

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département Biochimie et Microbiologie



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention de diplôme de master
En sciences alimentaires
Spécialité : biochimie de la nutrition

Thème

Les alcaloïdes : Classification, extraction, criblage et activités biologiques.

Travail réalisé par :

M^{elle} : DJAMA Sara & M^{elle} : KAROUR Tinhinane

Proposé et dirigé par :

M^r : LEFSIH K. Maître de conférences classe A (UMMTO)

Soutenu le : 06 / 12 / 2020

Devant le jury :

Président : M^r BOUACEM K. Maître de conférences classe B (UMMTO)

Examinatrice : M^{me} HELLAL Z. Maître Assistante classe A (UMMTO)

Année universitaire : 2019 / 2020

Remerciement

Au terme de cet humble travail, nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude avant tout à Dieu le tout puissant qui nous a donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce mémoire.

*Nous tenons à remercier notre promoteur Dr. **LEFSIH K.** maître de conférences à la faculté des sciences agronomiques et sciences biologiques au sein de l'université de Mouloud Mammeri, qui a bien accepté de nous encadrer. Nous tenons à exprimer notre reconnaissance pour les orientations, les conseils que vous avez mis à notre disposition tout au long de ce travail. Malgré vos multiples occupations, vous avez disposé d'un bout de votre temps pour contribuer à nous préparer et à nous lancer dans la recherche.*

*Nous remercions Monsieur **BOUACEM K,** maître de conférences à la faculté des sciences agronomiques et sciences biologiques au sein de l'université de Mouloud Mammeri, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Nous remercions Madame **HELLAL Z.** maître Assistante à la faculté des sciences agronomiques et sciences biologiques au sein de l'université de Mouloud Mammeri, qui a bien voulu examiner ce travail.*



Dédicace

Mes remerciements vont tout d'abord au bon DIEU pour la volonté et la patience qu'il m'a données durant ces longues années d'études afin que je puisse arriver à ce stade.

Je dédie ce modeste travail :

Aux personnes les plus chères au monde : Mon père Aomar et ma mère Djamila, qui donnent le meilleur d'eux pour me voir réussir, vous êtes la lumière de mes yeux, merci pour votre amour, votre affection, votre soutien et vos encouragements constants et mutuels. Sans vous je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Recevez ici ma profonde gratitude pour vos innombrables sacrifices. Je vous souhaite une longue et heureuse vie.

A mon unique adorable petit frère « Khelifa » qui m'a souvent poussé vers l'avant et avec qui je me décomprime, que dieu te protège mon héros.

A mes sœurs chéries « Lynda, Samira, Syla » pour leurs amour et soutien. Que Dieu vous garde pour moi.

A mon fiancé « Mouloud » qui m'a énormément soutenu pendant tous mon cursus universitaire, qui me transmet de l'énergie positive, et qui me motive pour donner le meilleur de moi même. Que dieu te garde pour moi.

A mes tantes et oncles en particulier mon cher « khali Hocine » qui m'a donné l'aide et le courage pour surmonter les situations pénibles.

A mon collègue « Ramdane » que je remercie pour la touche qu'il a donné a mon travail de fin d'étude, et de pouvoir contribuer à la saisie de mon mémoire. Je t'en suis reconnaissante !

A mes amies : « Sabrina, Lynda, exceptionnellement Ilyas, Soumaya, Djouher, Amel », pour votre fidèle amitié et les moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors.

*A mon binôme Tinhinane
J'ai partagé avec elle les joies et les difficultés au suivi de notre travail.*

A toute ma famille et mes amies

Enfin, à tous ceux qui savent donner sans recevoir et qui aident sans retour.

Sara



Dédicace

Je remercie Dieu, le tout puissant de m'avoir donné la force, la patience, la santé et le courage.

Je dédie ce mémoire en premier lieu à la personne la plus chère et la plus idéale, "ma défunte grand-mère" c'est vrai qu'elle n'est pas avec moi pour récolter le fruit de ces sacrifices, mais elle n'a jamais quitté mes pensées.

A la mémoire de mon grand-père que je n'ai pas eu la chance de connaître.

A la mémoire de nana Baya qui nous a quittée très tôt pendant la réalisation de ce travail.

A la mémoire de mon oncle Slimane qui nous à quitté à cause de cette pandémie. Tu demeureras éternellement dans nos cœurs, repose en paix khali.



Mes chers parents, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de leurs sacrifices, leur soutien, leur patience illimitée, leur encouragement...

Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie, santé et bonheur.

Mon adorable frère Ali, qui est toujours à mes côtés pour m'aider et m'encourager. Que Dieu le garde pour nous.

Mes chères sœurs Lynda, Djedjiga et Asma pour leurs amour, leur gentillesse, leurs conseils, leur soutien moral, leur présence...

Que Dieu nous garde ensemble dans la paix et le bonheur.

Ma Tante Eldjida et sa famille, mes oncles Atman et sa femme Safia, Abdallah et sa femme Fatima. En particulier dada Makhlouf qui est toujours là pour moi.

Mes oncles, tantes et leurs familles

En particulier khalti Tounsia qui m'a toujours encouragée, nana Hayet et sa famille pour leurs conseils et leur accueil chaleureux.

Aux anges de la famille Amar, Mohand, Bélaïd, Chérif, Thiziri, Djamila, Anis, Amar, Adem, Thafath. Nchallah tout le bonheur du monde.

Mes grand-mères, et mon grand-père.

Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie.

Mes très chers ami(e)s, en particulier Lynda, Sabrina et Lilia. Avec lequel(le)s j'ai partagé les bons et durs moments de mon cursus.

Mon binôme.

Aux étudiants de la promotion biochimie de la nutrition 2019/2020. Tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Liste des abréviations

ABTS : 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique acides.

AC : Alcaloïdes.

AOX : Antioxydant.

APs : Alcaloïdes pyrrolizidiniques.

AQ : Alcaloïdes quinolizidiniques.

AT : Alcaloïdes totaux.

ATB : Antibiotique.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CCMHP : Chromatographie sur couche mince haute performance.

CCMR : Chromatographie sur couche mince radiale.

CH₂Cl₂ : Dichlorométhane.

CHCl₃ : Chloroforme.

CV : Cardiovasculaire.

DPPH : 1, 1-diphényl-2-picrylohydrazyl.

EAU : Extraction des alcaloïdes par ultrason.

EEA : Extraction par eau acidifiée.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

OCH₃: Acide phénol.

RD : Réactif de Dragendorff.

Rf : Rapport frontal .

SM : Spectrométrie de masse.

SNC : Système nerveux central.

SOA : Solvant organique apolaire.

SOD : Superoxyde dismutase.

SOP : Solvant organique polaire.

SRO : Série de dérivés réactifs de l'oxygène.

Liste des figures

Figure 01 : Structure de la caféine.....	05
Figure 02 : Structure d'un champignon à psilocine	06
Figure 03 : La chenille et le papillon <i>Tyria jacobaea</i>	07
Figure 04 : Exemples d'alcaloïdes issus du métabolisme animal	07
Figure 05 : Structure de Pyocyanine de la bactérie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	08
Figure 06 : (a) Structure de la cyclopropane, (b) Agneau à phénotype cyclope.....	10
Figure 07 : Noyaux de bases d'alcaloïdes vrais et leurs principaux acides aminés dont ils proviennent.....	13
Figure 08 : Structures de quelques alcaloïdes hétérocycles vrais	14
Figure 09 : La Pyrrolizidine	15
Figure 10 : Le noyau tropane	16
Figure 11 : Noyau de base Isoquinoléine	16
Figure 12 : Noyau indolizidine (à gauche) et noyau quinolizidine (à droite)	17
Figure 13 : Structures d'alcaloïdes Quinolizidiniques	17
Figure 14 : Swansonine (à gauche) et Castanospermine (à droite)	17
Figure 15 : Le Noyau pipéridine	18
Figure 16 : Structures de quelques alcaloïdes pyridiniques dérivés du noyau commun pyridine	19
Figure 17 : Formule structural de l'indole.....	19
Figure 18 : Structures des alcaloïdes quinoléiques et leur noyau de naissance.....	20
Figure 19 : Noyau imidazole	21
Figure 20 : Structure des alcaloïdes puriques.....	21
Figure 21 : Structures chimiques des proto-alcaloïdes.....	22
Figure 22 : Structures de certains pseudo-alcaloïdes	22
Figure 23 : Structure de l'unité isoprène.....	23
Figure 24 : Structures de quelques alcaloïdes terpéniques.....	23
Figure 25 : Diagramme d'ESL des alcaloïdes par SOA en milieu alcalin.....	27
Figure 26 : Schéma de l'appareillage d'extraction au Soxhlet.....	29
Figure 27 : Diagramme d'extraction des alcaloïdes par SOP	30
Figure 28 : Diagramme d'extraction des alcaloïdes par l'eau acidifié.....	33
Figure 29 : Diagramme d'EAU des alcaloïdes par solution tensioactif	34
Figure 30 : Formation de sel à partir d'un alcaloïde de nature basique	36

Figure 31 : Etapes de détection des alcaloïdes	37
Figure 32 : Étape préparatrice pour le dosage des alcaloïdes.....	40
Figure 33 : Chromatogramme HPLC indiquant la quantification de la berbérine (2) faisant appel à la substance de référence (1) <i>soulieana Schneid</i>	42
Figure 34 : Diagramme récapitulatif des principales étapes aboutissant à la concentration de chacun' un des alcaloïdes	43
Figure 35 : Schème de la chromatographie couche mince.....	44
Figure 36 : Diagramme de caractérisation des alcaloïdes par CCM.....	44
Figure 37 : Les quatre principaux alcaloïdes benzyloquinoléines entraînant une activité bactéricide	49
Figure 38 : Effet anti-inflammatoire de la berbérine.....	52
Figure 39 : Tamoxifène et son action antihormonale.....	54

Liste des tableaux

Tableau I : Liste des alcaloïdes et leurs découvreurs.....	03
Tableau II : Répartition des alcaloïdes dans le règne végétal.....	06
Tableau III : Forme et nature des solvants solubilisant des alcaloïdes en fonction du pH	24
Tableau IV : Interprétation des résultats de deux tests : Mayer et Dragendorff	37

Table de matières

Remerciement

Dédicaces

Liste d'abréviations

Liste de figures

Liste de tableaux

Introduction générale 01

Chapitre I : Généralités sur les alcaloïdes

I.1. Historique..... 03

I.2. Définition 04

I.3. Sources d'alcaloïdes..... 05

 I.3.1. Règne végétal..... 05

 I.3.2. Règne animal 06

 I.3.3. Micro-organismes 07

I.4. Localisation..... 08

I.5. Toxicité des alcaloïdes 09

I.6. Rôle écologique des alcaloïdes 11

Chapitre II : Classification des alcaloïdes

II.1. Les alcaloïdes vrais..... 12

 II.1.1. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) 15

 II.1.2. Les alcaloïdes tropaniques 15

 II.1.3. Les Alcaloïdes isoquinoléiques 16

 II.1.4. Les alcaloïdes quinolizidinique et indolizidinique 16

 II.1.5. Les alcaloïdes pipéridiniques..... 18

 II.1.6. Les alcaloïdes pyridiniques..... 18

 II.1.7. Les alcaloïdes indoliques..... 19

 II.1.8. Les alcaloïdes quinoléiques 20

 II.1.9. Les alcaloïdes imidazoliques 20

 II.1.10. Les bases puriques 21

II.2. Les proto-alcaloïdes 21

II.3. Les pseudo-alcaloïdes 22

Chapitre III : Extraction des alcaloïdes

III.1. Extraction des alcaloïdes par solvant organique apolaire (SOA)..... 25

III.1.1. Facteurs influençant sur l'extraction	25
III.1.2. Avantages et inconvénients de la technique.....	25
III.1.3. Principe de l'extraction par (SOA) en milieu alcalin.....	26
III.2. Extractions des alcaloïdes par solvant organique polaire (SOP).....	28
III.2.1. Facteurs influençant l'extraction	28
III.2.2. Avantages et inconvénients de l'extracteur Soxhlet	28
III.2.3. Principe de l'appareil Soxhlet	28
III.2.4. Protocole d'extraction d'alcaloïdes par SOP	29
III.3. Extractions des alcaloïdes par l'eau acidifiée	31
III.3.1. Principe de l'EEA	31
III.4. Extraction des alcaloïdes par substance tensioactif.....	31
III.4.1. Avantage d'utilisation des ultrasons	31
III.4.2. Principe du bain ultrason	31
III.4.3. Principe d'extraction des alcaloïdes par l'EAU	32

Chapitre IV : Analyses des alcaloïdes

IV.1. Propriétés physicochimique des alcaloïdes	35
IV.1.1. La solubilité	35
IV.2. Détection de la présence alcaloïdes.....	36
IV.2.1. Principe de la méthode	36
IV.2.2. Test de Mayer et Dragendorff	37
IV.2.2.1. Principe de l'analyse par le test de Mayer et Dragendorff.....	37
IV.3. Dosage des alcaloïdes	38
IV.3.1. Dosage des alcaloïdes totaux	38
IV.3.1.1. Gravimétrie	38
IV.3.1.2. Volumétrie.....	38
IV.3.2. Dosage des alcaloïdes spécifique	39
IV.3.2.1. Analyse des alcaloïdes par Spectroscopie UV-visible	39
IV.3.2.1.1. Principe de spectroscopie UV-visible	39
IV.3.2.1.2. Principe de l'analyse des alcaloïdes par la spectroscopie UV-visible	40
IV.3.2.2. Analyse des alcaloïdes par chromatographie phase liquide haute performance (HPLC)	41
IV.3.2.2.1. Principe de l'analyse des alcaloïdes par l'HPLC	41
IV.4. Analyse des alcaloïdes par chromatographie couche mince (CCM)	43

Chapitre V : Activités biologique des alcaloïdes

V.1. Activités antioxydant.....	46
V.2. Activité antibactérienne.....	48
V.3. Activité antifongiques	50
V.4. L'activité anti-inflammatoire.....	50
V.5. Activité analgésique	52
V.6. Activité anticancéreuse.....	52
Conclusion	55

Références bibliographiques

Résumé

Introduction

La médecine moderne et surtout la thérapie chimique présente un risque contre l'équilibre de la santé de l'homme, par ses effets secondaires dont résultent d'autres maladies. De ce fait, l'homme a souvent eu recours à la médecine traditionnelle qui présente généralement moins de toxicité, moins de contre indications. Elle est basée sur l'utilisation des plantes médicinales et leurs substances actives (Muthu, Ayyanar, Raja, & Ignacimuthu, 2006; Svoboda, Svoboda, & Syred, 2000).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la médecine traditionnelle se définit comme l'ensemble de toutes les connaissances pratiques explicables ou non pour diagnostiquer ou éliminer un déséquilibre physique ou mental en s'appuyant exclusivement sur l'expérience vécue et l'observation, transmises de génération à d'autres (Bourgaud, Gravot, Milesi, & Gontier, 2001).

Les plantes sont capables de produire une grande diversité de produits ne participant pas à leur métabolisme de base, mais représentant plutôt des produits du métabolisme secondaire. De nos jours, nous comprenons donc de plus en plus que les activités des plantes médicinales sont souvent liées aux métabolites secondaires qui sont largement utilisées en thérapeutique, comme des agents préventifs : anti-inflammatoires, antimicrobiens, antiseptiques, mais essentiellement antioxydants qui défendent contre le stress oxydatif (Kar, 2007).

L'utilisation des alcaloïdes comme « remèdes » a conduit à des résultats concluants dans le traitement aussi bien en médecine traditionnelle qu'en médecine moderne de certaines pathologies aiguës comme le cancer, l'hypertension le diabète et l'hépatite (Gidado, Ameh, & Atawodi, 2005) in (Badiaga, 2011).

Ces substances azotées sont extraites des différents organes de la plante (Cordell & Choi, 2011). La plupart des cas elles ne sont pas pures et se rencontrent sous forme complexe, soit en mélange de plusieurs types ou avec d'autres composés qui nécessitent une séparation et purification, puis une identification faisant appel aux techniques modernes d'analyse (Résonance magnétique et nucléaire, spectroscopie de masse, ...).

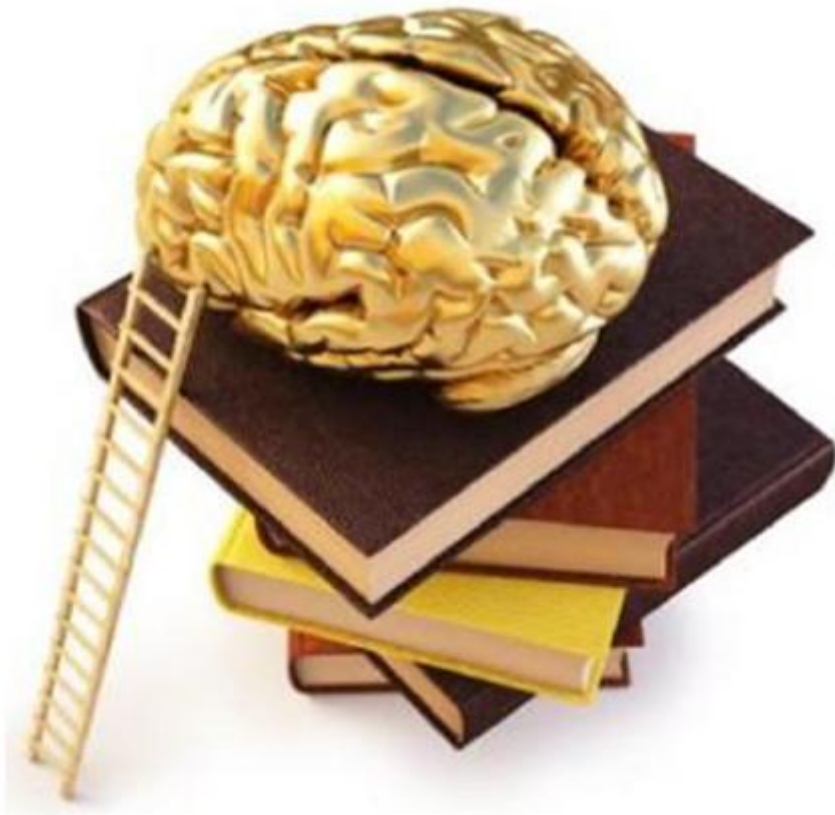
L'objectif de cette étude serait de retracer la définition et la classification des alcaloïdes, d'identifier leur intérêt biologique, ainsi que leurs vertus pharmaco-thérapeutiques, en vue d'une meilleure valorisation pharmaceutique et biologique. Pour ce faire ce mémoire est structuré en différents chapitres :

Dans un premier chapitre, nous avons présenté des généralités sur les alcaloïdes en faisant un point sur leur toxicité : c'est vrai que la vie ne serait pas possible sans eux, mais il y a un côté sombre pour ces derniers; certains d'entre eux sont extrêmement toxiques.

Dans le second chapitre nous nous sommes intéressés sur la classification de ces agents bioactifs. Ce chapitre est à son tour structuré en trois parties différentes, cette classification est faite selon l'origine biosynthétique : les vrais alcaloïdes, le pseudo et les proto-alcaloïdes, c'est-à-dire ces trois grands groupes sont divisés selon leur précurseur biosynthétique.

Dans le troisième chapitre, nous avons traité les méthodes d'extractions des alcaloïdes. Le quatrième chapitre est consacré pour l'analyse des alcaloïdes (dosages et propriétés physico-chimiques). Le dernier chapitre regroupe quant à lui les activités biologiques alcaloïdes, et conclusion comme dernier point.

***Généralités
Sur
Les alcaloïdes***



I.1. Historique

Depuis la nuit des temps, l'Homme a pu explorer différentes plantes à fort effet biologique au tant que médicament, poison, excitant... On cite l'exemple de la quinine qu'était utilisée sous forme d'herbe par les autochtones d'Amérique pour le traitement du paludisme en 1638 (Aniszewski, 2015).

Si la notion d'alcaloïdes est assez récente, la connaissance de la toxicité et des propriétés des plantes et des drogues à alcaloïdes est très ancienne voire plusieurs millénaires (Badiaga, 2011).

Selon Funayama and Cordell (2014b), le terme alcaloïde a été introduit pour la première fois en 1818 par le pharmacienne W. Meissner (1792-1853) en Allemagne.

D'après Aniszewski (2015), Friederich Surtürnera a isolé le premier alcali végétal "morphine" en 1805 sous forme impure à partir de l'opium, en 1923 c'était la détermination de sa structure par Gulland et Robinsion.

De 1817 jusqu'à 1821 les deux pharmaciens Pierre Joseph Pelletier et Joseph Benaim Ceventou, découvrent une large gamme de principe actif tels que la brucine, la fébrifuge, la quinine, caféine et vératrine. Cependant ces molécules isolées sont des combinaisons d'alcaloïdes non pas d'alcaloïdes pure (Aniszewski, 2015).

Le **tableau** ci-dessus présente la liste des alcaloïdes découverts de 1817 à 1835.

Tableau I : Liste des alcaloïdes et leurs découvreurs (Fournier, 2001).

1817	Narcotine Éméline	par	Robiquet Pelletier et Magendie
1818	Vératrine Strychnine		Meissner Pelletier et Caventou
1819	Brucine Pipérine		les mêmes Oersted
1820	Caféine Cinchonine Quinine [Solanine		Runge Pelletier et Caventou les mêmes Desfosses]
1825	Sinapine		Henry et Garot
1826	Corydaline Berbéline		Wackenroder Chevallier et Pelletan
1828	Nicotine		Posselt et Reimann
1829	Aricine Sanguinarine		Pelletier et Corriol Dana
1830	Curarine		Roulin et Boussingault
1831	Conicine Atropine		Geiger [Brandes (1823)], Geiger et Hesse, Mein
1832	Codéine Narcéine		Robiquet Pelletier
1833	Quinidine Aconitine Colchicine		Henry et Delondre Geiger et Hesse les mêmes
1835	Hyoscyamine Thébaïne		les mêmes Pelletier et Thibouméry

Après cela, les premières tentatives pour découvrir les alcaloïdes par des moyens synthétiques ont eu lieu au milieu des années 1800. L'un d'eux était une tentative pour produire de la quinine synthétique en laboratoire. Cependant, de nombreux autres composés chimiques ont été fabriqués synthétiquement avant la quinine, qui n'avait été produite que dans les années 1900 ([Aniszewski, 2015](#)).

En 1884, Autrichien Kollera effectué la première opération clinique sous anesthésie locale, par administration de cocaïne dans l'œil. L'usage de cocaïne impure pour l'anesthésie locale et régionale s'est rapidement répandue dans toute l'Europe et l'Amérique. Mais les effets toxiques de la cocaïne ont été rapidement identifiés, entraînant de nombreux décès parmi les patients et le personnel médical toxicomane. Cela a conduit à la synthèse de cocaïne pure en 1891. De nouveaux anesthésiques locaux d'esters aminés ont été synthétisés entre 1891 et 1930, tels que la tropocaïne, l'eucaïne, l'holocaïne, l'orthoforme, la benzocaïne et la tétracaïne. De plus, des anesthésiques locaux à base d'amides aminés ont été préparés entre 1898 et 1972 comprenant la nirvaquine, la procaïne, la chloroprocaïne, la cinchocaïne, la lidocaïne, la mépivacaïne, la prilocaïne, l'éfocaïne, la bupivacaïne, l'étidocaïne et l'articaïne. Tous ces médicaments étaient apparemment moins toxiques que la cocaïne, mais ils présentaient aussi une certaine toxicité pour système nerveux central (SNC) et cardiovasculaire (CV) ([Ruetsch, Boni, & Borgeat, 2001](#)).

Suivant [Badiaga \(2011\)](#), Les chimistes tentent très bien tôt d'élucider la structure de ces molécules les plus simples, exemple de la coniine. Mais pour les structures complexes il faudra attendre la seconde moitié de notre siècle. Maintenant, c'est les techniques avancées comme résonance magnétique et nucléaire (RMN), chromatographie couplée à la spectrométrie de masse et la diffraction des rayons X qui permettent d'obtenir les structures les plus complexes.

