



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Evaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait éthanolique
de *Crataegus monogyna* sur le système phagocytaire chez la souris**

Présenté par : ATOUI Aya

Le : 21/06/2025

HENNICHÉ Meriem

Jury d'évaluation :

Président : **ARIBI Boutheyna** (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : **MECHATI Chahinez** (MAA - U Constantine 1 Frères Mentour).

Examinateur : **MESSAOUDI Sabar** (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2024 - 2025**



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Evaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait éthanolique
de *Crataegus monogyna* sur le système phagocytaire chez la souris**

Présenté par : ATOUI Aya

Le : 21/06/2025

HENNICHÉ Meriem

Jury d'évaluation :

Président : **ARIBI Boutheyna** (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : **MECHATI Chahinez** (MAA - U Constantine 1 Frères Mentour).

Examinateur : **MESSAOUDI Sabar** (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire
2024 - 2025**

Remerciements

En préambule à ce mémoire, Nous souhaitons adresser nos remerciements Les plus sincères à Dieu qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

*Nous tenons tout d'abord à remercier Chaleureusement notre encadrante madame **MECHATI CHAHINEZ**, on est très reconnaissantes du grand honneur que vous nous faites en acceptant de nous encadrer. Votre compétence, vos précieux conseils et votre aide durant toute la période du travail et vos qualités humaines suscitent notre grande admiration.*

*Nous remercions également les examinateurs de ce travail **Dr MESSAOUDI SABAR** et **Dr ARIBI BOUTHEYNA** d'avoir accepté d'évaluer notre modeste travail. Nous vous adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects pour l'intérêt que vous apportez à ce travail.*

*Nous remercions sincèrement le **Mr BAHRI LAID** ainsi que tout le personnel de la faculté Sciences de la nature et de la vie, et particulièrement le doyen **Mr Dehime L**, chef de département **Mr Bendjaballah M** et **Mr Mokhtari M.B**, pour leur contribution et leur sérieux.*

Dédicace

Je tiens en premier lieu à remercier le tout miséricordieux, le tout puissant - Allah- qui m'inspire toujours et qui me guide sur le droit chemin, al hamdouli'allaah.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse à moi mon adorable mère.

À mon cher père , mon exemple éternel, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir

À mes chères sœurs, Hanen et Nour, vos encouragements, votre amour et votre présence bienveillante ont été une source de force et d'inspiration tout au long de ce parcours.

À mes proches amies Hanen et meriam m'ont toujours soutenu et encouragé dans les périodes les plus difficiles, vous avez illuminé ma vie de votre présence

Et À tous ceux que j'aime, MERCI

AYA

Dédicace

Avant tout, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Dieu Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je remercie sincèrement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

À mes chers parents,

Pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux et vos prières constantes.

Vous êtes la lumière de ma vie et les piliers de ma réussite.

Merci du fond du cœur.

Je n'oublie pas mon frère (**MOUHAMMED EL TAHER**) et mes sœurs (**NIHED ET DOUAA**), qui ont toujours été présents à mes côtés avec des mots de motivation et de réconfort.

Enfin, j'exprime toute ma gratitude à mes deux amies chères, [**LINA**] et [**AYA**] pour leur aide précieuse, leur écoute et leur soutien moral tout au long de cette période exigeante.

À vous tous, merci du fond du cœur.

Meriem

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.	1
Partie bibliographique	
Chapitre I :Le Système immunitaire	
1. Le Système immunitaire	3
2. Les organes lymphoïdes	3
2.1. Les organes lymphoïdes primaires	4
2.1.1. La moelle osseuse	4
2.1.2. Le thymus	5
2.2. Les organes lymphoïdes secondaires	6
2.2.1. Les ganglions lymphatiques	6
2.2.2. La rate	7
I.1.2.2 Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	8
3. Les cellules immunitaires	9
3.1 La Lignée myéloïde	9
3.2 La lignée lymphoïde	12
4. Les molécules du système immunitaire	17
4.1 Les immunoglobulines	17

4.2 Le complément	19
4.3 Les cytokines	20
5. La réponse immunitaire	21
5.1. La réponse immunitaire innée	21
5.2. La réponse immunitaire adaptative	25
6. Dysfonctionnement du système immunitaire	27
6.1 Auto-immunité	27
6.2 Hypersensibilité	27
6.3 Cancer	27
6.4 Les déficits immunitaires	28
7. L'immunomodulation	29
7.1 Les immunostimulants	29
7.2 Les immunosuppresseurs	30
7.3 Les immunomodulateurs naturels	30
Chapitre II : Données générales sur l'espèce :<i>Crataegus monogyna</i>	31
1 Définition	31
2. Origine	31
3. Description botanique	31
4. Classification botanique	32
5 Aires de répartition	33

6 Activités biologiques	33
6.1 Activité antioxydante	33
6.2 Activité anticancéreuse	33
6.3 Activité antibactérienne	34
6.4 Activité anti-inflammatoire	34
6.5 Activité immunomodulatrice	35
Partie pratique	
Matériel et méthodes	36
I. Matériel	36
I.1. Matériel végétal	36
I.2. Choix des animaux	36
II. Méthodes	37
II.1 Procédure expérimentale	37
II.1.1. Répartition des groupes	37
II.1.2. Mode d'administration du traitement	38
II.1.3. Injection du carbone	39
II.1.4. Prélèvement sanguin	40
II.1.5. Prélèvement des organes	41
II.2 Estimation de l'activité phagocytaire	42
III. Analyses statistiques	42
Résultats et discussion	43

Conclusion et perspective	52
Références bibliographiques	53
Annexe	
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Figure 1 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires	3
Figure 2 : Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse	4
Figure 3 : Structure du thymus	5
Figure 4 : Structure d'un ganglion lymphatique	6
Figure 5 : Structure de la rate	7
Figure 6 : Localisation des tissus lymphoïde associés aux muqueuses	8
Figure 7 : Hématopoïèse et formes des cellules immunitaires	9
Figure 8 : BCR	13
Figure 9 : TCR	16
Figure 10 : Les cellules NK	17
Figure 11 : Les différentes classes des immunoglobulines	18
Figure 12 : Les voies d'activation du complément	20
Figure 13 : L'inflammation	24
Figure 14 : activation des lymphocytes T et B	26
Figure 15 : résumé de la réponse immunitaire	26
Figure 16 : Différentes parties de <i>Crataegus monogyna</i> Jacq	32
Figure 17 : Distribution géographique de l'Aubépine monogyne	33
Figure 18 : l'extrait de <i>Crataegus monogyna</i>	36
Figure 19 : Répartition des souris	37
Figure 20 : Markage et mesure de poids des souris	38
Figure 21 : Calcul des doses des extraits	39
Figure 22 : Les étapes de l'injection du carbone	39
Figure 23 : Les étapes de prélèvement sanguin	40
Figure 24 : Lecture de l'absorbance des différents tubes	40
Figure 25 : Dissection et séparation des organes	41
Figure 26 : Prélèvements d'organes	41
Figure 27: Effet de l'extrait éthanolique de <i>Crataegus monogyna</i> de sur le poids des souris.	43
Figure 28: Effet de l'extrait éthanolique de <i>Crataegus monogyna</i> sur l'index phagocytaire corrigé (α) dans le test de l'épuration sanguine du carbone chez la souris	46

Listes des Tableaux

Tableau 01: les classes de cytokines	21
Tableau 02: le rôle des cellules et molécules impliquées	22
Tableau 03 : répartition des groupes et traitement des souris	38

Liste des abréviations

BCR : récepteur des cellules B

C3 : complément 3

C3a : fragment a protéique de C3

C3b : fragment b protéique de C3

CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 : chimiokines de la famille des CC

CD3 : cluster de différenciation 3

CD4 : Custer of Differentiation 4

CD8 : Custer of Differentiation 8

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CSH : cellules souches hématopoïétiques

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

G-CSF : Granulocyte Colony –Stimulating Factors

GM-SCF : Granulocytes –Macrophages Colony –Stimulating Factor

IFN γ : interféron gamma

Ig : L'immunoglobuline

IL-3 : Interleukine-3

IL-5 : Interleukine-5

IL-6 : Interleukine-6

LB : lymphocyte B

LDL : lipoprotéines de basse densité

LT : lymphocyte T

MALT : Mucosa – Associated Lymphoïd Tissues

NK : cellules tueuses naturelles (Natural Killer)

TCR : récepteur des cellules T

TGF- β : Transforming Growth Factor bêta

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

α : Index phagocytaire corrigé.



Introduction

Le système immunitaire représente l'un des mécanismes les plus complexes et essentielle pour l'organisme humain, il peut distinguer le « soi » du « non-soi » et il permet à l'organisme de se défendre contre toute agression (**Costentin, 2008**).

Au sein de ce système, l'immunité désigne l'ensemble des processus biologiques qui assurent la préservation de l'homéostasie de l'organisme face à une multitude d'agresseurs (antigènes) provenant de sources externes ou internes (**Calas et al., 2016**). Elle est, d'une part, non spécifique (innée), ce qui signifie qu'elle est naturellement efficace dès le premier contact avec un antigène. D'autre part, elle est spécifique, car l'antigène peut déclencher, selon sa nature et son mode d'introduction, deux types de réponses immunitaires : humoral et cellulaire (**Croisier et al., 2011**).

La réponse innée, et plus particulièrement le système phagocytaire mononucléé (ou système réticulo-endothélial), représente la première ligne de défense. La capacité de phagocytose des cellules comme les macrophages est un indicateur clé de l'efficacité de cette défense naturelle.

Le bon fonctionnement du système immunitaire repose sur un équilibre complexe entre activation et régulation. Toutefois, il arrive que ce système se dérègle, entraînant ce que l'on appelle une déviation de la réponse immunitaire. Ce déséquilibre peut se manifester de différentes manières : par une réponse excessive, insuffisante,...etc. Ces altérations sont à l'origine de nombreuses pathologies, allant des maladies auto-immunes et des allergies aux déficits immunitaires et à certains cancers.

Actuellement, les thérapies efficaces s'appuient sur la modulation du système immunitaire (immunomodulation), c'est-à-dire le processus de changement de la réaction immunitaire d'une façon bénéfique (immunostimulation) ou défavorable (immunosuppression) grâce à l'apport d'un produit ou une molécule. Plusieurs protéines, acides aminés et substances naturelles ont démontré une aptitude notable à moduler la réaction immunitaire (**Nagathra, 2013**).

Bien que la médecine moderne ait démontré son efficacité et sa sécurité, certains médicaments actuels peuvent avoir des effets indésirables sur la santé, comme les troubles digestifs, la toxicité hépatique,...etc. donc le recours aux immunostimulants naturels –

principalement issus de plantes – suscite un intérêt croissant en raison de leur faible toxicité et de leur large spectre d'action (**Kpera et al., 2004**).

La plante *Crataegus monogyna* est reconnue comme une plante médicinale couramment employée dans la médecine traditionnelle, réputée pour être un excellent traitement ayant à la fois des propriétés stimulantes sur le cœur et réductrices de la tension artérielle. En raison de son effet relaxant sur le système nerveux central, elle est indiquée pour les troubles cardiaques liés à un trouble émotionnel comme le stress et l'anxiété mais peu d'études ont exploré son potentiel immunomodulateur (**Zheng et al., 2019** ; **Nazhand et al. 2020**).

Notre étude vise à :

- Évaluer l'effet protecteur de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sur l'activité phagocytaire *in vivo* chez la souris.
- Utiliser le test d'épuration sanguine du carbone pour mesurer l'efficacité de la clairance par les macrophages.
- Comparer l'activité phagocytaire entre l'extrait et le traitement de référence et appliquer différentes doses de l'extrait afin de déterminer une éventuelle relation dose-effet.



Partie Bibliographique



*Chapitre I : Le système
immunitaire*

1. Le système immunitaire

Le système immunitaire (SI) est un système de défense contre les organismes étrangers s'introduisant à l'intérieur d'un individu. C'est un ensemble de mécanismes de défense présents dès la naissance, capable de discriminer entre ce qui appartient au soi et ce qui doit être détruit (le non soi), et qui protège donc l'organisme contre les maladies et les agents infectieux extérieurs comme par exemple les virus, les parasites et les bactéries. Ces mécanismes de défense de l'hôte se composent d'une immunité naturelle responsable de la protection initiale (innée ou naturelle) contre les infections, et d'une immunité adaptative (spécifique ou acquise) qui se développe plus lentement et met en œuvre une défense tardive mais plus efficace contre les infections.

Le système immunitaire est composé d'un ensemble d'organes, de cellules et de molécules assurant la défense de l'organisme (**Benhamouda et al., 2018**)

2. Les organes lymphoïdes

Les organes lymphoïdes sont des organes responsables de la production, de la maturation et de l'activation des lymphocytes. Il existe les organes lymphoïdes primaires ou centraux et les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques (figure 1) (Kierszenbaum, 2006).

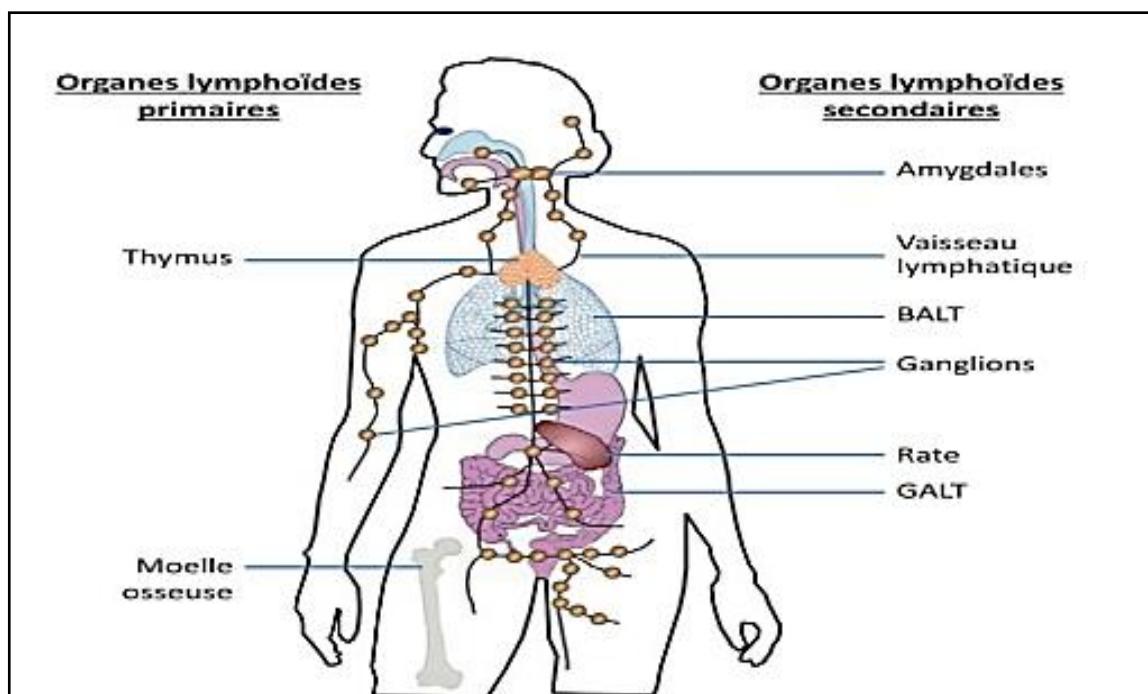


Figure 1 : Localisation des organes lymphoïdes primaires et secondaires (Kierszenbaum, 2006).

2.1. Les organes lymphoïdes primaires

La moelle osseuse et le thymus sont des organes lymphoïdes primaires chez l'homme adulte, représentant le site de production et de maturation des cellules lymphoïdes (Kierszenbaum, 2006).

2.1.1. La moelle osseuse

La moelle osseuse est un organe lymphoïde primaire, située au centre des os. Elle existe sous deux formes principales ; la moelle osseuse jaune infiltrée de tissu adipeux et la moelle osseuse rouge qui est le siège de l'hématopoïèse, car elle contient des cellules souches totipotentes qui ont la propriété de s'auto-renouveler, et elles se différencient en :

- cellules de la lignée myéloïde qui deviendront entre autres des monocytes et des granulocytes.
- cellules de la lignée lymphoïde qui deviendront des lymphocytes (lymphocytes T, B, NK).

En plus, la moelle osseuse est le lieu de la prolifération cellulaire et de la différenciation des lymphocytes B (LB) (**figure 2**). Les gènes codant les anticorps sont réorganisés au cours du développement des cellules B. Les cellules Pré-B expriment seulement des chaînes μ intracytoplasmiques. Les cellules B immatures n'ont que des IgM de surface et les cellules B matures des IgM et des IgD. Donc, d'une part, seuls les lymphocytes B ayant effectué des réarrangements productifs de leurs gènes d'immunoglobulines, c'est-à-dire exprimant un récepteur BCR fonctionnel, seront retenus. Par ailleurs, les lymphocytes B qui expriment des anticorps auto-réactifs seront éliminés par apoptose.

La maturation ultérieure des cellules B dépend de la présence de l'antigène spécifique du récepteur du lymphocyte B. Cette maturation a lieu dans les organes lymphoïdes secondaires. Après stimulation antigénique, les cellules B sont activées prolifèrent et se différencient en plasmocytes ou en cellules B à mémoire (Chatenoud *et al.*, 2012).

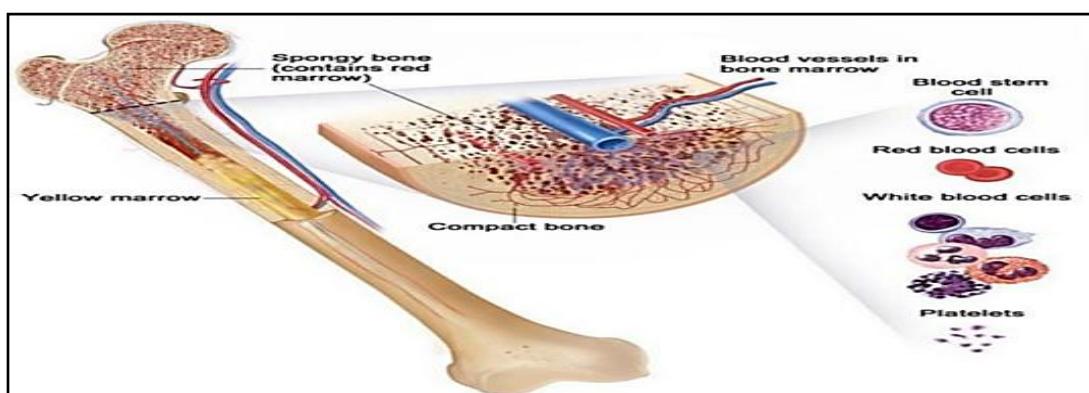


Figure 2 : Anatomie d'un os long contenant la moelle osseuse (Soltani *et al.*, 2020)

2.1.2. Le thymus

Le thymus est un organe lymphoïde médian, bilobé, situé à la base du cou. Chaque lobe thymique est organisé en unités fonctionnelles, les lobules, séparés entre eux par des invaginations de la capsule appelées trabécules. Chaque lobule comprend deux zones :

- Une zone périphérique ou cortex, contient les cellules lymphoïdes T immatures (thymocytes) et en prolifération,

Une zone médullaire qui contient, qui contient des cellules T plus matures (**Espinosa et al., 2010**) (figure 3) .

Le thymus est un organe lympho-épithéial. Il est la source des lymphocytes T dont la maturation dépend d'une double sélection, positive et négative, grâce à des interactions cellulaires avec les cellules épithéliales de la corticale et les cellules dendritiques et les macrophages de la médullaire.

- **La sélection positive** s'effectue dans le cortex thymique. Elle permet de retenir les lymphocytes T (LT ou Thymocytes) qui expriment, après réarrangement génique, un récepteur antigénique (TCR, T Cell Receptor) capable d'interagir avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH I/II) qui sont présentées par les cellules épithéliales. Cette interaction moléculaire implique les molécules CD4 et CD8, et elle détermine la spécialisation des LT qui deviennent soit CD8+ soit CD4+.
- **La sélection négative** entraîne l'apoptose des LT ayant une trop forte affinité de leur récepteur antigénique avec des peptides du soi, qui sont présentés par des molécules du CMH de classe I et II par les cellules dendritiques et les macrophages de la médullaire.

