transcriptase inverse M-MLV.

Des amorces oligo dt. La PCR en temps réel est réalisé à l'aide d'un kit SYBR gPCR selon les instructions du fabricant.

### III.2.4.3 Résultats

L'analyse chimique de l' AHL a révélé la présence de sept alcaloïdes, la protopine (13,3%), la cryptopine (1,5%), la leptopidine, la leptocarpine, la corydamine, la dihydroleptopine et l'oxohydrastinine (Figure 15).



**Figure 15 : Chromatogrammes ioniques totaux d'alcaloïdes d'*Hypocoum leptocarpum* par chromatographie liquide à haute performance par spectrométrie de masse à temps de vol. Les pics identifiés sont marqués de 1 à 7.**

(b) Structures putatives de sept composés correspondants aux pics chromatographiques 1 à 7 dans les chromatogrammes d'ions totaux. Composés : (1) protopine; (2) cryptopine; (3) la leptopidine; (4) la leptocarpine; (5) corydamine; (6) la dihydroleptopine; (7) oxohydrastinine

L' AHL a supprimé de manière significative la production d'oxyde nitrique (NO), d'interleukine-1 bêta (IL-1), d'IL-6 et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) dans les cellules RAW 264.7 induites par le LPS (Tableau VIII).

Les niveaux maximaux de suppression du NO, de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  étaient respectivement de 86,8 %  $\pm$  2,2 %, 70,1 %  $\pm$  1,5 %, 100,1 %  $\pm$  2,5 % et 50,8 %  $\pm$  3,6 %.

Les valeurs CI50 de suppression de la production de cytokines par l' AHL étaient de 7,47  $\pm$  2,81 g/mL (NO), 0,12  $\pm$  0,28 g/mL (IL-1), 0,56  $\pm$  0,37 g/mL (IL-6) et 18,95  $\pm$  5,23  $\mu$ g/ml (TNF- $\alpha$ ).

**Tableau VIII :** Inhibition de AHL et protopine à une concentration de 25 µg/ml. AHL : alcaloïdes de *Hypocoum leptocupum*.

	Composants	Cytokines NO	IL-1β	IL-6	TNF-α
<b>Inhibition ratio (%)</b>	AHL	86.8±2.2	70.1±1.5	100.1±2.5	50.8±3.6
	Protopine	97.1±3.4	68.5±2.1	100.3±2.9	92.0±2.1
<b>CI59 (µg/ml)</b>	AHL	7.47±2.81	0.12±0.28	0.56±0.37	18.95±5.23
	Protopine	6.10±0.86	3.20±0.92	0.05±0.11	0.28±0.19

Il a également été démontré que, l'AHL régule à la baisse l'expression de l'ARNm de la NO synthase inductible, de l'IL-1, de l'IL-6 et du TNF-α *in vitro*.

#### III.2.4.4 Conclusion :

L'extrait alcaloïdique AHL pourrait réduire de façon intéressante l'inflammation pulmonaire causé par les LPS par inhibition des cytokines inflammatoires grâce à sa forte composition en protopine.

#### III.2.5 Article de Hao-fei Fan, 2021, sur " Effets des alcaloïdes de *Stephania hainanensis* sur l'arthrite goutteuse aiguë induite par MSU chez la souris ".

##### III.2.5.1 Objectif

L'étude de cet article a pour but, de tester l'effet thérapeutique des alcaloïdes de *Stephania hainanensis* (SHA), dans le traitement des réponses inflammatoires et douloureuses dans l'arthrite goutteuse, induit sur un modèle murin *in vivo*, et pour évaluer aussi les mécanismes impliqués dans ses effets thérapeutiques.

##### III.2.5.2 Méthodes

Des souris mâles Kunming (KM) de 22 à 24g, ont été réparties au hasard en cinq groupes (n=10), à savoir : le groupe témoin, le groupe traité par MSU, le groupe traité par la colchicine (médicament de référence antigoutteux), et le groupe traité par SHA par voie orale (10,20mg/kg). SHA et la colchicine ont été administrés une fois par jour pendant 3 jours, ensuite les cristaux MSU en suspension dans une solution saline ont été injectés par voie intradermique (intra articulaire) dans la patte droite des souris, tandis que, la patte gauche avait reçu une injection de sérum physiologique comme contrôle. Le SHA et la colchicine ont été administrés pendant 2 jours supplémentaires. Les souris ont été anesthésiées. Le sang a été

prélevé au niveau de plexus veineux rétro-orbitaire, puis les souris ont été sacrifiées (par CO<sub>2</sub>), le tissu de la patte a été séparé de la peau pour réaliser un examen histopathologique.