I.2. Définition

Au début du XIX^{ème} siècle, la notion d'alcaloïdes est inventée à partir du mot "alcali" qui signifie "base" et le suffixe "oïde" synonyme de "comme". Il n'existe pas de définition simple, courte et précise de ces molécules et il est parfois difficile de les distinguer des autres métabolites azotés naturels.

D'après [Jean \(2009\)](#), les alcaloïdes sont des composés organiques d'origine naturelle, éventuellement reproductibles par voie synthétique, le plus souvent végétale, azotés, plus ou moins basiques.

Winterstein et Tier ont défini les alcaloïdes comme étant des composés à azote hétérocyclique, synthétisés à partir d'acides aminés ou de leurs dérivés immédiats, à distribution restreinte; possédant une toxicité plus au moins grande, agissant principalement sur le SNC (Aniszewski, 2015).

Ces substances renferment toujours du carbone, de l'hydrogène, de l'azote, et le plus souvent de l'oxygène (Kalla, 2012). Leur nom se termine typiquement par "ine".

La **figure 01** illustrée ci-dessous présente un exemple d'alcaloïde.

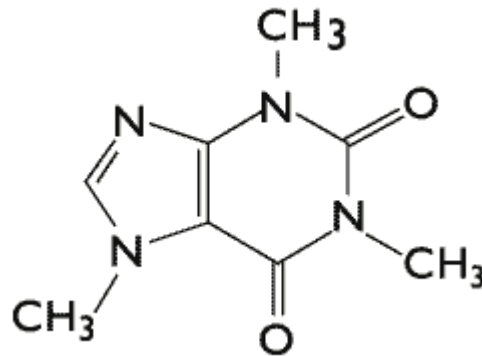


Figure 01 : Structure de la caféine

Les alcaloïdes font partie des métabolites secondaires. Ils présentent une source de molécules bioactives ayant plusieurs intérêts biologique, pharmacologique et écologique ; mais possèdent aussi des effets toxiques.

I.3. Sources d'alcaloïdes

On estime à plus de 10.000 alcaloïdes différents isolés à partir de sources végétales, animales ou microbiennes (Badiaga, 2011).

I.3.1. Règne végétal

Pour les sources végétales, les alcaloïdes sont donc des composés essentiellement présents chez les angiospermes. Certaines familles ont une tendance marquée à élaborer des alcaloïdes, c'est vrai aussi bien chez les monocotylédones (ex : *Amaryllidaceae*, *Colchicaceae*) que chez les dicotylédones (ex : *Annonaceae*, *Lauraceae*, *Loganiaceae*, *Solanaceae*, etc.) (Jean, 2009).

Certains alcaloïdes trouvés dans plusieurs espèces appartenant à des familles différentes, et parfois très loin taxonomiquement (Caféine), le plus souvent assez proche (Réticuline, Yohimbine). D'autres sont caractéristiques d'un type limité au sein de la famille (Hysocyamine) ou un groupe d'espèces du genre (Thébaïne), et certains sont étroitement spécifiques (Morphine) (Charles et al., 1987).

Ils sont assez rares chez les champignons (moisissures) (ex : spordiesmines, roquefortine, psilocineetc) (Bruneton, 1999).

Le **tableau II** illustre la distribution dans le règne végétal ou chez les bactéries de ces composés et la **figure 02** présente le champignon psilocine.

Tableau II : Répartition des alcaloïdes dans le règne végétal (Kar, 2007).

6%	Bactéries	Pyocyanine de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
16%	Monocotylédones	Amaryllidaceae Colchicaceae
78%	Dicotylédones	Annonaceae, Apocynaceae, Lauraceae, Loganiaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, Rubiaceae, Rutaceae, Solanaceae, Asteraceae, etc.

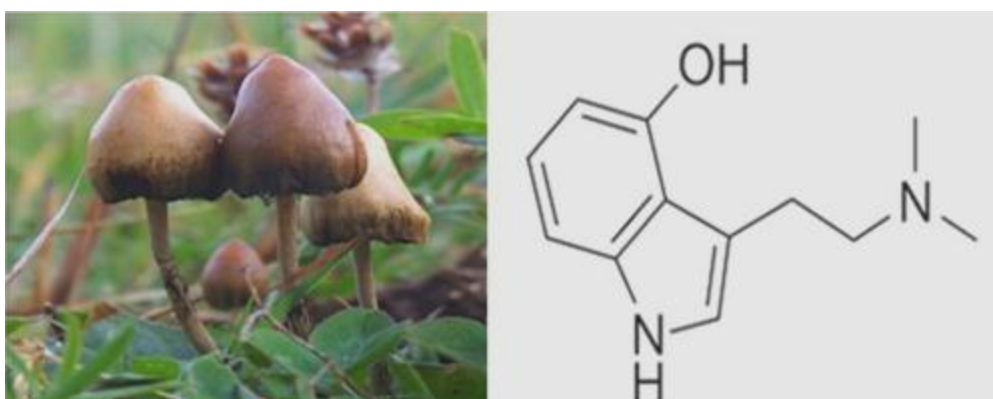


Figure 02 : structure d'un champignon à psilocine.

I.3.2. Règne animal

Il y a longtemps, les alcaloïdes sont considérés comme des produits du métabolisme des plantes uniquement. Mais finalement, les scientifiques ont découvert que certains animaux contiennent des structures riches en alcaloïdes.

Dans certains cas, ce sont des produits formés à partir des alcaloïdes contenus dans les végétaux inclus dans la ration alimentaire de l'animal : c'est le cas de la castoramine issue de la métabolisation des alcaloïdes des nénuphars que consomme le castor.

Des alcaloïdes pyrrolizidiniques présents dans les ailes de certains papillons pour éloigner les prédateurs comme le montre la **figure 03**.

I.3.3. Micro-organismes

Il existe de nombreux alcaloïdes qui proviennent de micro-organismes, tel que la mitomycine qui est principalement utilisée comme antibiotique ; la maytansine produit par *Nocardia sp.* utilisée comme anticancéreux et la rifamycine S un agent antituberculeux (Funayama & Cordell, 2014a).

Parmi les exemples on a cerné la pyocyanine de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* est présenté dans la **figure 05**.

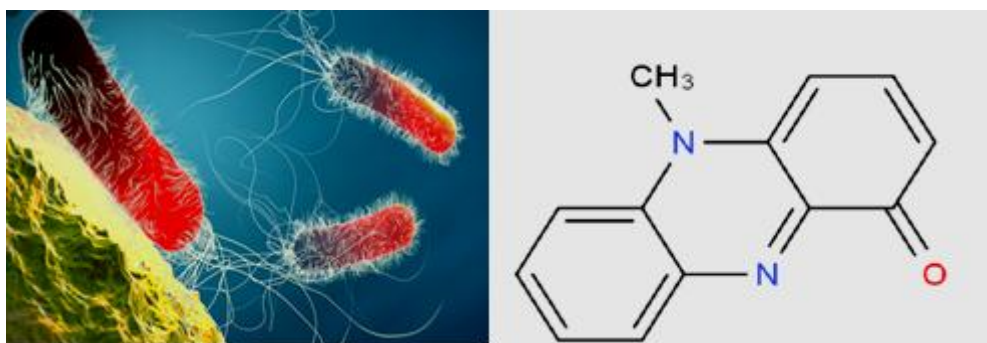


Figure 05 : Structure de Pyocyanine de la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

I.4. Localisation

Les alcaloïdes naturels qui se trouvent dans certains organes ou parties de la plante ne suggèrent pas logiquement qu'ils soient synthétisés ou formés dans ces organes. On prend exemple des alcaloïdes trouvés dans plusieurs espèces de *Datura* et les espèces *Nicotiana*, sont invariablement formés dans les racines, mais sont rapidement transférés vers les feuilles (Kar, 2007; Krief, 2003).

L'étude sur la localisation et la distribution des alcaloïdes montre qu'ils sont rarement libres dans la plante, ils existent sous forme de glycosides ou de sels d'acide citrique, malique, tartrique, ou combinés avec les tanins (Jean, 2009). Dans d'autres cas, il a été constaté qu'une pléthore d'alcaloïdes présents dans diverses espèces végétales se trouvent en combinaison avec des acides végétaux spéciaux (Cromwell, 1955; Kar, 2007).

Ces molécules sont souvent synthétisées dans une partie de la plante et stockées dans une autre (Peter, Ray, & Eichhorn, 2000). Avec une structure chimique parfois complexe, ils sont très différents selon les espèces et s'accumulent le plus souvent en faible quantité. Dans de nombreuses plantes, les alcaloïdes se localisent dans les parties florales, les fruits ou les graines, ces substances sont trouvées concentrées dans les vacuoles (Krief, 2003). Le plus souvent situés ou synthétisés dans les tissus périphériques : écorces (tige ou racine) et

téguments (graine). En générale, les alcaloïdes sont produits dans les tissus en croissance : jeunes feuilles, jeunes racines. Puis, ils gagnent ensuite des lieux différents et, lors de ces transferts, ils peuvent subir des modifications.

Ces molécules bioactives sont produites en fonction du stade de développement. De façon générale, le rôle du métabolite secondaire est en lien avec sa localisation au sein de la plante (Pathak, Daniels Jr, & Fitzpatrick, 1962; Zobel & Brown, 1990). Par exemple, les furano-coumarines sont des substances alcaloïdes antimicrobiennes jouent un rôle de défense contre les bactéries et les champignons. Selon Zobel and Brown (1988), chez les plantes productrices, on les retrouve accumulées en grande quantité à la surface des feuilles où elles peuvent constituer une sorte de "première barrière chimique".

Les alcaloïdes, généralement se trouvent en solution dans le suc cellulaire ou le cytosol (la berbérine), on constate aussi une localisation secondaire dans la paroi, leur concentration est élevée aussi dans le parenchyme entourant les vaisseaux (Belladone) et dans les tissus superficiels : nul n'ignore que certaines feuilles (Tabac, Ciguë, Lupin) rejettent, par temps chaud et ensoleillé, une partie de leurs alcaloïdes à l'état de gouttelettes qui se volatilisent (Verpoorte, Van der Heijden, Ten Hoopen, & Memelink, 1999).

Les alcaloïdes sont abondant dans les tissus particulièrement actifs : régions de croissance, points végétatifs, zones de cicatrisation, bourgeons qui s'ouvrent, ovaires et ovules qui mûrissent (Guerin, 1895)in (Bézanger-Beauquesne, 1958).

I.5. Toxicité des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont parmi les composés les plus toxiques connus dans la nature. Ils sont capables de provoquer des effets néfastes sur le métabolisme de l'Homme, l'animal, le végétal, des insectes (Kar, 2007).

L'intoxication par des alcaloïdes peut être due à une exposition par voie respiratoire, cutanée, digestive ou sanguine. Clairement, la quantité ingérée et la sensibilité de l'animal cible sont des facteurs qui influencent directement sur ce phénomène. Certains alcaloïdes peuvent être extrêmement nocifs pour les mammifères, c'est le cas de la cyclopamine (alcaloïde stéroïdien), responsable d'effets tératogène chez les agneaux. Elle entraînant des malformations congénitales craniofaciales provoquant un aspect cyclope (Matsuura & Fetto-Neto, 2015).

La 2^{ème} figure représente la structure de la cyclopamine de *Veratrum californicum* et un agneau avec phénotype cyclope en raison de ingestion de cet alcaloïdes par sa mère.

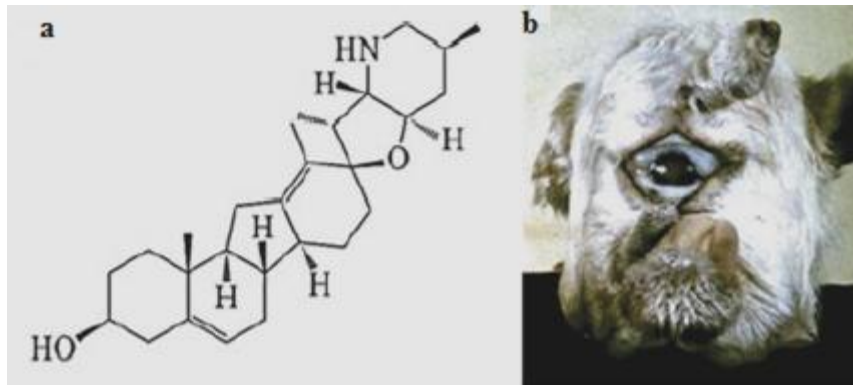


Figure 06 :(a) Structure de la cyclopamine, (b) Agneau à phénotype cyclope.

Environ la moitié des alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) identifiés sont toxiques pour le bétail, les humains et plusieurs se sont avérés cancérigènes chez les rongeurs. Ils sont abondants dans les plantes des familles *Borraginacées* et *Légumineuses* (Stegelmeier et al., 1999). Selon Cheeke (1988), les APs de *Senecio* provoquent des lésions hépatiques et les AP de *Crotalaria spp* engendrent des lésions pulmonaires chez le bétail. Ce type d'alcaloïdes manifestent aussi par des actions pneumo-toxique, embryotoxique, mutagène, cytotoxique, génotoxique et neurotoxique (Koné, 2009).

La cocaïne un alcaloïde tropanique, appartient au groupe des psychostimulants, a été reconnu comme l'un des exemples les plus significatifs d'abus de drogues. L'abus de cocaïne est dû à des sentiments intenses d'euphorie, de convivialité, d'empathie et d'hyperactivité, qui résultent de ses puissants effets inhibiteurs sur la recapture présynaptique de la dopamine et la noradrénaline. L'abus de cocaïne peut induire des effets toxiques graves, y compris la neurotoxicité, la cardiotoxicité et l'hépatotoxicité (Vitcheva, 2012).

D'après Hotti and Rischer (2017), la coniine est toxique pour les humains et les animaux. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui conduit à une inhibition de l'influx nerveux. Elle entraîne aussi la mort par suffocation chez les mammifères. La victime la plus célèbre de la Coniine fut Socrate.

L'alcaloïde indolizidine comme swainsonine, est un puissant inhibiteur de la glycosidase cellulaire qui empoisonne souvent le bétail (de Carvalho Nunes et al., 2019).

L'intoxication à l'ergot est connue depuis longtemps chez de nombreuses espèces animales (bovins, caprins, ovins, chevaux, chiens, porcins et oiseaux) mais aussi chez l'Homme. Elle se manifeste sous forme nerveuse chez les carnivores, les chevaux et les ovins ou sous forme gangréneuse, qui est plus fréquente chez les bovins et qui se manifeste

notamment par de la nécrose ou bien des troubles de la reproduction particulièrement chez les mammifères herbivores (bovins, ovins) et les porcins (Cornière, 2014).

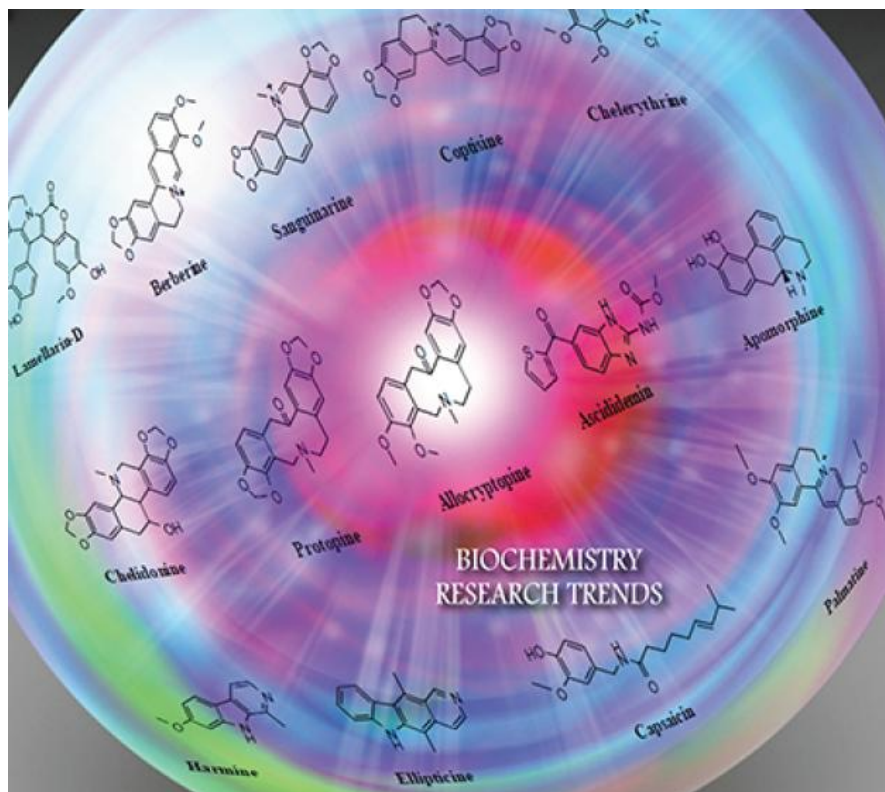
I.6. Rôle écologique des alcaloïdes

D'après Aniszewski (2015), les alcaloïdes font partie du mécanisme d'adaptation d'un organisme à son milieu de vie. Ces substances ne sont pas toxiques lorsqu'elles sont stockées, mais elles le deviennent suite à un changement de pH cellulaire. Les réponses des animaux aux alcaloïdes sont très diverses. Certaines d'entre eux les tolèrent, tandis que d'autres sont lésés ou même empoisonnés.

Les alcaloïdes agissent comme des poisons ou des répulsifs vis-à-vis les prédateurs, parasites et concurrents. On peut citer à titre exemples :

- La nicotine et la ryanodine exercent un effet insecticide.
- Les alcaloïdes stéroïdiens de la pomme de terre sont répulsifs contre les coléoptères.
- Les alcaloïdes du *Cactus senita* sont toxiques pour la plus part des espèces de drosophile.
- Les alcaloïdes de *Veratrum* inhibent la croissance de l'avoine et du seigle.

Classification Des Alcaloïdes



II. Classification des alcaloïdes

Depuis leur découverte et jusqu'à maintenant il y a plus de 10 000 alcaloïdes isolés ou détectés à partir de sources végétales, animales ou de micro-organismes. Le nombre de ces composés connus et leur diversité structurale ont fait de leur classification une tâche difficile à établir (Hesse, 2002).

Selon Dewick (2002); Eguchi et al. (2017), le chromophore ou squelette basique des alcaloïdes pourrait fournir des informations importantes pour une compréhension systématique des structures chimiques et avoir également des indices importants pour prédire les voies de biosynthèse.

La classification la plus adaptée est basée sur l'origine biogénétique, c'est-à-dire de les classer en trois groupes selon leur précurseur biosynthétique :

- Les alcaloïdes vrais.
- Les pseudo-alcaloïdes.
- Les proto-alcaloïdes.

D'après Muniz (2006), L'atome d'azote de ces métabolites secondaires provient en général d'un acide aminé, dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la configuration finale des alcaloïdes. Il existe cependant d'autres alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur. Dans ces cas-là, l'atome d'azote est incorporé à un stade avancé de la biosynthèse par réactions d'amination sur des intermédiaires aldéhydes ou cétones.

II.1. Les alcaloïdes vrais

Les alcaloïdes vrais dérivent d'acides aminés, comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique, d'origine naturelle, de structure souvent complexe et de caractère basique. Ces substances bioactives se produisent dans les plantes à l'état libre ou sous forme de sels ou bien sous forme de N-oxydes. Ils sont dotés d'une activité pharmacologique significative même à faible doses (Jean, 2009; Tidjani & Rhouati, 2016). Une liste des noyaux de bases d'alcaloïdes vrais et leurs précurseurs apparaît dans **figure 07**.

Les alcaloïdes vrais possèdent un goût amer et apparaissent comme un solide blanc, à l'exception de la nicotine qui est un liquide brun. Ces derniers forment des sels solubles dans l'eau. De plus, la plupart d'entre eux sont bien définis comme substances cristallines qui s'unissent aux acides pour former des sels (Aniszewski, 2007).

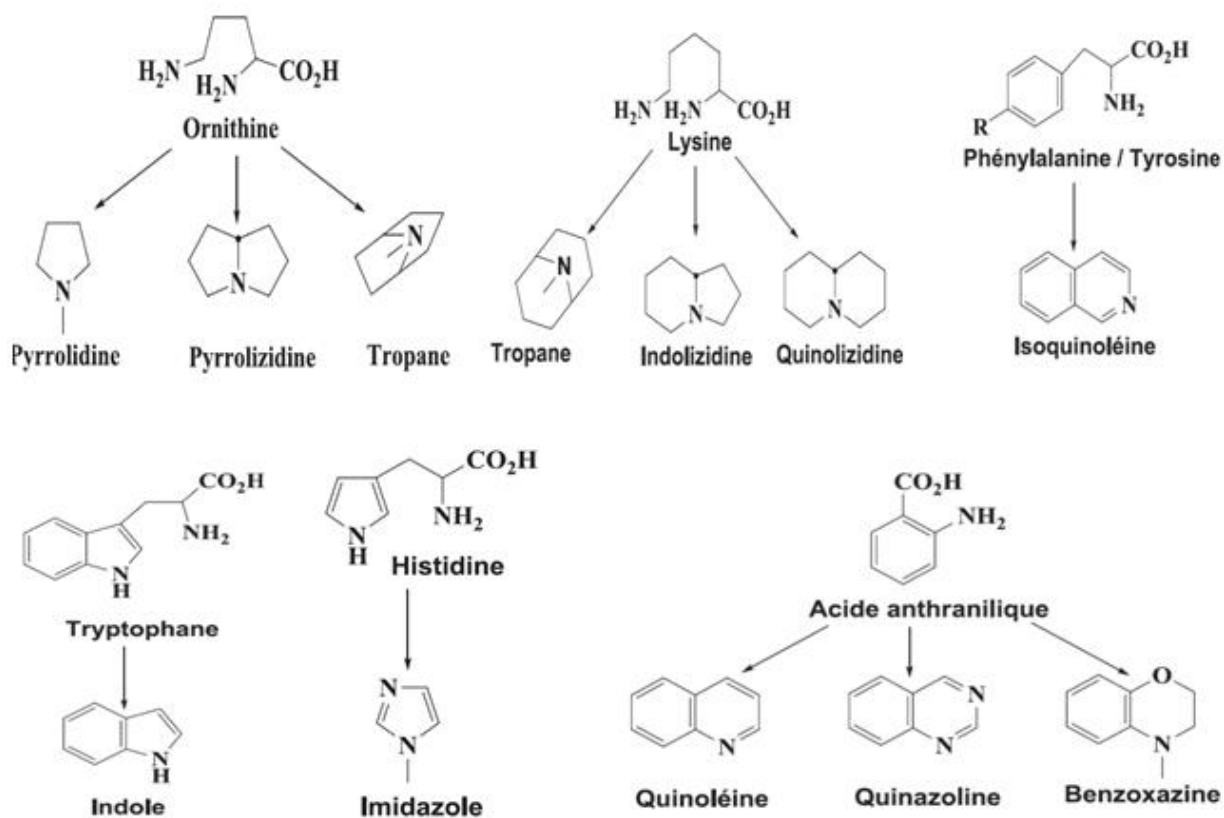


Figure 07 : Noyaux de bases d'alcaloïdes vrais et leurs principaux acides aminés dont ils proviennent.

Selon [Tidjani and Rhouati \(2016\)](#), on peut distinguer 11 principales classes d'alcaloïdes vrais :

- ✓ Les alcaloïdes pyrrolizidiniques.
- ✓ Les alcaloïdes tropaniques.
- ✓ Les alcaloïdes isoquinoléique.
- ✓ Les alcaloïdes quinolizidiniques.
- ✓ Les alcaloïdes indolizidiniques.
- ✓ Les alcaloïdes pipéridiniques.
- ✓ Les alcaloïdes pyridiniques.
- ✓ Les alcaloïdes indoliques.
- ✓ Les alcaloïdes quinoléiques.
- ✓ Les alcaloïdes amidazoliques.
- ✓ Les bases puriques.