Seuls les lymphocytes tolérant le «soi» pourront sortir du thymus par les veinules post-capillaires situées à la jonction de la corticale et de la médullaire, assurant ainsi leur périphérisation dans les organes lymphoïdes secondaires (**Chatenoud et al., 2012**).

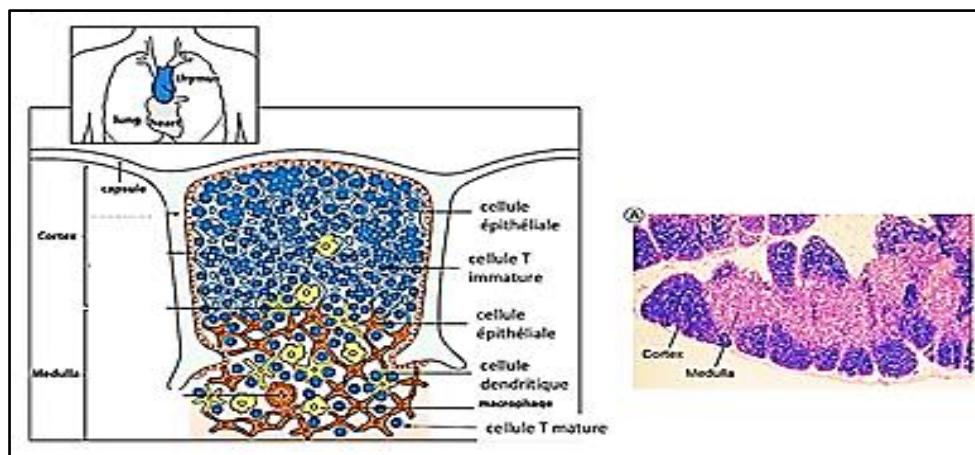


Figure 3 : Structure du thymus (**Soltani et al., 2020**).

2.2. Les organes lymphoïdes secondaires

Après leur étape de maturation initiale, les lymphocytes B et T quittent les organes lymphoïdes primaires sous forme de lymphocytes B naïfs ou T naïfs. Ils circulent alors en continu, à travers les circulations sanguine et lymphatique, dans les organes lymphoïdes secondaires. C'est à cet endroit que les lymphocytes pourront rencontrer les antigènes, s'activer et se différencier en cellules effectrices (Veron *et al.*, 1996).

2. 2.1. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont de petites masses de tissu lymphatique placés tout le long de la circulation lymphatique. Ils sont constitués de trois zones principales :

- Le cortex externe (zone B) : riches en lymphocytes B ;
- Le para-cortex (zone T) : riche en lymphocytes T ;
- La médullaire : c'est une zone mixte qui contient des LT, des LB et de nombreux macrophages et plasmocytes.

A l'intérieur des ganglions lymphatiques, circule la lymphe qui est collectée au niveau des interstices des organes. Cette organisation permet l'élimination des débris, des bactéries et des cellules cancéreuses via la lymphe (filtration) et l'interaction entre lymphocytes B/T, macrophages et cellules dendritiques pour générer des réponses humorales (anticorps) et cellulaires, c'est l'activation immunitaire (figure 4) (Mellal, 2010).

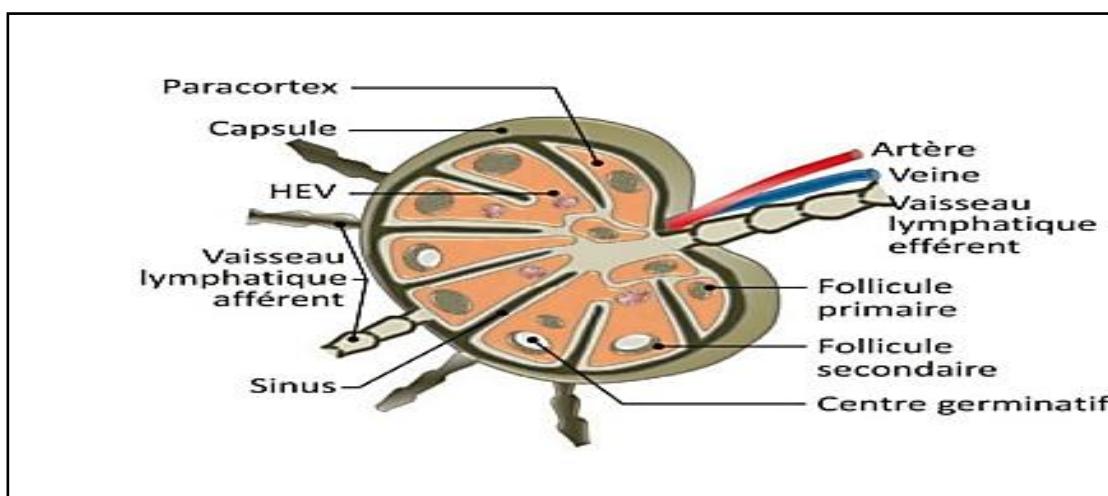


Figure 4 : Structure d'un ganglion lymphatique (Mellal, 2010).

2.2.2. La rate

La rate est un organe lymphoïde périphérique situé dans l'hypochondre gauche ; elle mesure environ 13 cm de longueur et 8 cm de largeur, elle est située entre le diaphragme en haut, le rein gauche en arrière, l'estomac sur son côté interne et le côlon en bas (Veron *et al.*, 1996). Elle est uniquement en relation avec la circulation sanguine qui capte les antigènes transportés par le sang qui lui permet également d'assurer une immunosurveillance (Brooker, 2001).

La rate se compose d'une pulpe rouge (qui représente 99 % de son volume) riche en macrophages principalement dédiés à la destruction des hématies, ainsi qu'une pulpe blanche (soit 1 % de la masse splénique) qui entoure les artéries et constitue le site de développement des réponses immunitaires. La pulpe blanche est formée de gaines lymphatiques tissulaires ou PALS (pour Periarteriolar Lymphoid Sheaths), dominées par des lymphocytes, avec une zone centrale densément peuplée de lymphocytes T (zone T) et une zone périphérique fortement riche en lymphocytes B (zone B). Cette dernière se compose notamment de follicules lymphoïdes primaires ou secondaires, ainsi que de la zone marginale (Abul *et al.*, 2008) (figure 5).

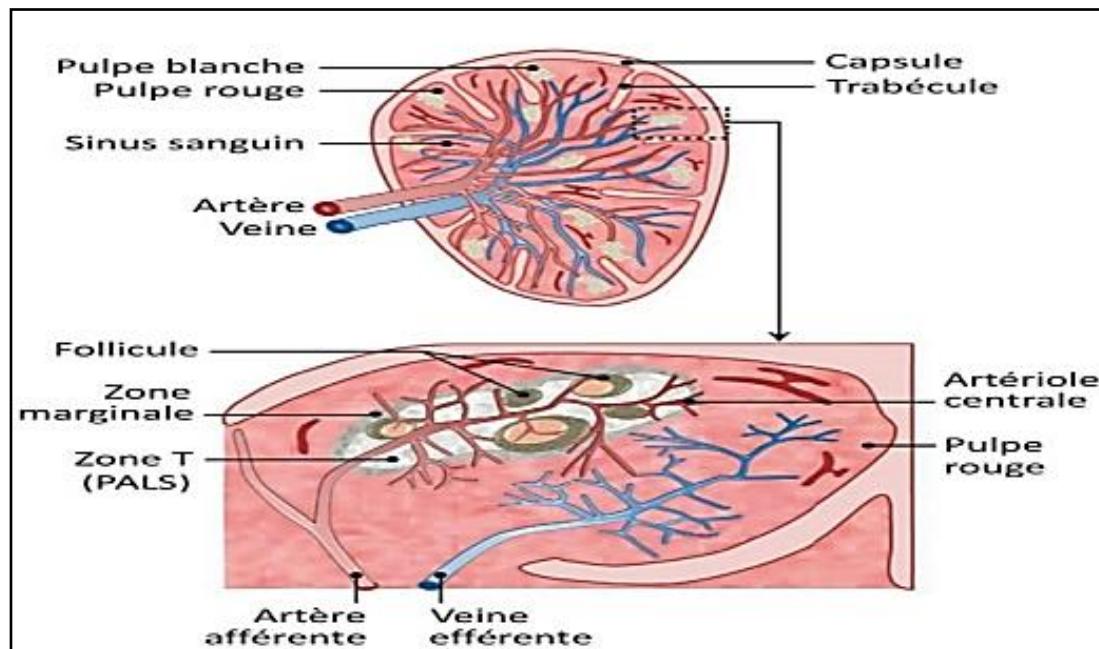


Figure 5 : Structure de la rate (Espinosa *et al.*, 2010).

2.2.3. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses

Les muqueuses contiennent des formations lymphoïdes d'autant plus abondantes que le contact avec le milieu extérieur est facile à travers l'épithélium amenant une exposition avec les antigènes. La muqueuse digestive, respiratoire et uro-génitale contient un tissu lymphoïde diffus ou des formations lymphoïdes bien individualisées ; MALT (mucosal associated lymphoid tissue) étroitement associé aux épithélums de revêtement (Costentin *et al.*, 2008). On distingue :

- Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales, les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.
- Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes.
- Des lymphocytes B et des plasmocytes disséminés dans le chorion des muqueuses intestinales et respiratoires.

Au niveau de l'épithélium des plaques de Peyer, on trouve les cellules M (cellules Microfolds), capables de transférer les pathogènes et antigènes présents dans la lumière de l'intestin vers le tissu lymphoïde sous-épithérial. Cette zone contient des cellules présentatrices d'antigènes, ainsi que des lymphocytes T et des lymphocytes B organisés en follicules, comme dans la rate et les ganglions. Les cellules dendritiques ayant capturé les antigènes, et les lymphocytes sensibilisés par des antigènes au niveau des plaques de Peyer migrent alors dans les ganglions mésentériques. Les lymphocytes activés rejoignent alors les sites effecteurs que sont les villosités intestinales (Murphy *et al.*, 2018) (figure 6).

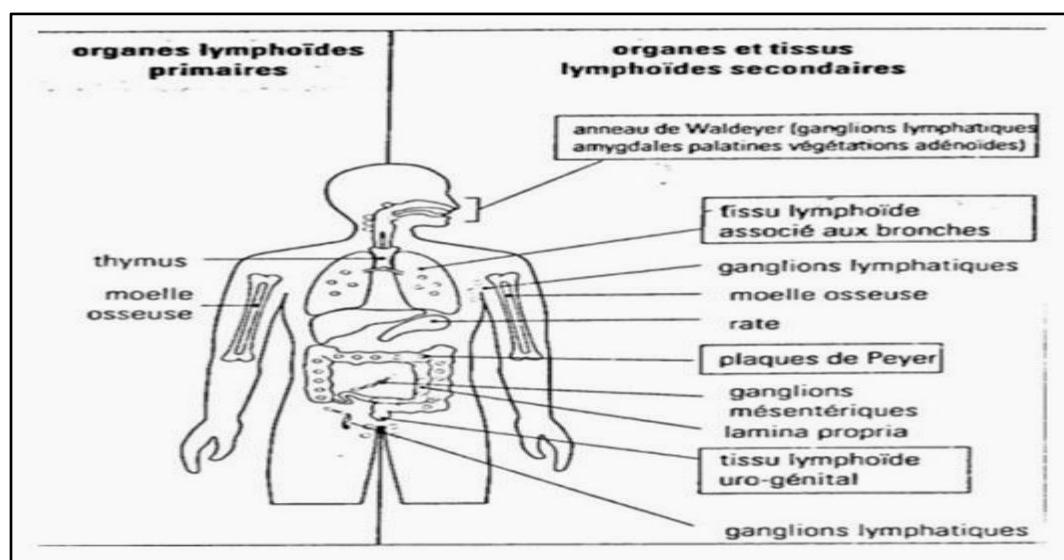


Figure 6 : Localisation des tissus lymphoïde associés aux muqueuses (Male *et al.*, 2007).

3. Les cellules immunitaires

Les cellules immunitaires sont les éléments clés du système immunitaire, chargé de défendre l'organisme contre les agents infectieux (bactéries, virus, parasites), les cellules cancéreuses et d'autres envahisseurs étrangers.

Il existe deux lignées principales de cellules immunitaires ; la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde (**Franco et al., 2007**) (**figure 7**).

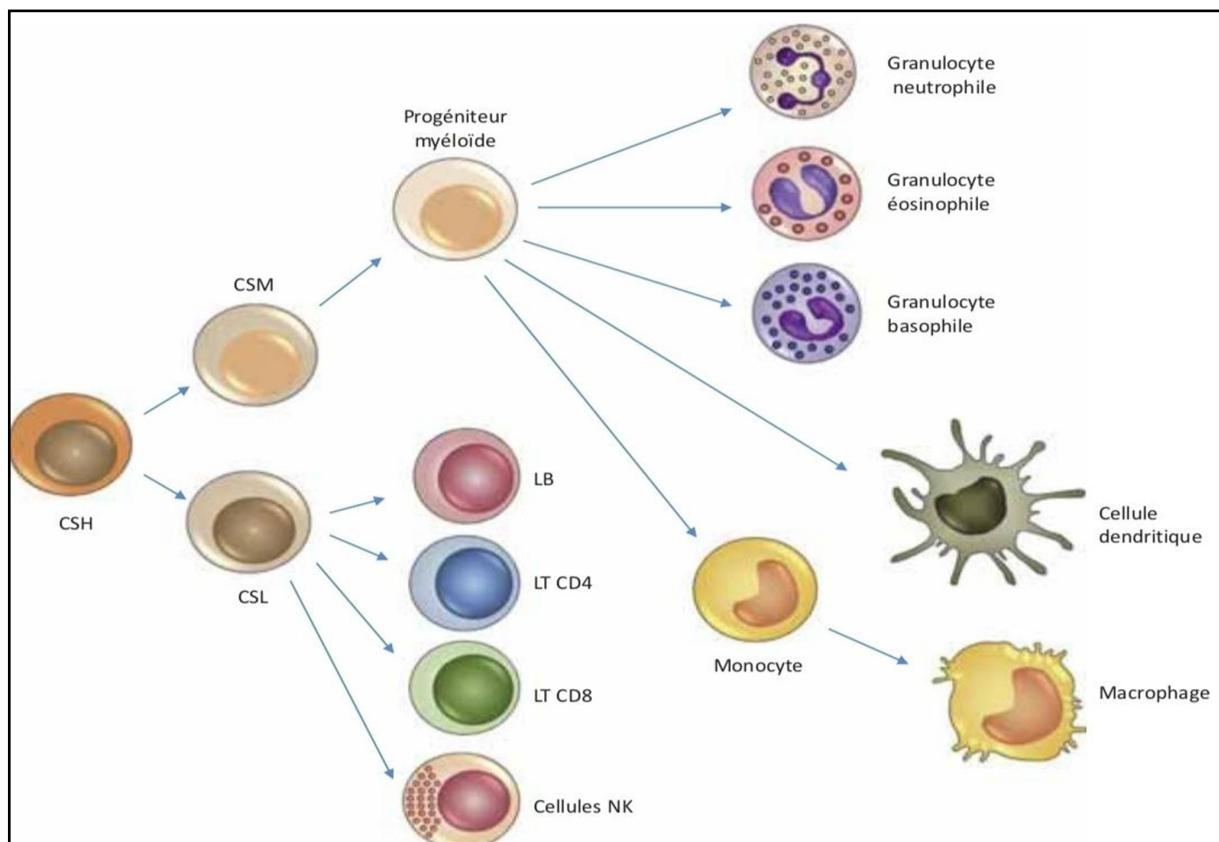


Figure 7 : Hématopoïèse et formes des cellules immunitaires (Benamor, 2017).

3.1. La Lignée myéloïde

3.1.1. Les phagocytes

Ce sont des cellules spécialisées ayant la capacité d'ingérer et de détruire des particules étrangères de taille différentes par la phagocytose. Il existe plusieurs populations.

3.1.1.1 Cellules monocytes / macrophages

Les monocytes sont des leucocytes mononucléaires avec un cytoplasme granuleux, contenant de nombreuses enzymes. Ils jouent un rôle clé dans la surveillance immunitaire, la destruction des agents infectieux, l'élimination des débris cellulaires et la coordination de la réponse immunitaire, notamment en se transformant en macrophages dans les tissus pour

assurer ces fonctions. La migration des monocytes vers les tissus est en réponse à certains facteurs chimiotactiques (**Carcelain, 2018**).

Historiquement, les macrophages tissulaires ont été désignés sous de nombreux noms en fonction des organes où ils étaient observés ; cellules de Kupffer dans le foie, microglie dans le cerveau, cellules mésangiales dans le rein, ostéoclastes dans l'os. Ce sont des cellules essentiellement phagocytaires, capables de capturer des éléments de tailles diverses (antigènes (Ag) particulaires, macromolécules, agents microbiens, cellules ou débris cellulaires), assurant ainsi une surveillance immunitaire dans ces tissus avant de les détruire puis de les présenter aux cellules de l'immunité adaptative. Ils produisent également des cytokines et des substances toxiques qui contribuent à l'inflammation et au recrutement d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection (**Franco et al., 2007**).

3.1.1.2 Les mastocytes

Les mastocytes se forment dans la moelle osseuse, avant de migrer en tant que précurseurs vers les tissus périphériques où ils atteignent leur maturité, principalement dans la peau, les intestins et la muqueuse des voies respiratoires (**Arock, 2004**).

Leurs granules renferment de multiples médiateurs inflammatoires, tels que l'histamine et plusieurs protéases, qui participent à la défense des surfaces internes contre les agents pathogènes (**Janeway et al., 2017**).

3.1.1.3 Les polynucléaires

Les granulocytes sont un type de globules blancs (leucocytes) caractérisés par la présence de granules dans leur cytoplasme et un noyau polylobé (**Boutammina, 2012**). Il en existe trois principaux types.

A. Les polynucléaires neutrophiles

Ils occupent une place centrale dans le système immunitaire, constituant approximativement 65% de la totalité des leucocytes sanguins et 99% des granulocytes. Le polynucléaire neutrophile représente une entité cellulaire facile à caractériser puisqu'elle se distingue par son aspect morphologique original, notamment par son noyau irrégulier polylobé (généralement 2 à 5 lobes) reliés entre eux (**Mallice, 2010**).

Ces granulocytes sont des agents de premier plan de l'immunité innée, particulièrement lors de la réaction inflammatoire ; ils sont souvent les premiers leucocytes à migrer en grand nombre vers le site enflammé.

L'action anti-infectieuse du neutrophile repose sur ses capacités de migration transendothéliale, de phagocytose, « d'explosion oxydative » et de dégranulation. A cause de cette capacité de dégranulation, les neutrophiles constituent une source de nombreux médiateurs de l'inflammation ; des cytokines [IL-1 β , TNF- α (*tumor necrosis factor- α*)], des chimiokines [CXCL8, CCL3 et 4 (MIP-1 α et β)], des facteurs de croissance [G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*), GM-CSF (*granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*)] et des médiateurs lipidiques [LTB₄, thromboxane (TX)A₂, prostaglandine (PG)E₂]. Ces médiateurs peuvent agir de manière paracrine ou autocrine. Les polynucléaires neutrophiles peuvent ainsi orchestrer la suite de la réponse immunitaire en influençant les cellules environnantes et en attirant d'autres leucocytes vers ce site. Cette production de médiateurs inflammatoires est en grande partie influencée par des agents stimulants, les cytokines et les endotoxines bactériennes comptant parmi les inducteurs les plus efficaces. Elle peut aussi être réprimée par des cytokines dites anti-inflammatoires comme l'IL-10, l'IL-13..etc. (**Chakravarti et al., 2007**).