### **Détermination des taux des Cytokines inflammatoires tissulaires et des leucocytes sanguins**

Le taux de cytokines (IL-1 $\beta$  et TNF $\alpha$ ) dans les tissus de la patte a été mesuré à l'aide de Kit Elisa (Beyotime Biotechnology), la classification et le comptage des leucocytes sanguins ont été déterminés par une analyse d'hématologie (Beckmann DX900).

### **Détection PCR en temps réels**

Afin de quantifier l'expression ARNm (NLRP3 et caspase-1, IL-1, TNF $\alpha$ ), une analyse PCR a été réalisée, qui consiste brièvement à isoler l'ARN total du tissu de la patte de souris *in vitro*, le gène *luc* d'ARN a été retro transcrit en temps réels pour générer une banque d'ADNc, une PCR quantitative en temps réels a été mise en œuvre avec différentes amorces et Kit de réactif SYBR.

### **Analyse de western blots**

Cette méthode est réalisée pour détecter les protéines NLRP3, caspase-1, IL-1 $\beta$  dans les tissus de patte des souris. Cette méthode est déjà citée brièvement dans l'article (**Kim, 2016**).

### **III.2.5.3 Résultats**

L'analyse phytochimique de l'extrait SH a révélé l'existence de six fractions alcaloïdiques, dont 3 ont été identifiés : xyloporine, crébanine et plamatine.

- **Effets de SHA sur l'œdème de la patte induits par les cristaux MSU :**

Pour évaluer le gonflement de la cheville, l'épaisseur des paumes des pattes de souris témoins et traitées a été mesurés 12h, 24h, 48h après l'injection.

Le gonflement de la cheville et le résultat clinique de l'injection MSU ont augmenté de manière significative, et sont avérés être atténuer après le traitement avec SHA (20mg/kg), et la colchicine (0.5mg/kg).

- Résultats de l'analyse Kit Elisa et le prélèvement sanguin :

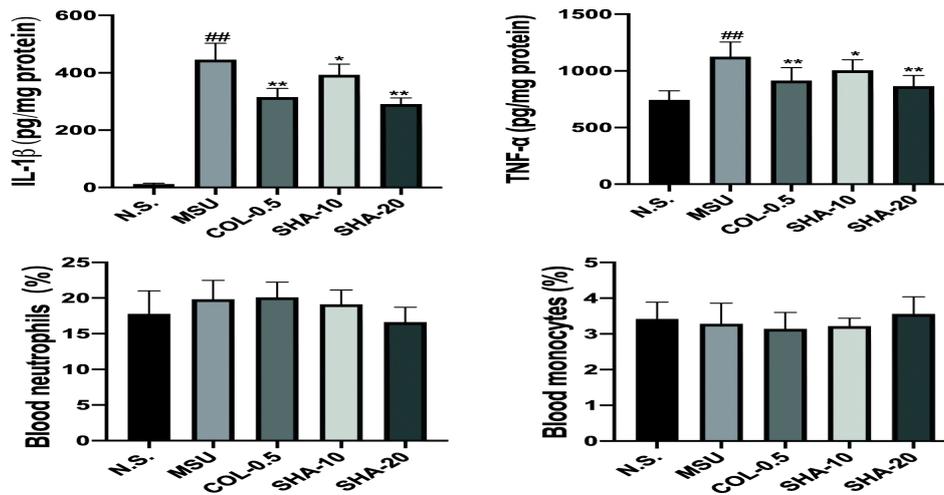


Figure 16 : Taux des cytokines IL-1, TNF $\alpha$  et les leucocytes sanguins.

Les résultats Elisa (Figure 16) ont montré que le MSU induisait une élévation significative des taux d'IL-1 $\beta$  et TNF $\alpha$ , cependant le traitement avec SHA a considérablement diminué la production, la colchicine a également significativement, diminué les niveaux de cytokines inflammatoires par rapport à ceux du groupe MSU. De plus il n'y avait pas de changement significatif dans le rapport sanguin des neutrophiles, monocytes pour tous les groupes.