La **figure 08** représente les structures chimiques des alcaloïdes appartenant à ces 11 classes.

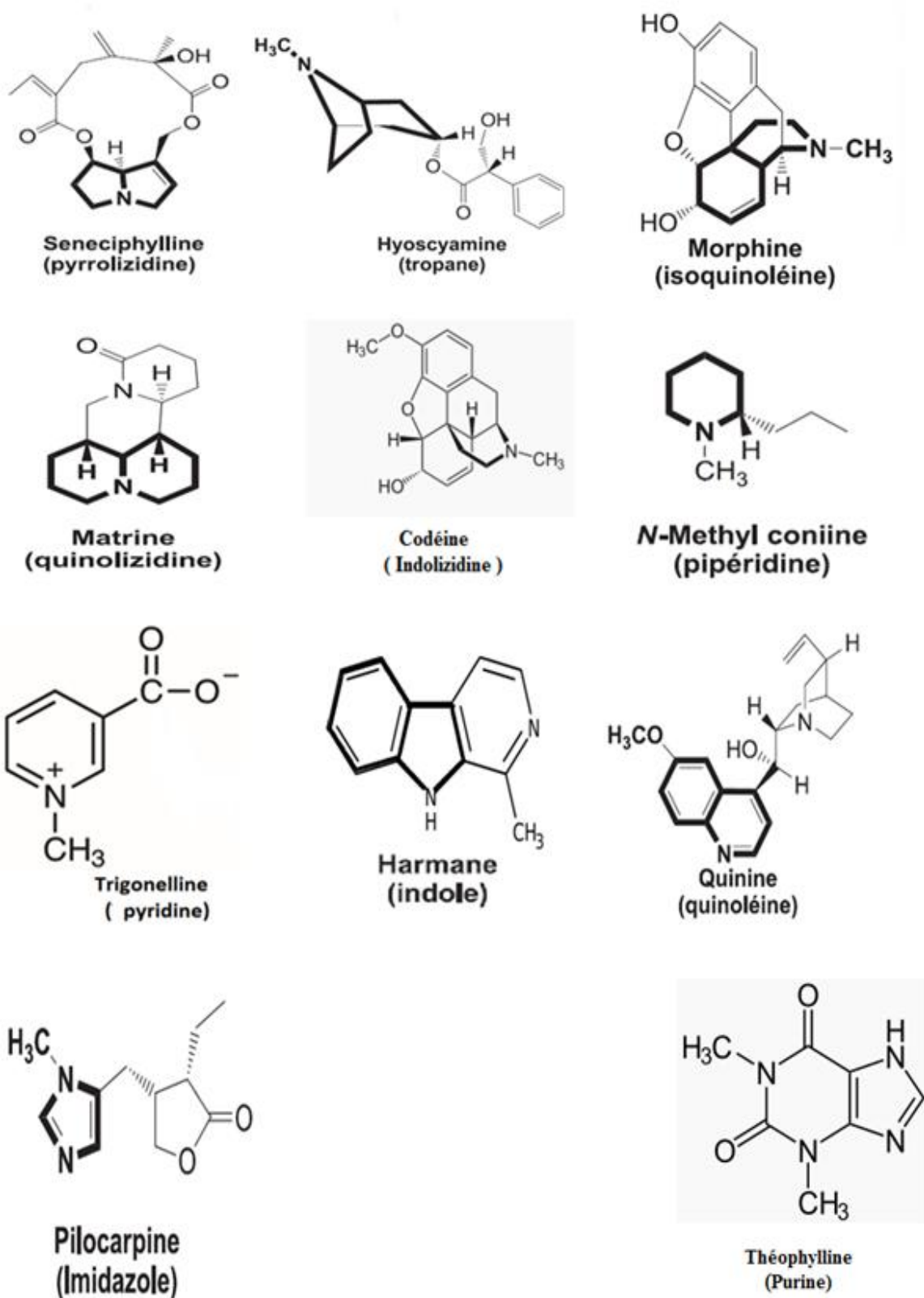


Figure 08 : Structures de quelques alcaloïdes hétérocycles vrais.

Nous allons se focaliser sur la structure de chacun de ces 11 classes pour leur abondance d'une part, mais aussi pour les propriétés pharmacologiques qu'ils représentent d'une autre part.

II.1.1. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (APs)

Les APs représentent un excellent système pour étudier non seulement l'aspect phytochimique et biochimique des métabolites secondaires des plantes, mais aussi leur évolution moléculaire. Plus de 400 structures d'alcaloïdes pyrrolizidiniques sont connues (Frölich, Schubert, Bienzle, & Jenett-Siems, 2005).

Les APs tirent leur nom du noyau commun dont ils dérivent, la pyrrolizidine (**Figure 09**). Il s'agit d'un hétérocycle bicyclique composé de deux cycles pyrroles à cinq chaînons fusionnés avec l'azote en tête de pont.

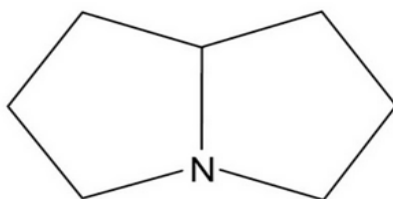


Figure 09 : La Pyrrolizidine.

Selon Jean (2009), leur toxicité reste le point le plus essentiel de l'étude de ces alcaloïdes qui ne présentent pas de réelles propriétés thérapeutiques.

Le centre international de recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer IARC) a identifié quelques APs comme agents cancérigènes (Kast, Mühlemann, Dübecke, Beckh, & Lüllmann).

II.1.2. Les alcaloïdes tropaniques

D'après Koné (2009), Plus de 200 structures d'alcaloïdes tropaniques isolés de différentes familles de plantes seraient connues.

Selon Jean (2009), l'ornithine et l'arginine sont les précurseurs du noyau tropanique. Elles dérivent tous d'un noyau commun le tropane de structure bicyclique condensant un cycle pyrrolidine et pipéridine, adoptant une configuration spatiale de type chaise illustré par la **figure 10** (Costantini, 2019; Vu, 2008).

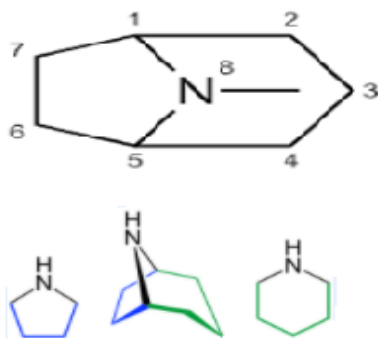


Figure 10: Le noyau tropane.

Ces alcaloïdes possèdent une activité pharmacologique particulière notamment des propriétés psychotropes. Ces molécules ouvrent la voie à des médicaments d'indications bien précises notamment en ophtalmologie, pathologies neurodégénératives (maladie de Parkinson), traitement de la douleur, en gastroentérologie et en pneumologie (Jakabová et al., 2012).

II.1.3. Les Alcaloïdes isoquinoléiques

Les alcaloïdes isoquinoléiques forment une classe importante des métabolites secondaires, ils contiennent 2500 structures définies (Ahmed, 1998; Grycova, Dostál, & Marek, 2007; Sato, Inai, & Hashimoto, 2007)

Ces composés bioactifs sont généralement dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine, leur motif structural de base est le noyau isoquinoléique (Ahmed, 1998).

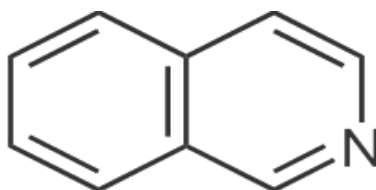


Figure 11: Noyau de base Isoquinoléine.

Cette classe d'isoquinoléiques a beaucoup d'importance pharmaceutique à titre d'exemple : Activité antimicrobienne, activité antimalarienne, activité antioxydante (Iwasa et al., 2001).

I.1.4. Les alcaloïdes quinolizidinique et indolizidinique

Selon Michael (2001), cette catégorie d'alcaloïdes se rencontrent principalement chez des espèces de plantes de la famille des *Fabaceae*, en particulier chez les lupins. On

établit quelques exemples d'alcaloïdes de type quinolizidinique telles que la lupanine, la spartéine, l'Ajmaline et de type indolizidine : la castanospermine et la Swansonine. Ces alcaloïdes sont dérivés de L-lysine via la cadavérine.

Les noyaux de base qui donne naissance à ces deux classes d'alcaloïdes se ressemblent énormément dans leurs structures comme la montre clairement la **Figure 12**.



Figure 12: Noyau indolizidine (à gauche) et noyau quinolizidine (à droite).

La **figure 13** illustre trois alcaloïdes quinolizidine et la **figure 14** montre la structure de deux alcaloïdes indolizidiniques :

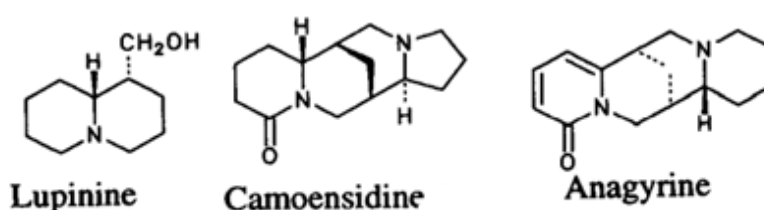


Figure 13 : Structures d'alcaloïdes Quinolizidiniques.

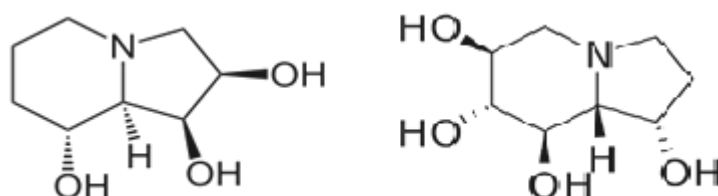


Figure 14 : Swansonine (à gauche) et Castanospermine (à droite).

Il est rapporté que les alcaloïdes quinolizidine et indolizidine présentent de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques telles que : l'activité anticancéreuse, anti-inflammatoire, antivirale, anti-fibrose, analgésique et anti-arythmie et immunosuppressive. Par conséquent, ils ont été largement appliqués pour le traitement de l'hépatite virale, arythmie cardiaque (Li, Wang, Liu, & Ouyang, 2020).

I.1.5. Les alcaloïdes pipéridiniques

Les alcaloïdes pipéridiniques constituent l'une des principales classes d'alcaloïdes et ont fait l'objet de nombreuses revues. La pipéridine elle-même est un composé naturellement présent dans le poivre noir (*Piper nigrum*), dans le poivre long (*Piper longum*), et dans d'autres fruits de l'espèce *Piper* appartenant à la famille des pipéracées (Derosa, Maffioli, & Sahebkar, 2016).

L'alcaloïde pipéridine contient le noyau de base à un seul cycle pipéridine C₅N comme le montre **la figure 15** ci-dessous, il est synthétisé à partir de la L-lysine via la cadavérine (Aniszewski, 2015).

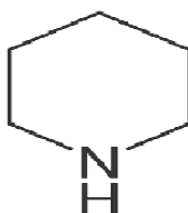


Figure 15 : Le Noyau pipéridine

Selon Ojima and Iula (1999), les alcaloïdes de ce groupe présentent divers rôles tels que :

- La prosopinine qui agit comme sédatif, agent hypotenseur, spasmolytique, anesthésique local, agent antiseptique.
- La pipéridine 241D qui bloque l'action de l'acétylcholine.
- La pipérine qui stimule l'axe surrénalien hypophysaire, et augmente la perméabilité des cellules épithéliales intestinales.
- La dopamine β-hydroxylase qui possède un effet contre les maladies chroniques telles que la réduction de la résistance à l'insuline, un effet anti-inflammatoire et amélioration aussi la stéatose hépatique.

I.1.6. Les alcaloïdes pyridiniques

Les alcaloïdes pyridiniques se retrouvent majoritairement dans les angiospermes. Le noyau dont ils dérivent est la pyridine, son squelette est formé d'un seul cycle (**Figure 16**), sa biogenèse est décrite à partir de l'acide nicotinique qui donne naissance à ce squelette pyridine (Teles et al., 2019).

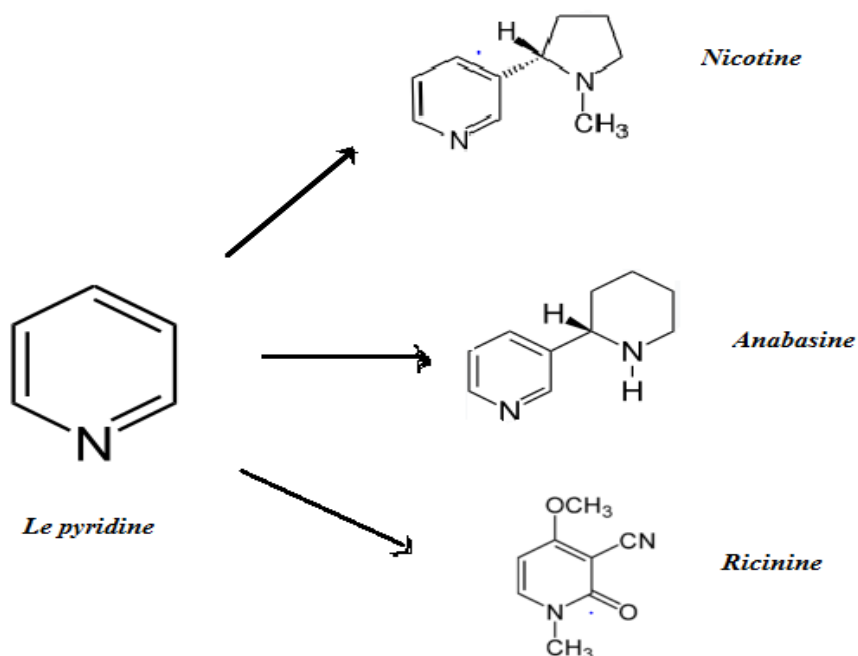


Figure 16: structures de quelques alcaloïdes pyridiniques dérivés du noyau commun pyridine.

Ces alcaloïdes sont dotés de plusieurs activités biologiques, y compris l'activité antipyrétique, anesthésique local, antiulcéreux, analgésique, hépato-protecteur, hypertenseur (Cordell, 1977).

II.1.7. Les alcaloïdes indoliques

Les alcaloïdes indoliques constituent la plus grande et la plus hétérogène classe de métabolites secondaires azotés. Caractérisés par la présence d'un groupe fonctionnel appelé indole, leur précurseur biochimique est le tryptophane (De Luca, Salim, Levac, Atsumi, & Yu, 2012).

La figure 17 présente le noyau commun de ce groupe d'alcaloïdes.

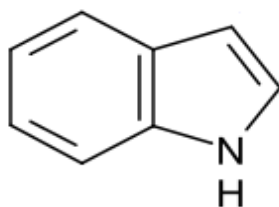


Figure 17 : formule structurale de l'indole.

Les alcaloïdes indoliques ont attiré l'attention en raison de leurs propriétés thérapeutiques, étant anti-inflammatoire, antinociceptif, antitumoraux, antioxydant,

antipaludique, antifongique, antiparasitaire, antivirale et antimicrobienne (Wang et al., 2018).

II.1.8. Les alcaloïdes quinoléiques

Les alcaloïdes quinoléiques sont biogénétiquement dérivés de l'acide anthranilique et se trouvent principalement dans les plantes rutacées. Ces alcaloïdes ont été rencontrés dans les plantes sri-lankaises des familles *Annonaceae* et *Moraceae*, en plus des *Rutacées* (Gunatilaka, 1999).

Les alcaloïdes de ce groupe contiennent un noyau quinoléique commun. Leur précurseur est le tryptophane (Wijnsma & Verpoorte, 1988).

Les structures de quelques alcaloïdes dérivés du noyau quinoléine est illustré par la figure 18.

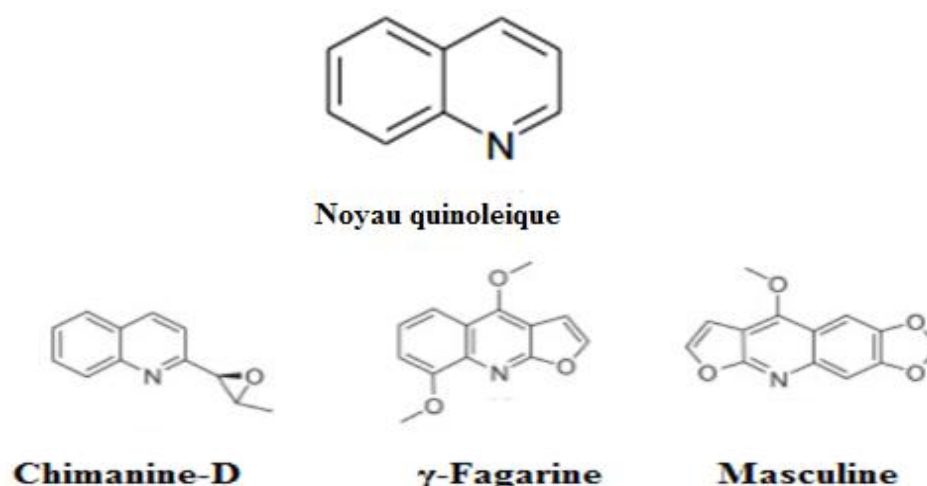


Figure 18 : Structures des alcaloïdes quinoléiques et leur noyau de naissance.

Parmi ces alcaloïdes, on cite l'exemple de la quinine qui est utilisé comme un médicament antipaludique (Ben-Zvi, Kivity, Langevitz, & Shoenfeld, 2012), il convient de noter que ces molécules de type quinoléine ont un effet oestrogénique (Aniszewski, 2015).

II.1.9. Les alcaloïdes imidazoliques

Selon Cui, Zheng, He, and Zheng (2003), les alcaloïdes imidazoliques ont un noyau commun imidazole, ils proviennent de L-histidine. L'anatine, noranantine, cynométrine, isoanantine, isocynométrine, isocynodine, hydroxyanantine, cynolujine sont des exemples de ce groupe d'alcaloïdes

La figure 19 ci-dessus présent le noyau imidazole.

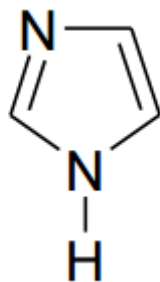


Figure 19 : noyau imidazole

I.1.10. Les bases puriques

Les alcaloïdes puriques, notamment la caféine (café), la théophylline (thé), la théobromine (chocolat) jouent un rôle important dans la pharmacologie et la chimie alimentaire. Ils sont synthétisés à partir de la xanthosine, un catabolite des nucléotides puriques (Sato, 2019).

Divers alcaloïdes végétaux sont actifs comme composés défensifs contre les invertébrés et les vertébrés herbivores, seuls quelques-uns sont impliqués dans les interactions plante-plante. Par exemple, il est bien connu que l'alcaloïde purine caféine provoque une autotoxicité dans les plantations de café et de thé (Hage, 2013).

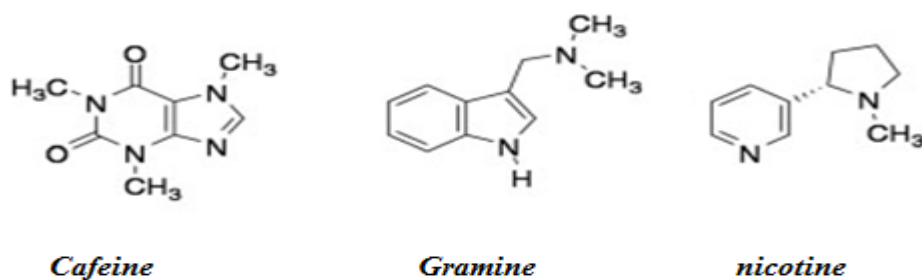


Figure 20 : Structure des alcaloïdes puriques

II.2. Les proto-alcaloïdes

Les proto-alcaloïdes sont des composés de structures simples dans lesquels l'atome d'azote dérivé d'un acide aminé ne fait pas partie de l'hétérocycle. Ces types d'alcaloïdes comprennent des composés dérivés de la L-tyrosine et du L-tryptophane, ils ont un caractère basique et sont élaborés *in vivo* à partir d'acide aminé. Ils sont souvent appelés « amines biologiques » et sont solubles dans l'eau (Badiaga, 2011; Jean, 2009; Pharmacognosie, 1999).

L'hordénine, la mescaline et la sérotonine sont de bons exemples de ce type d'alcaloïdes illustrés dans la Figure 21.

Elles forment une minorité de tous les alcaloïdes. Certains d'entre eux ont été utilisés en médecine populaire pour le traitement de la maladie mentale et occasionnellement pour combattre la douleur et névralgie (Aniszewski, 2007).

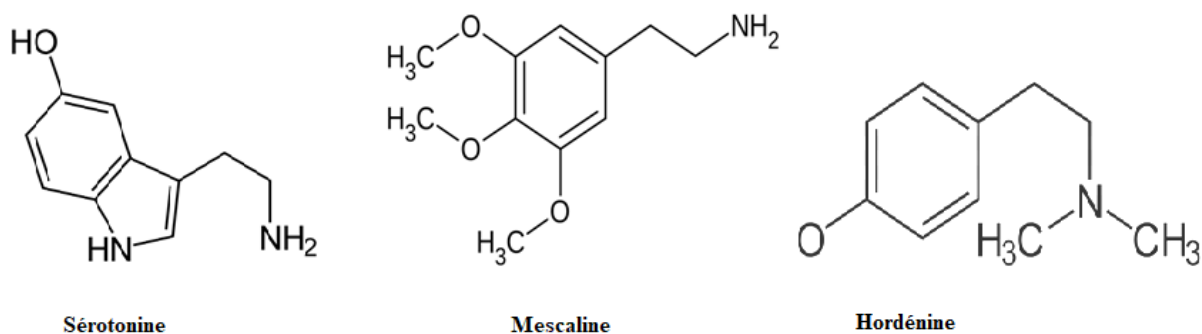


Figure 21 : Structures chimiques des proto-alcaloïdes.

II.3. Les pseudo-alcaloïdes

Les pseudo-alcaloïdes présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés (Badiaga, 2011; Eguchi et al., 2017).

Ils peuvent cependant être indirectement liés à la voie des acides aminés par l'intermédiaire d'un de leurs précurseurs, ou d'un de leurs postcurseurs (dérivés) (Yinyang et al., 2014).

On cite quelques structures des pseudo-alcaloïdes dans la **figure 22**

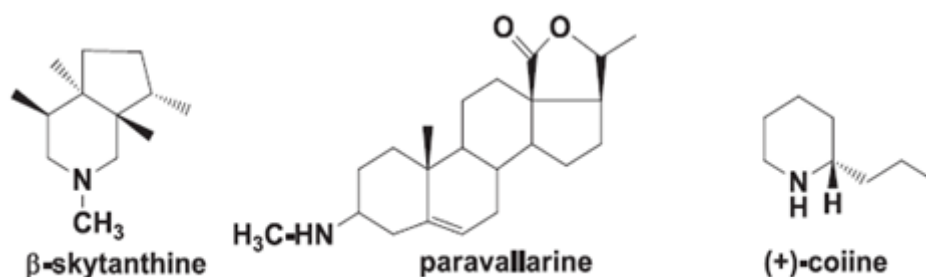


Figure 22 : Structures de certains pseudo-alcaloïdes.

Dans la majorité des cas connus, ce sont des dérivés d'isoprénoïdes et du métabolisme de l'acétate (dérivés xanthiques, terpéniques, stéroïdiens, pipéridiniques) (Tidjani & Rhouati, 2016).

Dans ce cas là on peut citer les alcaloïdes terpéniques, chez lesquels l'atome d'azote est inséré dans le squelette à un stade de biosynthèse tardif (Devkota & Sewald, 2013). Les

terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou non (acyclique, monocyclique, bicyclique ou tricyclique). Leur particularité structurale la plus importante est la présence dans leur squelette d'unités isoprénique (**2-méthyl-1,3-butadiène**) à cinq atomes de carbone (C₅H₈) (**Figure 23**) (Baunach, Franke, & Hertweck, 2015).