B. Les polynucléaires éosinophiles

Ont habituellement un noyau bilobé et contiennent de nombreux granules cytoplasmiques reconnaissables à leur affinité pour les colorants acides, comme l'éosine. Représentent 2 à 5% des leucocytes sanguins chez les individus en bonne santé. Ils sont capables de phagocytter et de tuer les micro-organismes ingérés. Ces cellules sont retrouvées principalement dans les tissus et possèdent un rôle capital dans les défenses antiparasitaires et certaines réactions d'hypersensibilité. Ils synthétisent plusieurs types d'interleukines (l'IL-3, l'IL-5, l'IL-6, TGF- β , TNF et du GM-CSF *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*) (**Driss et al., 2010**).

C. Les polynucléaires basophiles

Les basophiles constituent la plus petite fraction des globules blancs circulant dans le sang (environ 1 %). Leur noyau est uni- ou bilobé et ils expriment le récepteur de haute affinité des IgE (Fc ϵ RI) et peut être activé par ce biais .

Les basophiles sont produits dans la moelle osseuse et jouent un rôle essentiel dans la réponse inflammatoire de l'organisme, libérant de l'histamine et d'autres substances chimiques lors de réactions allergiques IgE-dépendante (**Arock, 2004**).

3.1.1.4. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques agissent dans les tissus en tant que protecteurs qui réagissent aux microbes en générant une multitude de cytokines. Ces dernières ont deux rôles principaux ; elles initient l'inflammation et favorisent les réactions immunitaires adaptatives car elles ont la capacité de capturer des antigènes protéiques et de présenter des morceaux de ces derniers aux lymphocytes T et B (portant ainsi le nom de cellules présentatrices de l'antigène, CPA). Les cellules dendritiques, en identifiant les microbes et en interagissant principalement avec les lymphocytes T, agissent comme un lien crucial entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (**Mallice, 2010**).

3.1.2. La lignée lymphoïde

La lignée lymphoïde désigne l'ensemble des stades de développement des cellules issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui conduisent à la production des lymphocytes, c'est-à-dire des cellules immunitaires spécialisées, lymphocytes T, lymphocytes B et cellules tueuses naturelles (NK) (**Matthieu, 2009**).

3.1.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (LB) sont chargés de produire des immunoglobulines (Ig), qui peuvent être soit de type membranaire, dénommées BCR (récepteur des lymphocytes B), soit sécrétées, et dans ce cas appelées anticorps (Ac). Les plasmocytes, résultant de la différenciation des cellules B activées suite à une liaison avec un antigène (Ag), sécrètent les Ac tandis que d'autres deviennent des lymphocytes B mémoire, capables de répondre rapidement et efficacement lors d'une réinfection par le même antigène. Par ailleurs, les LB présentent sur leur surface une multitude de protéines indispensables à leur fonctionnement optimal, la molécule CD20 figure parmi celles-ci et elle est présente sur toutes les LB matures. Elle est impliquée dans le processus de maturation et de multiplication des cellules B (**Matthieu, 2009**).

* BCR

La reconnaissance spécifique de l'antigène est la caractéristique majeure de la réponse immunitaire adaptative. La molécule impliquée dans ce processus au niveau du lymphocyte B est une immunoglobuline exprimée à sa surface (BCR). Le répertoire lymphocytaire B d'un individu comporte plusieurs millions de lymphocytes B se distinguant par la spécificité de leur immunoglobuline. La génération de ces millions d'immunoglobulines différentes ne peut

s'expliquer par les règles générales de la génétique conventionnelle (gène→ARN→protéine). En effet, la limitation du génome humain qui ne comporte que 30 000 gènes implique le développement d'une stratégie/mécanisme de diversification qui, à partir d'un nombre limité et fini de gènes, va permettre l'élaboration d'un répertoire phénoménal d'immunoglobulines. Ainsi, la diversité du BCR résulte de recombinaisons des segments de gènes codant les chaînes lourdes et légères qui le constituent. Les régions constantes des différentes chaînes lourdes et légères sont invariables, alors que les régions variables sont différentes d'une immunoglobuline à l'autre et spécifiques chacune d'un épitope antigénique. Cette variabilité résulte de la participation de plusieurs segments de gènes à la constitution de la séquence génique codant les régions variables de l'immunoglobuline (**Martin et al., 2017**).

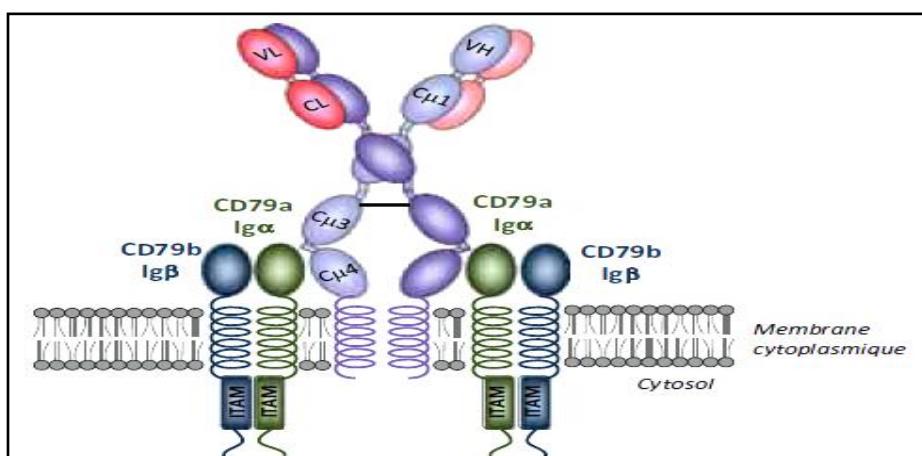


Figure 8 : BCR (**Martin et al., 2017**).

3.1.2.2. Les lymphocytes T

C'est une classe de lymphocytes qui occupe un rôle majeur dans la réponse immunitaire, tant primaire que secondaire. On distingue deux principaux types de lymphocytes T (LT), les LT auxiliaires ou helpers (LTh) et les LT cytotoxiques (LTc), qui ont des rôles distincts dans la réponse du système immunitaire.

- Les LTc manifestent le regroupement CD8 à leur surface. Ils participent à la destruction des cellules infectées par un agent pathogène et des cellules tumorales par la libération de cytokines telles que l'interféron gamma (IFN- γ) et le TNF (Facteurs de Nécrose Tumorale). Ils ont aussi la capacité de libérer le contenu de leurs granules (incluant la perforine et les granzymes) dans le but d'induire l'apoptose des cellules dangereuses.
- Les LTh montrent à leur surface l'expression du cluster de différenciation CD4. Leur rôle principal sera d'orchestrer la réponse immunitaire. On distingue trois catégories

majeures de LTh : les Th1, les Th2 et les Th17. Chacune d'elles présente des phénotypes distincts en matière de sécrétion de cytokines, engendrant des propriétés fonctionnelles spécifiques à chaque type (**Matthieu, 2009**).

- Les lymphocytes T régulateurs (Treg) CD4+ sont impliqués dans le maintien de la tolérance périphérique et la prévention des maladies auto-immunes. Ils régulent également les réponses immunes observées dans les allergies, les greffes, les cancers et les maladies infectieuses (**Évain, 2010**).

* Le TCR

Les TCR sont des récepteurs membranaires caractéristiques des lymphocytes T. Ils procurent aux LT la propriété de reconnaître des fragments peptidiques antigéniques associés aux molécules du CMH et ceci de manière spécifique (**Robert, 2010**) (**figure 9**).

Les TCR sont des hétéro-dimères extrêmement polymorphe au sein de l'individu. Ils sont de deux types suivant les chaînes composant l'hétéro-dimère et sont caractérisés par différentes régions présentes au niveau des deux chaînes associées l'une à l'autre par un pont disulfure :

- Une **région V** (pour *variable*) qui va permettre la reconnaissance de l'antigène et qui va être à l'origine du polymorphisme des TCR. Elle-même possède des régions hypervariables CDR (pour « *Complementary Determining Region* ») qui sont les zones de contact avec l'antigène.
- Une **région C** (pour *constante*).
- Une **région transmembranaire**.
- Une **région intra-cytoplasmique** qui est très courte.

Les clusters de différenciation sont des molécules associées au TCR et ayant des fonctions complètement différentes les uns des autres. Les LT présentent le TCR associé avec le complexe CD3, plus un des deux clusters de différenciation CD4 ou CD8 (**Kierzenbaum, 2006**).

- **Le CD3** : les chaînes α et β du TCR possèdent une région intra-cytoplasmique très courte ; ceci ne permet donc pas de transmettre le signal secondaire au sein de la cellule. La transmission du signal est donc réalisée par d'autres chaînes possédant des segments intra-cytoplasmiques plus longs, qui font parties du complexe protéique CD3 toujours associé au TCR. Le CD3 est indispensable à l'expression du TCR. Les chaînes du complexe ne

possèdent pas de sites de liaisons à un ligand mais jouent simplement comme rôle de transmettre le signal d'activation du TCR lorsque celui-ci rentre en contact avec les peptides antigéniques présentées sur le CMH (Kierzenbaum, 2006).

Les chaînes du complexe CD3 sont au nombre de 6 :

- La **chaîne γ** , la **chaîne δ** et les **deux chaînes ϵ** possèdent chacune un domaine immunoglobuline-like et une région intra-cytoplasmique longue présentant des motifs ITAM. Chacune des chaînes ϵ s'associent en hétéro-dimères avec les chaînes γ et δ .
- Les **deux chaînes ζ** (zêta) ont une très grande partie intra-cytoplasmique, possèdent chacune deux motifs ITAM et forment entre elles un homo-dimère. Les motifs ITAM sont des motifs d'activation présentant des tyrosines. Ces tyrosines vont pouvoir être phosphorylées par des kinases lors de la transmission du signal, afin d'activer le LT.

➤ **Le CD4** : est une protéine monomérique membranaire présentant 4 domaines immunoglobuline-like et associé au TCR. Le CD4 est exprimé par certains lymphocytes T (LT-CD4), leur permettant de reconnaître les molécules du CMH-II présentent à la surface des cellules présentatrices d'antigène, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par les domaines $\beta 2$ -microglobuline et. Il joue donc un rôle dans le renfort de l'interaction entre le LT et la cellule présentatrice d'antigène, ainsi que dans la transmission du signal aux LT.

➤ **Le CD8** : est une protéine hétéro-dimérique membranaire associé au TCR et dont chacune des chaînes α et β présentent un domaine **immunoglobuline-like**. Les deux chaînes sont associées l'une à l'autre par un pont disulfure. Le CD8 est exprimé par LT-CD8, leur permettant de reconnaître les molécules du **CMH-I** présentent à la surface de cellules cibles, au niveau de la région immunoglobuline-like formée par les domaines $\alpha 2$ et $\beta 2$. Il joue ainsi un rôle dans le **renfort de l'interaction** entre le LT et la cellule cible, ainsi que dans la **transmission du signal** aux LT (Fawcett et al., 2002).

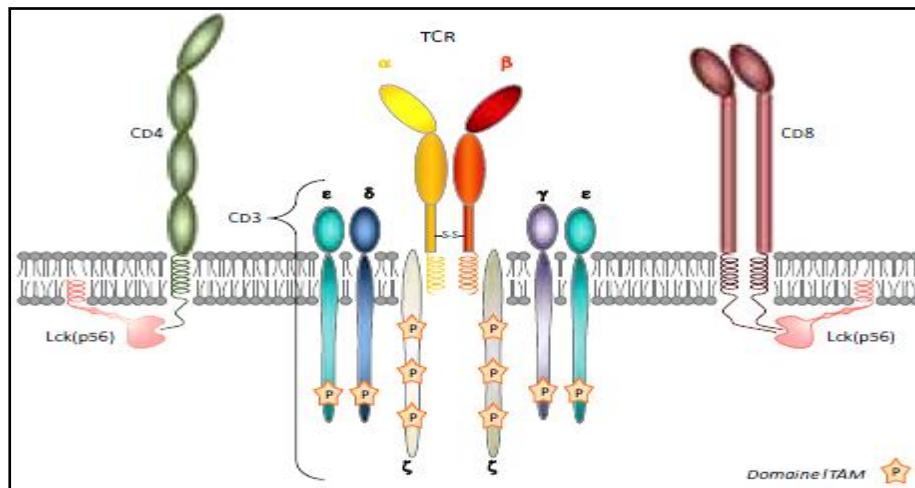


Figure 9 : TCR (Ardatan, 1992).

3.1.2.3. Les cellules tueuses (Natural killer ou NK)

Ce sont des cellules lymphoïdes, représentant 5% à 10% des lymphocytes dans le sang périphérique chez l'homme. Ce sont des lymphocytes historiquement appelées « cellules tueuses naturelles » en raison de leur capacité apparemment spontanée à lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable. Les cellules NK sont l'un des lymphocytes de l'immunité dite « innée » (Terme *et al.*, 2017).

Ils agissent sans immunisation préalable, sans reconnaissance spécifique par un TCR ou une Ig. Elles sont capables d'induire la lyse des cellules cibles selon 2 voies :

- **Cytotoxicité dépendante des Ac (ADCC)** : efficace pour lyser les cellules cibles recouvertes d'Ac,
- **Cytotoxicité naturelle** : Ce sont les cellules majeures de l'immunité naturelle, et de la surveillance anti-tumorale et antivirale mettant en jeu la perforine, granzyme, Fas-L.

Elles sécrètent diverses cytokines ; IFN, IL-3, IL-4 et IL-5, IL1, GM-CSF.

Les cellules NK peuvent reconnaître le « Soi manquant », c'est-à-dire les cellules du Soi qui expriment peu ou pas de molécules HLA de classe I (Terme *et al.*, 2017).

Quatre principaux types de récepteurs sont retrouvés à la surface d'un lymphocyte NK :

- Les récepteurs de la superfamille des immunoglobulines : KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptor)
- Les récepteurs de type lectine-C : CD94/NKG2, NKG2D
- Les récepteurs de la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC) : CD16 a

- Les récepteurs KIR Ces récepteurs appartiennent à la super-famille des immunoglobulines. Ils comprennent des récepteurs inhibiteurs et activateurs selon que leur partie intracellulaire comporte ou non des motifs inhibiteurs appelés ITIM (*Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*). On note ainsi deux grands groupes de KIR :

- Les KIR inhibiteurs Sont les récepteurs possédant une partie intracellulaire longue et sont notés KIRDL (L : long). Ils portent des motifs ITIM et délivrent un signal inhibiteur à la cellule suite à leur liaison à leurs ligands. Ces récepteurs ont pour ligands des molécules de HLA de classe I classique et la molécule HLA I non classique ; HLA G.
- Les KIR activateurs Leurs parties intracytoplasmiques sont courtes ce qui leurs vaut la mention KIRDS (S : short) et sont exemptes de motifs ITIM. Ces récepteurs sont associés à une molécule adaptatrice KARAP/DAP12 permettant la transduction d'un signal activateur suite à l'engagement des KIRDS avec leurs ligands qui sont pour la majorité inconnus. Cependant, certains KIRDS se lient aux molécules HLA-C. Il a été noté que les KIRDS lient les molécules HLA de classe I avec une faible affinité comparés aux KIRDL (**figure 10**) (Boutammina, 2012).

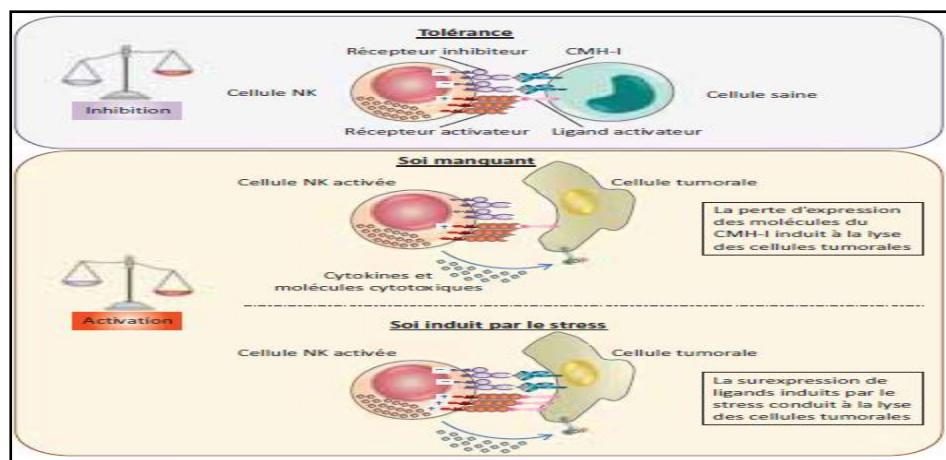


Figure 10 : Les cellules NK (Boutammina, 2012).

3. Les molécules du système immunitaire

3.1. Les immunoglobulines

L'immunoglobuline (Ig), aussi appelés les anticorps, ce sont des glycoprotéines composées de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (κ et λ), reliées par des ponts disulfures. Cette structure en forme de Y permet à l'immunoglobuline de se fixer spécifiquement à un antigène particulier grâce à une région variable située aux extrémités. Chaque immunoglobuline est spécifique à un

antigène précis. Il existe cinq principales classes d'immunoglobulines, différenciées par la structure de leurs chaînes lourdes :

- IgG : (avec la chaîne lourde gamma (γ)) la plus abondante dans le sang, impliquée dans la réponse immunitaire secondaire et la mémoire immunitaire
- IgA : (avec la chaîne lourde alpha (α)) présente surtout dans les muqueuses (voies respiratoires, digestives), protège contre les infections locales.
- IgM : (avec la chaîne lourde mu (μ)) produite lors du premier contact avec un antigène.
- IgD : (avec la chaîne lourde delta (δ)) impliquée dans la maturation des lymphocytes B
- IgE : (avec la chaîne lourde epsilon(ε)) joue un rôle dans la défense contre les parasites et dans les réactions allergiques (**figure 11**) (Schroeder *et al.*, 2010).

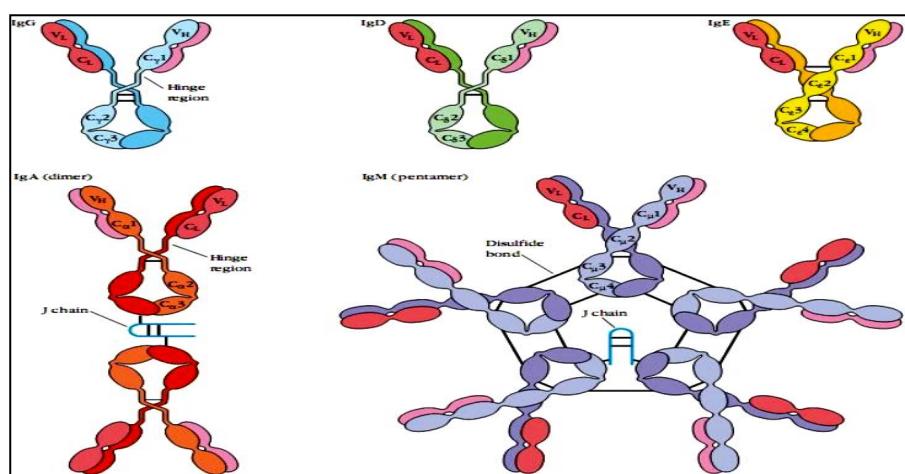


Figure 11 : Les différentes classes des immunoglobulines (Schroeder *et al.*, 2010).

Les immunoglobulines peuvent accomplir plusieurs fonctions :

- **L'opsonisation** : Suite à la formation du complexe immun, le fragment Fc des anticorps est reconnu par des récepteurs spécifiques de la région Fc et présents sur les cellules phagocytaires.
- **La neutralisation** : les anticorps permettent de neutraliser les agents du « non soi » tels que les bactéries, les virus, les toxiques. Les IgG permettent une neutralisation systémique alors que les IgA agissent au niveau muqueux. . Cette neutralisation permet de bloquer les fonctions biologiques de l'antigène puis de faciliter son élimination par des mécanismes effecteurs.
- **L'activation du complément** : activation de la voie classique pour détruire les agents du « non soi ».

- **La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) :** l'anticorps se fixe sur l'antigène, puis via le Fc de l'anticorps, il se fixe sur le récepteur du fragment Fc des cellules effectrices telles que les polynucléaires neutrophiles, les cellules NK et les macrophages ce qui provoque la libération de granzymes et de perforines et ainsi la lyse de la cellule.
- **L'activation des mastocytes, éosinophiles, basophiles :** Les IgE présentent la propriété d'être reconnue par les récepteurs de haute affinité (Fc ϵ RI) présents sur la surface des mastocytes et des basophiles. La fixation de l'antigène (allergène) sur l'IgE provoque très rapidement une dégranulation de ces cellules effectrices et libérant ainsi des médiateurs préformés et néoformés (Janeway *et al.*, 2017).