• Résultats de la RCP :

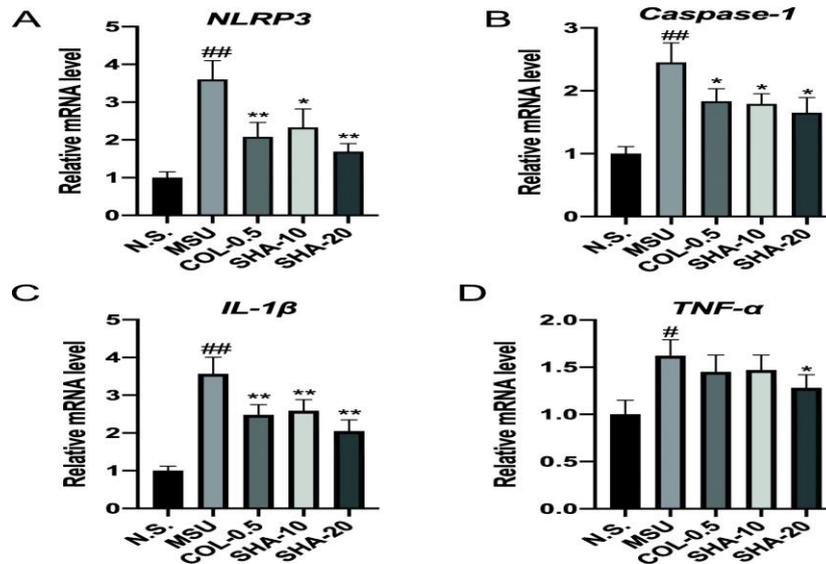


Figure 17 : Effet de SHA sur l'expression de l'ARNm des cytokines et protéines.

Une augmentation marquée des niveaux d'expression de l'ARNm des cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et NLRP3, caspase-1) a été observé dans les tissus de la patte de souris induit par MSU (Figure 17) par rapport au niveau du groupe témoin observé. A l'inverse par rapport au témoin MSU, le groupe MSU traité par SHA a montré une diminution dose dépendante des niveaux transcritionnels de TNF $\alpha$ , IL-1, NLRP3, caspase-1. Ce qui indique que, le niveau réduit d'ARNm de NLRP3 et caspase-1 sont responsables de la réduction des cytokines.

• Résultats d'analyse Western Blot :

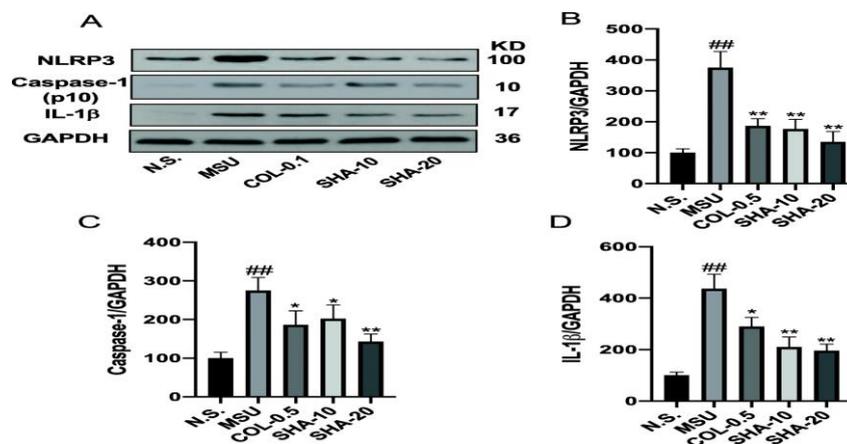
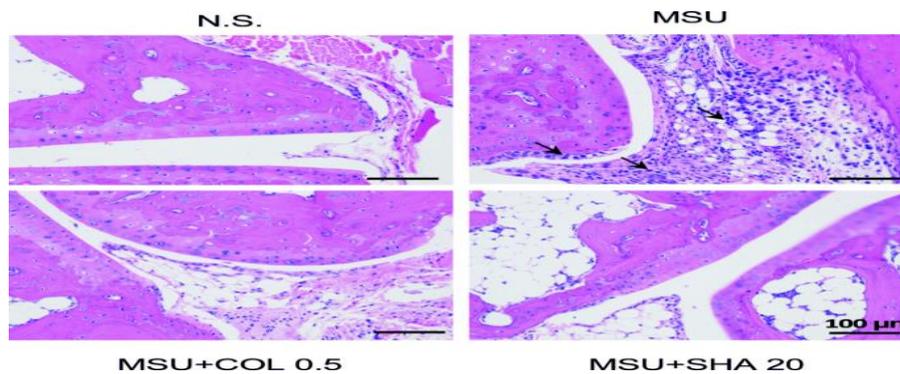


Figure 18 : Effet de SHA sur l'expression des protéines NLRP3, caspase-1.