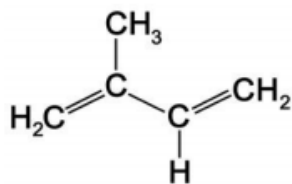


Figure 23 : Structure de l'unité isoprène.

La **figure 24** présente certains exemples d'alcaloïdes terpéniques.

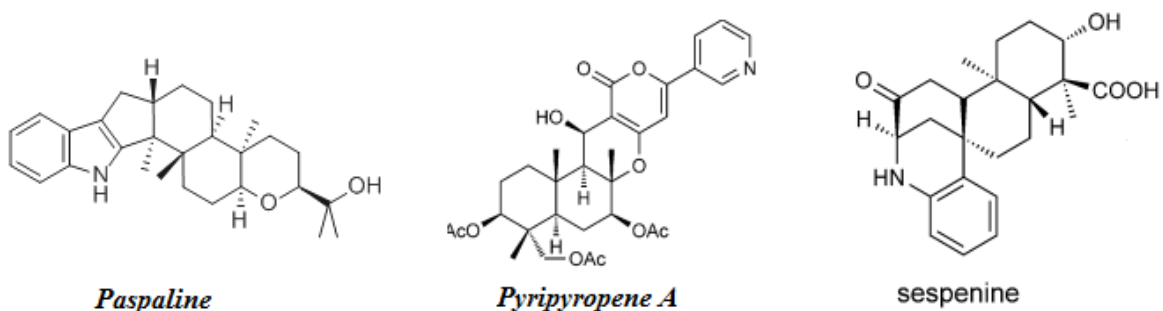


Figure 24: Structures de quelques alcaloïdes terpéniques

Le rôle des alcaloïdes terpéniques est apparu de plus en plus évident dans l'adaptation des végétaux à leur environnement. Ils assurent également des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (UV, température, etc.), participe aussi à l'attraction des pollinisateurs et participent aux réponses allélopathiques (Devkota & Sewald, 2013).

Extraction Des Alcaloïdes



III. Extraction des alcaloïdes

Par définition, l'extraction est un procédé visant à séparer sélectivement un ou plusieurs composés d'une matrice animale, végétale ou minérale, sur la base des propriétés chimiques ou physiques et selon diverses techniques.

Selon Muller (2012), les buts de cette opération peuvent être divers :

- ✓ Fractionnement: séparation d'un mélange complexe en plusieurs mélanges différents.
- ✓ Concentration: élimination d'une partie du solvant.
- ✓ Purification: extraction des impuretés du composé d'intérêt.

Selon Leybros and Frémeaux (1990), deux modes d'extraction peuvent être distingués :

- ✓ Extraction liquide-liquide

Consiste à transférer un élément spécifique (soluté) d'une phase liquide (généralement organique) vers une seconde phase liquide non miscible à la première (généralement aqueuse).

- ✓ Extraction solide-liquide

C'est une opération de transfert ou d'échange de matière entre une phase solide (qui contient la matière à extraire) et une phase liquide (le solvant d'extraction).

Les alcaloïdes sont des composés organiques dont l'extraction est basée sur la différence de leurs solubilités en milieu acide et en milieu alcalin d'une part, et la nature de solvant d'une autre part (Jean, 2009).

En fonction du pH du milieu, les alcaloïdes sont sous forme de bases ou de sels. Cette propriété a une influence sur le type de solvant à utiliser lors de l'extraction (**Tableau III**).

Tableau III : Forme et nature des solvants solubilisant des alcaloïdes en fonction du pH (Poirot, 2007).

	Ph	Forme	Solubilité
	Basique	Base	Solvant organique à faible polarité
Alcaloïdes	Acide	Sel	Solution aqueuse alcoolique Eau

Il faudra préalablement pulvériser le végétal pour le rendre perméable aux liquides d'extraction, il existe trois types généraux d'extraction des alcaloïdes:

- ✓ Extraction par solvant organique apolaire.
- ✓ Extraction par solvant organique polaire.
- ✓ Extraction par l'eau acidifiée.

Une nouvelle méthode d'extraction a été développée en 2006, cette technique est réalisée à l'aide d'une solution sonique contenant un tensioactif comme agent d'extraction (Djilani, Legseir, Soulimani, Dicko, & Younos, 2006).

Ces quatre types d'extraction peuvent être réalisés par différentes techniques à titre d'exemple : la macération, Soxhlet, ultrason ...

III.1. Extraction des alcaloïdes par solvant organique apolaire (SOA)

Cette technique conventionnelle est réalisée forcément en milieu alcalin, qui peut s'effectuer par une simple macération à froid.

III.1.1. Facteurs influençant sur l'extraction

Elle peut être influencée par plusieurs facteurs tels que:

- ✓ la nature du solvant.
- ✓ la matrice.
- ✓ le soluté.
- ✓ le pH.

III.1.2. Avantages et inconvénients de la technique

C'est une méthode qui présente des avantages et des inconvénients:

- Avantages :
 - ✓ Le coût : elle ne demande pas d'investissement de gros matériels.
 - ✓ La purification : l'utilisation d'un solvant organique judicieusement choisi permet de solubiliser sélectivement la substance d'intérêt et de laisser dans la matrice les molécules interférentes.
 - ✓ La possibilité de travailler sur des matrices très variées.
 - ✓ La possibilité d'extraire une gamme très étendue de molécules.
- Inconvénients :
 - ✓ Consommation de volumes importants de solvants
 - ✓ La toxicité des solvants : les solvants sont des produits toxiques dont il faut se protéger.
 - ✓ Ce sont des techniques conventionnelles qui nécessitent beaucoup de temps et d'énergie.

III.1.3. Principe de l'extraction par SOA

Selon Badiaga (2011), cette méthode est caractérisée par quatre étapes essentielles :

- **Première étape :** La poudre végétale est délipidée par macération dans le cyclohexane ou l'hexane. Elle est ensuite alcalinisée avec une solution d'ammoniac. Concentrer, puis du méthanol est ajouté afin d'extraire les alcaloïdes. La solution est filtrée sous vide et lavée avec de l'eau. Le filtrat est partiellement concentré sous pression réduite. Cela permet le déplacement des alcaloïdes de leurs combinaisons salines. Les bases libérées sont ensuite solubilisées dans un solvant organique apolaire (dichlorométhane ou le chloroforme).
- **Deuxième étape :** La phase organique contenant " les alcaloïdes bases" est séparée de la phase non organique, est concentrée partiellement par distillation sous pression réduite. La phase organique est agitée avec une solution aqueuse acidifiée (les acides utilisés "chlorhydrique, sulfurique, sulfurique, tartrique" employés en solution très diluées de 1 à 5%). Les alcaloïdes se solubilisent dans la phase aqueuse sous forme de sels tandis que les impuretés neutres restent dans la phase organique. Cette opération est répétée plusieurs fois jusqu'à ce que le test de Mayer soit négatif.
- **Troisième étape :** Les solutions aqueuses de sels d'alcaloïdes sont alcalinisées par une base (hydroxyde de sodium) en présence d'un solvant organique chloré non miscible à l'eau.
L'apparition d'une émulsion peut être palliée par le lavage de la phase aqueuse avec un solvant apolaire comme l'hexane.
Les alcaloïdes bases précipitent et se dissolvent dans la phase organique. Reprendre la même opération jusqu'à l'épuisement de la phase aqueuse en alcaloïdes (vérification par le test de Mayer).
- **Quatrième étape :** Le solvant organique contenant les alcaloïdes bases est décanté, séché par du sulfate de magnésium et évaporé sous pression réduite. Le résidu sec obtenu est la somme des alcaloïdes totaux.

Un Diagramme d'extraction par SOA en milieu alcalin est illustré par la **Figure 25**

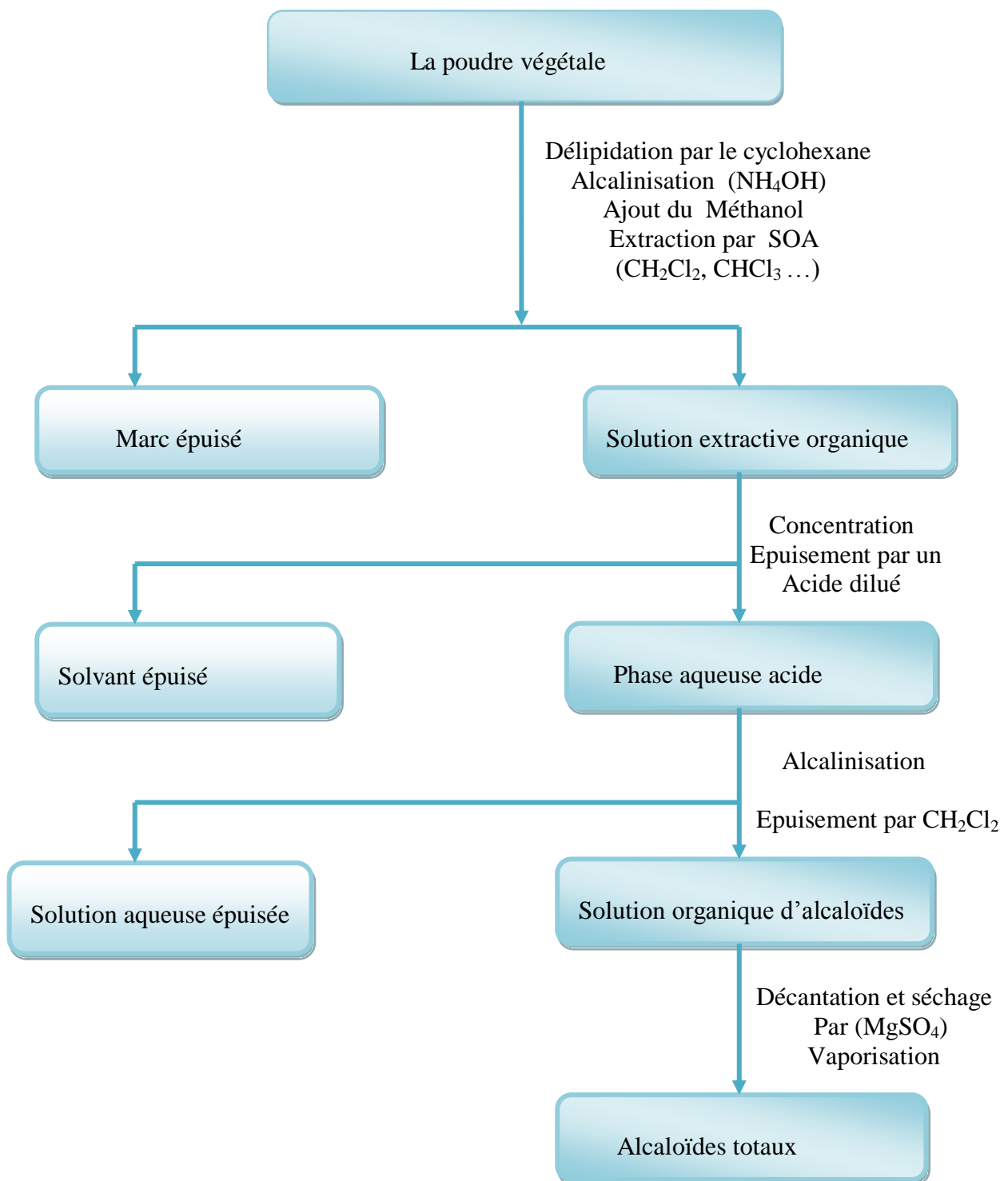


Figure 25 : Diagramme des alcaloïdes par SOA en milieu alcalin (Badiaga, 2011).

III.2. Extractions des alcaloïdes par solvant organique polaire (SOP)

C'est une méthode d'extraction par épuisement caractérisée cette fois-ci par l'utilisation d'un extracteur soxhlet.

III.2.1. Facteurs influençant l'extraction

Selon [Amor \(2008\)](#), plusieurs facteurs peuvent influencer les performances et le rendement de l'extraction:

- ✓ Taille des particules.
- ✓ La nature du solvant.
- ✓ La température.
- ✓ Temps d'extraction.
- ✓ Degré d'agitation.

III.2.2. Avantages et inconvénients de l'extracteur Soxhlet

C'est une technique qui présente plusieurs avantages :

- ✓ Une méthode standard et la référence principale d'évaluation de la performance d'autres méthodes d'extraction solide-liquide.
- ✓ Une méthode très simple.
- ✓ Une bonne reproductibilité.
- ✓ Aucune nécessité de filtration après l'extraction.

Cependant, cette méthode présente aussi des inconvénients :

- ✓ Un temps d'extraction long.
- ✓ Une grande quantité de solvant est nécessaire.
- ✓ Une grande quantité de solvant utilisée, exige une étape d'évaporation et de concentration.

III.2.3. Principe de l'appareil Soxhlet

L'extracteur Soxhlet est une pièce de verrerie, cet appareil porte le nom de son inventeur Franz Von Soxhlet.

Le schéma d'un appareil Soxhlet est représenté dans **la figure 26**.

Lorsque le ballon est chauffé, le solvant est amené à l'ébullition et commence à se vaporiser, les vapeurs passent par le tube de distillation et rentrent dans le réfrigérant pour être condensées.

Ensuite, le condensat retombe sur la cartouche, faisant ainsi macérer le solide dans le solvant. Le solvant condensé s'accumule dans l'extracteur jusqu'au niveau du sommet du tube siphon, suivi par le retour dans le ballon du liquide de l'extracteur accompagné de substances extraites. Ainsi le solvant dans le ballon s'enrichit progressivement en composants solubles.

L'extraction continue jusqu'à l'épuisement de la matière solide chargée dans la cartouche (Penchev, 2010).

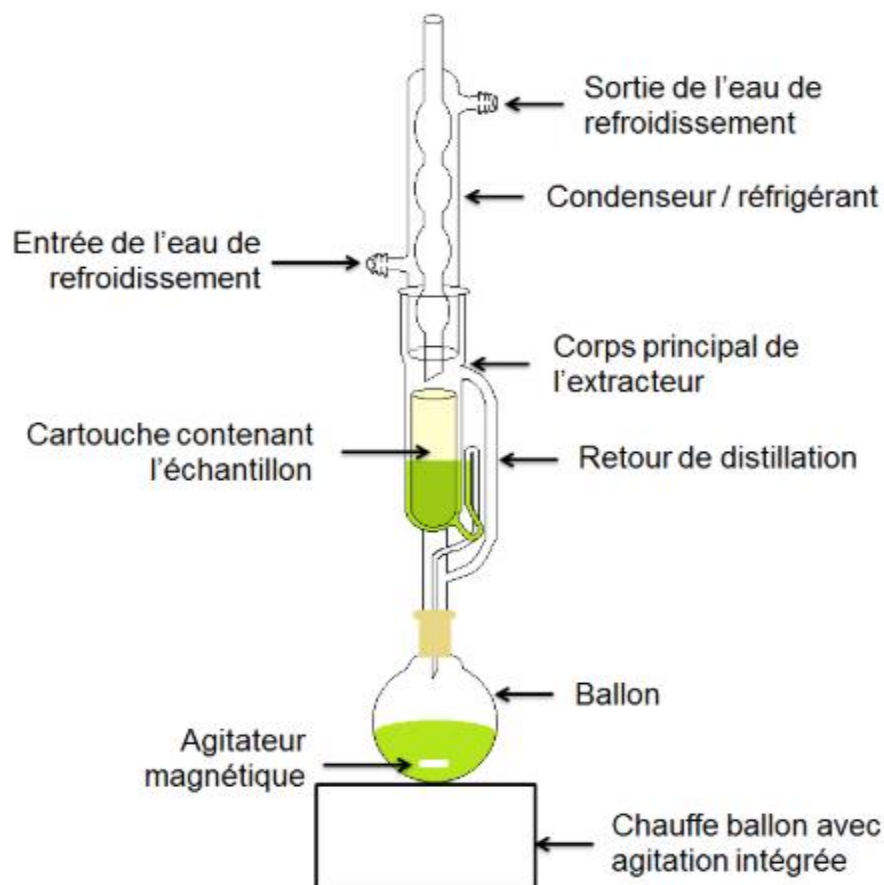


Figure 26 : Schéma de l'appareillage d'extraction au Soxhlet

III.2.4. Protocole d'extraction d'alcaloïdes par SOP

La plante séchée pulvérisée est mise dans la cartouche. Les alcaloïdes sont extraits avec du méthanol, jusqu'à ce que le test de Mayer soit négatif, puis évaporée sous vide.

Le résidu méthanolique est traité par l'acide chlorhydrique, filtré et la phase aqueuse est alcalinisée par l'hydroxyde d'ammonium concentré, suivi d'extraction avec le dichlorométhane.

Les extraits sont séchés avec le sulfate de magnésium et le solvant s'est évaporé pour avoir un extrait brut des alcaloïdes (Suau, Cabezudo, Rico, Najera, & López-Romero, 2002).

Un Diagramme d'extraction par SOP est illustré par la **Figure 27**.

➤ Remarque

Le test de Mayer: consiste à ajouter trois à cinq gouttes du réactif de Mayer à la solution à testée.

- ✓ L'apparition de précipité jaunâtre indique la présence d'alcaloïdes (Test positif) (Hladik, Simmen, Ramasiarisoa, & Hladik, 2000; Yemoa et al., 2008)
- ✓ L'absence de précipité indique l'épuisement d'alcaloïdes (Test négatif) (Kabore & Millogo, 1997)

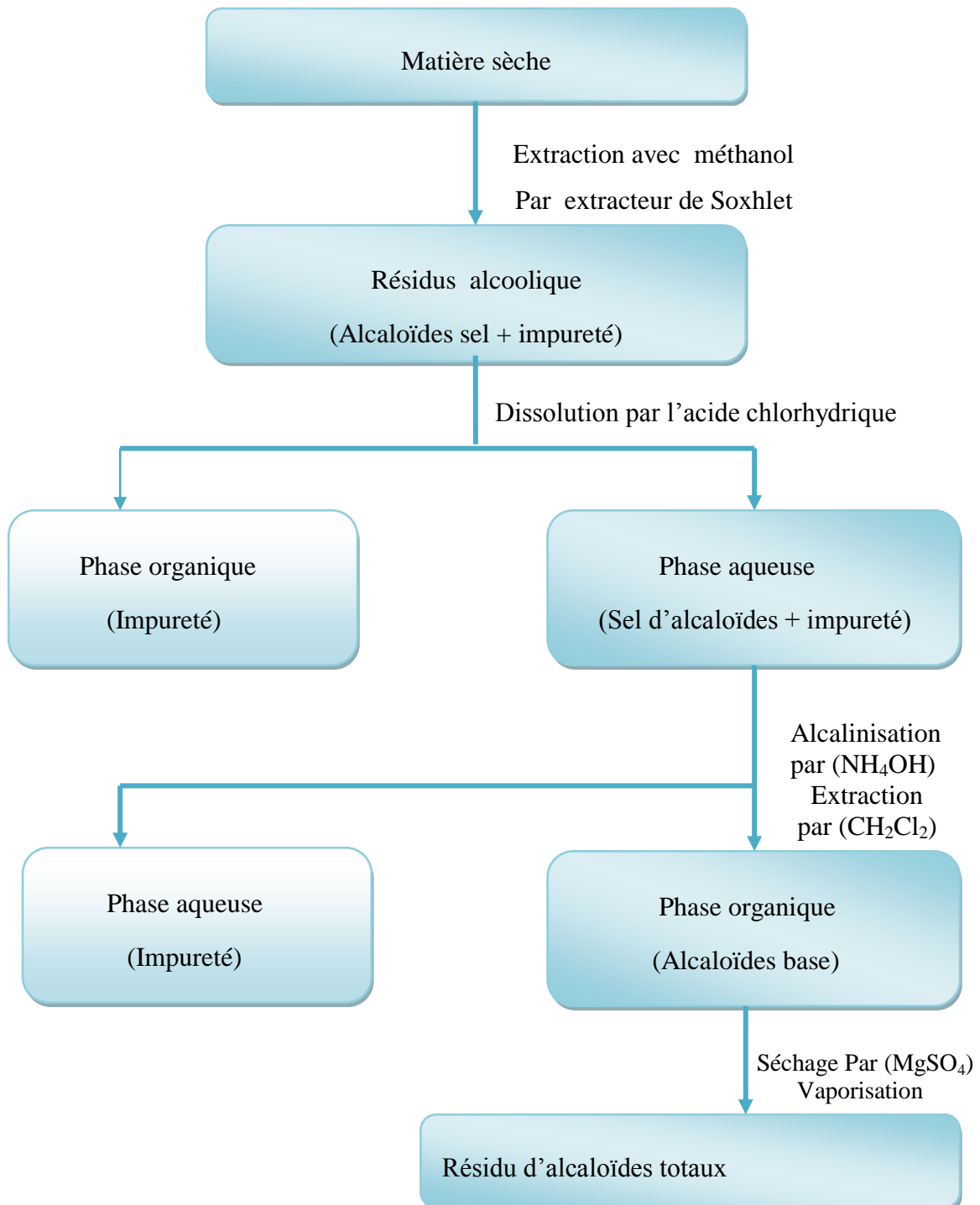


Figure 27: Diagramme d'extraction des alcaloïdes par SOP (Suau et al., 2002).

III.3. Extraction des alcaloïdes par l'eau acidifiée

III.3.1. Principe de l'EEA

C'est une extraction réalisée à l'aide d'eau acidifiée et d'un acide organique apolaire.

La plante pulvérisée subit une macération sous agitation (ou à l'aide d'un bain ultrasons), par l'eau acidifiée (H_2SO_4), suivie d'une filtration.

Le filtrat est alcalinisé par ammoniac concentré, cela permettra aux alcaloïdes de passer de la forme sel à la forme base. Les alcaloïdes bases sont alors extraits par un solvant organique non miscible à l'eau dans une ampoule à décanter. La phase organique est récupérée, séchée avec Na_2SO_4 puis concentrée (Jaber, 2017).

La **figure 28** représente le diagramme d'extraction par eau acidifiée.

III.4. Extraction des alcaloïdes par substance tensioactif

Parmi toutes les méthodes qui ont été évoquées dans l'extraction des alcaloïdes par substance tensioactives on s'est orienté vers la technique d'ultrason.

Cette technique combine les sonassions et un agent tensioactif. Elle est rapide, plus efficace, consomme moins de solvant et les alcaloïdes ont les caractéristiques qualitatives similaires à celles obtenues par les méthodes d'extraction conventionnelles (Djilani et al., 2006).

III.4.1. Avantage d'utilisation des ultrasons

Selon Wang and Weller (2006), les principaux avantages de l'utilisation des ultrasons, incluent :

- ✓ L'augmentation de la cinétique et du rendement d'extraction.
- ✓ Permet l'extraction des composés thermolabiles.
- ✓ Faible coût de l'appareillage et facilité de l'opération par comparaison à d'autres nouvelles techniques d'extraction telle que l'extraction assistée par micro-ondes.
- ✓ Possibilité d'utilisation n'importe quel solvant.

Cependant, les effets des ultrasons sur l'extraction en termes de rendement et de cinétique sont liés à la nature de la matrice végétale (Amor, 2008).

III.4.2. Principe du bain ultrason

Les ultrasons sont des ondes mécaniques qui se propagent grâce à l'élasticité du milieu avec une fréquence supérieure à la limite maximale d'audibilité de l'oreille humaine (16 kHz) (Harzali, 2011; Nevers, 2017).

Le principe de l'EAU est basé sur le phénomène de cavitation. La propagation d'une onde ultrasonore induit des vibrations mécaniques dans le milieu ce qui donne lieu à des régions de compression et de décompression (qui peuvent également augmenter la surface de contact

entre la phase solide et la phase liquide). Lorsque la pression atteint des valeurs très faibles, des bulles d'air ou des vapeurs liquides se forment "phénomène de cavitation" (Chemat, 2005; Shirsath, Sonawane, & Gogate, 2012).