3.2. Le complément

Le système du complément est un ensemble d'une vingtaine de protéines plasmatiques. Il constitue un élément essentiel du système immunitaire. Il joue un rôle central dans la suppression des agents pathogènes et l'homéostasie grâce à trois chaînes d'activation qui se rejoignent toutes en une seule voie (complexe d'attaque membranaire). Grâce à ses caractéristiques, ce système a longtemps été perçu comme contribuant à la réaction anti-tumorale. Toutefois, des recherches récentes ont repositionné le complément en mettant en évidence ses effets pro-tumoraux, notamment ceux des anaphylatoxines C3a et C5a, dans une gamme étendue de cancers. Effectivement, ces protéines sont exploitées à divers stades de l'évolution tumorale, que ce soit au niveau des cellules cancéreuses, de l'angiogenèse ou de l'environnement immunitaire (Daugan *et al.*, 2017). Les trois voies d'activation du complément sont :

- **La voie alternative :** L'activation de la voie alternative se produit lorsqu'un certain nombre de protéines du complément sont activées à la surface des microbes et échappent à tout contrôle, car les protéines régulatrices du complément ne sont pas présentes sur les microbes, bien qu'elles le soient sur les cellules de l'hôte. Ce chemin fait partie de l'immunité innée.
- **La voie classique :** La voie classique est généralement activée lorsque les anticorps se lient aux microbes ou à d'autres antigènes, ce qui en fait un élément de la réponse humorale (immunité adaptative).
- **La voie des lectines :** La voie des lectines se met en marche après la liaison d'une lectine (MBL) à des polysaccharides contenant le mannose sur la surface bactérienne (figure 12) (Daugan *et al.*, 2017).

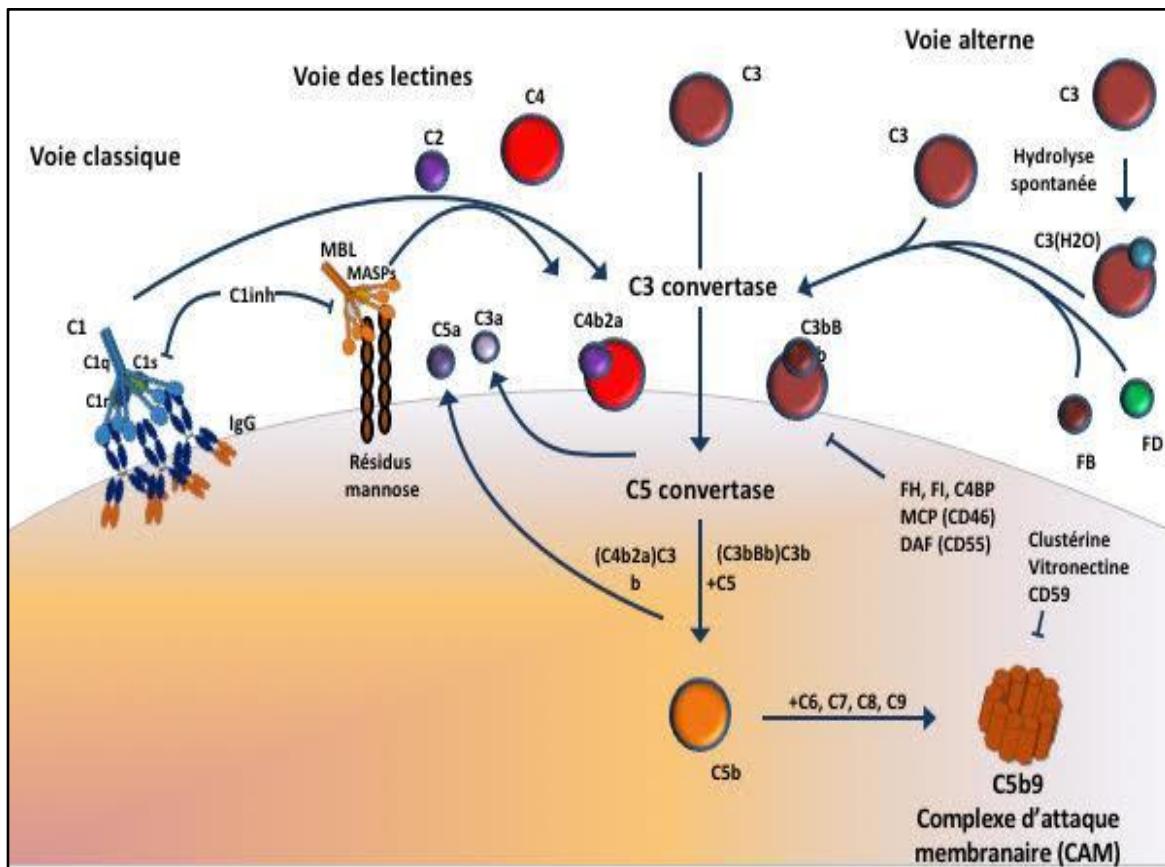


Figure 12: Les voies d'activation du complément (Daugan *et al.*, 2017).

3.3. Les cytokines

Les cytokines sont des médiateurs essentiels qui facilitent la communication entre les cellules immunitaires et régulent les réponses immunitaires, incluant l'inflammation et la défense de l'hôte contre les agents pathogènes. Elles sont produites par diverses cellules, notamment les cellules immunitaires et les macrophages en réponse à des stimuli tels que des infections ou des antigènes (Nathan *et al.*, 1991) (Tableau 1).

Tableau 01: les classes de cytokines (Simon, 2009).

Interleukines	<ul style="list-style-type: none"> - Communication entre cellules immunitaires - Activation et prolifération des lymphocytes - Régulation des réponses immunitaires spécifiques - Stimulation de la production d'anticorps - Médiation de l'inflammation - Exemple : Interleukine-1 (IL-1) / Interleukine-2 (IL-2)
Interférons	<ul style="list-style-type: none"> - Action antivirale - Effets immunomodulateurs - Effets antiprolifératifs et anticancéreux - Activation du système immunitaire - Exemple : IFN-α (Interféron alpha) /IFN-γ (Interféron gamma)
Chimiokines	<ul style="list-style-type: none"> - Activation des cellules immunitaires - Recruter les cellules immunitaires au site de l'inflammation. Parmi elles on compte IL-8 qui recrute les polynucléaires neutrophiles. - Exemple : CCL2 (MCP-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1) /CCL5 (RANTES) /CX3CL1 (Fractalkine)

4. La réponse immunitaire

4.1. Réponse immunitaire innée

L'immunité innée, naturelle ou non spécifique, est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle est mise en jeu immédiatement (rapide), elle est non spécifique, initiatrice de l'immunité adaptative et elle a un rôle dans l'homéostasie (élimination des cellules mortes et tumorales) et elle est marquée par l'absence d'une mémoire immunitaire. Elle met en jeu différents modules de défense comme la barrière peau-muqueuse et des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite les cellules phagocytaires, les cytokines et le complément (Brésin, 2012).

La barrière cutanéo-muqueuse est en contact avec les virus, parasites et bactéries. Elle empêche leurs adhésions par des mécanismes mécaniques, chimiques ou biologiques, et comporte deux éléments ; la peau et les muqueuses. La présence d'enzyme dans les larmes et la salive (lysosome, phospholipase A), acide chlorhydrique de l'estomac, les sels biliaires détruisent aussi l'antigène (Hallouet *et al.*, 2009).

4.1.1 La réaction inflammatoire, des symptômes caractéristiques de la réponse innée

Lors de situations (contamination infectieuse, lésion, traumatisme, cancérisation,...) des mécanismes se mettent en place en moins de 24h, c'est la réaction inflammatoire dite aiguë, caractérisée par les quatre symptômes rougeur, chaleur, gonflement et douleur :

- ✓ rougeur, chaleur et gonflement sont dus à une dilatation locale des vaisseaux sanguins (vasodilatation) avec un afflux de sang dans les tissus et une sortie de plasma sanguin à l'origine du gonflement (on parle d'œdème).
- ✓ la douleur est due à la stimulation de récepteurs sensoriels.

Ces quatre symptômes sont la conséquence de la libération des médiateurs chimiques produits par les cellules sentinelles qui résident dans les tissus (cellules dendritiques, mastocytes, macrophages issus de la différenciation des monocytes) :

- ✓ l'histamine augmente la perméabilité de la paroi des vaisseaux ;
- ✓ les prostaglandines stimulent les récepteurs sensoriels ;
- ✓ des cytokines engendrent une hyperthermie (responsable d'une sensation de chaleur) et attirent les phagocytes vers les tissus lésés. Ce sont ces molécules produites par les cellules sentinelles qui permettent la mise en route de la réaction inflammatoire aigüe (Prélaud, 2011).

Tableau 2: le rôle des cellules et molécules impliquées (Prélaud, 2011).

Molécules	Cellules sécrétrices	Effets physiologiques
Histamine	Mastocytes	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité vasculaire.
Cytokines (TNF ,interloukine, chmiokines)	Mastocytes, macrophages, cellules dendritiques	Activation et recrutement des phagocytes, augmentation de la perméabilité vasculaire.
Prostaglandines	Mastocytes	Vasodilatation, augmentation de la perméabilité membranaire, responsable de la sensation de douleur et de la fièvre.

L'importance de la réaction inflammatoire se résume dans les points suivants :

- L'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins favorisent un afflux de molécules et de cellules immunitaires sur le lieu de l'infection.
- La douleur alerte l'organisme d'une agression.
- L'augmentation de température favorise le déplacement des cellules immunitaires et inhibe par exemple le développement des microorganismes pathogènes (**Chen et al., 2018**).

La réponse immunitaire innée repose sur des mécanismes de reconnaissance et d'action très conservés au cours de l'évolution (**figure 13**). Elle se déroule en trois étapes :

1. La phase de détection

Suite à une lésion d'un tissu et à l'entrée d'agents pathogènes, les **cellules sentinelles** de l'immunité innée (les macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques) détectent des signaux de danger. En effet, les cellules sentinelles expriment sur leur membrane des récepteurs de l'immunité innée. Ces récepteurs appelés PRR (Pattern Recognition Receptor) sont des récepteurs membranaires ou intra-cytoplasmiques propres aux cellules de l'immunité innée. Les récepteurs PRR leur donnent la capacité de reconnaître des molécules portées par les éléments pathogènes. Ces molécules qui sont reconnues sont appelées PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) (**Agarwal et al, 2006**).

2. La phase d'amplification

Les cellules sentinelles sécrètent des médiateurs chimiques (l'histamine, les prostaglandines et les cytokines). Les symptômes stéréotypés d'une inflammation se mettent en place.

- Les **mastocytes** libèrent de l'histamine et des prostaglandines qui permettent l'attraction par chimiotactisme des phagocytes qui interviennent lors de l'élimination de l'élément pathogène.

- Les **macrophages** libèrent de l'interleukine engendrant une hyperthermie qui augmente la mobilité des granulocytes (de cytokines pro-inflammatoires, IL1, IL6, TNF α et de chimiokines dont l'IL8....).

Ainsi, des molécules libérées sur le lieu de l'agression facilitent la venue des éléments actifs du système immunitaire, en particulier les cellules phagocytaires qui franchissent la paroi des vaisseaux sanguins par diapédèse (**Agarwal et al, 2006**).

3. L'élimination de l'élément pathogène

Certaines cellules de l'immunité innée sont des phagocytes : macrophages, granulocytes, cellules dendritiques. Ces cellules réalisent la phagocytose qui se déroule en quatre étapes :

- **adhésion** du pathogène à la membrane du phagocyte
- **ingestion** par endocytose et formation d'une vacuole renfermant l'élément intrus (cette vacuole est appelée phagosome)
- **digestion** par des enzymes lytiques contenues dans des vésicules (lysosomes) qui fusionnent avec le phagosome
- **rejet des déchets** à l'extérieur de la cellule par **exocytose** (**Agarwal et al, 2006**).

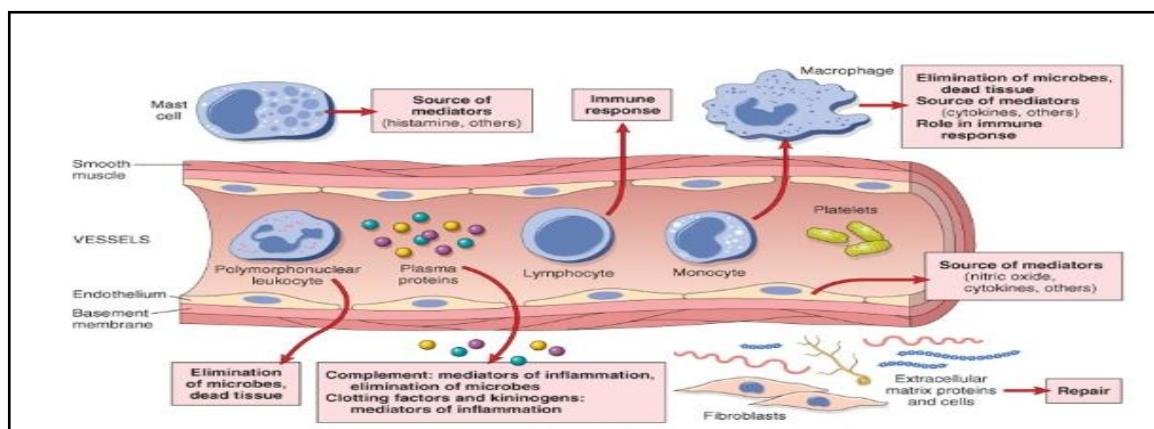


Figure 13 : L'inflammation (Brooker, 2001).

Les lymphocytes NK sont prêts à reconnaître et tuer les cellules cancéreuses ainsi que celles qui sont infectées par certains virus.

Sans oublié le rôle important du complément dans :

- Lyse membranaire par l'activation du CAM.
- Rôle dans l'inflammation : en réponse aux anaphylatoxines, C3a et C5a qui activent les mastocytes, les basophiles et les plaquettes.
 - Les anaphylatoxines ont également un rôle immunorégulateurs ; exp : C3a déprime l'immunité tandis que C5a l'augmente.
 - Facilite la phagocytose (l'opsonisation par le C3b)
 - Activation lymphocytaire : des antigènes libres ou sous forme de complexes immuns recouverts de C3b peuvent stimuler les lymphocytes B via les complexes CD19, CD21, CD81 (Daugan et al., 2017).

4.2. La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative est une défense spécifique que le système immunitaire met en place quelques jours après la première rencontre avec un agent pathogène. Elle complète la réponse innée en ciblant précisément l'antigène étranger et en développant une mémoire immunitaire durable. Les réponses immunitaires adaptatives ne seront déclenchées que si les microbes ou leurs antigènes traversent les barrières épithéliales et sont délivrés dans les organes lymphoïdes secondaires où ils peuvent être reconnus par les lymphocytes (Brézin, 2012).

Une réponse immunitaire acquise, adaptative ou spécifique, ne se met en place qu'après la rencontre avec l'antigène. Elle est plus efficace, dirigée d'une manière spécifique contre l'antigène rencontré et caractérisée aussi par la présence d'une mémoire immunitaire.

Deux types principaux de lymphocytes sont à distinguer :

➤ **Les lymphocytes B** : responsables de l'immunité à médiation humorale. Ils se différencient en plasmocytes qui sécrètent des anticorps pour reconnaître, neutraliser et éliminer spécifiquement les agents infectieux extracellulaires, tout en créant une mémoire immunitaire durable (Thierrychauve, 2016).

➤ **Les lymphocytes T** : assurent l'immunité à médiation cellulaire. Ils sont divisés en deux sous-populations cellulaire selon leurs marqueurs membranaires (CD):

- **Les lymphocytes T4** : régulent ou « aident » à la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires (Th après activation). Ils stimulent la prolifération clonale et la différenciation des lymphocytes T8 en cytotoxiques (Th1) et des lymphocytes B en plasmocytes (Th2).

- **Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8)** détruisent les cellules infectées ou tumorales. Ces cellules sont dites cytotoxiques car elles sont à même de détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques à travers le CMH de classe I (Mammette, 2002) (figure 14).

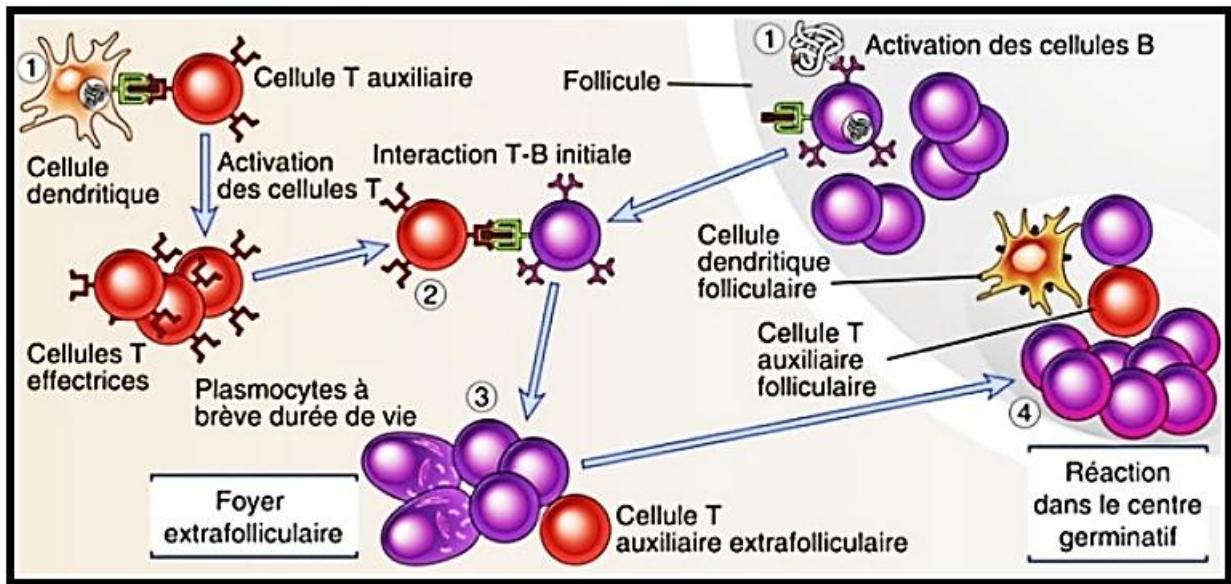


Figure 14 : activation des lymphocytes T et B (Bodaghi *et al.*, 2009).