Conformément aux résultats de RCP en temps réels, l'analyse de Western Blot (Figure 18), a indiqué que SHA et la colchicine ont tous les deux atténués de manière significative la surexpression de la protéine NLRP3, caspase-1 et IL-1 $\beta$  dans les tissus articulaires de la cheville induite par MSU. Ces résultats indiquent que, le SHA inhibe l'activation de l'inflammation au niveau de NLRP3 induit par le MSU dans le tissu de l'articulation de la cheville des souris.

- **L'examen histopathologique** : a révélé que le traitement par le SHA et colchicine ont diminué l'infiltration des neutrophile, stimulé par MSU (Figure 19).



**Figure 19 : Examen histopathologique après traitement par SHA et Colchicine.**

#### **III.2.5.4 Conclusion**

Ces résultats indiquent que, l'extrait alcaloïdique de SH, exerce un effet anti-inflammatoire de l'arthrite goutteuse, par la suppression de la libération des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1), en bloquant la voie inflammatoire NLRP3/caspase-1, en réduisant l'inflammation.

### III.3 Discussion

#### III.3.1 Effet anti-neuroinflammatoire des alcaloïdes indoliques de Soja, d'après Kim en (2016)

**Kim en 2016** a déterminé l'activité anti-neuroinflammatoire de l'alcaloïde indolique isolé du Soja, Kim a utilisé un modèle in vitro des cellules microgliale BV2 des souris stimulé par les LPS. L'étude de Kim a démontré que le prétraitement des cellules BV2 stimulé par LPS avec les dérivés alcaloïdiques indoliques 1-7 inhibe la production de NO et PGE2.

Des composés alcaloïdiques 4-7 ont été sélectionnés pour une enquête plus approfondie, afin de déterminer l'action moléculaire de ce composé vis-à-vis la réponse inflammatoire. Et les résultats ont confirmé que ces deux composés ont inhibé l'expression des protéines INOS et COX-2, induite par les LPS, ces deux enzymes sont à l'origine de la production des médiateurs inflammatoires. NF- $\kappa$ B est un facteur essentiel de l'expression génique de ces deux enzymes, elle est composée de deux subunités (P50, P65), et présente dans le cytosol sous forme inactive, liée à la protéine inhibitrice I $\kappa$ B- $\alpha$ .

Cette étude a définitivement montré que la phosphorylation et la dégradation de l'I $\kappa$ B $\alpha$  induit par LPS étaient significativement diminuées après un prétraitement des cellules BV2 avec 20-80  $\mu$ g des composés 4-7 pendant 3h, ce qui contribue au blocage de la translocation nucléaire de P50-P65, suggérant le rôle possible de NF- $\kappa$ B dans la suppression des deux médiateurs inflammatoires NO et PGE2 qui sont impliqués en grande partie dans le processus inflammatoire.

#### III.3.2 Inflammation et perméabilité capillaire, d'après Wang et collaborateurs en (2016) :

Stimulation par les LPS le TAF a significativement atténué l'infiltration des cellules inflammatoires stimulées par le LPS, y compris les macrophages et les neutrophiles, qui sont également pris en charge par l'examen histologique pulmonaire ceci permet en quelque sorte de dire que la fraction alcaloïdique possède des activités protectrices contre l'inflammation du tissu pulmonaire.

#### III.3.3 Ulcère gastrique et alcaloïdes, d'après Bre Viglieri et collaborateurs en (2017) :

Pour déterminer la gastroprotection, et l'effet antisécrétoire de l'alcaloïde 2-PQ. Deux agents ulcérogènes (éthanol, indométhacine AINS), ont été utilisés pour déclencher l'ulcère gastrique

en provoquant des lésions dans la mucus glandulaire, accompagné d'augmentation significative de sécrétion de suc gastrique.

Cependant le traitement par 2-PQ, était très significatif, et évident en réduisant les lésions et les dommages gastriques, suggérant que 2-PQ est un inhibiteur sélectif de la COX 2.

L'étiologie de l'ulcère implique des facteurs inflammatoires, par conséquent l'étude de Eduardo est basé sur l'évaluation des niveaux TNF $\alpha$  et l'activité MPO, dans le tissu gastrique stimulé par HCL/éthanol, suggérant que l'effet gastro protecteur de 2-PQ pourrait être en partie médié par sa réduction de l'infiltration des neutrophiles, conduisant à une production réduite de ROS et TNF $\alpha$ .