En raison de la cavitation, des fissures se développent dans la paroi cellulaire, ce qui augmente la perméabilité du solvant d'extraction dans les tissus végétaux (Shirsath et al., 2012).

III.4.3. Principe d'extraction des alcaloïdes par l'EAU

La matière végétale en poudre est mise en suspension dans une solution de tensioactive [l'agent tensioactif peut être anionique (SDS: dodécylsulfate de sodium) comme il peut être non ionique (Emulgen: Polyéthylenglycoldodecyl ether)], traité dans un bain à ultrasons.

L'extrait est séparé par simple filtration et le matériau résiduel est lavé avec de l'eau pure. La solution de filtrats combinés est acidifiée avec une solution d'acide sulfurique (2%) et les alcaloïdes sont précipités par le réactif de Mayer.

Le précipité est dissous dans une solution alcaline de carbonate de sodium (5%) et extrait avec CHCl_3 . La couche organique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre, séchée avec Na_2SO_4 et concentrée à sec sous pression réduite pour obtenir les alcaloïdes (Djilani et al., 2006).

La **figure 29** représente le diagramme d'extraction par substance tensioactif.

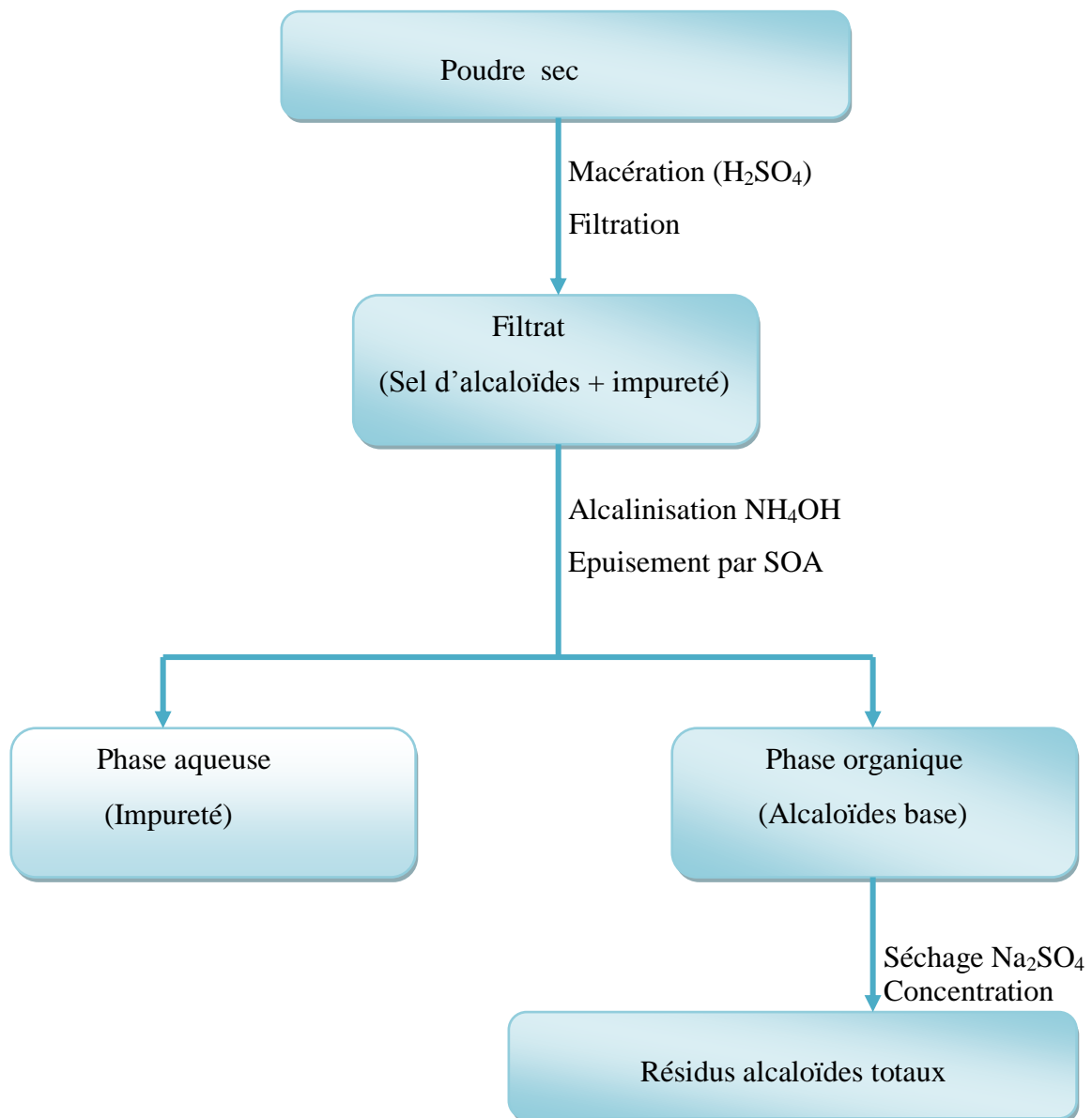


Figure 28 : Diagramme d'extraction des alcaloïdes par l'eau acidifié (Jaber, 2017; Jean, 2009).

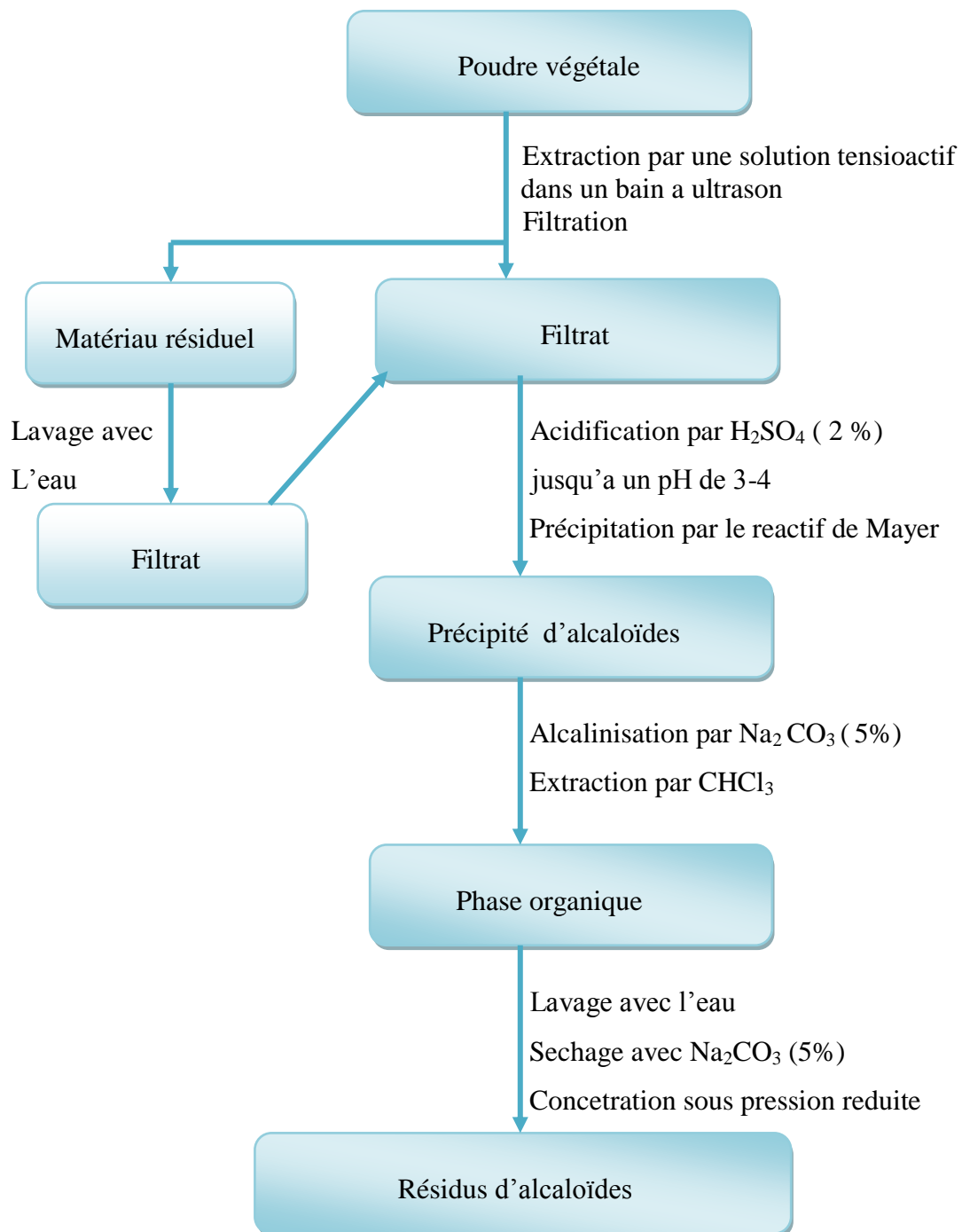


Figure 29 : Diagramme d'EAU des alcaloïdes par solution tensioactif (Djilani et al., 2006).

Analyse Des Alcaloïdes



IV. Analyse des alcaloïdes

La procédure d'extraction est suivie par une série d'analyses, qui jouent un rôle fondamental dans l'identification et la quantification des alcaloïdes.

Les résidus d'extraction sont analysés soit par deux types de méthodes :

- Quantitatives : consistent en un dosage gravimétrique ou volumétrique, qui permet de déterminer la quantité, la fraction, ou la concentration de ces substances.
- Qualitatives : permettent leur identification. Les alcaloïdes présentent une large gamme de structures hétérogènes, ce qui fait de leur identification une tâche ardue.

IV.1. Propriétés physicochimiques des alcaloïdes

Les alcaloïdes possèdent des propriétés physicochimiques très remarquables. Ces composés ne constituent pas un groupe structural homogène comparable à celui des protéines, glucides, lipides; ce sont des composés complexes, avec des formules diverses.

Parmi leurs différentes propriétés :

- Les alcaloïdes sont de masses moléculaires variant de 100 à 900 (rarement > 1000 Da).
- Les alcaloïdes non oxygénés à faible masse moléculaire sont liquides à température ordinaire (nicotine, spartéine, confine), entraînés à la vapeur d'eau.
- En raison de la présence de carbones asymétriques, la plupart d'entre eux sont souvent sous forme d'énantiomères purs et caractérisés par un pouvoir rotatoire.
- Les alcaloïdes oxygénés à masse moléculaire élevée sont généralement des solides cristallisables, rarement colorés (berbérine).
- La plupart sont doués d'activité optique: les dérivés naturels sont souvent lévogyres et les plus actifs physiologiquement (Jaber, 2017).
- Les alcaloïdes précipitent sous l'action de certains réactifs appelés « les réactifs généraux des alcaloïdes » et forme :
 - ✓ Précipité blanc jaunâtre avec le réactif de Valser-Mayer.
 - ✓ Précipité rouge orangé avec le réactif de Dragendorff.
 - ✓ Brun avec le réactif de Bouchardat
 - ✓ Précipitent aussi à la présence de l'acide picrique et les tanins (Jean, 2009).

IV.1.1. La solubilité

Les alcaloïdes sont des composés à caractères basiques, leur basicité est très variable. Dépend de la disponibilité du doublet de l'azote existant. Ainsi, elle est fortement influencée par la présence des groupements liés à l'atome d'azote : les groupements électro-attracteurs

adjacents à l'atome d'azote diminuent la basicité, par contre ceux électro-donneurs la renforcent. Cette basicité peut être également un facteur d'instabilité pour ces molécules. Sous l'état de base ou en solution, elles sont sensibles à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène.

Leur solubilité varie en fonction du pH (plus le pH est acide plus la solubilité augmente). Ils forment des sels avec les acides (organiques et minéraux), comme elle le montre la **figure 30**. Et ils sont ordinairement insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques (alcools, chloroforme, acétone, etc.), alors que leurs sels ont des caractères de solubilité inverses (Jaber, 2017; Ramanathan et al., 2015).

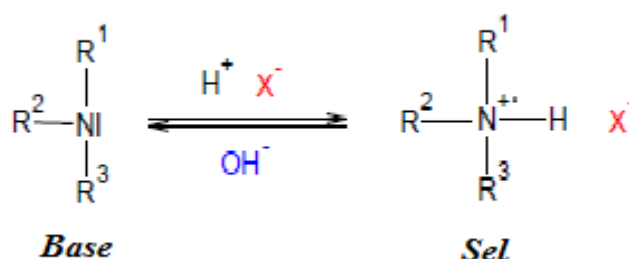


Figure 30 : Formation de sel à partir d'un alcaloïde de nature basique.

IV.2. Détection de la présence alcaloïdes

C'est une étape préliminaire, qui permet de s'assurer de la présence de ces molécules dans l'échantillon à analysé.

IV.2.1. Principe de la méthode

Suivant Badiaga (2011), la mise en évidence des alcaloïdes est basée sur leur capacité à former des précipités ou des complexes insolubles avec des métaux lourds et/ou des métalloïdes (bismuth, mercure, tungstène, iode...). Les réactifs les plus utilisés sont :

- La solution iodo-iodurée.
- Tétraiodomercurate de sodium "réactif de Mayer".
- Tétraiodobismuthate de potassium "réactif de Dragendorff".
- Silico-tungstique qui est un mélange d'oxydes de tungstène et de silicium.
- Solutions d'iodo-platinates alcalins.

Selon Jean (2009), d'autres réactifs colorimétriques peuvent être utilisés pour une détection de certains groupes d'alcaloïdes spécifiques.

- Le para diméthylaminobenzaldéhyde utilisé pour les alcaloïdes de l'ergot de seigle.
- Le sulfate de cérium et d'ammonium qui différencie les indoles en jaunes.

- La réaction de Vitali-Morin pour les esters de l'acide tropique.

IV.2.2. Test de Mayer et Dragendorff

En pratique, ces deux réactifs sont les plus utilisés. Le réactif de Mayer est composé de l'iodure de potassium, chlorure mercurique et l'eau distillée, par contre le réactif de Dragendorff est constitué de nitrate de bismuth, iode, iodure de sodium et d'eau distillée (Badiaga, 2011).

IV.2.2.1. Principe de l'analyse par le test de Mayer et Dragendorff

D'après Daoudi et al. (2015), un extrait sulfurique est préparé à base de H_2SO_4 à 10% et de la poudre (matériel dont on cherche l'alcaloïde). Sur lequel s'applique une agitation, macération, filtration et lavage à l'eau distillée. Le filtrat est traité par cinq gouttes de réactif Dragendorff dans un tube, et cinq gouttes de réactif de Mayer dans un autre tube. Ce test présente une méthode d'analyse préliminaire.

La **figure 31** présente le diagramme de ces deux tests. La lecture des résultats obtenus est présentée dans le **tableau IV**:

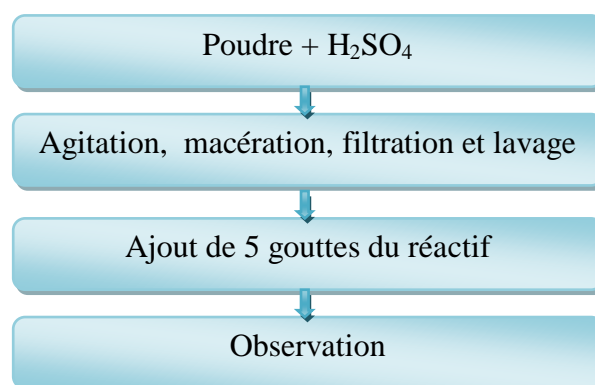


Figure 31 : Etapes de détection des alcaloïdes.

Tableau IV : Interprétation des résultats de deux test : Mayer et Dragendorff (Château).

Test	Lecture	
Négatif	0	Absence de précipité
Positif	+	Précipité douteux
	++	Précipité moyenne
	+++	Précipité abondant

IV.3. Dosage des alcaloïdes

Il s'effectue sur le résidu d'alcaloïdes après extraction en milieu alcalin, le dosage est effectué soit par une méthode gravimétrique ou par un dosage volumétrique :

IV.3.1. Dosage des alcaloïdes totaux

A. Dosage gravimétrique

Le dosage des alcaloïdes totaux peut être réalisé par méthode gravimétrique ou ce qu'on appelle dosage pondéral. Facile à mettre en œuvre, Consiste en une simple pesée du résidu d'alcaloïdes totaux (AT) mais la précision reste faible.

Les dosages gravimétriques des AT utilisent deux types de méthodes ([Paphassarang, Raynaud, Godeau, & Binsard, 1985](#)) :

- Méthode par précipitation
- Méthode par volatilisation

Les deux reposent sur une modification des AT (l'analyte) pour les séparer du reste du mélange, dans le cas du dosage par précipitation avec des sels de reinecke, on aura toujours à articulées ces cinq actions fondamentales :

- Peser l'échantillon.
- Dissoudre dans un solvant approprié.
- Précipiter la solution à doser ; en utilisant un réactif adéquat.
- Laver le précipité après filtration, ensuite le sécher et le peser.
- Calculer la quantité de l'élément dosé dans le précipité.

Le pourcentage de l'élément dosé x est :

$$\% \text{ de } x = F \times 100 \times P/A$$

Où : P : masse du précipité.
A : masse de l'échantillon.
F : facteur d'analyse.

B. Dosage volumétrique

Dans la méthode d'analyse volumétrique on utilise soit l'acidimétrie directe, soit le plus souvent l'acidimétrie en retour, bien qu'elles soient peu sélectives puisque généralement fondées sur les propriétés basiques. Il faut donc s'assurer au préalable de la pureté de l'alcaloïde, et si besoin l'extraire de son milieu ([Badiaga, 2011](#)).

Dissolution du résidu d'AT dans un excès d'acide titré et dosage en retour de l'excès d'acide par une base de titre connu en présence d'un indicateur coloré et on déduit la quantité d'acide nécessaire pour neutraliser les alcaloïdes. Dans le cas contraire on peut recourir à la

protométrie en milieu non aqueux comme les bases faibles (Sreevidya & Mehrotra, 2003; Togola et al., 2019).

Selon Togola et al. (2019), cette méthode rapide d'analyse, bien que peu précise aux faibles teneurs, est un moyen efficace pour contrôler la validité des résultats. Elle peut-être également une méthode de référence utile pour la mise au point d'une méthode semi-quantitative plus rapide, utilisable en sélection.

Enfin, le développement récent des techniques immunochimiques a repoussé très loin les limites de sensibilité ainsi que la spécificité des mesures et autorise l'estimation de substances définies dans les tissus vivants à des concentrations extrêmement faibles (inférieures à 10^{-9}). Ces déterminations se révèlent très précieuses pour étudier le métabolisme et la répartition des alcaloïdes dans les organismes, ainsi que le mécanisme d'action au niveau de leurs cibles, les récepteurs cellulaires (Jean, 2009).

IV.3.2. Dosage des alcaloïdes spécifiques

Lors d'un dosage d'un constituant ou un groupe de constituants présents dans une drogue déterminée, on utilise des méthodes plus spécifiques et plus précises.

La méthode spectrométrique et la chromatographie sont les techniques les plus adaptées.

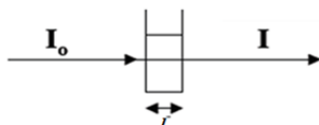
IV.3.2.1. Analyse des alcaloïdes par Spectroscopie UV-visible

La spectroscopie permet l'étude des interactions entre la matière et un rayonnement électromagnétique.

IV.3.2.1.1. Principe de spectroscopie UV-visible

C'est une spectroscopie basée sur l'absorption du rayonnement électromagnétique. Le domaine de longueur d'onde de l'UV se situe entre 10 nm - 400 nm, celui du visible se situe entre 400 nm - 800 nm (Camut, 2009).

L'analyse quantitative par cette technique repose sur le respect de la loi de Beer-Lambert (Masson, 2016).



$$A = \epsilon lc = \log\left(\frac{I_0}{I}\right) = \log\left(\frac{1}{T}\right)$$

Loi de Beer-Lambert.

l : Parcours optique (cm).

T : Transmittance.

c : Concentration de l'E (mol/l).

ϵ : Coefficient d'absorption molaire ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).

IV.3.2.1.2. Principe de l'analyse des alcaloïdes par la spectroscopie UV-visible

Consiste à mesurer l'absorbance d'une gamme de solutions contenant des quantités connues et croissantes d'alcaloïdes. Elle permet de tracer la droite $A=f(C)$. Puis l'absorbance de la solution d'extrait est mesurée, cette valeur est rapportée sur la droite d'étalonnage pour en déduire sa concentration (Togola et al., 2019).

Le diagramme illustré dans la **figure 32** présente l'ensemble des étapes préparatoires au dosage des alcaloïdes. Une quantité de la solution (1) obtenue est traitée par une autre solution de thio-urée. L'absorbance est lue à 435 nm. La courbe d'étalonnage est réalisée à partir d'une solution mère (alcaloïde pure) avec une gamme de concentrations croissantes. Les absorbances sont lues au spectrophotomètre à 435 nm. Par contre le tube blanc préparé dans les mêmes conditions en remplaçant l'extrait par de l'eau distillée (Togola et al., 2019).

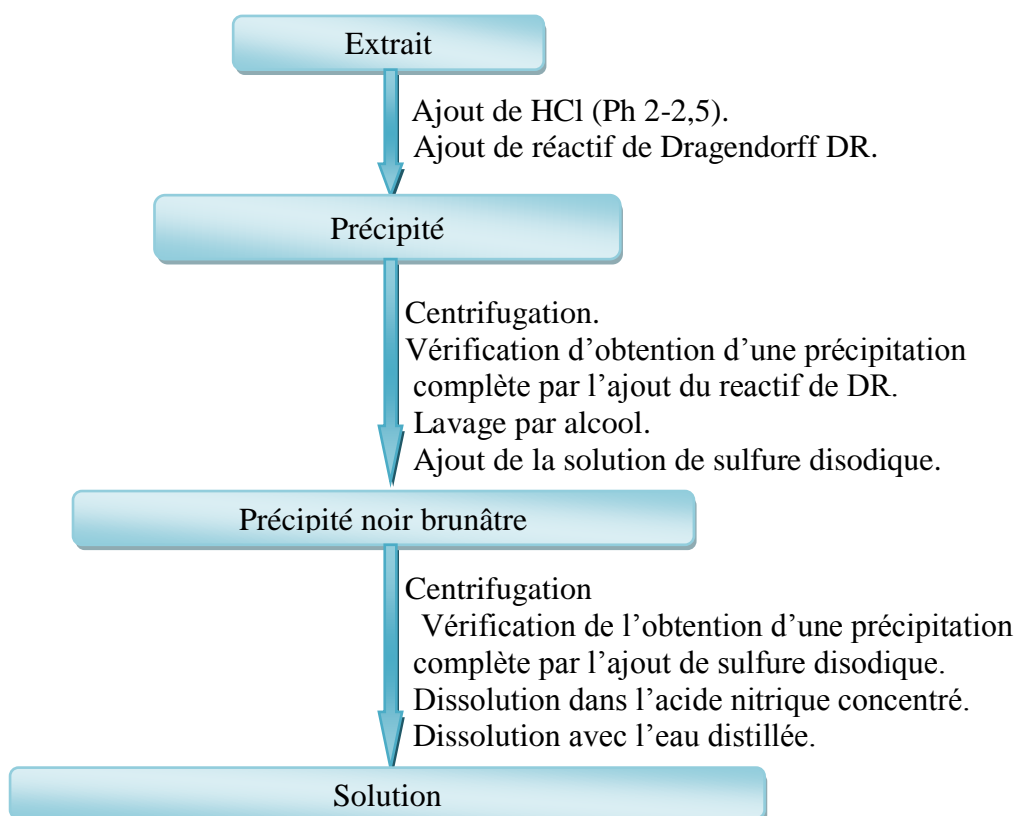


Figure 32 : Étapes de dosage des alcaloïdes.