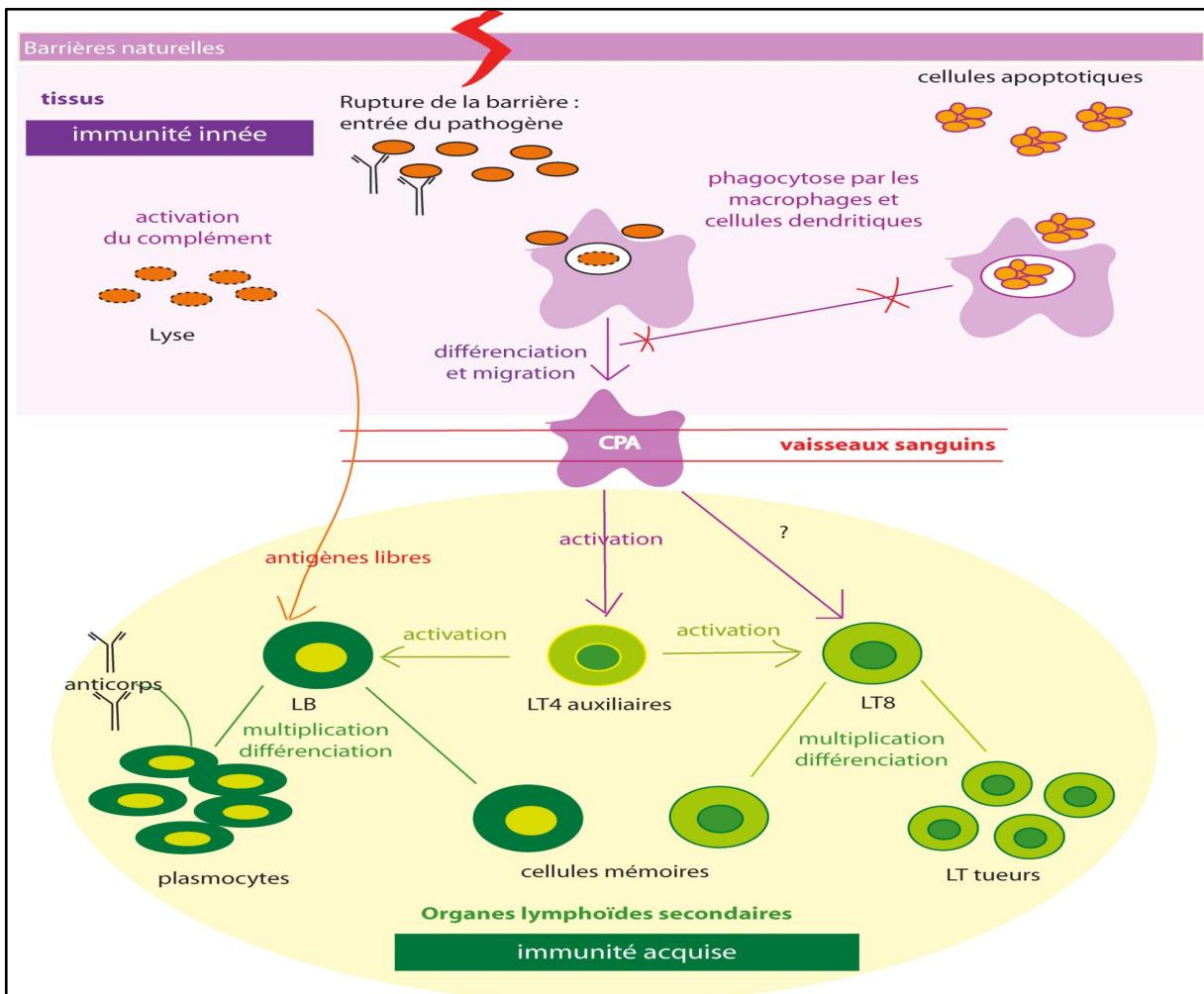


Figure 15 : résumé de la réponse immunitaire (Mirandole, 2020).

5. Dysfonctionnement du système immunitaire

5.1. Auto-immunité

Les maladies auto-immunes, qui résultent de l'absence ou de la défaillance de la tolérance immunitaire de l'organisme à un élément spécifique du soi (auto-antigène), telles que ; le diabète type 1, la polyarthrite rhumatoïde, etc... (**Bonnotte, 2004**).

Les maladies auto-immunes sont divisées en deux catégories :

- ❖ **Les maladies auto-immunes spécifiques d'organes** : se distinguent par des dommages restreints à un tissu spécifique, résultant d'une réaction immunitaire ciblant des autoantigènes dont la répartition est confinée à ce même tissu.
- ❖ **Les maladies auto-immunes systémiques** : elles sont caractérisées par des lésions concernant plusieurs organes, secondaires à une réaction auto-immune dirigée contre des auto-antigènes de distribution ubiquitaire (**Chatenoud *et al.*, 2012**).

5.2. Hypersensibilité

On appelle "hypersensibilité" une réponse immunitaire qui, parce qu'elle est exagérée ou inappropriée, est à l'origine de lésions tissulaires.

L'hypersensibilité est une caractéristique individuelle ; elle se manifeste lors d'une seconde exposition à un antigène donné.

Coombs et Gell ont défini quatre types d'hypersensibilité (I, II, III et IV) qui peuvent être isolés ou associés. Les trois premiers se déroulent dans la branche humorale et sont déclenchés par des anticorps ou des complexes antigène-anticorps ; ils comprennent les réactions induites par des IgE (type I ou allergie), par les anticorps (type II) et les réactions provoquées par des complexes immuns (type III). Un quatrième type d'hypersensibilité dépend de l'activation des cellules T de la branche cellulaire est appelé hypersensibilité retardée ou DTH (type IV). Chaque type implique des mécanismes immunitaires, des cellules et des médiateurs moléculaires distincts (**Sherwood, 2015**).

5.3. Cancer

Après qu'une cellule est devenue cancéreuse, le système immunitaire est souvent capable de la reconnaître comme cellule anormale et de la détruire avant qu'elle ne puisse se répliquer ou se propager. Les cellules cancéreuses peuvent être complètement éliminées, auquel cas, le cancer ne se développe jamais. Certains cancers sont évoluer chez les personnes

immunodéprimées, comme celles atteintes d'une infection par le VIH avancée (SIDA), traitées par des médicaments qui inhibent le système immunitaire, atteintes de certaines maladies auto-immunes, de même que les personnes âgées, dont le système immunitaire est moins efficace. Les cancers se développant plus fréquemment chez les personnes présentant un système immunitaire affaibli comprennent le mélanome, le cancer du rein et le lymphome (**Gérin *et al.*, 2003**).

Bien qu'il existe une réponse anti-tumorale naturelle, la tumeur met en place au cours de son développement des mécanismes lui permettant de croître à l'insu du système immunitaire.

Les mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire sont multiples, soit directement liés à la cellule tumorale, soit liés à une modulation de la réponse immunitaire par la tumeur. Les cellules tumorales peuvent limiter la présentation des antigènes ou échapper à la réponse immunitaire par différents mécanismes. La tumeur peut induire une diminution de la fonction des LT CD8+, des cellules dendritiques et des LT CD4+ par différents mécanismes. De plus, il peut y avoir un recrutement de cellules immuno-suppressives (LT régulateurs) (**Zou, 2006**).

5.4. Les déficits immunitaires

Les déficits immunitaires sont généralement la conséquence de l'administration d'un médicament ou d'une maladie grave au long cours (telle qu'un cancer), mais peuvent également parfois être héréditaires.

Généralement, les personnes concernées souffrent d'infections fréquentes, inhabituelles ou inhabituellement sévères ou prolongées, et peuvent développer une maladie auto-immune ou un cancer.

Le système immunitaire peut être sous-actif ou suractif ; entraînant des maladies liées à l'immunodéficience dans le premier scénario et des troubles de l'hypersensibilité dans le second scénario. Quand le système immunitaire est dérangé, les tissus corporels peuvent être endommagés. On se réfère alors à cela comme des maladies auto-immunes (**Brunner *et al.*, 2011**).

Les déficits immunitaires altèrent les capacités du système immunitaire à défendre l'organisme contre l'invasion ou l'attaque de cellules étrangères ou anormales (telles que des bactéries, des virus, des champignons et des cellules cancéreuses). Par conséquent, des infections bactériennes, virales ou fongiques inhabituelles ainsi que des lymphomes ou d'autres cancers peuvent se développer.

Il existe 2 types de déficits immunitaires :

- **Primitifs (congénitaux)** : Ces troubles sont d'ordinaire présents à la naissance et sont des troubles génétiques généralement héréditaires, ils peuvent être la conséquence de mutations dans un gène particulier (exemple : mutation sur chromosome X). Ils se manifestent en général au cours de l'enfance, voire de la petite enfance. Toutefois, certains déficits immunitaires primitifs (tels que l'hypogammaglobulinémie à expression variable) ne sont diagnostiqués qu'à l'âge adulte. Il existe de nombreux déficits immunitaires primitifs et ils sont relativement rares.

Secondaires (acquis) : Ces troubles se développent généralement plus tard au cours de la vie et sont souvent la conséquence de l'administration de certains médicaments, d'une autre maladie, telle que le diabète ou une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou la malnutrition. Ils sont plus fréquents que les déficits immunitaires primitifs (**Brunner et al., 2011**).

6. L'immunomodulation

6.1. Les généralités

L'immunomodulation désigne l'ensemble des processus visant à réguler ou à modifier la réponse immunitaire par l'administration d'un médicament ou d'un composé. De nombreuses protéines, acides aminés et composés naturels ont montré une capacité significative à réguler les réponses immunitaires (**Saroj et al., 2012**). La modulation du système immunitaire fait soit stimuler (en utilisant des immunostimulants) soit supprimer (en utilisant des immunosuppresseurs) la réponse immunitaire (**Abood, 2017**).

Les immunomodulateurs sont des substances capables d'interagir avec le système immunitaire pour réguler à la hausse ou à la baisse l'aspect spécifique de la réponse de l'hôte. Les immunomodulateurs sont également connus comme modificateur de la réponse biologique ou immunorégulateurs qui agissent comme un médicament menant principalement à une stimulation non spécifique des mécanismes de défense immunologique, ils peuvent inclure un produit bactérien, des lymphokines et des substances dérivées des plantes (**Yeap et al., 2011**).

6.2. Les immunostimulants

Les immunostimulants sont un agent ou médicament qui stimule ou amplifie la réponse du système immunitaire de façon non spécifique pour renforcer les mécanismes de défense contre les infections ou certaines maladies comme le cancer (**Chatnoud et al., 2012**).

6.3. Les immunosupresseurs

Les immunosupresseurs sont des médicaments qui diminuent ou dépriment les réponses immunitaires, ils sont utilisés notamment dans le traitement des maladies auto-immunes ou également utilisés en transplantation d'organes pour la prévention du rejet de l'allogreffe (Chatnoud *et al.*, 2012).

6.4. Les immunomodulateurs naturels

6.4.1. Les immunomodulateurs d'origine végétale

Les immunomodulateurs d'origine végétale sont des substances naturelles extraites de plantes médicinales capables de moduler la réponse du système immunitaire, soit en la stimulants soit en la régulant dans certaines situations telles que les maladies auto-immunes (Kumar *et al.*, 2012).

Exemples :

- *Tinospora cordifolia* ; utilisée pour la production d'un mitogène polyclonal des cellules B qui améliore la réponse immunitaire chez les souris (Aribi *et al.*, 2016).
- *Aloe vera* ; est reconnu pour son effet anti inflammatoire en améliorant la cicatrisation (Abood, 2017).

6.4.2. Les immunomodulateurs d'origine animale

Les immunomodulateurs d'origine animale sont des substances naturelles extraites des tissus animaux qui modulent la réponse immunitaire, sont aussi utilisée pour leur propriétés immunostimulantes ou immunosuppressives, souvent avec moins d'effets secondaires que les médicaments classiques (Benhamouda *et al.*, 2018).

On peut citer dans ce domaine l'utilisation des huile de poisson, les produits de la ruches, le miel, le lait de la chamele.

Exemples :

- ❖ **Le miel** ; est reconnu pour son effet antimicrobien et anti inflammatoire, contribuant ainsi à la cicatrisation des plaies. Il stimule également le système immunitaire qui relance les défenses naturelle de l'organisme (Domerego *et al.*, 2006).
- ❖ **L'huile de poisson** ; Grâce à la présence d'acide gras essentiels, oméga-3, elle possède un pouvoir anti-inflammatoire significatif et améliore la fonction immunitaire tout en atténuant les signes de l'inflammation (Grosgogeat, 2009).



*Chapitre II : Données générales
sur l'espèce *Crataegus monogyna**

1. *Crataegus monogyna*

1.1 Etymologie

Crataegus monogyna ; couramment appelé Aubépine monogyne est une plante de la famille des Rosacées, constituée de 100 genres dont 200 espèces de *Crataegus* (Dupérat *et al.*, 2008).

1.2 Origine

L'aubépine monogyne, une plante robuste et dotée de rameaux denses et épineux, est originaire d'une vaste zone allant de l'Europe jusqu'en Afghanistan. Son adaptation et sa résistance en font l'espèce de haie la plus répandue. On la trouve aujourd'hui couramment dans toutes les régions tempérées de l'hémisphère nord, où elle s'établit facilement en bordure des forêts (Pittler *et al.*, 2003).

1.3 Description botanique

Crataegus monogyna, est un arbuste de 4 à 10 mètres de hauteur, à écorce lisse gris pâle, puis brune et écailleuse. Les feuilles d'un vert brillant ont 5 à 7 lobes aigus et écartés. Les fruits (cenelles) ovoïdes (de 8 à 10 mm), ont une chair farineuse et douceâtre ; renfermant une seule graine, lisse et luisante. Ils prennent une couleur rouge sombre à maturité (en Septembre). Les fleurs, très abondantes en Mai, de couleur blanches, ont une odeur vive plutôt désagréable (**figure 16**) (Messaoudi, 2021).

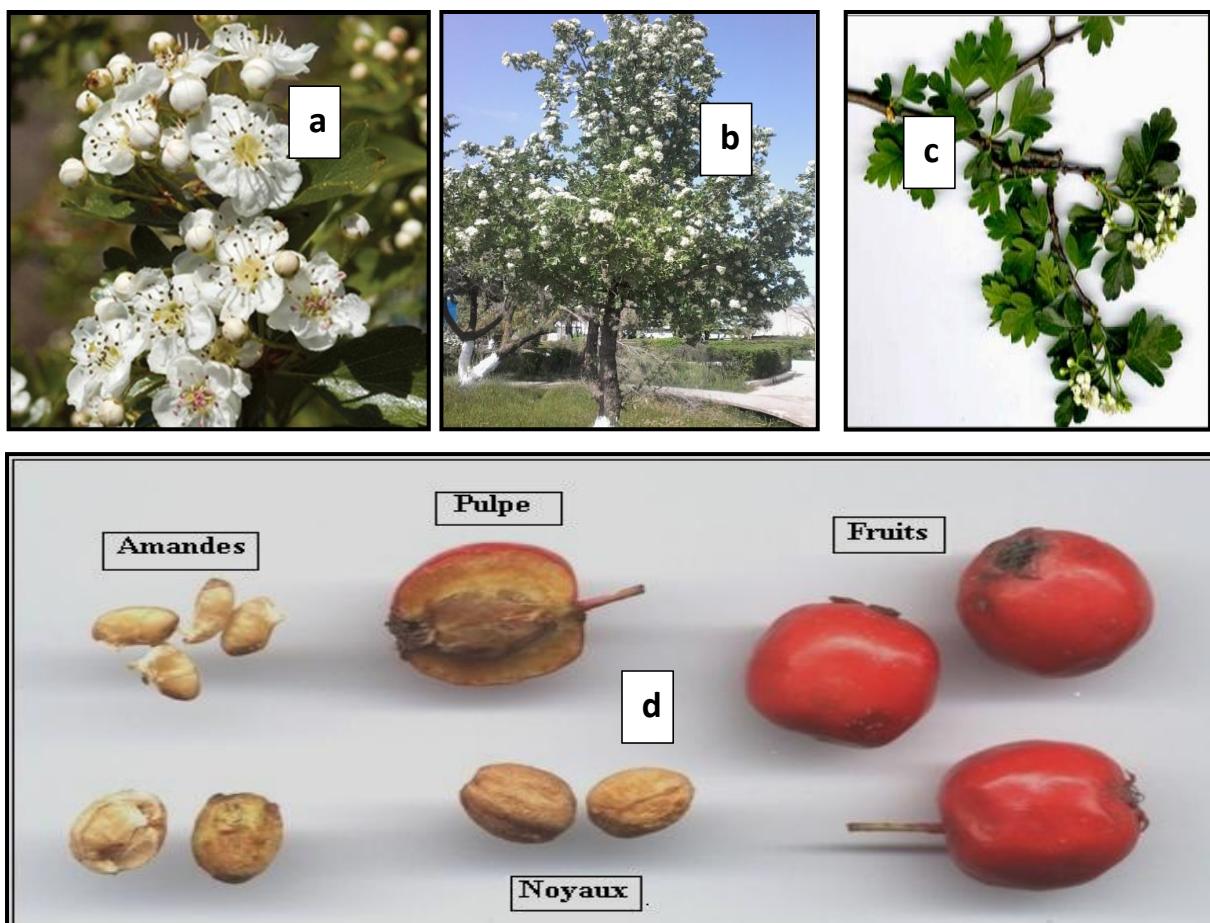


Figure 16: Différentes parties de *Crataegus monogyna* Jacq. (Barros et al., 2011).

(a) fleurs, (b) branches, (c) feuilles, (d) fruits, pulpes, noyaux, amandes

1.4 Classification botanique

Selon Messaili (1995):

- **Règne** : Plantae.
- **Embranchement** : Magnoliophyta (Angiospermes).
- **Classe** : Magnoliopsida (Dicotylédones).
- **Ordre** : Rosales.
- **Famille** : Rosacées.
- **Genre** : *Crataegus*.
- **Espèce** : *Crataegus monogyna*. Jacq 1775

1.5 Aires de répartition

Dans le monde, *Crataegus monogyna* occupe une aire très vaste comprenant toute l'Europe, l'Afrique du Nord et l'Asie occidentale jusqu'à l'Inde, et se trouve dans toute la France surtout dans le sud (Koyuncu *et al.*, 2007). En Algérie, elle est commune dans les forêts et les maquis d'Atlas Tallien, elle peut être confondue avec d'autres espèces (figure 17) (Farhat, 2007).

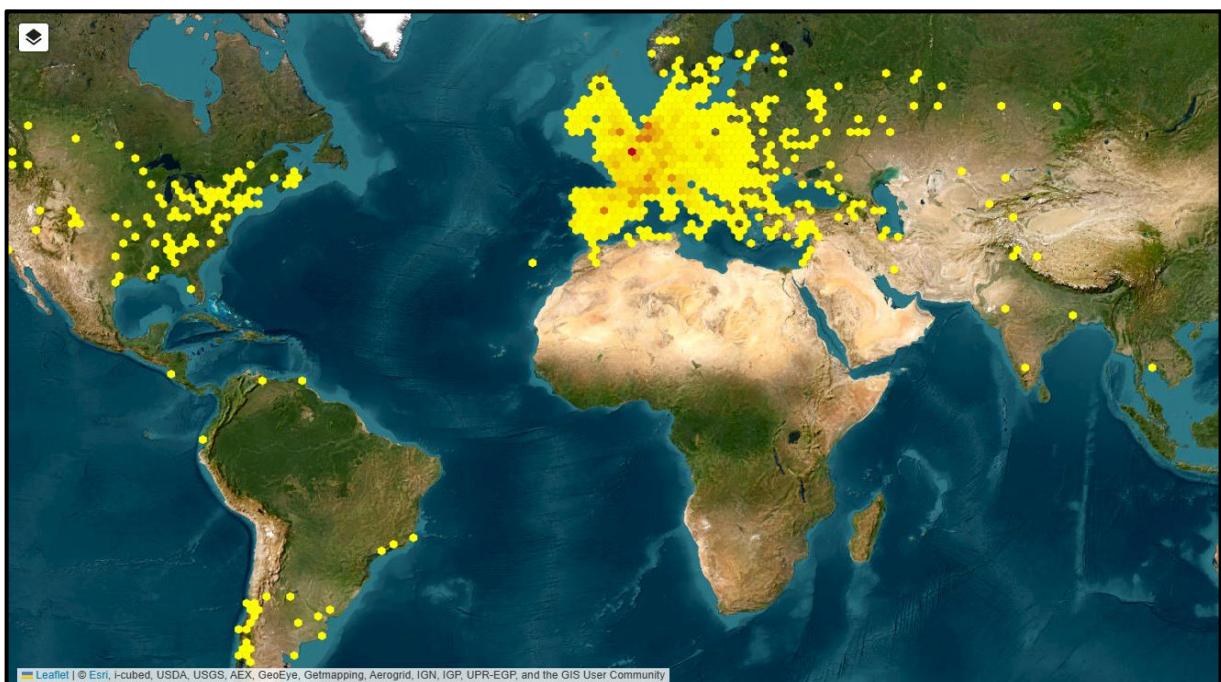


Figure 17: Distribution géographique de l'Aubépine monogyne (identify.plantnet.org).