L'histamine est un médiateur inflammatoire, joue un rôle dans la sécrétion gastrique, via l'activation de la pompe a proton H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, en se fixant su des récepteurs spécifiques de type2. Cependant l'analyse de Eduardo a démontré que l'effet anti sécrétoire de 2-PQ n'était pas liée au blocage H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, mais en inhibant les voies histaminergiques ou gastrinergique, ce qui suggère que cette alcaloïde, réagit comme un antagoniste en empêchant l'histamine de se fixer sur son récepteur ou, il inhibe l'expression génique de ce médiateur inflammatoire.

**III.3.4 Inflammation pulmonaire causé par les LPS, d'après Wen et collaborateurs (2018) :** La présente étude a suggéré que l'activité anti-inflammatoire de *H. leptocarpum* pourrait être liée à sa composition en alcaloïdes totaux. En effet, la fraction alcaloïdique totale et la protopine isolées de *H. leptocarpum* inhibent la production de NO, IL-1 , IL-6 et TNF- $\alpha$  dans les cellules RAW264.7 induites par LPS. L' AHL réduit de manière plus significative la production d'IL-1 (valeur IC50, 0,12  $\pm$  0,28 g/mL) tandis que la protopine réduisait plus efficacement la production de NO, d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  (valeur IC50, 6,10  $\pm$  0,86, 0,05  $\pm$  0,11 et 0,28  $\pm$  0,19 g/mL, respectivement).

Selon cette étude l'AHL peut exercer ses effets anti-inflammatoires en bloquant la phosphorylation de la tyrosine régulée par le LPS de STAT3 dans la voie JAK/STAT. En effet, L'IL-1 régule la production d'IL-6, une cytokine inflammatoire pléiotrope qui joue un rôle important dans les conditions physiopathologiques, telles que la maladie pulmonaire fibrotique aiguë et chronique.

### III.3.5 Effet des alcaloïdes extraits de *Stephania hainanensis* sur l'arthrite goutteuse d'après Hao-Fei Fan en (2021) :

L'étude de **Hao-Fei Fan** a démontré l'effet bénéfique et anti-inflammatoire des alcaloïdes isolés à partir des racines tubéreuses de *Stephania hainanensis* (SHA), sur un modèle d'arthrite goutteuse, induit par les cristaux MSU qui sont considérés comme des stimuli pro inflammatoire local. Les résultats de cet article indiquent un effet de soulagement de l'inflammation en réduisant le score clinique et l'œdème formé par MSU.

L'inflammosome NLRP3 est un complexe protéique, qui se forme en réponse à la détection des signaux de danger par certains PRR. Lors de l'activation par MSU, NLRP3 stimule la transformation de la pro caspase-1 en caspase-1 activée qui par conséquent clive les cytokines précurseur pro IL-1 $\beta$  en IL-1 $\beta$  activé. Qui favorise la production de TNF $\alpha$  conduisant à un afflux des neutrophiles. En effet les résultats de **Hao-Fei Fan** ont démontré que le traitement des souris avec SHA a réduit le niveau d'expression génique de (NLRP3, caspase-1, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) stimulé par MSU. De plus les résultats de Western Blot ont montré que l'expression accrue en NLRP3 était sauvée par SHA.

Ces résultats indiquent que le SHA a des effets inhibiteurs sur l'inflammation et l'arthrite, principalement en intervenant de la régulation à la baisse de l'expression NLRP3 qui est à l'origine de la diminution de la sécrétion des protéines pro inflammatoire, mais aussi l'atténuation efficace de l'infiltration des neutrophiles.

# **Conclusion et Perspectives**

## Conclusion

Les effets secondaires liés au traitement de l'inflammation restent un véritable problème de santé public, ils constituent un facteur de risque de développement d'une série de pathologies majeures telles que : l'insuffisance rénale, l'ulcère gastrique ...etc. Pour ces raisons, plusieurs études sont en cours afin de trouver de nouvelles molécules à effets thérapeutique sans complications.

Les études sélectionnées montrent que les extraits alcaloïdiques de différentes classes et compositions (Protopine, 2-phenylquinolin, et xyloporine) révèlent une activité anti inflammatoire intéressante par la réduction des différents facteurs d'inflammation *in vivo* et *in vitro* chez le modèle animal (souris) et cela par la diminution de la production de divers marqueurs pro-inflammatoires tels que TNF  $\alpha$  et Il -6, par l'inhibition de certains mécanismes moléculaires de transduction et transcription intervenant dans l'inflammation ( voie NF-Kb et voie STAT) et aussi la diminution des cellules immunitaires telles que les neutrophiles. De plus, les travaux réalisés par **Bribi et al** ont démontré également l'efficacité des alcaloïdes isoquinoléiques des fumariacées sur l'activité anti inflammatoire.