IV.3.2.2. Analyse des alcaloïdes par chromatographie phase liquide haute performance

La Technique fréquemment utilisées pour la détermination des alcaloïdes est la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), elle est sensible et précise lors de la détermination d'un ou plusieurs alcaloïdes, permet un taux d'extraction élevé, une bonne sélectivité et une faible solubilité, mais ne s'appliquent pas aux alcaloïdes totaux des médicaments bruts et leurs extraits en raison de leurs divers types et structures complexes (Paphassarang et al., 1985).

Les composés à séparer sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers un système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme (Frick, Kramell, Schmidt, Fist, & Kutchan, 2005; Gimet & Filloux, 1979).

IV.3.2.2.1. Principe de l'analyse des alcaloïdes par l'HPLC

Pour l'identification et quantification des alcaloïdes, ces principales étapes sont mise en place:

➤ Préparation de solutions étalons et échantillons

Dissolution d'une quantité de la poudre (échantillon) et qui a été déjà pesée avec précision dans le méthanol (ml), puis laissée agir pendant quelque minutes, après avoir été refroidie à Température ambiante, on aboutira à un extrait qui sera à son tour pesé, agité, et filtré à travers un filtre à membrane en nylon de 0,45 mm avant injection. Une quantité de ce filtrat est pipeté puis, dilué avec 90% de méthanol (Li et al., 2015).

➤ Conditions chromatographiques

L'analyse HPLC a été réalisée sur une HPLC Dionex Ultimate système 3000 comprenant une pompe quaternaire, un échantillonneur automatique, une colonne thermostat, plateaux d'échantillons à température contrôlée, un dégazeur et un détecteur UV. La colonne analytique était un Waters Symétrie C18.

➤ Choix du solvant

La phase mobile contient un solvant qui est sélectionné en fonction des expériences de choix de solvant, y compris choix entre le méthanol, l'éthanol, méthanol pure et le volume de solvant. Cette phase possède une solution 85% de Tampon phosphate, 15% d'acétonitrile.

Après essai de plusieurs systèmes de solvants, la séparation des constituants des extraits végétaux fut faite, de manière optimale, en utilisant un mélange ternaire de solvants, en mode isocratique, exemple : (méthanol: eau: acétonitrile (20:40:40)) à un débit de 1 ml/min le rapport de 26:74 (v / v) a été sélectionné pour la phase mobile avec un débit de 1,0 ml / min. La température de la colonne a été maintenue à 308 ° C et le volume d'injection était de 10 ml (Yoshida, Yamazaki, & Sakai, 1979).

➤ **Choix de détection de longueur d'onde**

Une longueur d'onde de 226 nm est choisie comme longueur d'onde de détection de la berbérine (maximum d'absorbance du taxol 228 nm).

➤ **L'identification des pics**

Les pics de chaque échantillon sont identifiés en comparant leurs temps de rétention des pics avec ceux des standards. La **figure 33** présente un exemple de chromatogramme de la berbérine (Li et al., 2015).

➤ **Calcul de la concentration de chaque type d'alcaloïde**

La concentration (quantité) de l'alcaloïde est calculée selon l'équation des courbes d'étalonnage (Gimet & Filloux, 1979).

La **figure 34** présente un diagramme qui récapitule les principales étapes de l'analyse quantitative de HPLC.

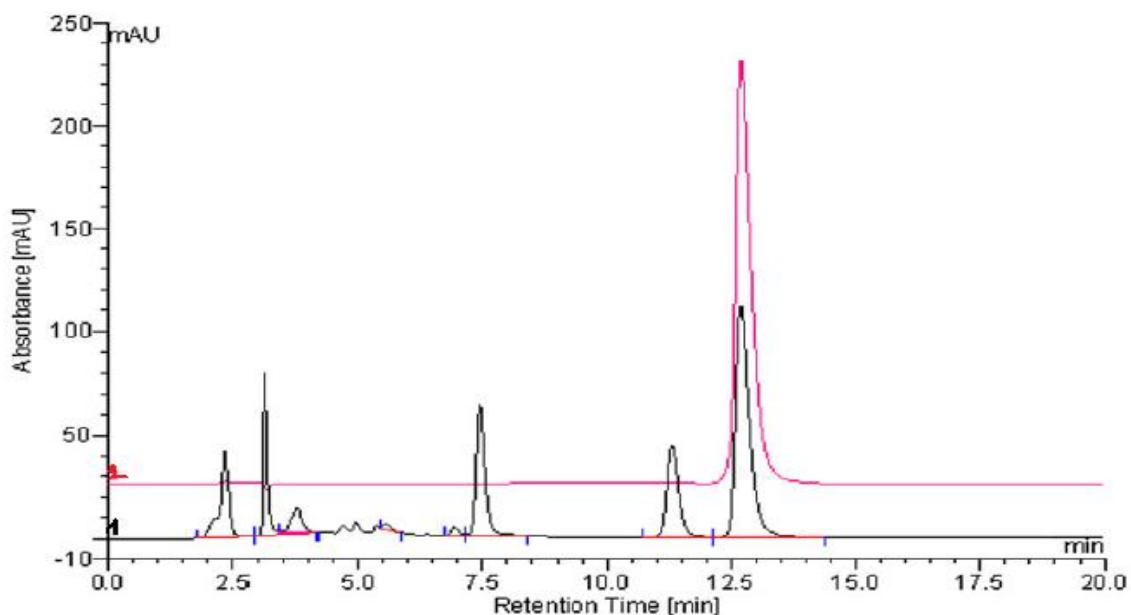


Figure 33 : Chromatogramme HPLC indiquant la quantification de la berbérine (2) faisant appel à la substance de référence (1) *soulieana Schneid* (Li et al., 2015).

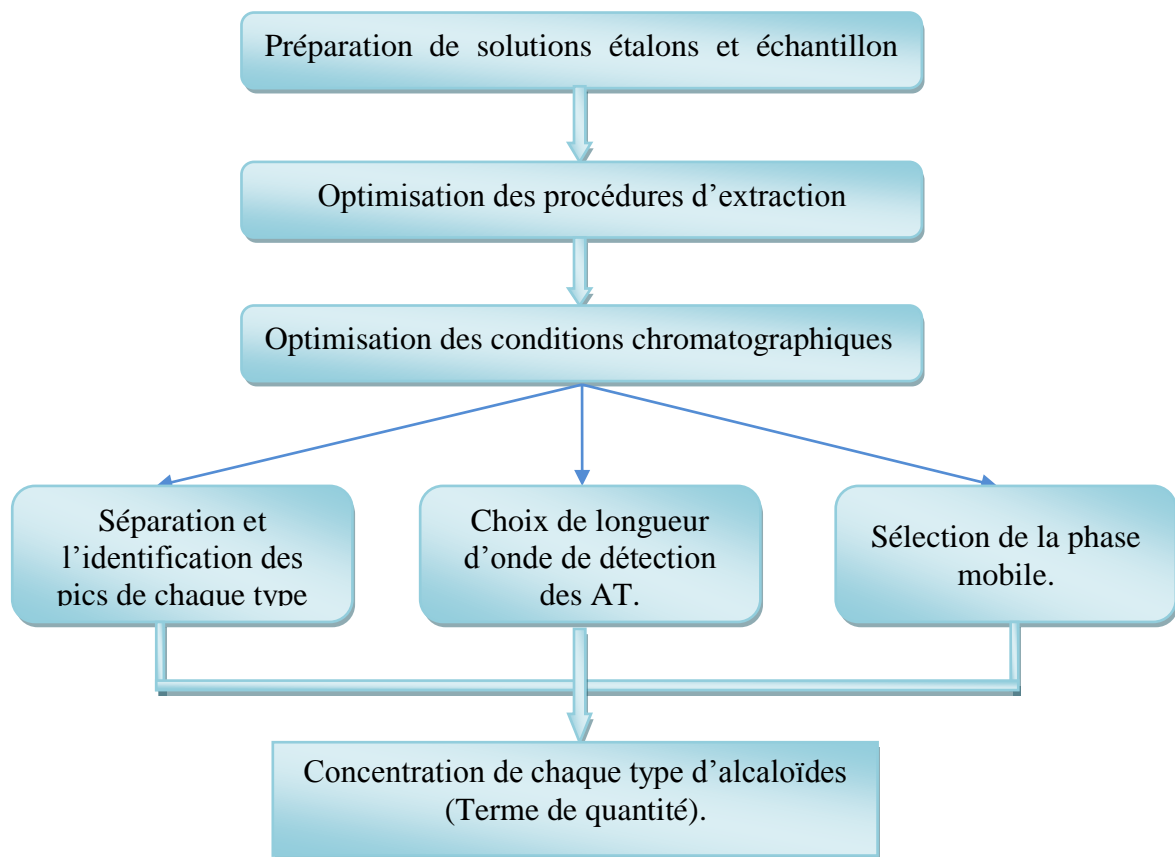


Figure 34 : Diagramme récapitulatif des principales étapes aboutissant à la concentration de chacun des alcaloïdes.

IV.4. Analyse des alcaloïdes par chromatographie couche mince

La chromatographie couche mince (CCM) est largement utilisée, sa mise en œuvre nécessite seulement une faible quantité d'échantillon. C'est une technique de séparation et d'identification des constituants d'un mélange. Elle est fondée sur le principe de la différence de solubilité d'une espèce chimique dans un solvant (Pradel & Adda, 1975).

La **figure 35** indique la présentation schématique de la CCM.

La technique chromatographique sur couche mince peut être utilisée pour vérifier la présence de certains alcaloïdes majoritaires contenant dans les extraits. L'ensemble d'étapes de réalisation de la CCM apparaît dans la **figure 36** (Togola et al., 2019).

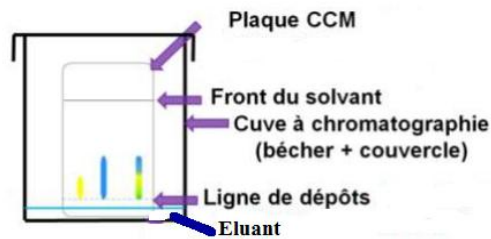


Figure 35 : Schème de la chromatographie couche mince.

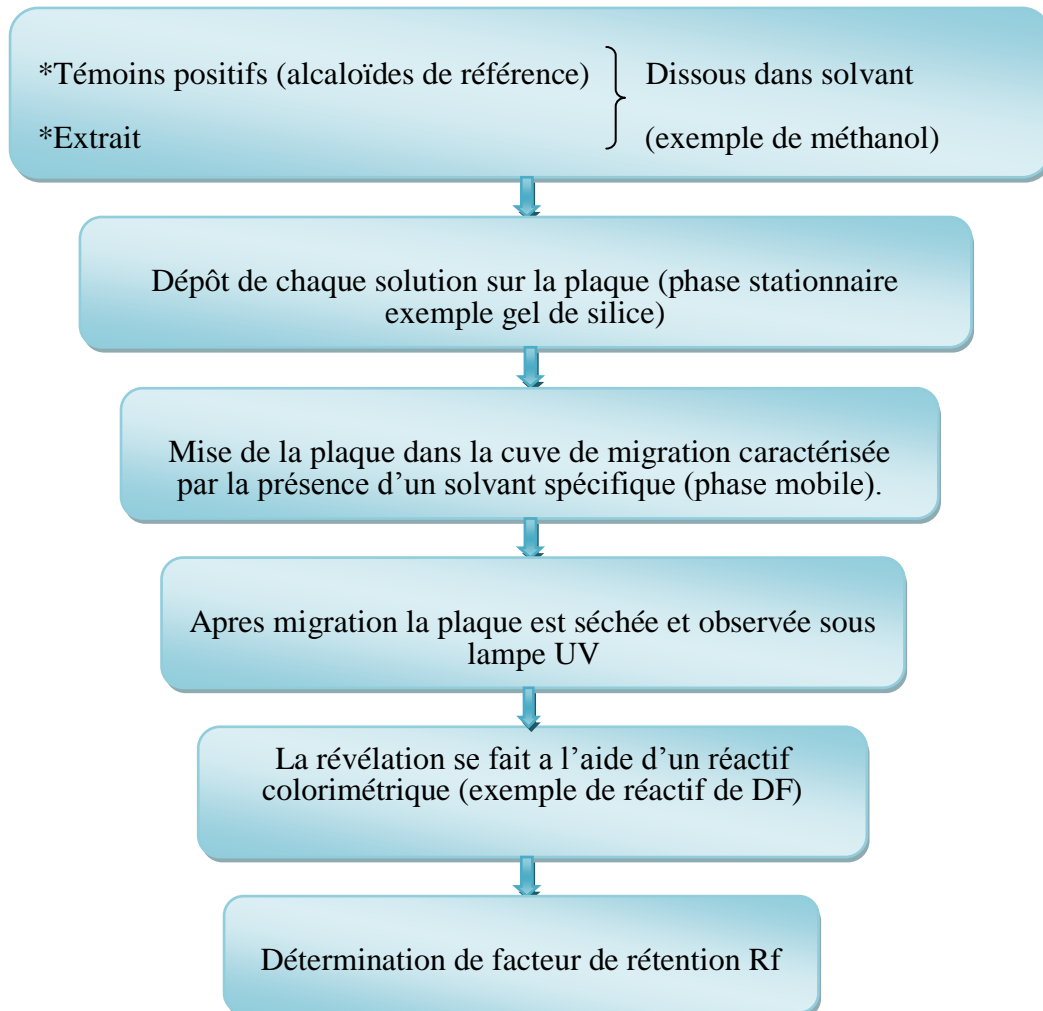


Figure 36 : Diagramme de caractérisation des alcaloïdes par CCM.

D'après [Togola et al. \(2019\)](#), l'apparition d'un seul spot coloré signifie que ce dépôt contient une espèce chimique, alors que lorsqu'un dépôt se sépare en plusieurs spots différentes cela signifie que le dépôt contient plusieurs espèces chimiques différentes. Si la solution témoins et l'extrait migrent à la même hauteur, cela veut dire qu'elles appartiennent à la même espèce chimique. Le rapport frontal (R_f) des spots est calculé à partir de cette formule : $R_f = \text{distance parcourue (cm)} / \text{la distance total (cm)}$.

La chromatographie sur couche mince haute performance (CCMHP) et la chromatographie sur couche mince radiale (CCMR) sont aussi des méthodes chromatographiques permettant une séparation simple, rapide, efficace, sensible, précise des alcaloïdes ([Kaur, Ravichandran, Jain, & Agrawal, 2008](#); [Zhang, Gong, Sun, & Sun, 2018](#)).

Activités Biologiques



V. Activités biologiques des alcaloïdes

Un certain nombre de plantes médicinales ont été consacrées pour traiter différentes maladies chez l'homme et les animaux, ceci est dû à la présence des molécules bioactives. Ces dernières années l'attention s'est portée sur l'activité biologique des alcaloïdes, qui forcément dépend de leur composition chimique en raison du rôle qu'elle joue dans la prévention des maladies chroniques telles que les pathologies du cœur, le cancer, le diabète, l'hypertension, et la maladie d'Alzheimer (Bourgou, Beji, Medini, & Ksouri, 2016; Erdemoglu, Ozkan, & Tosun, 2007).

D'après Wirasathien, Boonarkart, Pengsuparp, and Suttisri (2006), il a été reconnu dans le passé, que ces molécules bioactives étaient uniquement utilisées à des fins thérapeutiques directement pour les humains et les animaux. Plus récemment, elles sont également utilisées dans l'industrie alimentaire pour prolonger la durée de conservation des produits alimentaires, et pour aromatiser les aliments et les boissons. Elles sont utilisées dans la cosmétique, et la parfumerie pour préparer des savons, des désinfectants, antioxydants et produits similaires.

Selon Greger (2006), de nombreux travaux photochimiques ont été effectués par des scientifiques et qui ont permis l'isolement de ces alcaloïdes qui sont très intéressants, ils jouent à faibles doses le rôle d'anesthésiques locaux, d'antibiotiques, d'antiparasitaires et d'antipaludiques.

Ce chapitre est consacré aux six activités biologiques à savoir : l'activité antioxydante antibactérienne, antifongique, anti-inflammatoire, analgésique, anticancéreuse.

V.1. Activité antioxydante

La consommation d'oxygène est un processus physiologique très important pour la croissance cellulaire. D'après Gülçin, Elias, Gepdiremen, Chea, and Topal (2010), l'utilisation de l'oxygène par l'organisme conduit à la génération d'une série d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Ces ROS regroupent les radicaux libres tels que les anions superoxyde (O_2^-), les radicaux hydroxyles (OH^\cdot)...

À certaines concentrations ils peuvent être nécessaires pour le fonctionnement cellulaire. Mais ils peuvent également endommager les biomolécules cruciales tels que les acides nucléiques, les lipides, les protéines, les acides gras polyinsaturés et les glucides.

Les antioxydants sont des molécules qui ralentissent ou empêchent l'oxydation de d'autres substances chimiques. Selon les travaux réalisés par Lai, Chou, and Chao (2001), les antioxydants naturels protègent l'organisme en lui assurant plusieurs fonctions telles que la

réduction des maladies chroniques, l'inhibition de la croissance des bactéries pathogène et retardent la progression des radicaux libres dans le système biologique ainsi que la peroxydation lipidique.

Les alcaloïdes sont de puissants agents antioxydants, dans ce contexte on peut citer quelques exemples :

- La caféine : Qui est bien connue comme un stimulant du système nerveux central, mais elle est doué aussi d'une activité antioxydante : réduit la formation des radicaux libres dans les cellules de la peau en présentant un capteur efficace des radicaux libre ($\text{OH}\cdot$, $\text{CH}_3\text{O}\cdot$, $\text{HOO}\cdot$). Cet alcaloïde joue un rôle préventif contre le cancer grâce à cette propriété, elle affecte les cellules endommagées par les UV tout en provoquant des divisions cellulaires avant sa transformation en cellules cancéreuses. C'est pour cela qu'elle est ajoutée dans les produits cosmétiques (Herman & Herman, 2013).
- La pipérine : Qui est un alcaloïde à potentiel antioxydant, abondant dans le poivre noir, son activité de piégeage des radicaux libres pourrait être utile dans la chimioprévention et le contrôle de la progression tumorale (Butt et al., 2013).
- Les alcaloïdes isoquinoléines : Qui présentent une activité de piégeage des radicaux libres et d'inhibition de la lipoxygénase (Noureddine, Yacine, & Fadila, 2013).
- Galantamine : Qui est un piègeur des ROS, et ralentis le stress oxydatif qui est est impliqué dans différentes pathologies comme l'Alzheimer, Parkinson, Huntington, syndrome de Down, athérosclérose, maladie vasculaire, cancer, diabète de type 1 et 2 et l'arthrite psoriasique (Tsvetkova, Obreshkova, Zheleva-Dimitrova, & Saso, 2013).
- Capsaïcine : Qui est caractérisé par le groupement hydroxyle responsable de l'activité antioxydante (Si, Liang, Ma, Chung, & Chen, 2012).

Plusieurs autres molécules alcaloïdes, linéarilobine, lycocotonine, 14-acétyltalatizamine, browniine, cammaconine, talatizamine, cochléarénine, cochléarénine présentent aussi cette activité antioxydante potentielle (Kolak, Öztürk, Özgökçe, & Ulubelen, 2006).

D'après C Azevedo et al. (2019), l'évaluation du potentiel antioxydant à partir des extraits des alcaloïdes, peut se réaliser par des tests *in vitro* caractérisés par l'utilisation des réactifs, généralement c'est :

- 1,1-diphényl-2-picrylohydrazyl (DPPH).
- Superoxyde dismutase (SOD).
- 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique acides (ABTS).
- Test avec l'acide tribarbiturique (TBARS).

V.2. Activité antibactérienne

La détection de la sensibilité des bactéries aux extraits d'alcaloïdes est faite par la méthode de diffusion sur milieu gélosé. Cette méthode permet de déterminer l'activité inhibitrice de nos extraits sur la croissance des agents bactériens (Karou et al., 2006).

D'après Bendif (2017), la détermination *in vitro* de l'activité antibactérienne utilise la méthode de diffusion sur disque ou la méthode de diffusion par puits. BERNAOUI and LOUETRI (2018), ont révélé que cette technique repose sur la diffusion de l'extrait sur le milieu solide dans une boîte de Pétri, avec création d'un gradient de concentration après un certain temps de contact entre le produit et le microorganisme cible.

L'activité antimicrobienne est déterminée en termes de diamètre de la zone d'inhibition produite autour des puits (ou des disques) après 24 h d'incubation à la température adéquate. Ainsi, les souches bactériennes seront qualifiées de sensibles, très sensibles, extrêmement sensibles, ou résistantes (BERNAOUI & LOUETRI, 2018).

Des alcaloïdes de classe isoquinoléine ont été trouvés principalement dans certaines espèces *Papaveraceae* et *Rutaceae*; plusieurs extraits de ces espèces utilisées traditionnellement pour l'activité antibactérienne, la berbérine est considérée contributeur principal à l'activité précitée, elle est active contre un certain nombre de bactéries Gram-positif et Gram-négatif. Certaines plantes vivaces comme *Hydrastis canadensis* contiennent dans leurs rhizomes ou racines des alcaloïdes qui sont utilisés comme désinfectant, ils sont employés avec succès dans la phytothérapie pour soigner les maladies infectieuses gastro-intestinales, voies urogénitales et respiratoires (Scazzocchio, Cometa, Tomassini, & Palmery, 2001).

Dans cette plante, 10 alcaloïdes benzyloquinoléines ont été isolés et qui entraînent une activité bactéricide, dont les principaux sont la berbérine, *b*-hydrastine, canadine et canadoline, illustrés ci-après dans la **figure 37**.

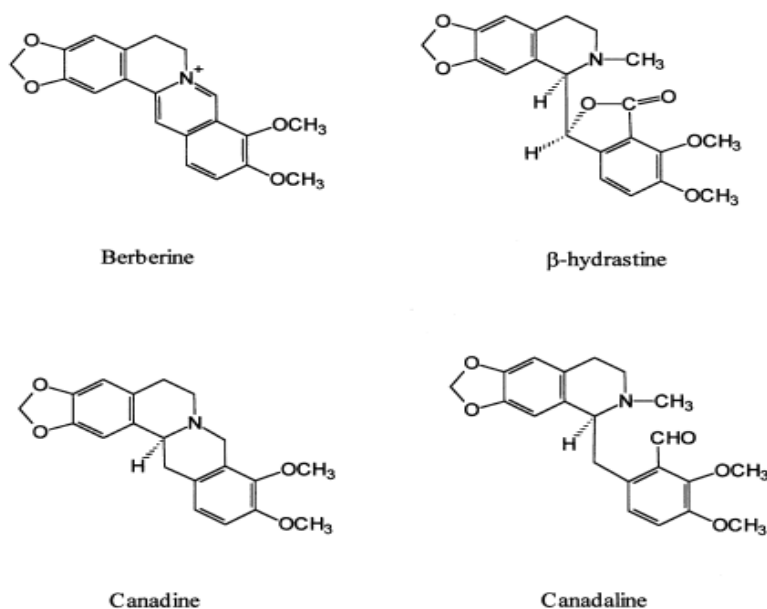


Figure 37 : Les quatre principaux alcaloïdes benzylisoquinoléines entraînant une activité bactéricide.

El-Shazly, Ateya, and Wink (2001), Viennent confirmer les travaux précédents sur cette activité, ils ont trouvé que l'efficacité de ces substances actives sur les bactéries Gram⁺ est plus prononcée que sur les Gram⁻. Cela sans doute est dû à la nature de la paroi plasmique des bactéries à Gram⁻ doublé et riche en LPS, ce qui donne une imperméabilité au principe actif, autrement dit, ceci s'explique par la présence d'une couche lipidique dans la membrane externe des bactéries à Gram⁻ moins perméable et plus résistante par rapport aux Gram⁺ qui sont dépourvus de cette couche (Denyer & Maillard, 2002; Yvon, 2009).