1.6 Activités biologiques du fruit de *Crataegus monogyna*

1.6.1 Activité antioxydante

Des extraits de fruits d'aubépine monogyna présentent des effets antioxydants *in vitro* en utilisant des tests comme le (DPPH). Le terme “antioxydant” recouvre un ensemble d'activités diverses ou plusieurs espèces sont habiles à ralentir ou à empêcher l'oxydation des substrats biologique. Cette activité est attribuée à leur teneur élevée en polyphénols et flavonoïdes (Bouzid, 2009).

1.6.2 Activité anticancéreuse

L'aubépine rouge (*Crataegus monogyna*) ne fait pas l'objet d'une reconnaissance spécifique comme plante anticancéreuse dans les sources classiques et phytothérapeutiques

disponibles. Cependant, elle contient des composés bioactifs aux propriétés antioxydantes puissantes, notamment des flavonoïdes, des proanthocyanidines, des acides phénoliques et des triterpènes, qui protègent les cellules du stress oxydatif et de l'inflammation, deux mécanismes souvent impliqués dans le développement des cancers (**Ez-Zahra Amrati et al., 2024**).

1.6.3 Activité antibactérienne

L'aubépine rouge, possède une activité antibactérienne démontrée principalement à travers ses extraits méthanoliques, notamment ceux issus des fruits.

Des études ont évalué l'activité antibactérienne de ces extraits sur plusieurs souches bactériennes, y compris des souches multirésistantes, avec des résultats variables selon la souche et le milieu de culture utilisé.

L'activité antibactérienne est attribuée en partie aux flavonoïdes présents dans l'aubépine, qui inhibent la croissance bactérienne. Ces composés naturels agissent souvent en perturbant la membrane bactérienne, provoquant des fuites ioniques et la mort cellulaire. Et aussi des extraits d'aubépine peut rivaliser avec certains antibiotiques (**Alioua et al., 2016**).

1.6.4 Activité anti-inflammatoire

Crataegus monogyna possède une activité anti-inflammatoire reconnue, en plus de ses bienfaits cardiovasculaires. Cette plante contient des composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les proanthocyanidines, les acides phénoliques et les triterpènes, qui contribuent à ses effets anti-inflammatoires et antioxydants. Parmi ces composés bioactifs :

Les Flavonoïdes et proanthocyanidines : Ces composés ont des propriétés antioxydantes puissantes qui neutralisent les radicaux libres, responsables du stress oxydatif et de l'inflammation chronique. Ils agissent aussi comme inhibiteurs des enzymes impliquées dans les processus inflammatoires, réduisant ainsi l'inflammation au niveau des vaisseaux sanguins et du cœur (**Żurek et al., 2024**).

Les Acides phénoliques : L'acide chlorogénique présent dans l'aubépine a des effets anti-inflammatoires en plus de ses propriétés antioxydantes, contribuant à la protection des tissus contre les dommages inflammatoires

Les Triterpènes : L'acide ursolique est reconnu pour ses vertus anti-inflammatoires, aidant à réduire l'inflammation systémique et locale, ce qui peut être bénéfique dans les affections inflammatoires chroniques.

En plus, l'aubépine protège le cœur en réduisant les réactions inflammatoires qui peuvent endommager le muscle cardiaque et les vaisseaux sanguins. Elle inhibe la peroxydation lipidique et l'oxydation des LDL, deux processus liés à l'inflammation et à l'athérosclérose (**Ez-Zahra Amrati et al., 2024**).

1.6.5 Activité immunomodulatrice

L'aubépine agit en réduisant l'inflammation chronique en modulant la production de cytokines pro-inflammatoires et en influençant les voies de signalisation cellulaires qui est cruciale dans la régulation de la réponse immunitaire et inflammatoire.

Elle contribue à équilibrer la réponse immunitaire en favorisant une diminution des cytokines pro-inflammatoires, ce qui peut limiter l'activation excessive du système immunitaire muqueux, notamment dans des contextes d'inflammation intestinale ou d'autres maladies inflammatoires chroniques (**Mirunalini et al., 2010**).

Par ses effets relaxants, l'aubépine peut indirectement moduler le système immunitaire, car le stress et l'anxiété influencent la réponse immunitaire. Cette action contribue à un meilleur équilibre immunitaire général.

Alors L'aubépine rouge exerce une activité immunomodulatrice en réduisant l'inflammation par la modulation des cytokines pro-inflammatoires et des voies de signalisation immunitaires et Ces effets en font une plante intéressante pour soutenir la santé immunitaire, notamment dans des états inflammatoires chroniques (**Nampoothiri et al., 2011; Raghu et al., 2011**).



Partie Pratique



Matériel et Méthodes

I. Evaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna*

I.1. Matériel

I.1.1 Matériel végétal

L'extraction du fruit de *Crataegus monogyna* a été réalisée au niveau de laboratoire d'Obtention des Substances Thérapeutiques, département de Chimie, université des Frères Mentouri- Constantine (**figure 18**).

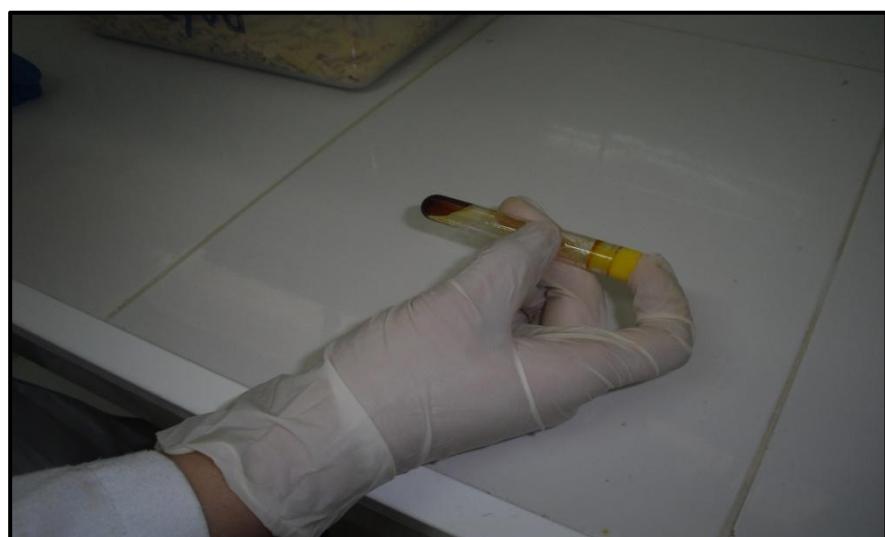


Figure 18: l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna*.

I.1.2 Choix des animaux

Afin d'évaluer l'activité immunomodulatrice éventuelle de notre extrait, nous avons utilisé un groupe de souris femelles (20 souris), du genre (*Mus*), espèce (*Mus musculus*), âgées (de 2, 5 à 3 mois), ayant un poids entre 18g et 25g.

Les animaux sont maintenus dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie du département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1, à une température de 25 à 30°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit.

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment ONAB sous forme de granulés (**Annexe 01**) et de l'eau de robinet ad libitum (**figure 19**).

Les souris ont été soumises à une période d'adaptation de 7 jours environ avant l'expérience. Les animaux sont séparés et répartis en 4 lots suivant le régime administré.

- Ils sont pesés tous les jours à la même heure (9h 30) pendant les 8 jours de traitement



Figure 19: Répartition des souris.

II. Méthodes

II.1 Procédure expérimentale

Notre expérience a été basée sur la méthode développée par **Biozzi 1957** *in vivo* qui est le test de l'épuration sanguine du carbone (carbone clearance test) et suivant la technique décrite par (**Benacerraf et al., 1956** ; **Freeman et al., 1958** ; **Benacerraf et al., 1959**), avec quelques modifications (**Annexe 02**).

II.1.1 Répartition des groupes

Pour notre étude, on a regroupé les souris en 4 lots, chacun des lots comprenant 5 souris de poids homogène et marquée par des couleurs et continuer à mesuré le poids chaque jours pendant la période d'adaptation (**Figure 20**).



Figure 20: Markage et mesure de poids des souris.

La répartition des groupes et le traitement des souris sont résumés dans le (**Tableau 03**).

Tableau 03 : répartition des groupes et traitement des souris.

Groupe	Nombre de souris	Traitement	Dose	Voie d'administration
Témoin	5	Farine	1 g/j/souris	Voie orale
Standard	5	Sélénium+Farine	50 mg/kg/j/souris	Voie orale
Expérimental 1	5	<i>C. monogyna</i> +Farine	150 mg/kg/j/souris	Voie orale
Expérimental 2	5	<i>C. monogyna</i> +Farine	300 mg/kg/j/souris	Voie orale

Le traitement a été administré sous la forme d'une dose unique avant 24h de la réalisation de l'expérience.

II.1.2. Mode d'administration du traitement

Les deux doses (**150 mg/Kg et 300 mg/Kg**) de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sont calculées par rapport au poids de chaque souris à traiter (**Annexe 03**).

On a utilisé la balance de précision (**Sartorius**) pour peser les doses correspondantes à chaque souris, puis on a incorporé chaque dose à une boule de farine de **1g**, ensuite chaque souris a reçu le traitement sous forme de boule par voie orale (**figure 21**).



Figure 21 : Calcul des doses des extraits.

II.1.3. Injection du carbone

24h après le traitement, l'encre de Chine a été injectée aux animaux par voie intraveineuse (veine caudale) en vue de tester le pouvoir de phagocytose et aussi la clairance de cette substance. L'injection dans la veine caudale a été à raison de $0,1\text{ml}/10\text{g}$ du poids vif de l'animal (**figure 22**).



Figure 22: Les étapes de l'injection du carbone.

II.1.4 Prélèvement sanguin

Deux prélèvements sanguins par voie oculaire après 5 et **10** min d'intervalle - après l'injection de l'encre de Chine ont été réalisés. Le sang va être collecté à l'aide des tubes capillaires dans des tubes secs contenant du **Na₂CO₃ (1%)** à raison de *10* gouttes de sang dans **4ml** de **Na₂CO₃ (1%)** dans chaque tube (**figure 23**).



Figure 23 : Les étapes de prélèvement sanguin.

La lecture de l'absorbance des différents tubes dans un **spectrophotomètre (Thermo)** sera mesurée à une longueur d'onde de **625 nm** (**figure 24**).



Figure 24 : Lecture de l'absorbance des différents tubes.

II.1.5 Prélèvement des organes

Après le dernier prélèvement, les animaux sont sacrifiés. Après la dissection les organes actifs (**foie et rate**) sont prélevés et pesés immédiatement (**figure 25 ; figure 26**).

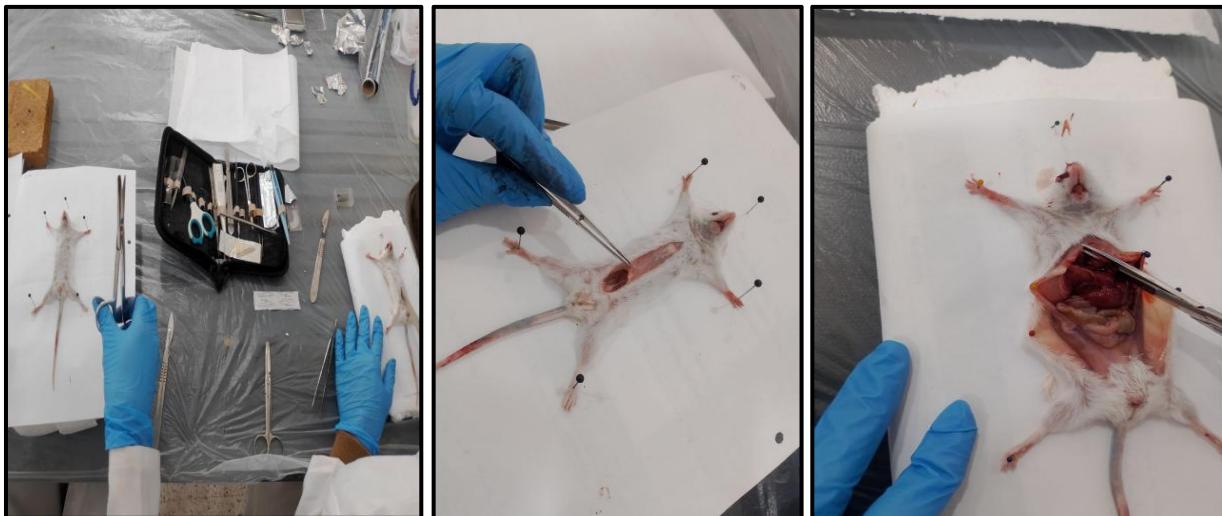


Figure 25 : Dissection et séparation des organes (**Foie et rate**)

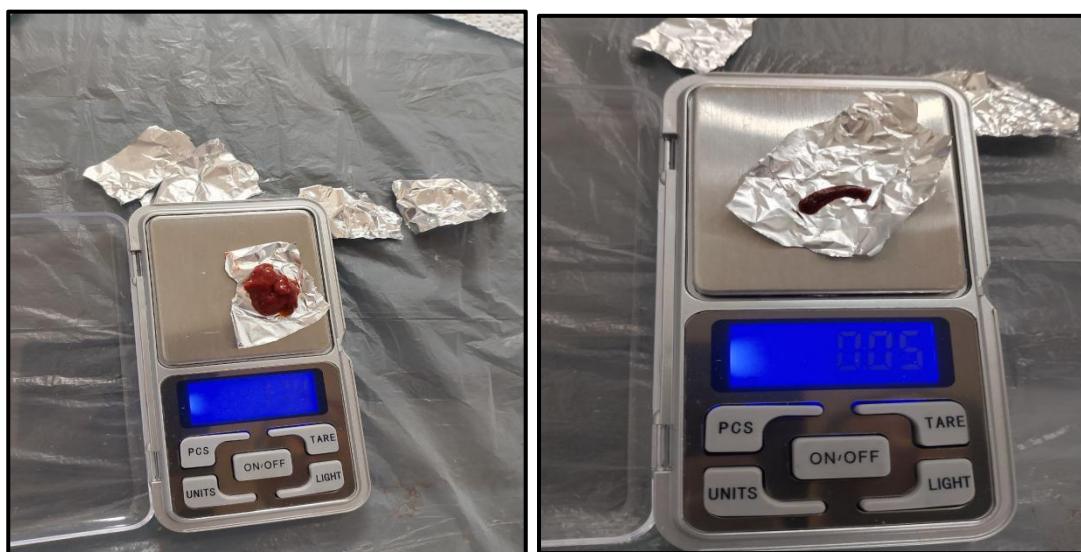


Figure 26: Prélèvements d'organes (**Foie et rate**) et mesure de poids.

II.2 Estimation de l'activité phagocytaire

L'activité phagocytaire exprimée par l'index phagocytaire (**K**), nous renseigne sur la fonction de l'ensemble des cellules du système réticuloendothélial au contact du sang circulant en présence d'un corps étranger (encre de chine contenant du carbone). L'activité phagocytaire sera mesurée selon la cinétique de l'épuration sanguine du carbone colloïdal (vitesse de disparition du carbone du sang) et aussi par rapport à l'index phagocytaire corrigé (**a**) qui exprime cette activité par unité de poids des organes actif (foie et rate).

Les activités phagocytaires sont calculés d'après les formules suivantes:

$$k = \frac{\ln OD1 - \ln OD2}{t2 - t1}$$

$$\alpha = \frac{\sqrt[3]{k} \times \text{body weight}}{\text{liver weight} + \text{spleen weight}}$$

Où **OD1** et **OD2** sont les densités optiques mesurées après **5** et **10 min** respectivement.

III. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de **moyenne ± écart type**. La comparaison des moyennes entre les quatre groupes est effectuée par le test **One-way ANOVA** et complétée par le test de **Tukey**. L'analyse statistique est effectuée sur le logiciel **SPSS**, version **26.0**.

La comparaison est considérée, selon la probabilité (**p**), comme suit :

- Non significative si **p>0,05**.
- Significative (*) si **p<0,05**.
- Hautement significative (**) si **p<0,01**.
- Très hautement significative (***) si **p=0,000**.

La différence significative (**p<0,05**) est exprimée par des lettres différentes (**a, b, c ...**).



Résultats et Discussion

I. Effet de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sur le poids des souris

Afin de déceler l'effet de l'extrait de *Crataegus monogyna* sur le poids corporel chez les souris, les résultats sont représentés dans la (**figure 27**). 3

L'évolution pondérale pour le groupe (**Témoin**) durant les 8 jours est entre 28.4g, et 29,9g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il y a une augmentation hautement significative du poids des souris, avec **p=0,001**.

Pour le groupe (**Standard**), la variation du poids durant les 8 jours est entre 25.66g, et 24,8g respectivement. On constate une diminution significative du poids des souris, avec **p=0,02**.

L'évolution pondérale du groupe (**Expérimental 1**) durant les 8 jours est entre 25.04g, et 26,5g respectivement. Il y a une augmentation significative du poids des souris, avec **p<0.05**.

Par ailleurs, le groupe (**Expérimental 2**), la variation du poids durant les 8 jours est entre 24.76g, et 27,7g respectivement. Ces résultats indiquent qu'il existe une augmentation non significative du poids des souris, avec **p=0.17**.

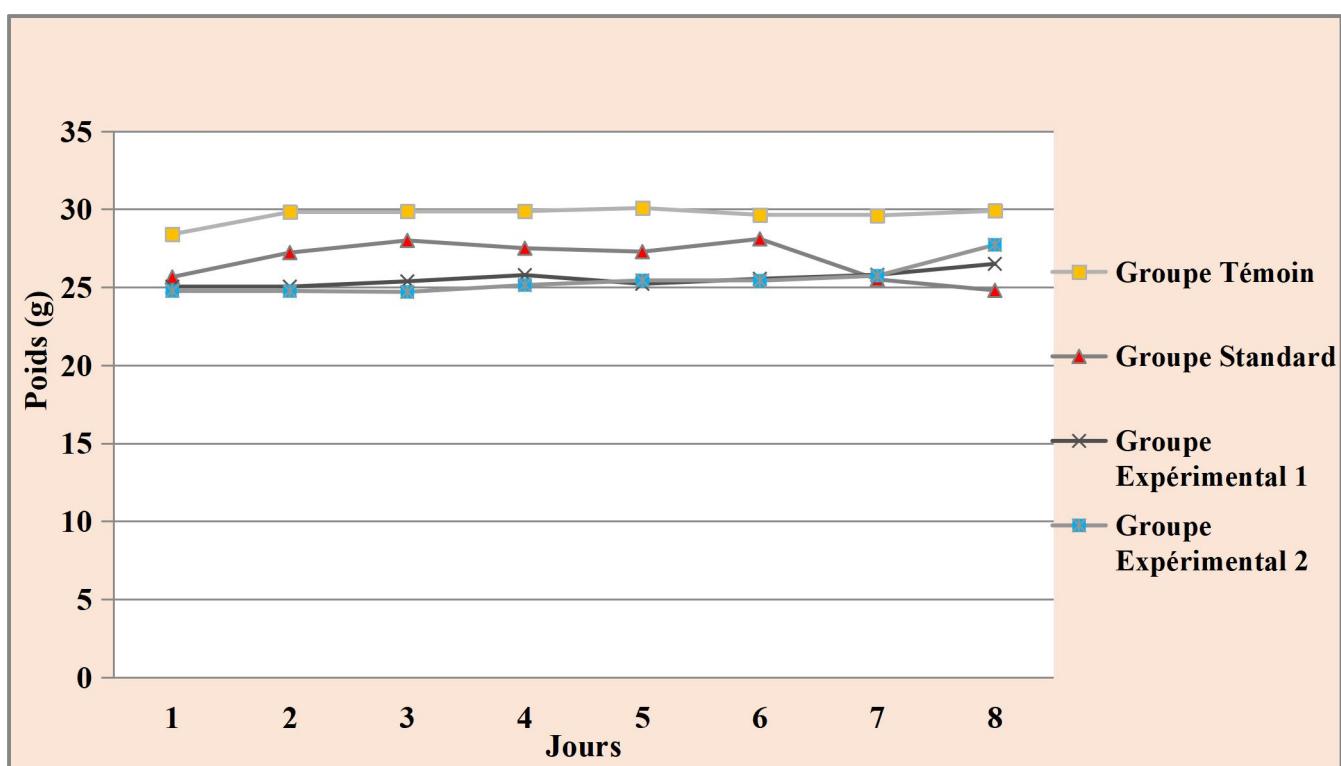


Figure 27: Effet de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* de sur le poids des souris.