Ces travaux ouvrent un certain nombre de perspectives qui stimule la réalisation d'avantages de recherches par des études pré cliniques et cliniques après avoir évalué la toxicité et définit la dose thérapeutique ainsi élaborer un nouveau médicament sûr et efficace.

# **Références Bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Al-Soudi, A., Kaaij, M. H., & Tas, S. W.** (2017). Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses. *Autoimmunity Reviews*, 16(9), 951–962.
- Amzallag, W.** (2019). Auto immune FR. Zaltbommel, Pays-Bas : Van Haren Publishing. 488 pages.
- Anna.ne D, Sebillé V, Bellissant E;** Ger-inf-05 study group. Effect of low doses of corticoids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome med 2006:34:22-30
- Arman, M., Payne, H., Ponomaryov, T., & Brill, A.** (2015). Role of Platelets in Inflammation. *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease*
- Barnes Peter J.** (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clinical Science*. 94, 557-572.
- Barton, G.M.** (2008). A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *Journal Clinical Investigation*, 118, 413-420.
- Béné, M.C., Faure, G.C., & Kolopp-Sarda, M.N.** (2005). Inflammation muqueuses et analyses de laboratoire. *Biopharma*, 42-68
- Blain H, YJouzeau J, Nette P, Jeandel C.** (2000). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. 21 :978 -988.
- Botting, R.M., & Botting, J.H.** (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: an overview. *Clinical Drug Investigation*, 19, 1 -7.
- Breviglieri E, Mota da Silva L, Boeing T, Somensi LB, Cury BJ, Gimenez A, Cechinel Filho V, de Andrade SF** (2017). Gastroprotective and anti-secretory mechanisms of 2-phenylquinoline, an alkaloid isolated from *Galipea longiflora*. *Phytomedicine*. Feb 15;25:61-70.
- Bribi, N., Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Utrilla, M. P., ... & Gálvez, J.** (2016). Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells. *Phytomedicine*, 23(9), 901-913.
- Contreras, M. D. M., Bribi, N., Gómez-Caravaca, A. M., Gálvez, J., & Segura-Carretero, A.** (2017). Alkaloids profiling of *fumaria capreolata* by analytical platforms based on the hyphenation of gas chromatography and liquid chromatography with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *International journal of analytical chemistry*, 2017.

**Bruneton. J** 1987. Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 2eme édition, Paris: 916.

**Bruneton. J** 1999. Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 3eme édition, Paris: 418-419.

**Bruneton. J** 2009. Pharmacognosies phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 4eme édition, Paris: 952

**Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., & Zha L. (2018).** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.

**Chung W.J. (2014)** Management of portal hypertensive gastropathy and other bleeding. *Clinical and Molecular Hepatology*, 20; 1-5.

**Cronkite, D. A., & Strutt, T. M. (2018).** The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *Journal of Immunology Research*, 1–14.

**Das S.K, Masuda M, Sakurai A, Sakakibara M. (2011).** Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: current state and prospects. *Fitoterapia*. 81, 961- 968.

**Dinarello C. A. (2010).** Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*, 140 (6), 935.

**Dorward D.A., Lucas C.D., Rossi A.G., Haslett C., Dhaliwal K. (2012)** Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135; 182-199.

**Driss, V., Legrand, F., Loiseau, S., & Capron, M. (2010).** L'éosinophile : nouvel acteur de la réponse immunitaire innée ? *Médecine/sciences*, 26(6-7), 621–626.

**Eming, S. A., Krieg, T., Davidson, J. M. (2007).** Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514–525.

**Espinosa E, Chillet P. (2010).** *Immunologie*. Édition Ellipses. Paris. P : 83-87-88-130-114 -128.

**Fafal T., Önür M. 2007.** Determination of protopine in *Fumaria densiflora* Dc. By Tlc-densitometric and spectrophotometric method. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, V(4), pp.223 – 235

**Fan, Hao-fei, et al.** "Effects of *Stephania hainanensis* alkaloids on MSU-induced acute gouty arthritis in mice." *BMC Complementary Medicine and Therapies* 21.1 (2021): 1-11.