BILLERBECK (2002) a montré que les bactéries à Gram⁻ sont plus résistantes aux extraits végétaux que les bactéries à Gram⁺. Fettah (2019), a rapporté que les alcaloïdes quinolizidiniques purs montrent des effets bactériostatiques contre *S. aureus* et *E. coli*.

Selon Bladt (2009), la spartéine représente l'alcaloïde majoritaire dans le genre *Cytisus L.* a montré une grande activité bactéricide. Par ailleurs, quelques alcaloïdes quinolizidiniques ont également inhibé la germination des conidies d'*Erysiphe germinis f. sp. Hordei*. Njume, Gqaza, Rozani, and Goduka (2016), ont évalué l'activité antibactérienne d'un extrait brut de *Bidens pilosa L. (Asteraceae)*, composé de six métabolites secondaires principalement des alcaloïdes. Les résultats ont révélé l'efficacité de cet extrait vis-à-vis des souches bactériennes Gram⁺ et Gram⁻ avec des zones d'inhibition importantes allant jusqu'à 36mm. Ce qui démontre que les alcaloïdes sont efficaces comme antimicrobien en interaction avec d'autres métabolites secondaires.

Erdemoglu et al. (2007), ont déduit que les deux souches *Staphylococcus* et SARM sont les plus sensibles vis-à-vis des extraits alcaloïdiques, ce qui justifie leur usage en médecine traditionnelle contre les maladies de la peau. Cette sensibilité a fait l'objet de nombreuses études, comme l'étude élaborée par Erdemoglu et al. (2007), qui a montré que les deux souches précitées possèdent une sensibilité à l'égard des alcaloïdes de *Lupinus angustifolius*. Une autre étude réalisée par Torres et al. (2002), qui ont rapporté l'inhibition de 10 souches de SARM par quatre alcaloïdes issus d'*Arenosclera brasiliensis*.

V.3. Activité antifongique

Selon Sacchetti et al. (2005), l'activité antifongique des extraits a été déterminée par la méthode de diffusion en milieu gélosé, les alcaloïdes sont à l'origine d'une l'activité antifongique importante. En effet, ces molécules et principalement la canthin-6-one possèdent des activités antifongiques intéressantes aussi bien sur des levures que sur des champignons filamenteux (Lagoutte, 2007). Les alcaloïdes de *Berberis vulgaris* ont montré une activité antifongique élevée sur les souches de *Candida albicans* (Mezouar et al., 2014).

Selon Bladt (2009), la spartéine représente l'alcaloïde qui possède une activité antimicrobienne contre les champignons phytopathogènes. On déduit que les champignons sont sensibles vis-à-vis des extraits alcaloïdiques justifiant leurs utilisations dans la médecine traditionnelle contre les maladies de la peau (Erdemoglu et al., 2007). D'après Agban et al. (2013), l'activité antimicrobienne de la plante *Jatropha multifida* a été évaluée sur trois germes: deux bactéries (*Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*) et une levure (*Candida albicans*). Les résultats ont montré que *J. multifida* possède une très forte activité inhibitrice sur *C. albicans* (près de 100%) et une activité moyenne voire nulle sur les deux bactéries.

V.4. L'activité anti-inflammatoire

L'inflammation est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but d'assurer le maintien. Parfois elle peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, anomalies des régulations du processus inflammatoire, anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation (ROUSSELET, Vignaud, Hofman, & Chatelet, 2005).

Suivant Muster (2005), les anti-inflammatoires sont des substances chimiques très variées et agissent de façon purement symptomatique, destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent.

Bien évidemment les alcaloïdes font partie de la liste des anti-inflammatoire tels que :

- La colchicine : Possède plusieurs mécanismes d'action qui affectent les processus int inflammatoires. Elle empêche l'assemblage des microtubules et perturbe ainsi l'activation de l'inflammasome, la chimiotaxie des cellules inflammatoires, la génération de leucotriènes et de cytokines et la phagocytose. Cet alcaloïde est utilisé dans la prévention et le traitement de l'arthrite goutteuse (Dalbeth, Lauterio, & Wolfe, 2014). Selon Nidorf and Thompson (2019), la colchicine pourrait être réutilisée avec succès pour la prévention secondaire d'athérosclérose.
- La berbérine : De nombreuses recherches ont révélé ses activités anti-inflammatoires dans le système digestif, qui contribuent principalement à la protection de la barrière épithéliale intestinale et à la régulation des cytokines inflammatoires intestinales et de la transcription (Zou et al., 2017). La **figure 38** présente un résumé de l'effet de la berbérine.
- Noscapine bromés : Inhibe la libération de cytokines et de chimiokines sans affecter la viabilité cellulaire (Zughaier, Karna, Stephens, & Aneja, 2010).

Les effets anti-inflammatoires des alcaloïdes peuvent se révéler grâce à des tests *in vitro*, via l'examen de l'effet inhibiteur sur la production d'oxyde nitrique dans les macrophages qui sert de médiateur pour la réponse immunitaire (Y.-P. Liu et al., 2019).

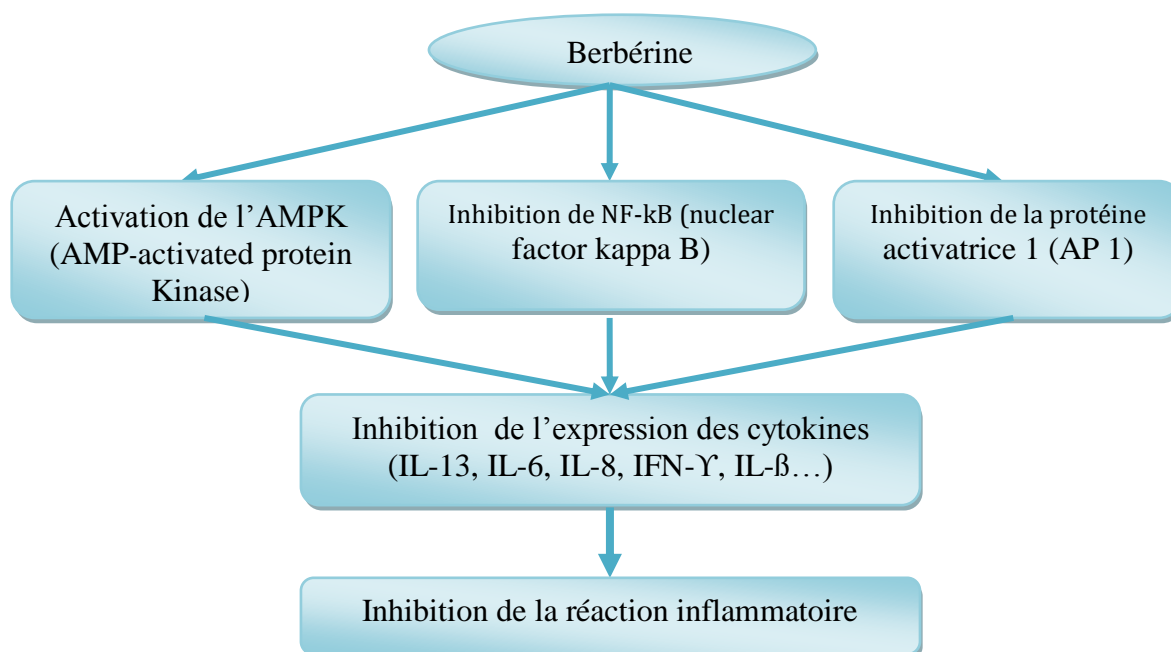


Figure 38 : Effet anti-inflammatoire de la berbérine (Zou et al., 2017).

V.5. Activité analgésique

Selon [S Radulovic, D Blagojevic, J Randjelovic, and M Stojanovic \(2013\)](#), la douleur est un symptôme majeur de nombreuses maladies et pouvant interférer de manière significative sur la qualité de vie et le fonctionnement général de l'organisme. Cependant, une grande diversité moléculaire de produits naturels peut être utilisée pour le traitement de la douleur aiguë et chronique dans différents états pathologiques.

Les alcaloïdes jouent un rôle important en tant qu'analgésique, on cite l'exemple :

- Des alcaloïdes isolés des feuilles de *Solanum melongena*, qui présente un effet analgésique non narcotique en agissent sur le système nerveux central ([Vohora, Kumar, & Khan, 1984](#)).
- Des alcaloïdes isoquinoline, notamment la corydine, l'isocorydine, la bulbocapnine et la dicentrine isolés de *Dicentra Formosa*, soulagent les douleurs inflammatoires et neuropathique qui sont les formes les plus courantes de douleur chronique chez l'Homme ([Gray-Lee & Lee, 2020](#)).
- Les alcaloïdes indole comme la mitragynine, de structure différente de celle de la morphine qui est aussi un alcaloïde à fort effet analgésique ([Takayama, 2004](#)).
- La capsaïcine, activatrice typique de récepteur vanilloïde 1, elle a divers effets tels que l'amélioration de la circulation périphérique, la thermogénèse et le soulagement de la douleur ([Kobayashi, 2017](#)).

La mise en évidence de cette activité par test *in vivo* peut se réaliser par l'intermédiaire du test de "KOSTER" qui consiste à déterminer une éventuelle protection vis-à-vis des crampes induites par l'injection intra-péritonéale de l'acide acétique ([Kanyonga, Zellou, Essassi, & Cherrah, 2010](#)).

Selon [Badiaga \(2011\)](#), l'acide acétique administré provoque une douleur aigue qui se traduit par des contractions ventrales appelées "crampes". La mesure de l'activité analgésique d'un composé consiste à comparer le nombre de crampes d'une population d'animal (souris). Dans ce test le premier échantillon présente le témoin, le deuxième est traité par le composé à testé. L'efficacité du test est contrôlée par l'administration de la morphine dans un troisième échantillon selon le même protocole.

V.6. Activité anticancéreuse

Un cancer signifie la présence de cellules anormales qui se multiplient de manière incontrôlée. D'après [Badiaga \(2011\)](#), le cancer se caractérise par un développement anarchique et interrompu de cellules « anormales » dans l'organisme qui aboutit à la

formation d'une tumeur ou « grosseur ». Cette population de cellules agresse et détruit l'organe dans lequel elle est implantée et peut migrer dans d'autres parties du corps (on parle alors de métastases). Si la prolifération n'est pas stoppée, le cancer se généralise plus ou moins rapidement.

De nos jours, le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins. En France, le cancer est depuis 2004 la première cause de mortalité générale et prématurée (avant 65 ans) avant les maladies cardio-vasculaires (Menvielle, Leclerc, Chastang, & Luce, 2008). La grande majorité des cancers du sein sont des « adénocarcinomes » qui se développent dans la glande mammaire, à partir des cellules dans canaux (cancer canalaire) ou des lobules (cancer lobulaire) (Badiaga, 2011).

Selon Sarradon-Eck and Pellegrini (2012), Plusieurs traitements du cancer du sein sont aujourd'hui mis en pratique faisant appels à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Ces cancers du sein métastatiques sont principalement traités par chimiothérapie et hormonothérapie. Prés de deux tiers des cancers du sein impliquent des cellules présentant un excès de récepteurs hormonaux. Un des traitements possibles est donc de bloquer ces récepteurs. C'est notamment le cas du **tamoxifène** qui est illustré ci-après (Badiaga, 2011; de Cremoux et al., 2004).

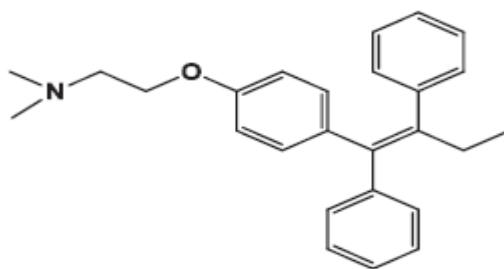


Figure 39 : Tamoxifène et son action antihormonale.

En effet, Il a été montré que les alcaloïdes de type isostéroïdes sont une catégorie de composés bioactifs prometteurs qui existent principalement dans les plantes du genre *Veratrum* et *Fritillaria*. Récemment, certaines études ont montré que ce type d'alcaloïdes présentait une activité anti-tumorale significative (Shang et al., 2018).

Selon Manayi, Nabavi, Setzer, and Jafari (2020), la pipérine possède une activité chimio-préventive efficace. Il a été démontré pour agir via plusieurs mécanismes d'action, augmenter le niveau et l'activité des enzymes détoxifiantes et supprimer l'auto-renouvellement des cellules souches. De plus, ce type pipéridinique s'est avéré inhiber la prolifération et la survie de diverses lignées cellulaires cancéreuses via la modulation de la progression du cycle

cellulaire et présentant une activité anti-apoptotique. Il a été démontré que ce composé modifie l'activité de diverses enzymes et facteurs de transcription pour inhiber l'invasion, la métastase et l'angiogenèse. Fait intéressant, la pipérine a présenté une activité antimutagène.

Les alcaloïdes aporphinoïdes, qui englobent un grand nombre de structures complexes, constituent un groupe important de produits naturels. L'activité anticancéreuse de ces composés bioactifs est devenue un domaine de recherche pharmaceutique au cours de ces dernières années (Y. Liu, Liu, Di, Li, & Fen, 2013).

Par contre, il a été rapporté que la nicotine est un composé favorisant l'apparition et à la croissance du cancer (Bánóczy, Gintner, & Dombi, 2001). La liste des cancers qui seraient liés à la nicotine s'élargit et comprend actuellement les cancers du cou, de l'estomac, du pancréas, de la vésicule biliaire, du foie, du côlon, du sein, du col de l'utérus, de la vessie et des reins. Les activités mutagènes et tumorales de la nicotine peuvent résulter de sa capacité à endommager le génome, à perturber les processus métaboliques cellulaires et à faciliter la croissance et la propagation des cellules transformées. Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui sont activés par la nicotine, peuvent activer plusieurs voies de signalisation qui peuvent avoir des effets tumorigènes, et ces récepteurs pourraient être ciblés pour le traitement ou la prévention du cancer. Et pour cela, des connaissances émergentes sur les mécanismes cancérogènes de l'action de la nicotine devraient être prises en compte lors de l'évaluation des réglementations sur la fabrication, la distribution et la commercialisation des produits nicotiques (Grando, 2014).

Les alcaloïdes terpénoïdes et les dérivés alcaloïdes semi-synthétiques ont été évalués pour leurs effets cytotoxiques contre les cellules tumorales humaines. Parmi les alcaloïdes testés, les alcaloïdes C19-diterpénoïde (par exemple, lipojesaconitine, delcosine et dérivés de delpheline) et C20-diterpénoïde (par exemple, dérivés de la kobusine et de la pseudokobusine) ont présenté une activité cytotoxique significative et, par conséquent, fournissent de nouvelles pistes prometteuses pour un développement ultérieur en tant qu'agents antitumoraux (Wada & Yamashita, 2019).

Conclusion

Dans le présent travail nous nous sommes intéressés à retracer l'état d'art d'une grande famille de molécules biologiques qui sont les alcaloïdes. Ces derniers proviennent de diverses sources végétales, animales ou microbiennes. Et l'évaluation de leur pouvoir antioxydant, antimicrobien, antifongique, notamment connaître leurs propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anticancéreuses.

Les alcaloïdes sont des substances naturelles, organiques provenant essentiellement des plantes fleurissantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Ils servent comme agents protecteurs vis-à-vis des prédateurs. Il est à noter que ces molécules s'avèrent toxiques dans certains cas.

Ces composés bioactifs peuvent être classés en fonction de leur précurseur avant leur synthèse dans une voie biologique. On distingue alors trois grandes classes selon qu'ils possèdent ou non un acide aminé comme précurseur, et qu'ils comportent ou non un atome d'azote dans un hétérocycle.

Au cours de ce travail, différentes méthodes d'extraction et d'analyse ont été décrites. Ces techniques peuvent être réalisées par solvants organiques apolaires, polaires, eau acidifiée ou bien par tensioactifs. L'extraction moderne utilisant les ultrasons s'avère présenter un meilleur rendement. L'analyse des alcaloïdes est basée principalement sur leurs propriétés physicochimiques.

Ces substances naturelles connaissent un intérêt croissant pour des applications multiples à savoir : domaine du cosmétique, pharmaceutique et médical. Dans notre mémoire l'attention s'est portée sur leurs activités biologiques dont on a développé les effets qui sont essentiellement adaptés dans la prévention et traitement de nombreuses maladies.

En perspectives nous envisageons de :

- isoler en particulier les alcaloïdes et les métabolites secondaires en général et les tester contre les utilisations traditionnelles majeures des plantes dont ces molécules seraient issues.
- étudier l'activité antihypertensive, antipyrétique, antipaludique des alcaloïdes isolés de plusieurs plantes médicinales tel que la *V. héterophylla*, la *montrifoline* ; ces activités biologiques répondent aux usages majeurs de la plante.

Le présent travail n'est que le commencement d'une longue investigation ; l'étude des plantes médicinales contenant ces agents bioactive devant se poursuivre pour identifier et caractériser de nouveaux médicaments traditionnels améliorés.

Références bibliographiques

(Réaliser par le logiciel EndNote X5, Style APA 6th)



A

- Agban, A., Gbogbo, K. A., Amana, E. K., Tegueni, K., Batawila, K., Koumaglo, K., & Akpagana, K. (2013). Évaluation des activités antimicrobiennes de *Tridax procumbens* (asteraceae), *Jatropha multifida* (euphorbiaceae) et de *Chromolaena odorata* (asteraceae). *European Scientific Journal*, 9(36).
- Ahmed, S. (1998). *Isolation and Structural elucidation of chemical constituents from Fumaria indica, Ferula oopoda and Withania somnifera*. University of Karachi Karachi.
- Amor, B. B. (2008). *Maîtrise de l'aptitude technologique de la matière végétale dans les opérations d'extraction de principes actifs: texturation par détente instantanée contrôlée (DIC)*.
- Aniszewski, T. (2007). *Alkaloids-Secrets of Life:: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*: Elsevier.
- Aniszewski, T. (2015). *Alkaloids: chemistry, biology, ecology, and applications*: Elsevier.

B

- Badiaga, M. (2011). *Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea latifolia Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali*.
- Bánóczy, J., Gintner, Z., & Dombi, C. (2001). Tobacco use and oral leukoplakia. *Journal of dental education*, 65(4), 322-327.
- Baunach, M., Franke, J., & Hertweck, C. (2015). Terpenoid biosynthesis off the beaten track: unconventional cyclases and their impact on biomimetic synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(9), 2604-2626.
- Bendif, H. (2017). Caractérisation phytochimique et détermination des activités biologiques in vitro des extraits actifs de quelques Lamiaceae. *Ajuga iva*.
- Ben-Zvi, I., Kivity, S., Langevitz, P., & Shoenfeld, Y. (2012). Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 42(2), 145-153.
- BERNAOUI, Y., & LOUETRI, K. (2018). Caractérisation phytochimique du Genre *Origanum* et leur bioactivités.
- Bézanger-Beauquesne, L. (1958). Les alcaloïdes dans les plantes. *Bulletin de la Société botanique de France*, 105(5-6), 266-291.
- BILLERBECK, G. (2002). Les contaminations biologiques des biens culturels: Essai d'utilisation d'huile essentielle en traitement de l'aire. *Elsevier*, 357-365.
- Bladt, S. (2009). *Plant Drug Analysis: A thin layer chromatography atlas*: Springer Science & Business Media.
- Bourgau, F., Gravot, A., Milesi, S., & Gontier, E. (2001). Production of plant secondary metabolites: a historical perspective. *Plant science*, 161(5), 839-851.
- Bourgou, S., Beji, R. S., Medini, F., & Ksouri, R. (2016). Effet du solvant et de la méthode d'extraction sur la teneur en composés phénoliques et les potentialités antioxydantes d'*Euphorbia helioscopia*. *Journal of New Sciences*, 28.
- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales*, 3^{ème} édition, Lavoisier: Paris.
- Butt, M. S., Pasha, I., Sultan, M. T., Randhawa, M. A., Saeed, F., & Ahmed, W. (2013). Black pepper and health claims: a comprehensive treatise. *Critical reviews in food science and nutrition*, 53(9), 875-886.

C

- C Azevedo, B., Roxo, M., C Borges, M., Peixoto, H., Crevelin, E. J., W Berton, B., . . . S Pereira, A. M. (2019). Antioxidant activity of an aqueous leaf extract from *Uncaria tomentosa*

- and its major alkaloids mitraphylline and isomitraphylline in *Caenorhabditis elegans*. *Molecules*, 24(18), 3299.
- Camut, A. (2009). *Mise en place du contrôle terminal des préparations d'anticancéreux injectables par spectrométrie UV-visible-IRTF, Multispec® à l'Unité de Pharmacie Clinique et Cancérologique de l'Hôpital Bon Secours de Metz: aspects analytiques et organisationnels*. UHP-Université Henri Poincaré.
- Charles, B., Bruneton, J., Pharadai, K., Tantisewie, B., Guinaudeau, H., & Shamma, M. (1987). Some unusual proaporphine and aporphine alkaloids from *Stephania venosa*. *Journal of natural products*, 50(6), 1113-1117.
- Château, P. role des produits secondaires (tannins et alcaloïdes) des espèces forestières de l'est de Madagascar face aux populations animales.
- Cheeke, P. (1988). Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. *Journal of Animal Science*, 66(9), 2343-2350.
- Chemat, S. (2005). *Contribution à l'étude de l'extraction de la carvone et du limonène à partir des graines de carvi selon des procédés conventionnels, ultrasons et chauffage micro-ondes: Application à l'extraction de polluants organiques de type PCBs et à l'oxydation des acides humiques*.
- Cordell, G. A. (1977). The monoterpene alkaloids *The alkaloids: chemistry and physiology* (Vol. 16, pp. 431-510): Elsevier.
- Cordell, G. A., & Choi, T. (2011). Alkaloids and their biosynthesis. *Phytochemistry and Pharmacognosy section, Chemical Sciences, Engineering and Technology Resources, Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS). Developed under the Auspices of the UNESCO, EOLSS Publishers, Oxford, UK (<http://www.eolss.net>). Google Scholar*.
- Cornière, A. (2014). *Les alcaloïdes de l'ergot: mycotoxines ré-émergentes? Toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux*.
- Costantini, J. (2019). La belladone: botanique, magie, pharmacologie, toxicologie.
- Cromwell, B. (1955). The alkaloids *Modern Methods of Plant Analysis/Moderne Methoden der Pflanzenanalyse* (pp. 367-516): Springer.
- Cui, B., Zheng, B. L., He, K., & Zheng, Q. Y. (2003). Imidazole alkaloids from *lepidium m eyenii*. *Journal of natural products*, 66(8), 1101-1103.

D

- Dalbeth, N., Lauterio, T. J., & Wolfe, H. R. (2014). Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout. *Clinical therapeutics*, 36(10), 1465-1479.
- Daoudi, A., Sabiri, M., Bammou, M., Zair, T., Ibjibijen, J., & Nassiri, L. (2015). Valorisation des extraits de trois espèces du genre *Urtica*: *Urtica urens* L., *Urtica membranacea* Poir et *Urtica pilulifera* L. *Journal of Applied Biosciences*, 87, 8094-8104.
- De Carvalho Nunes, L., Stegelmeier, B. L., Cook, D., Pfister, J. A., Gardner, D. R., Riet-Correa, F., & Welch, K. D. (2019). Clinical and pathological comparison of *Astragalus lentiginosus* and *Ipomoea carnea* poisoning in goats. *Toxicon*, 171, 20-28.
- De Cremoux, P., Diéras, V., Poupon, M.-F., Magdelénat, H., Sigal-Zafrani, B., Fourquet, A., & Pierga, J.-Y. (2004). Le tamoxifène et les inhibiteurs d'aromatase dans le traitement des cancers du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. *Bulletin du cancer*, 91(12), 917-927.