Dans notre expérimentation, le poids vif des souris du groupe (**Standard**) est significativement plus diminué par rapport au groupe (**Témoin**).

Par contre, on constate que le traitement par l'extrait de *C. monogyna* a augmenté la prise alimentaire chez les souris des groupes (**Expérimental 1 et Expérimental 2**). Ces résultats sont comparables à la littérature. Cette augmentation de poids est associée à des augmentations des métabolismes glucidique, lipidique et protéique similaires à celles observées chez l'être humaine (**Kopelman, 2000**).

Les principaux déterminants de la densité énergétique d'une consommation alimentaire sont les lipides qui forment un élément ayant le plus d'impact sur la satiété et la prise de poids. Il apparaît clairement que le traitement par l'extrait de *C. monogyna* a induit chez les souris une hyperphagie et une augmentation de la capacité de rétention des protéines et des lipides, favorisant une augmentation pondérale importante (**Bouanane et al., 2009**).

Dans notre expérimentation, le traitement par l'extrait de *C. monogyna* a induit une augmentation pondérale chez les souris, ce qui confirme nos résultats qui sont en accord avec les travaux d'**Armitage et al. (2005)**.

Les résultats de l'évaluation de l'effet des différents traitements sur l'évolution du poids des souris montrent, une augmentation significative des poids des souris dans tous les groupes. Cette constatation est tout à fait d'accord de celle de **Zerizer et al. (2008)**, montrant une augmentation significative de poids chez des souris traités pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre le traitement et le poids des souris.

Les souris du groupe (**Témoin**) ont présenté un gain de poids corporel lié à une croissance normale des animaux. Les souris du groupe (**Standard**), (**Expérimental 1**) et (**Expérimental 2**) ont un gain de poids inférieur à celui des souris du groupe (**Témoin**) (mais avec $p > 0,05$); ce qui pourrait signifier que l'extrait de *C. monogyna* à la dose de **150 et 300 mg/kg/jour** a réduit légèrement la croissance des souris. Cette observation est en accord avec ceux de **Fehri et al. (1991)**.

L'étude de **Zerizer (2006)** a rapporté une augmentation du poids des souris traités pendant 18 jours. Nous pouvons donc déduire qu'il existe une relation entre la consommation de l'extrait de *C. monogyna* et le poids des souris (**Messaoudi, 2021**).

La figure (28) représente l'activité immunostimulante de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* à deux doses : 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour. Les résultats obtenus et affichés dans cette figure montrent qu'il y'a une différence dans les moyennes de l'index phagocytaire (α) entre les différents groupes G1 (contrôle), G2 (standard), G3 (traité par la dose 150mg/Kg de l'extrait de *Crataegus monogyna*) et G4 (traité par la dose 300mg/Kg de l'extrait de *Crataegus monogyna*).

L'analyse statistique de l'effet de notre extrait sur l'activité phagocytaire montre que l'augmentation de l'activité phagocytaire chez les groupes traités (groupe standard (moyenne = 11,42 \ écart type= $\pm 1,27$), groupe traité par la dose 150 mg/kg/jour (moyenne = 10,37 \ écart type= $\pm 1,13$) et groupe traité par la dose 300 mg/kg/jour (moyenne = 9,61 \ écart type= $\pm 0,91$) est hautement significative quand elle est comparée avec le groupe témoin (moyenne = 4,01 \ écart type= $\pm 0,41$).

On constate une augmentation de l'activité phagocytaire représentée par l'index phagocytaire corrigé α chez les deux lots prétraités par l'extrait (les deux doses 150 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna*) de façon comparable, la différence est statistiquement non significative, ainsi notre extrait a exercé un effet indépendant de la dose.

De plus, la dose de 150 mg/kg/jour de l'extrait est statistiquement comparable au groupe standard, tandis que la dose de 300 mg/kg/jour est moins efficace par rapport au groupe standard.

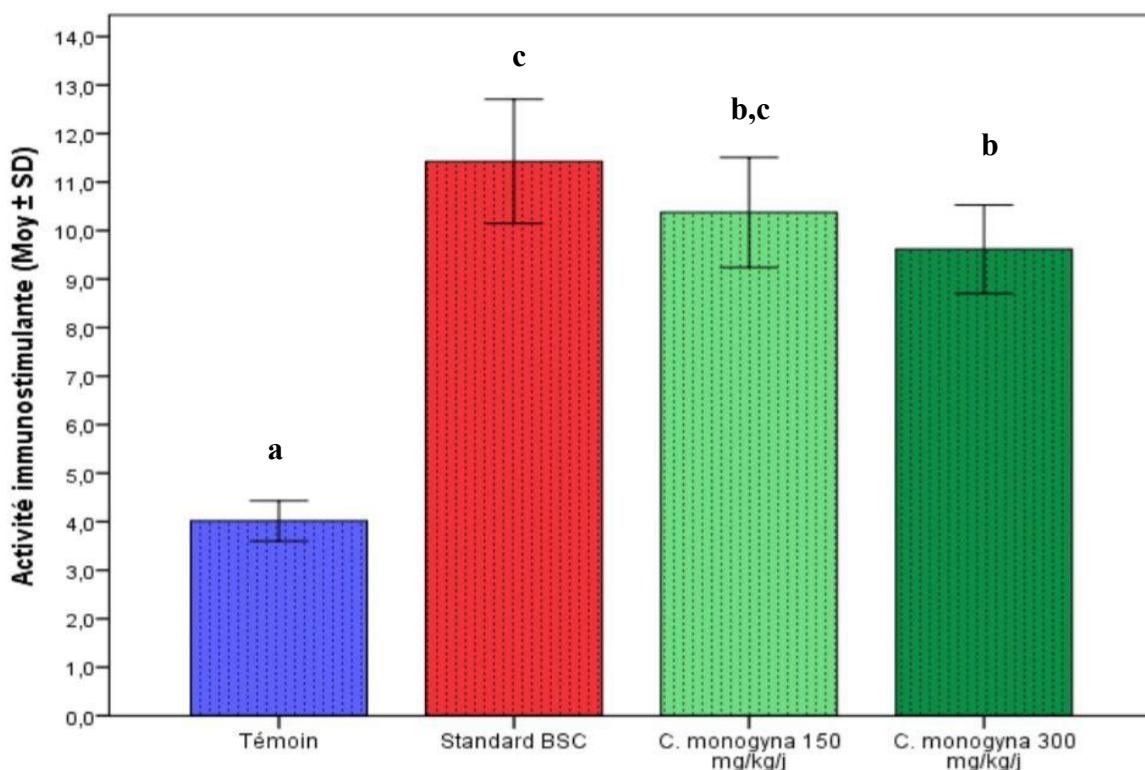


Figure 28: Effet de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sur l'index phagocytaire corrigé (α) dans le test de l'épuration sanguine du carbone chez la souris

Les valeurs sont représentées en moyennes \pm l'Ecart type pour un nombre de cinq (5) souris par groupe. L'analyse statistique est réalisée par le test One Way ANOVA suivie par le test Tukey. la différence significative est exprimée par des lettres différentes (a b c).

G1: groupe contrôle non traité; **G2 :** groupe standard ; **G3 :** groupe expérimental I traité par l'extrait (150mg/Kg par voie orale) ; **G4 :** groupe expérimental II traité par l'extrait (300mg/Kg par voie orale).

Les immunostimulants sont des substances qui peuvent stimuler l'immunité innée ou adaptative du système immunitaire. De nombreux immunostimulants synthétiques sont lancés par les compagnies pharmaceutiques mais avec de nombreux effets secondaires. De l'autre côté, on pense que certains produits végétaux renforcent la résistance naturelle de l'organisme aux infections sur la base de leurs constituants tels que les polysaccharides, les lectines, les saponines et les flavonoïdes. Certains d'entre eux stimulent à la fois "l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire", tandis que d'autres activent uniquement les composantes cellulaires du système immunitaire. Les molécules immunostimulantes influencent et modifient la réponse immunitaire en s'appuyant sur sa durée et son intensité (Kehili, 2016).

La plupart de ces immunostimulants sont des composés phénoliques. Sur la base de la structure du carbone, les composés phénoliques peuvent être classés comme des composés flavonoïdes (flavones, isoflavones, flavanones, flavonols et anthocyanidines) ou des composés non flavonoïdes (acide benzoïque, stilbènes et acides hydroxycinnamiques) (**Kang et al., 2010**).

Historiquement, les plantes sont bien connues pour leur valeur médicinale, principalement en raison de leur contenu en composants phytochimiques, y compris les composés phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les tanins et d'autres produits sensibles au stress (**El-Mahdy et al., 2008**). En effet, l'apport quotidien d'antioxydants naturels a été corrélé à une diminution de la fréquence de différentes maladies, dont le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires. De plus, les composés phénoliques et les flavonoïdes de diverses plantes médicinales présentent de puissantes capacités anti-inflammatoires et antiprolifératives et immunostimulantes (**Oak et al., 2006**). Les effets bénéfiques des polyphénols sont attribués à leurs propriétés antioxydantes et à leur capacité de capter les radicaux libres. Ces substances présentent des propriétés anticancéreuses, immunomodulatrices, antimutagènes et antibactériennes non négligeables (**Hatano et al., 2005**).

Les flavonoïdes sont généralement non toxiques et manifestent une gamme variée d'activités biologiques bénéfiques. Les flavonoïdes alimentaires ont la propension à moduler une variété d'événements biologiques associés à la progression et au développement du cancer. Il a été démontré que ces composés ont des activités antivirales, anti-inflammatoires, antimutagènes, immunostimulantes et anticarcinogènes (**Belkhir et al., 2016**). Les flavones et les flavonols ont des squelettes basiques présentent une double liaison C2-C3 dans les flavonoïdes polyhydroxylés et le nombre de substituants sur les cycles A et B et leur nature (hydroxyles libres ou méthylés). Ce sont des structures plates avec un substituant 3-hydroxyle caractéristique. Un autre élément structurel qui peut influencer l'activité antiproliférative est le nombre et la position des substituants dans le squelette de la base flavonoïde. La lutéoline et l'apéginine (flavones) et la quercétine, le kaempférol (flavonols) ont une structure catéchol (O-hydroxy) dans son anneau B, la présence d'un nouvel hydroxyle dans cet anneau conduit à ces structures un fort effet antiprolifératif (**Mraihi et al., 2015**).

Le test de l'épuration sanguine du carbone colloïdal chez la souris est le modèle expérimental utilisé dans notre étude, pour évaluer l'effet protecteur et immunomodulateur l'extrait éthanolique de *crataegus monogyna* sur le système réticuloendothéliale.

En effet, le système réticuloendothélial est l'ensemble de cellules phagocytaires disséminées dans l'organisme, le rôle principal de ces cellules est la phagocytose qui est le mécanisme nécessaire pour l'élimination des microorganismes, des particules étrangères et des cellules mortes ou altérées. Un déficit qui touche le mécanisme de la phagocytose est associé à certaines pathologies humaines.

L'étude menée visait à évaluer l'effet protecteur immunostimulant de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* à travers le test d'épuration du carbone, qui est une méthode fiable pour estimer l'activité phagocytaire du système mononucléé phagocytaire chez la souris.

Les résultats obtenus montrent une amélioration significative de la vitesse d'épuration du carbone dans les groupes traités par tous les groupes traités (standard, expérimental1, expérimental2) exprimée par l'index phagocytaire K comparativement au groupe témoin. Cette augmentation suggère une stimulation de l'activité phagocytaire des macrophages et des cellules de Kupffer hépatiques, responsables de l'élimination des particules colloïdales du sang. Une fois les particules de carbone (sous forme d'encre) ont été injectées par voie intraveineuse, la clearance de ces particules (antigènes) est dirigée par une équation exponentielle (**Elango et Devaraj, 2010**).

Au cours du suivi des différents lots utilisés dans cette expérience, et après l'injection du carbone au niveau de la queue des souris, le prélèvement sanguin a été effectué à 5min et 10min et enfin l'absorbance a été enregistrée, on a noté une stimulation du système phagocytaire traduite par l'augmentation des index phagocytaires (K et α) chez tous les groupes traités par rapport au groupe témoin, ce qui prouve bien que le carbone injecté comme antigène a induit un recrutement des phagocytes conduisant à l'élimination de cette particule du sang. Les cellules phagocytaires ont été plus activés chez les groupes traités (standard, expérimental1 et expérimental2) selon les présents data.

L'introduction d'un antigène induit une réaction immunitaire primaire caractérisée par une phagocytose assurée surtout par les macrophages, qui sont des éléments clés possédant en plus de leur activité phagocytaire la fonction d'indicateur pour l'activation de la

réponse immunitaire adaptative. Cette activité a été évaluée par la mesure du taux de clearance d'une dose de carbone testée *in vivo*.

La clearance des cellules apoptotiques, des accumulations protéiques et des pathogènes exogènes par les phagocytes sont des actions importantes pour maintenir l'homéostasie. La clairance des débris cellulaires à la suite de l'apoptose est nécessaire pour limiter les dommages faits aux cellules voisines saines. En effet, les débris vont inhiber la croissance et la réparation des tissus donc la phagocytose est essentielle pendant le développement et pendant la réparation tissulaire après une lésion (Madore, 2013).

Dans la présente étude, nous avons constaté que l'extrait éthanolique de *C. monogyna* a pu jouer un rôle crucial dans la stimulation du système phagocytaire, par l'élévation de l'index phagocytaire. Ces résultats viennent donc confirmer les conclusions de (Lis et al., 2020; Martinelli et al., 2021) Qui ont constaté que l'utilisation de l'extrait de *C. monogyna* sur un modèle murin d'inflammation chronique possède une activité antiinflammatoire et donc un effet modulant des composants du système immunitaire, nous avons également constaté que ces résultats sont compatibles avec ceux de (Benmebarek et al., 2013; Aribi et al., 2016 ; Bouratoua et al., 2016; Maouche, 2017) et qui ont confirmé que l'administration de l'extrait *Phoenix dactylifera*. La variété de TOLGA et l'extrait *S. mialhesi* et l'extrait butanolique d' *Hypericum tomentosum* subsp chez les souris ont augmenté l'indice phagocytaire à différentes concentrations et ont amélioré le taux de dégagement de carbone.

Les phénomènes de phagocytose par les polynucléaires et macrophages induisent une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation des radicaux libres oxygénés (Fiedos, 2018). L'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » (Yassia, 2016). De nombreuses maladies sont associées à la production d'espèces oxydantes réactives qui endommagent les molécules physiologiquement essentielles. Le point de vue classique est que les antioxydants éliminent ces molécules oxydantes réactives et offrent ainsi une protection contre les maladies (Guido et al., 2014).

En outre, les récentes découvertes des plantes ont révélés de nombreux composés comme les flavonoïdes, les alcaloïdes, les saponines, les terpénoïdes, les composés phénoliques et les vitamines ayant été prononcés antioxydant, anti-inflammatoire et immunostimulant (Millogo-Koné et al., 2012).

Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés dans la littérature, notamment les études précliniques et cliniques qui ont publié que les fruits de *C. monogyna* possèdent des propriétés antibactériennes, antidiabétiques, hypolipidémiques, anticancéreuses, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, antiathérogéniques, antihypercholestérolémiques, gastroprotectrices, hépatoprotectrice, protectrices cardiovasculaires et neuroprotectrices (Nampoothiri *et al.*, 2011; Baliga et Dsouza, 2011).

L'effet immunostimulant observé pourrait être attribué à la richesse en composés bioactifs présents dans l'extrait éthanolique de *C. azarolus*, notamment les flavonoïdes, les tanins, les acides phénoliques et les triterpènes. Ces composés sont largement reconnus pour leur capacité à moduler la réponse immunitaire, en stimulant la prolifération des cellules immunitaires, l'activation des macrophages et la production de cytokines. L'acide ursolique est un composé triterpénoïde présent dans diverses plantes médicinales et de nombreux fruits. L'acide ursolique a montré des propriétés anti-inflammatoires, hépatoprotectrice, antihyperlipidémique, anticancéreuses, une inhibition de la peroxydation lipidique et des activités antimicrobiennes (Somova *et al.*, 2003 ; Mokhtaria, 2018).

En outre, l'effet dose-dépendant n'a pas été marqué dans notre étude suggérant une non-corrélation directe entre la concentration de l'extrait et l'intensité de la réponse phagocytaire. Cela renforce l'hypothèse que les constituants bioactifs de l'extrait exercent une action pharmacologique spécifique sur les cellules immunitaires mais d'une façon dose-indépendante d'où la nécessité d'utiliser des produits plus purifiés en appliquant plusieurs doses.

Il convient cependant de souligner certaines limites de notre travail. Le test de l'épuration du carbone donne une indication globale de l'activité phagocytaire, mais ne permet pas de déterminer précisément quels types de cellules sont impliqués ni par quels mécanismes moléculaires l'activation se produit. Des analyses complémentaires (cytométrie en flux, dosage des cytokines, étude de l'expression des récepteurs Toll-like, etc.) seraient nécessaires pour mieux caractériser les voies immunitaires activées par *C. monogyna*. Aussi, des études toxicologiques et des essais à long terme restent indispensables pour évaluer la sécurité d'emploi et la dose optimale de l'extrait.

En conclusion, notre étude met en évidence un effet immunostimulant notable de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna*, manifesté par une stimulation de l'activité phagocytaire chez la souris. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un potentiel thérapeutique

de cette plante comme immunomodulateur naturel pour renforcer l'immunité innée, et ouvrent la voie à de futures recherches visant à approfondir les mécanismes sous-jacents et à explorer d'éventuelles applications cliniques.



Conclusion et Perspectives

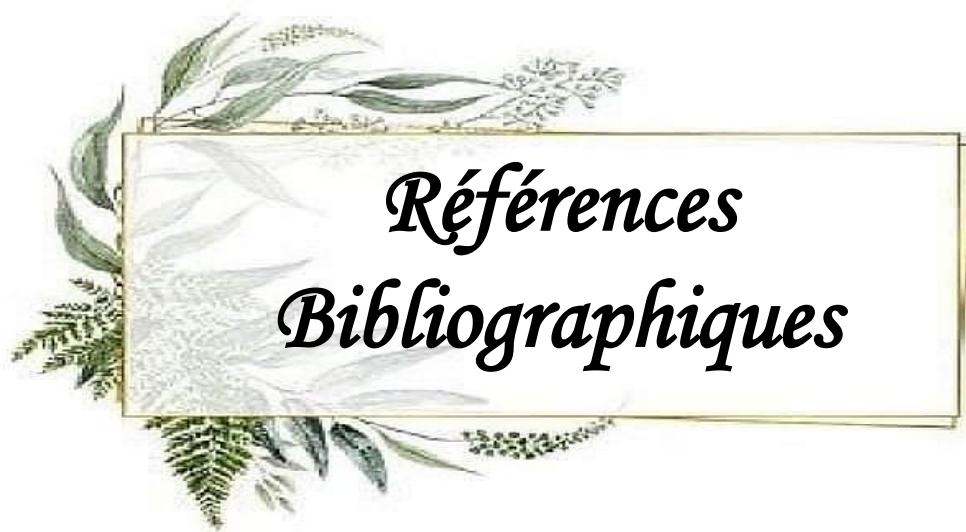
Les résultats obtenus à l'issue de cette étude démontrent que l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* stimule de manière significative l'activité phagocytaire chez la souris mettant en évidence son potentiel en tant qu'immunostimulant naturel.

Une activité immunostimulante du système phagocytaire qui s'exprime d'une façon hautement significative a été révélée dans les groupes des souris traités par *Crataegus monogyna* en comparaison avec le groupe contrôle. Les valeurs des paramètres suivis sont améliorées chez les groupes expérimentaux d'une façon indépendante de la dose mais l'efficacité du traitement à base de plante a été comparable à celle du traitement standard.

Notre étude a permis la mise en évidence de l'effet préventif et stimulant de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sur le système phagocytaire.