**Frangogiannis, N. G. (2017).** The Inflammatory Response in Tissue Repair. *Inflammation - From Molecular and Cellular Mechanisms to the Clinic*, 1517-1538

**Ferhat, O., Omari, M (2018).** *Apport du Dosage de la Procalcitonine au Diagnostic Rapide dans un Service d'Urgences*. 70 pages. Mémoire de master, Biochimie, Faculté des Sciences de la Nature, Université Saad Dahleb, Blida, Algérie.

**Gilroy D. and Lawrence T. (2008)** The resolution of acute inflammation: a 'tipping point' in the development of chronic inflammatory diseases. In: Rossi A.G. and Sawatzky D.A. The resolution of inflammation; progress in inflammation research. *Birkhäuser, Basel, Boston, Berlin*, pp; 1-4.

**Gougerot-p04 dalo, M. A ; El Benna, J, My-Chan Dang, p, & Elbim, C.(2007).** Quand les polynucléaires neutrophiles attrapent les agents pathogènes dans leurs filets. *Médecine Science*, 23(5), 464-465

**Henrotin, Y., Deby-Dupont, G.,&Reginster, J.Y. (2001).**Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *RevueMedicale de Liege*, 566, 433-442.

**Hou, W., Xu, G., & Wang, H. (2011).** Overview of Chinese medicine and autoimmune diseases, and the role of Yin deficiency. *Treating Autoimmune Disease with Chinese Medicine*, 13-52.

**Iwalewa E. O, McGaw L, Naidoo V, Eloff J.N. (2007).** Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology*. 6(25)

**Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J., Erngaard D., Flesner P. andresen J.L. and Hjortdal J. (2014)** Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops. *Ophthalmology*, 121(10); 1915-1924

**Kidd B.L, Urban L.A. (2001).** Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*.87, (1), 3-11.

**Kim DC, Quang TH, Yoon CS, Ngan NTT, Lim SI, Lee SY, Kim YC, Oh H.** Anti-neuroinflammatory activities of indole alkaloids from kanjang (Korean fermented soy source) in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells. *Food Chem*. 2016 Dec 15;213:69-75. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.068. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27451156.

**Medzhitov R. (2008).** Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 454:428-435.

**Moreau.** F 2003. Alcaloides et plantes alcaloifères. Edition *presse universitaires* de France, Paris: 11-12

**Newman, D. J. and Cragg, G. M. (2016).** Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J. Nat. Prod.*, 79(3), 629-661.

**Orhan.** I., Senar. B., Musharraf. SG 2010. Antioxydant and hepatoprptective activity appraisal of four selected *Fumaria species* and their total phenol and flavonoid quantities. *Exp Toxic Patho*, 64,pp: 205-209.

**Ortega N.,** Doña I., Moreno E., Audicana M.T., Barasona M.J., Berges-Gimeno M.P., Blanca-Lopez N., Lobera T., Padial A., Rosado A. and Torres M.J. (2014) Practical Guidelines for Diagnosing Hypersensitivity Reactions to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 24(5); 308-323.

**Pahwa, R., Goyal, A., Bansal, P., & Jialal, I. (2020).** Chronic Inflammation. *In StatPearls.* StatPearls Publishing.

**Porth, C. (2011).** *Essentials of Pathophysiology.* Alphen an de Rijn, Pays-Bas : Wolters Kluwer

**Riccardi, C., Levi-Schaffer, F., & Tiligada, E. (2018).** *Immunopharmacology and Inflammation.* New York, États-Unis : Springer Publishing.p330

**Rousselet, M., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P. (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Copyright AFECAP, 1-75.

**Rankin J.A. (2004)** Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15; 3-17.

**Saad, J., & Mathew, D. (2020).** Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) Toxicity. *In StatPearls.* StatPearls Publishing.

**Schwartz, C., Eberle, J.U., &Voehringer, D. (2016).**Basophils in inflammation. *European Journal of Pharmacology*, 778, 90–95

**Suau. R., Cabezudo. B., Rico. R., Najera. F., López-Romero. J** 2002. Alkaloids from *Fumaria sepium* and *Fumaria Agrarian*. *Biochem Syst Ecol*, 30, pp: 263-265.

**Serhan, C.N., Van Dyke, T. E. (2008).** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Natural review of immunology*, 8:349-361

**Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. (2010)** Fundamentals of inflammation. Hardback, USA, pp; 13-14.

**Sharma, O.P. 2009.** Plant taxonomy 2E. Tata McGraw-Hill Education. p564

**Soubrier, M., Rosenbaum, D. & Tatar, Z. (2013).** Antiinflammatoires non stéroïdiens et vaisseaux. *Revue du rhumatisme*, 80(3), 204-208.