- De Luca, V., Salim, V., Levac, D., Atsumi, S. M., & Yu, F. (2012). Discovery and functional analysis of monoterpene indole alkaloid pathways in plants *Methods in enzymology* (Vol. 515, pp. 207-229): Elsevier.
- Denyer, S. P., & Maillard, J. Y. (2002). Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-negative bacteria. *Journal of applied microbiology*, 92, 35S-45S.
- Derosa, G., Maffioli, P., & Sahebkar, A. (2016). Piperine and its role in chronic diseases *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases* (pp. 173-184): Springer.
- Devkota, K. P., & Sewald, N. (2013). Terpenoid alkaloids derived by amination reaction. *Natural products. Springer, Berlin*, 923-951.
- Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*: John Wiley & Sons.
- DIH, A., & BELGUENDOZ, A. *Contribution à l'étude phytochimique et évaluation du pouvoir antioxydant des alcaloïdes extraits d'Osyris alba L, récoltée au niveau de la région de Beni-Snousse-Tlemcen.*
- Djilani, A., Legseir, B., Soulimani, R., Dicko, A., & Younos, C. (2006). New extraction technique for alkaloids. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 17(3), 518-520.

E

- Eguchi, R., Ono, N., Horai, H., Amin, M. A.-U., Hirai, A. M., Kawahara, J., . . . Kanaya, S. (2017). Classification of alkaloid compounds based on subring skeleton (srs) profiling: On finding relationship of compounds with metabolic pathways. *J Comput Aided Chem*, 18, 58-75.
- El-Shazly, A., Ateya, A.-M. M., & Wink, M. (2001). Quinolizidine alkaloid profiles of *Lupinus varius orientalis*, *L. albus albus*, *L. hartwegii*, and *L. densiflorus*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 56(1-2), 21-30.
- Erdemoglu, N., Ozkan, S., & Tosun, F. (2007). Alkaloid profile and antimicrobial activity of *Lupinus angustifolius* L. alkaloid extract. *Phytochemistry reviews*, 6(1), 197-201.

F

- Fettah, A. (2019). *Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante-antibactérienne) des extraits de la plante Teucrium polium L. sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souik, Biskra.* UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA.
- Fournier, J. (2001). Découverte des alcaloïdes. Des marqueurs pour l'histoire de la chimie organique. *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 89(331), 315-332.
- Frick, S., Kramell, R., Schmidt, J., Fist, A. J., & Kutchan, T. M. (2005). Comparative qualitative and quantitative determination of alkaloids in narcotic and condiment *Papaver somniferum* cultivars. *Journal of natural products*, 68(5), 666-673.
- Frölich, S., Schubert, C., Bienzle, U., & Jenett-Siems, K. (2005). In vitro antiplasmodial activity of prenylated chalcone derivatives of hops (*Humulus lupulus*) and their interaction with haemin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(6), 883-887.
- Funayama, S., & Cordell, G. A. (2014a). Alkaloids Derived from Phenylalanine and Tyrosine: Elsevier.
- Funayama, S., & Cordell, G. A. (2014b). *Alkaloids: a treasury of poisons and medicines*: Elsevier.

G

- Gimet, R., & Filloux, A. (1979). Identification et dosage d'alcaloïdes en mélange. Dans une forme pharmaceutique par chromatographie liquide haute performance. *Journal of Chromatography A*, 177(2), 333-342.
- Grando, S. A. (2014). Connections of nicotine to cancer. *Nature Reviews Cancer*, 14(6), 419-429.
- Gray-Lee, R., & Lee, J. (2020). Molecular Mechanisms of Dicentra Formosa's Analgesic Effect. *Medicine in Drug Discovery*, 8, 100061.
- Greger, H. (2006). Structural relationships, distribution and biological activities of *Stemona* alkaloids. *Planta medica*, 72(02), 99-113.
- Grycova, L., Dostál, J., & Marek, R. (2007). Quaternary protoberberine alkaloids. *Phytochemistry*, 68(2), 150-175.
- Gülçin, İ., Elias, R., Gepdiremen, A., Chea, A., & Topal, F. (2010). Antioxidant activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania rotunda*: cepharanthine and fangchinoline. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 25(1), 44-53.
- Gunatilaka, A. (1999). *The Alkaloids: Chemistry and Biology*: Academic press, New York, USA.

H

- Hage, D. S. (2013). *Reference module in chemistry, molecular sciences and chemical engineering*. Paper presented at the Elsevier Inc.
- Harzali, H. (2011). *Cristallisation de ZnSO₄, 7H₂O sous ultrasons: Etude expérimentale et étude microscopique*.
- Herman, A., & Herman, A. P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin pharmacology and physiology*, 26(1), 8-14.
- Hesse, M. (2002). *Alkaloids: nature's curse or blessing?* : John Wiley & Sons.
- Hladik, C. M., Simmen, B., Ramasarihoa, P.-L., & Hladik, A. (2000). Rôle des produits secondaires (tannins et alcaloïdes) des espèces forestières de l'Est de Madagascar face aux populations animales.
- Hotti, H., & Rischer, H. (2017). The killer of Socrates: Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules*, 22(11), 1962.

I

- Iwasa, K., Moriyasu, M., Tachibana, Y., Kim, H.-S., Wataya, Y., Wiegrebe, W., . . . Lee, K.-H. (2001). Simple isoquinoline and benzylisoquinoline alkaloids as potential antimicrobial, antimalarial, cytotoxic, and anti-HIV agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 9(11), 2871-2884.

J

- Jaber, A. (2017). *Matrices MALDI bithiophéniques spécifiques aux alcaloïdes: étude des mécanismes fondamentaux et applications*.
- Jakabová, S., Vincze, L., Farkas, Á., Kilár, F., Boros, B., & Felinger, A. (2012). Determination of tropane alkaloids atropine and scopolamine by liquid chromatography–mass spectrometry in plant organs of *Datura* species. *Journal of Chromatography A*, 1232, 295-301.
- Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*: Lavoisier.

K

- Kabore, Z., & Millogo, K. (1997). Etude antibactérienne in vitro d'extraits alcaloïdiques de *Holarrhena floribunda*, vis-à-vis d'*Escherichia coli* entéropathogène, sérotype 0127. *Pharm. Méd. Trad. Afr*, 9, 17-23.
- Kalla, A. (2012). Étude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien.
- Kanyonga, P., Zellou, A., Essassi, M., & Cherrah, Y. (2010). Synthèse et évaluation de l'activité pharmacologique de la 4-phényl-1, 5-benzodiazépin-2-one et ses dérivés. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 4(1).
- Kar, A. (2007). Terpenoids. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. New Age International (P) Limited*, 215-328.
- Karou, D., Savadogo, A., Canini, A., Yameogo, S., Montesano, C., Simpore, J., . . . Traore, A. S. (2006). Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *African journal of biotechnology*, 5(2), 195-200.
- Kast, C., Mühlemann, M., Dübecke, A., Beckh, G., & Lüllmann, C. Les Alcaloïdes pyrrolizidiniques dans la nature et leur importance pour les denrées alimentaires.
- Kaur, A. D., Ravichandran, V., Jain, P. K., & Agrawal, R. K. (2008). High-performance thin layer chromatography method for estimation of conessine in herbal extract and pharmaceutical dosage formulations. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 46(2), 391-394.
- Kobayashi, Y. (2017). Analgesic Effects and Side Effects of Ephedra Herb Extract and Ephedrine Alkaloids-free Ephedra Herb Extract. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 137(2), 187-194.
- Kolak, U., Öztürk, M., Özgökçe, F., & Ulubelen, A. (2006). Norditerpene alkaloids from *Delphinium linearilobum* and antioxidant activity. *Phytochemistry*, 67(19), 2170-2175.
- Koné, D. (2009). *Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes: extraction, identification d' alcaloïdes-caractérisation, quantification de polyphénols: étude de leur activité antioxydante.*
- Krief, S. (2003). *Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (Pan troglodytes schweinfurthii) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées.* Museum national d'histoire naturelle-MNHN PARIS.

L

- Lagoutte, D. (2007). *Evaluation de l'activité biologique de la canthin-6-one et de ses analogues.* Paris 11.
- Lai, L.-S., Chou, S.-T., & Chao, W.-W. (2001). Studies on the antioxidative activities of Hsian-tSao (*Mesona procumbens* Hemsl) leaf gum. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(2), 963-968.
- Leybros, J., & Frémeaux, P. (1990). Extraction solide-liquide. I. Aspects théoriques. *Techniques de l'ingénieur. Génie des procédés*, 2, J2780. 2781-J2780. 2721.
- Li, L., Long, W., Wan, X., Ding, Q., Zhang, F., & Wan, D. (2015). Studies on quantitative determination of total alkaloids and berberine in five origins of crude medicine "Sankezhen". *Journal of chromatographic science*, 53(2), 307-311.

- Li, Y., Wang, G., Liu, J., & Ouyang, L. (2020). Quinolizidine alkaloids derivatives from *Sophora alopecuroides* Linn: bioactivities, structure-activity relationships and preliminary molecular mechanisms. *European journal of medicinal chemistry*, 188, 111972.
- Liu, Y., Liu, J., Di, D., Li, M., & Fen, Y. (2013). Structural and mechanistic bases of the anticancer activity of natural aporphinoid alkaloids. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(17), 2116-2126.
- Liu, Y.-P., Hu, S., Liu, Y.-Y., Zhang, M.-M., Zhang, W.-H., Qiang, L., & Fu, Y.-H. (2019). Anti-inflammatory and antiproliferative prenylated carbazole alkaloids from *Clausena vestita*. *Bioorganic chemistry*, 91, 103107.

M

- Manayi, A., Nabavi, S. M., Setzer, W. N., & Jafari, S. (2020). Piperine as a potential anti-cancer agent: a review on preclinical studies. *Current medicinal chemistry*.
- Masson, M. (2016). *Synthèse bibliographique sur la faisabilité des sondes spectrophotométriques pour la caractérisation in situ de la matière organique*. irstea.
- Matsuura, H. N., & Fett-Neto, A. G. (2015). Plant alkaloids: main features, toxicity, and mechanisms of action. *Plant toxins*, 1-15.
- Menvielle, G., Leclerc, A., Chastang, J.-F., & Luce, D. (2008). Inégalités sociales de mortalité par cancer en France: état des lieux et évolution temporelle. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 33, 289-292.
- Mezouar, D., Lahfa, F., Abdelouahid, D., Adida, H., Rahmoun, N., & Boucherit-Otmani, Z. (2014). Activité antimicrobienne d'extraits d'écorce de racines de *Berberis vulgaris*. *Phytothérapie*, 12(6), 380-385.
- Michael, J. P. (2001). Simple indolizidine and quinolizidine alkaloids.
- Muller, J. (2012). *Spéciation dans les phases organiques des systèmes d'extraction liquide-liquide contenant un malonamide et un acide dialkylphosphorique*.
- Muniz, M. N. (2006). *Synthèse d'alkaloïdes biologiquement actifs: la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine*.
- Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29.
- Muthu, C., Ayyanar, M., Raja, N., & Ignacimuthu, S. (2006). Medicinal plants used by traditional healers in Kancheepuram District of Tamil Nadu, India. *Journal of Ethnobiology and ethnomedicine*, 2(1), 1-10.

N

- Nevers, A. (2017). *Effets des ultrasons sur l'élaboration de revêtements électrolytiques d'argent et d'argent-étain: nucléation, croissance et structures cristallines*. Bourgogne Franche-Comté.
- Nidorf, S. M., & Thompson, P. L. (2019). Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: an overview. *Clinical therapeutics*, 41(1), 41-48.
- Njume, C., Gqaza, B. M., Rozani, C., & Goduka, N. I. (2016). Studies on bioactivity and secondary metabolites of crude extracts of *Bidens pilosa* L.(Asteraceae): A medicinal plant used in the Transkei region of South Africa. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29(3).
- Noureddine, B., Yacine, B., & Fadila, M.-B. (2013). Evaluation of erythrocytes toxicity and antioxidant activity of alkaloids of *Fumaria capreolata*. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), P770-P776.

O

Ojima, I., & Iula, D. M. (1999). New Approaches to the Syntheses of Piperidine, Izidine, and Quinazoline Alkaloids by Means of Transition Metal Catalyzed Carbonylations. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Edited by SW Pelletier. Elsevier Science Ltd, UK, 371-410.

P

Paphassarang, S., Raynaud, J., Godeau, R., & Binsard, A. (1985). Analyses qualitatives et quantitatives de la hyoscyamine—tropine et de la scopolamine dans les teintures meres de solanacées par chromatographie liquide haute performance. *Journal of Chromatography A*, 319, 412-418.

Pathak, M., Daniels Jr, F., & Fitzpatrick, T. (1962). The presently known distribution of furocoumarins (psoralens) in plants. *Journal of investigative Dermatology*, 39(3), 225-239.

Penchev, P. I. (2010). *Étude des procédés d'extraction et de purification de produits bioactifs à partir de plantes par couplage de techniques séparatives à basses et hautes pressions*.

Peter, H., Ray, F., & Eichhorn, S. (2000). *Biologie végétale. Édition De Boeck, Université Paris, France, 564*.

Pharmacognosie, B. J. (1999). *phytochimie, plantes médicinales. Revue et Augmentée, Tec & Doc, Paris*.

Poirot, R. (2007). *Méthodologie pour le passage en continu d'extraction de solute à partir de matière végétale*.

Pradel, G., & Adda, J. (1975). Chromatographie en couches minces des 2, 4-dinitrophénylhydrazones des composés carbonylés. *Le Lait*, 55(549-550), 603-620.

R

Ramanathan, S., Parthasarathy, S., Murugaiyah, V., Magosso, E., Tan, S. C., & Mansor, S. M. (2015). Understanding the physicochemical properties of mitragynine, a principal alkaloid of *Mitragyna speciosa*, for preclinical evaluation. *Molecules*, 20(3), 4915-4927.

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

Ruetsch, Y. A., Boni, T., & Borgeat, A. (2001). From cocaine to ropivacaine: the history of local anesthetic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*, 1(3), 175-182.

S

S Radulovic, N., D Blagojevic, P., J Randjelovic, P., & M Stojanovic, N. (2013). The last decade of antinociceptive alkaloids: structure, synthesis, mechanism of action and prospect. *Current topics in medicinal chemistry*, 13(17), 2134-2170.

Sacchetti, G., Maietti, S., Muzzoli, M., Scaglianti, M., Manfredini, S., Radice, M., & Bruni, R. (2005). Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food chemistry*, 91(4), 621-632.

Sarradon-Eck, A., & Pellegrini, I. (2012). Le traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène. *Sciences sociales et santé*, 30(1), 47-71.

Sato, F. (2019). *Plant Alkaloid Engineering*.

- Sato, F., Inai, K., & Hashimoto, T. (2007). Metabolic engineering in alkaloid biosynthesis: case studies in tyrosine-and putrescine-derived alkaloids *Applications of Plant Metabolic Engineering* (pp. 145-173): Springer.
- Scazzocchio, F., Cometa, M., Tomassini, L., & Palmery, M. (2001). Antibacterial activity of *Hydrastis canadensis* extract and its major isolated alkaloids. *Planta medica*, 67(06), 561-564.
- Shang, Y., Du, Q., Liu, S., Staadler, M., Wang, S., & Wang, D. (2018). Antitumor activity of isosteroidal alkaloids from the plants in the genus *Veratrum* and *Fritillaria*. *Current Protein and Peptide Science*, 19(3), 302-310.
- Shirsath, S., Sonawane, S., & Gogate, P. (2012). Intensification of extraction of natural products using ultrasonic irradiations—A review of current status. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, 53, 10-23.
- Si, W., Liang, Y., Ma, K. Y., Chung, H. Y., & Chen, Z.-Y. (2012). Antioxidant activity of capsaicinoid in canola oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(24), 6230-6234.
- Smith, S. A., Smith, S., & Lazare, R. (1978). An increased effect of pilocarpine on the pupil by application of the drug in oil. *British Journal of Ophthalmology*, 62(5), 314-317.
- Sreevidya, N., & Mehrotra, S. (2003). Spectrophotometric method for estimation of alkaloids precipitable with Dragendorff's reagent in plant materials. *Journal of AOAC international*, 86(6), 1124-1127.
- Stegelmeier, B., Edgar, J., Colegate, S., Gardner, D., Schoch, T., Coulombe, R., & Molyneux, R. (1999). Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *Journal of natural toxins*, 8(1), 95.
- Suau, R., Cabezudo, B., Rico, R., Najera, F., & López-Romero, J. (2002). Direct determination of alkaloid contents in *Fumaria* species by GC-MS. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 13(6), 363-367.
- Svoboda, K. P., Svoboda, T. G., & Syred, A. (2000). *Secretory structures of aromatic and medicinal plants: a review and atlas of micrographs*: microscopix publications.
- T**
- Takayama, H. (2004). Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the rubiaceous plant, *Mitragyna speciosa*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52(8), 916-928.
- Tchissambou, L., Benechie, M., & Khuong-Huu, F. (1982). Alcaloïdes imidazoliques—VI: Alcaloïdes du *cynometra lujae* isolement, structures, synthèse. *Tetrahedron*, 38(17), 2687-2695.
- Teles, M. M. R. S., Pinheiro, A. A. V., Dias, C. D. S., Tavares, J. F., Barbosa Filho, J. M., & Da Cunha, E. V. L. (2019). Alkaloids of the Lauraceae *The alkaloids: Chemistry and biology* (Vol. 82, pp. 147-304): Elsevier.
- Tidjani, S., & Rhouati, S. (2016). *Etude phytochimique et évaluation biologique de l'espèce senecio delphinifolius Vahl*. جامعة الإخوة منتوري قسنطينة.
- Togola, I., Konaré, M. A., Diakité, M., Diarra, N., Tounkara, F., Sanogo, R., & Dembélé, D. (2019). Evaluation de la teneur en alcaloïdes totaux à différents stades de développement de *Datura innoxia* Mill., une plante utilisée dans la médecine traditionnelle au Mali.

Torres, Y. R., Berlinck, R. G., Nascimento, G. G., Fortier, S. C., Pessoa, C., & de Moraes, M. O. (2002). Antibacterial activity against resistant bacteria and cytotoxicity of four alkaloid toxins isolated from the marine sponge *Arenosclera brasiliensis*. *Toxicon*, *40*(7), 885-891.

Tsvetkova, D., Obreshkova, D., Zheleva-Dimitrova, D., & Saso, L. (2013). Antioxidant activity of galantamine and some of its derivatives. *Current medicinal chemistry*, *20*(36), 4595-4608.

V

Verpoorte, R., Van der Heijden, R., Ten Hoopen, H., & Memelink, J. (1999). Metabolic engineering of plant secondary metabolite pathways for the production of fine chemicals. *Biotechnology letters*, *21*(6), 467-479.

Vitcheva, V. (2012). Cocaine toxicity and hepatic oxidative stress. *Current medicinal chemistry*, *19*(33), 5677-5682.

Vohora, S., Kumar, I., & Khan, M. (1984). Effect of alkaloids of *Solanum melongena* on the central nervous system. *Journal of ethnopharmacology*, *11*(3), 331-336.

Vu, T. D. (2008). *Effet de l'environnement sur la croissance et l'accumulation de métabolites secondaires chez Datura innoxia Mill. cultivé en conditions hors sol; impact des facteurs biotiques et abiotiques*. Institut National Polytechnique de Lorraine.

W

Wada, K., & Yamashita, H. (2019). Cytotoxic effects of diterpenoid alkaloids against human cancer cells. *Molecules*, *24*(12), 2317.

Wang, B., Dai, Z., Yang, X.-W., Liu, Y.-P., Khan, A., Yang, Z.-F., . . . Luo, X.-D. (2018). Novel nor-monoterpenoid indole alkaloids inhibiting glioma stem cells from fruits of *Alstonia scholaris*. *Phytomedicine*, *48*, 170-178.

Wang, L., & Weller, C. L. (2006). Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science & Technology*, *17*(6), 300-312.

Wijnsma, R., & Verpoorte, R. (1988). Quinoline alkaloids of *Cinchona* *Phytochemicals in Plant Cell Cultures* (pp. 335-355): Elsevier.

Wirasathien, L., Boonarkart, C., Pengsuparp, T., & Suttisri, R. (2006). Biological Activities of Alkaloids from *Pseuduvaria setosa*. *Pharmaceutical biology*, *44*(4), 274-278.

Y

Yemoa, A. L., Gbenou, J. D., Johnson, R. C., Djego, J. G., Zinsou, C., Moudachirou, M., . . . Portaels, F. (2008). Identification et étude phytochimique de plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère de Buruli au Bénin. *Ethnopharmacologia*, *42*, 48-55.

Yinyang, J., Mpondo, E. M., Tchatat, M., Ndjib, R., Ottou, P. M., & Dibong, S. (2014). Les plantes à alcaloïdes utilisées par les populations de la ville de Douala (Cameroun). *Journal of Applied Biosciences*, *78*, 6600-6619.

Yoshida, A., Yamazaki, S., & Sakai, T. (1979). Étude par chromatographie liquide à haute pression des alcaloïdes de l'ergot. *Journal of Chromatography A*, *170*(2), 399-404.

Yvon, M. (2009). Une histoire de la résistance aux antibiotiques: à propos de six bactéries. *Editions L'Harmattan*, 1.

Z

- Zhang, M., Gong, D., Sun, W., & Sun, G. (2018). Separation of alkaloids using radial chromatography and its separation efficiency. *Se pu= Chinese journal of chromatography*, 36(10), 1045.
- Zobel, A. M., & Brown, S. A. (1988). Determination of furanocoumarins on the leaf surface of *Ruta graveolens* with an improved extraction technique. *Journal of natural products*, 51(5), 941-946.
- Zobel, A. M., & Brown, S. A. (1990). Dermatitis-inducing furanocoumarins on leaf surfaces of eight species of rutaceous and umbelliferous plants. *Journal of chemical ecology*, 16(3), 693-700.
- Zou, K., Li, Z., Zhang, Y., Zhang, H.-y., Li, B., Zhu, W.-l., . . . Li, Y.-m. (2017). Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(2), 157-167.
- Zughaier, S., Karna, P., Stephens, D., & Aneja, R. (2010). Potent Anti-Inflammatory Activity of Novel Microtubule-Modulating Brominated Noscaphine.

Résumé

Le règne végétal constitue une source importante de molécules bioactives ayant des activités biologiques très intéressantes. Parmi ces molécules, on compte la famille des alcaloïdes. Ces substances organiques azotées souvent hétérocycles, de structures plus ou moins complexes et qui s'avèrent toxiques dans certains cas. Leurs squelettes fournissent des informations majeures sur leurs classifications et également pour prédire les voies de biosynthèses. Ces métabolites secondaires sont extraites dans la plus part des cas à partir de la plante grâce à des solvants organiques polaires, apolaires, eau acidifiée et par substances tensioactives associés à des techniques conventionnelles ou modernes. Les alcaloïdes sont analysés par des méthodes quantitatives et qualitatives (spectrométrie UV, HPLC, CCM). Ces extraits sont couramment utilisés à des fins thérapeutiques grâce à leurs activités antioxydantes, antibactériennes, antifongiques, anti-inflammatoires, analgésiques et anticancéreuses.

Mots clés : Alcaloïdes ; Classification biogénétique ; Extraction ; Propriétés physicochimiques ; Activité biologique.

Summary

The plant kingdom constitutes an important source of bioactive molecules having very interesting biological activities. Among these molecules is the family of alkaloids. These nitrogenous organic substances are often heterocycles, with more or less complex structures and which are toxic in some cases. Their skeletons provide major information on their classifications and also to predict the pathways of biosynthesis. These secondary metabolites are extracted in most cases from the plant using polar or nonpolar solvents, acidified water and surfactant substances associated with conventional or modern techniques. The alkaloids are analyzed by quantitative and qualitative methods (UV spectrometry, HPLC, TLC). These extracts are commonly used for therapeutic purposes for their antioxidant, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, analgesic and anticancer activities.

Keywords: Alkaloids; Biogenetic classification; Extraction; Physicochemical properties; Biological activity.