**Stevens P.E. 2001 (onwards).** Angiosperm Phylogeny Website, version 11, Mai 2013.

**Viladomiu, M., Hontecillas, R. & Bassaganya-Riera J. (2016).** Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *European journal of pharmacology*, 785, 87-95.

**Wang et al., 2016** Wang, D., Yang, J., Du, Q., Li, H., & Wang, S. (2016). The total alkaloid fraction of bulbs of *Fritillaria cirrhosa* displays anti-inflammatory activity and attenuates acute lung injury. *Journal of ethnopharmacology*, 193, 150-158.

**Weill, B., Batteux, F., Dhainaut, J. (2003).** Immuno pathologie et réactions inflammatoires. Eds, *De Boeck Université (Paris)*, pp.12-23.

**Wen et al., 2018** Wen H, Jiang L, Zhang D, Yuan X, Dang J, Mei L, Shao Y, Tao Y. Anti-inflammatory activity of total alkaloids from *Hypecoum leptocarpum* hook. f. et Thoms. *Phcog Mag* 2018;14:397-403

**Witko-Sarsat V, Rieup, Decams-Lastacha B, Lesavre P and Halbwachs-Mcarelli L (2000).** Neutrophils molecules, function and pathophysiological. *Lab Invest*. 80, 617-53

---

**Résumé :**

*La présente étude s'inscrit dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules bio-actives à visées thérapeutiques. Notamment l'évaluation des effets des alcaloïdes isolés à partir de différentes plantes médicinales, dans le processus inflammatoire, et les pathologies associées. Afin d'atteindre cet objectif, nous avons utilisé une synthèse de données bibliographiques via des différentes méthodes, et tests sur modèles animaux in vivo et in vitro. Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, des alcaloïdes, montrent que ces substances possèdent un pouvoir pharmacologique et un effet anti inflammatoire important en comparaison à d'autres médicaments de référence en agissant sur différents paramètres de chaque pathologie selon des mécanismes moléculaires spécifiques. Ce qui explique son usage traditionnel et rationnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.*

**Mots clés:** *Anti inflammatoire – Alcaloïdes – in vivo - in vitro - Cytokines*

**Abstract:**

*This study is part of the study of the role of alkaloids (bioactive, natural substance), isolated from different medicinal plants, in the inflammatory process, and associated pathologies. In order to achieve this objective, we used a synthesis of data, in particular experimental studies, and meta-analysis, to seek the beneficial effects of alkaloids on pathologies, associated with inflammation, using results and studies of relevant articles evaluating the anti-inflammatory process of this substance via different methods, and tests, animal models in vivo, and in vitro. The results of the evaluation of the anti-inflammatory activity, of the alkaloids, shows that this substance has pharmacological power, and a significant anti-inflammatory effect compared to other reference drugs, by acting on different parameters of each pathology according to specific molecular mechanisms. Which supports its traditional and rational use for the relief of various inflammatory conditions.*

**Keys Words:** *Anti-inflammatory – Alkaloids - in vivo – in vitro - Cytokines*

**الملخص:**

أجريت هذه الدراسة بشكل أساسي لمعرفة دور القلويدات (المادة الطبيعية، أهم المركبات النشطة بيولوجياً)، المعزولة من النباتات الطبية المختلفة، في عملية الالتهاب، والأمراض المرتبطة بها. من أجل تحقيق هذا الهدف، استخدمنا توليفة من البيانات، ولا سيما الدراسات التجريبية، والتحليل البعدي، للبحث عن الآثار المفيدة للقلويدات على الأمراض المرتبطة بالالتهاب، وذلك باستخدام نتائج ودراسات المقالات ذات الصلة مقيمتا النشاط المضاد للالتهاب. معالجة هذه المادة بطرق واختبارات مختلفة ونماذج حيوانية في الجسم الحي وفي المختبر. أظهرت نتائج تقييم النشاط المضاد للالتهاب، القلويدات، أن هذه المادة لها قوة دوائية، وتأثيراً مهماً مضاداً للالتهابات مقارنة بالأدوية المرجعية الأخرى، من خلال العمل على معايير مختلفة لكل مرض وفقاً لآليات جزيئية محددة. هذا يدعم استخدامه التقليدي والعقلاني للتخفيف من حالات الالتهاب المختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** *مضاد للالتهابات - قلويدات - في الجسم - في المختبر - سيتوكينات*