Par ailleurs, cette étude ouvre de nouvelles voies d'investigation pour ;

- Analyser la composition de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* ;
- Déterminer le mécanisme d'action de ces substances à activité immunostimulante ;
- Utiliser d'autres modèles expérimentaux pour confirmer l'activité immunostimulante de l'extrait et évaluer d'autres activités biologiques (antimicrobienne, anti-tumorale, antiparasitaire,...) ;
- Déterminer l'effet de l'extrait sur d'autres mécanismes immunitaires innée ou adaptatif (action sur les neutrophiles, action sur les lymphocytes,...).



- **Abood W. (2017).** Immunomodulatory and Natural Immunomodulators. *Journal of Allergy and Inflammation* ; 1 :1.
- **Abul K., et Lichtman A. (2008).** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. *Elsevier Masson* ; 3 : 14.
- **Agarwal R., Reddy C., Gupta D. (2006).** Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature. *Emergency Medicine Journal*; 23(1): 01-02.
- **Alioua R., et Bouamoucha I. et Laggoune S. (2016).** Etude De L'activité Antibactérienne De L'extrait Méthanolique Du Fruit De Zaarour Rouge (Crataegus Monogyna) Vis-à-vis Des Bactéries Résistances Aux Antibiotiques [*Mémoire de Master, Université Mohammed Seddik Ben Yahia - Jijel*].
- **Arar R., Boukerche ZE. (2022).** Les immunostimulants naturels : origine et intérêts [*Mémoire de Master en Sciences Biologiques* ;1-3.
- **Ardatan P. (1992).** Néphrologie. *Heures de France* ; 26.
- **Aribi B., Zerizer S., Kabouche Z., Screpantic I., Palermo R. (2016).** Effect of Argania spinosa oil extract on proliferation and Notch 1 and ERK1/2 signaling of T cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Food and Agricultural Immunolog. Thèse de doctorat en Immunologie Oncologie* ; 27(3) : 350-357.
- **Armitage JA., Taylor PD., Poston L. (2005).** Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of physiology*; 565(1): 3-8.
- **Arock M. (2004).** Similitudes et différences entre les mastocytes et le polynucléaire basophile. *Allergologie et Immunologie Clinique* ; 44(1) : 23-36.
- **Babahamou M.,et Khelfaoui K.(2014).** Synthèse bibliographique sur l'activité immunomodulatrice des polysaccharides. *Projet de Fin d'Etudes de Licence. Filière : Biologie*.
- **Babu P.S., Prabuseenivansan S., Ignacimuthu S. (2007).** Cinnamaldehyde - A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*; 14(1): 15-22.
- **Baliga MS. et Dsouza JJ. (2011).** Amla (*Emblica officinalis*), a wonder berry in the treatment and prevention of cancer. *European Journal of Cancer Prevention* ; 20(3): 225-239.

- **Barros L., Carvalho AM., Ferreira IC. (2011).** Comparing the composition and bioactivity of *Crataegus monogyna* flowers and fruits used in folk medicine. *Phytochemical Analysis*; 22 (2): 181-188.
- **Belkhir M., Dhaouadi K., Rosa A., Atzeri A., Nieddu M., et al. (2016).** Protective effects of azarole polyphenolic extracts against oxidative damage using *in vitro* biomolecular and cellular models. *Industrial Crops and Products*; 86: 239-250.
- **Benacerraf B., Bilbey D., Biozzi G., Halpern BN., amp; Stiffel C. (1957).** The measurement of liver blood flow in partially hepatectomized rats. *The Journal of Physiology*; 136(2): 287.
- **Benacerraf B., Sebestyen M., & Cooper NS. (1959).** The clearance of antigen antibody complexes from the blood by the reticulo-endothelial system. *The Journal of Immunology*; 82(2): 131-137.
- **Benamor S.B. (2017).** Immunothérapie et métabolique tumorale. *Thèse de doctorat en Biotechnologie* ; 50.
- **Benhamouda H., et Zermane I. (2018).** Évaluation de l'activité immunomodulatrice de l'extrait brut de la graisse de la bosse de Camelus dromedarius sur le système phagocytaire (étude expérimentale chez la souris). *Mémoire de Master en Immunologie et Oncologie* ; 1-3.
- **Bodaghi B., et Lehoang P. (2009).** Les uvéites. *Elsevier Masson* ; 15.
- **Bonnotte B. (2004).** Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La revue de médecine interne* ; 25 (9) : 648-658.
- **Bouanane S., Benkalfat NB., Baba Ahmed F.Z., Merzouk H., Soulimane MN., et al. (2009).** Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in cafeteria fed obese rats and their offspring. *Clinical Science* ; 116 (8): 669-680.
- **Bouklouse A., Derraji S., Tallal S., Ennibi k., Belmekki A. (2019).** Le profil des Anticorps Antinucléaires dans les Maladies Auto-immunes Systémiques. *Annales Marocaines de rhumatologie*; p : 4
- **Boutammina N. (2012).** Le secret des cellules immunitaire théorie bouleversant l'immunologie. *Books on Demand France* ; 104.
- **Bouzid W. (2009).** Etude de l'Activité Biologique des Extraits du Fruit de *Crataegus monogyna* Jacq. [Mémoire de magister, Université El-Hadj Lakhder - Batna, Faculté des Sciences, Département de Biologie].
- **Brézin A. (2012).** Les uvéites. *Masson* ; 123.

- **Brooker C. (2001).** Le corps humain : Étude, structure et fonction. *Boeck & Larcier S.a* ; 292-360.
- **Brunner S., Sneltzer S., Base B. (2011).** Soins infirmiers en médecine et chirurgie. *De Boeck Supérieur* ; 121.
- **Calas A., Boulouis H., Perrin J., Plas C., Venneste P. (2016).** Précis de physiologie. *John libbey Eurotext*; 257.
- **Carcelain G. (2018).** Immunologie fondamentale et immunopathologie. *Elsevier Masson* ; 10.
- **Chakravarti A., Allaey I., et Poubell P. (2007).** Neutrophil and immunity: is it innate or acquired. *Science Médicales* ; 23 : 862-867.
- **Chatenoud L., et Bach J. (2012).** Immunologie. *Lavoisier* ; 6 : 6.
- **Chen L., Deng H., et Zhao L. (2018).** Réponses inflammatoires et maladies associées à l'inflammation dans les organes. *Journal of Inflammation Research* ; 9(6) : 7204-7218.
- **Costentin J., Défosez A., Fellman D. (2008).** Histologie base fondamentales. *Omniscience*; 340-342.
- **Croisier M., Croisier Y. (2011).** Hygiène et santé en élevage. *Educagri Editions*; 91.
- **Dalli E., Milara J., Cortijo J., Morcillo E.J., Cosín-Sales J., et al. (2008).** Hawthorn extract inhibits human isolated neutrophil functions. *Pharmacological Research*; 57(6): 445-450.
- **Daugan M., Noe R., Fridman W. H., Sautes-Fridman C., et Roumenina, L.T. (2017).** Le système du complément-Une épée à double tranchant dans la progression tumorale. *Médecine/Sciences* ; 33(10), 871-877.
- **Domerego R., Imbert G., Blanchard C. (2006).** Remèdes de la ruche : découvrez tous les bienfaits santé des produits de la ruche!:[miel, pollen, propolis, gelée royale]. *Alpen Editions Sam* ; 23.
- **Driss V., Legrand F., Loiseau S., Capron M. (2010).** L'éosinophile : nouvel acteur de la réponse immunitaire innée. *Medecine/Sciences* ; 26 : 621-6
- **Dupérat M., et Polese JM. (2008).** Encyclopédie visuelle des arbres et arbustes. *Editions Artemis*.
- **El Bouazzi A. (2020).** Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs. *Eur Sci J*;255-72.
- **El-Mahdy MA., Zhu Q., Wang QE., Wani G., Patnaik S., Zhao Q., ... et Wani A A. (2008).** Naringenin protects HaCaT human keratinocytes against UVB-induced apoptosis

- and enhances the removal of cyclobutane pyrimidine dimers from the genome. *Photochemistry and photobiology*; 84(2), 307-316.
- **Espinosa E., et Chillet P. (2006).** Immunologie. *Ellipses* ; 19.
 - **Évain B. (2010).** Le placenta humain. *Lavoisier* ; 5
 - **Ez-Zahra Amrati F., Mssillou I., Boukhira S., Djiddi Bichara M., El Abdali Y., Galvão de Azevedo R., ... et Bousta, D. (2024).** Phenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq. Extract and Its Anti-Inflammatory, Hepatoprotective, and Antileukemia Effects. *Pharmaceuticals* ; 17(6): 786.
 - **Farhat R. (2007).** Etude de la fraction lipidique et la composition en acides gras des huiles des fruits de : *Celtis australis* L., *Crataegus azarolus* L., *Crataegus monogyna* Jacq., *Elaeagnus angustifolia* L. et *Ziziphus lotus* L. *Mémoire de magister en Agronomie* ; 109.
 - **Fawcett D., et Jersh R. (2002).** Histologie. *Maloine*; 89.
 - **Fehri B., Aiache J.M., Boukef K., Memmi A., Hizaoui B. (1995).** *Valeriana officinalis* et *Crataegus oxyacantha*: Toxicité par administrations réitérées et investigations pharmacologiques. *Journal de pharmacie de Belgique* ; 46(3): 165-176.
 - **Franco A., Robertson M., et Locksley R. (2007).** Immunité La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires. *New Science Press* ; 4-6 .
 - **Freeman T., Gordon AH., & Humphrey JH. (1958).** Distinction between catabolism of native and denatured proteins by the isolated perfused liver after carbon loading. *British Journal of Experimental Pathology*; 39(5):459.
 - **Ghazi Z., Ramdani M., Tahri M., Rmili R., Elmsellem H., et al. (2015).** Chemical composition and antioxidant activity of seeds oils and fruit juice of *Opuntia Ficus Indica* and *Opuntia Dillenii* from Morocco. *Journal of Materials and Environmental Science*; 6(8): 2338-2345.
 - **Gokhale B., Damre A., Saraf M. (2003).** Investigations into the immunomodulatoryactivity of *Argyreia speciosa*. *Journal of Ethnopharmacology* ;84 : 109-114.
 - **Grajzer M., Prescha A., Korzonek K., Wojakowska A., Dziadas M., et al. (2015).** Characteristics of rose hip (*Rosa canina* L.) cold-pressed oil and its oxidative stability studied by the differential scanning calorimetry method. *Food chemistry*, 188: 459-466.
 - **Grosogeoat H. (2009).** Ma promesse anti-âge. *Odile Jacob* ; 181.

- **Halouët P., et Borry A. (2009).** Mémo-guide de biologie et de physiologie humaines : Étudiants et professionnels de santé. *Elsevier Masson* ; 224.
- **Hatano T., Kusuda M., Inada K., Ogawa TO., Shiota S., et al. (2005).** Effects of tannins and related polyphenols on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytochemistry* ;66 (17): 2047-2055.
- **Janeway C. A., Murphy K. (2017).** Immunobiologie de Janeway by Garland Science. *Taylor & Francis Group* ; 08.
- **Kang WY., Li CF., Liu Y X. (2010).** Antioxidant phenolic compounds and flavonoids of *Mitragyna rotundifolia* Kuntze *in vitro*. *Medicinal chemistry researchb* ; 19(9): 1222-1232.
- **Kierszenbaum A. (2006).** Histologie et biologie cellulaire. *De Boeck Supérieur* ; 267-268.
- **Kopelman P G. (2000).** Obesity as a medical problem. *Nature*; 635-643.
- **Koyuncu T., Pinar Y., Lule F. (2007).** Convective drying characteristics of azarole red (*Crataegus monogyna* Jacq.) and yellow (*Crataegus aronia* Bosc.) fruits. *Journal of food engineering* ;78(4): 1471-1475.
- **Kpéra G., Mensah A., Sinsin B. (2004).** Utilisation des produits et sousproduits de crocodile en médecine traditionnelle au nord du Bénin. *Bulletin de la Recherche Agronomique du Bénin*; 1-12.
- **Kumar M., Nagpal R., Kumar R., Hemalatha R., Verma V., Kumar A., ... et Yadav H. (2012).** Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Journal of Diabetes Research*; 2012(1), 902917.
- **Kumar U., Manjunath C., Thaminzhmani T., Ravi Y., Brahmaiah Y. (2012).** A Review on Immunomodulatory Activity Plants. *Indian Journal of Novel Drug Delivery* ; 4(2) : 93-103.
- **Lis M., Szczypka M., Suszko-Pawlowska A., Sokół-ŁA., Kucharska, A., et Obmińska-Mrukowicz, B. (2020).** Hawthorn (*Crataegus monogyna*) phenolic extract modulates lymphocyte subsets and humoral immune response in mice. *Planta Medica*, 86(02), 160-168.
- **Madore C. (2013).** Plasticité morphofonctionnelle du système de l'immunité innée cérébrale : modulation par l'inflammation et la nutrition. *Thèse de Doctorat, mention : Sciences, Technologie, Santé, spécialité : Neurosciences. Université Bordeaux 2*.
- **Male D., Brostoff J., Roth D., et Ivan R. (2007).** Immunologie. *Elsevier Masson* ; 18.

- **Mallice. (2010).** Immunologie et santé. *Les acteurs de l'immunité* ; 19
- **Mammette A. (2002).** Virologie médicale. *Presses Universitaires Lyon* ; 69.
- **Martin C., Vallet B., Riou B. (2017).** Physiologie humaine appliquée. *John Libbey Eurotext* ; 749.
- **Martinelli F., Perrone A., Yousefi S., Papini A., Castiglione S., Guarino F., ... et Salami SA. (2021).** Botanical, phytochemical, anti-microbial and pharmaceutical characteristics of hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.), Rosaceae. *Moleculesb*; 26(23):7266.
- **Mathieu M., Guimezanes A., Thimonier J., Mokrane A. (2009).** Maladies Auto-Immunes. *Masson* ; 5.
- **Mellal A. (2010).** Application pratique de l'anatomie humaine. *Editions Publibook* ; 1: 74.
- **Messaili B. (1995).** Botanique, systématique des spermaphytes. *Office des publications universitaires*, Alger, Algérie: 91.
- **Messaoudi S. (2021).** Etude comparative de l'activité biologique de certaines plantes sur les maladies cardiovasculaires, induite par une hypercholestérolémie chez les souris. *Thèse de Doctorat en Sciences. Option : Biologie et Physiopathologie Cellulaire*.
- **Mirunalini S., Krishnaveni M. (2010).** Therapeutic potential of *Phyllanthus emblica* (amla):the ayurvedic wonder. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*; 21(1): 93- 105.
- **Mokhtaria H. (2018).** *Valorisation biochimique et comportement germinatif de Crataegus monogyna Jacq. du mont de Tessala (Algérie occidentale)* (Doctoral dissertation).
- **Mraihi F., Fadhil H., Trabelsi-AM., Chérif JK. (2015).** Chemical characterization by HPLC-DAD-ESI/MS of flavonoids from hawthorn fruits and their inhibition of human tumor growth. *Journal of New Sciences*; 3: 840-846.
- **Murphy K., et Janeway C. (2018).** Immunologie de Janeway. *De Boeck Superieur* ; 4 : 22-23.
- **Nampoothiri SV., Prathapan A., Cherian OL., Raghu KG., Venugopalan VV., et Sundaresan A. (2011).** *In vitro* antioxidant and inhibitory potential of *Terminalia bellerica* and *Emblica officinalis* fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology* ; 49(1): 125-131.
- **Nathan C., et Sporn M. (1991).** Cytokines in context. *The Journal of cell biology* ; 113(5) : 981-986.

- **Oak MH., Bedoui JE., Madeira SF., Chalupsky K., Schini-Kerth VB. (2006).**
Delphinidin and cyanidin inhibit PDGFAB-induced VEGF release in vascular smooth muscle cells by preventing activation of p38 MAPK and JNK. *British journal of pharmacology*; 149(3): 283-290.
- **Pebret F., et Veron M. (1996).** Pathologie infectieuse et démarche de soins. *Heures de France* ; 1: 38-39.
- **Pittler MH., Schmidt K., et Ernst E. (2003).** Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*; 114(8): 665- 674.
- **Prélaud P. (2011).** Allergologie canine. *Elsevier Masson* ; 2 : 16.
- **Raghu SV., Rao S., Kini V., Kudva AK., George T., et Baliga, MS. (2023).** Fruits and their phytochemicals in mitigating the ill effects of ionizing radiation: review on the existing scientific evidence and way forward. *Food & Function*; 14(3): 1290-1319.
- **Saroj P., Verma M., Jha K., Pa M. (2012).** An overview on immunomodulation. *Journal of Advanced Scientific Research* ; 1 : 7-12.
- **Schroeder J.H., Cavacini L. (2010).** The role of immunoglobulin G in immunity. *Allergy Clin Immunol* ; 125 :41-52
- **Sherwood L. (2015).** Physiologie humaine. *De Boeck Supérieur* ; 334.
- **Simon Q. (2015).** Caractérisation des lymphocytes B régulateurs chez l'Homme. *Thèse de doctorat en Biologie et Santé* ; 1-3.
- **Terme M., Tanchot C. (2017).** Immune System and Tumors. *Annales De Pathologie* ; 12.
- **Thierrychauve C. (2016).** Savoirs interdépendants. *Lulu.com* ; 142.
- **Wang J., Xiong X., Feng B. (2013).** Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- **Weber J.P., Bergeret A., Berode M., Droz P.O., Gérin M., Goyer N., et Quénel P. (2003).** Mesure de l'exposition. *Paris: Edisem-Acton vale* ; 163-202.
- **Yeap S., Abd Rahman M., Alitheen N., Yong Ho W., Omar A., Kee Beh B., Ky H. (2011).** Evaluation of immunomodulatory effect. *American Journal of Immunology* ; (2) :17-23.
- **Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. Thèse de doctorat d'Etat, Option : Physiologie animale. *Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères Mentouri, Constantine* ; 33-34.

- **Zerizer S., Naimi D., Benchaibi Y., Hamdi R. Heikal O. (2008).** Hyperhomocysteimia and cardiovascular diseases in Algeria people. *Bulletin of the National Research Centre*, Cairo, Egypte; 33(5): 481-493.
- **Zou W., (2006).** Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* ; 6 : 295-307.
- **Żurek N., Świeca M., et Kapusta IT. (2024).** Berries, Leaves, and Flowers of Six Hawthorn Species (*Crataegus L.*) as a Source of Compounds with Nutraceutical Potential. *Molecules* ;29 (23): 5786.
- <https://identify.plantnet.org/ar/kworldflora/species?search=Crataegus+monogyna&sortBy=name&sortOrder=asc>



Annexe

Annexe 01 : composants de l'aliment des souris (ONAB) (Office National du Bétail).

Protéines	15%
Lipides	2,5%
Cellulose	8%
Humidité	13%
Vitamine A	150.000 UI
Vitamine D3	200.000 UI
Vitamine E	3 mg
Fer	6 mg
Cu	1,2 mg
Zn	14,400 mg
Cobalt	60 mg
Mn	10,800 mg
Iode	150 mg
Sélénium	300 mg
Ca ⁺²	1%
Phosphore	0,8%

Annexe 02 : Méthode de Biozzi

Suivant la méthode de (Biozzi, *et al*; 1953), l'administration du carbone sous la forme d'encre. Cela consiste en une suspension très uniforme de particules de carbone stabilisé avec de la colle de poisson et conservé avec du phénol. Le diamètre moyen des particules est cité par Biozzi *et al.* à 25 µm, l'encre a été injectée par voie intraveineuse (Freeman *et al.*, 1958). Les particules de carbone ont été éliminées principalement par le phagocyte. La distribution relative du matériel phagocytaire est généralement localisé dans le foie et la rate, La vitesse de clairance est maximale et indépendante de la quantité injectée, et presque toute la matière injectée est contenue dans les cellules de Kupffer (Benacerraf *et al.*, 1956).

Annexe 03 : Calcul des doses du traitement

1. Test de l'activité immunomodulatrice : Dose de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* (150 mg/kg) et (300 mg /kg).

La dose I : 1000g → 150 mg

X(g) → Y= dose (souris)

$$Y = \text{dose (souris) mg} = \frac{Xg * 150mg}{1000g}$$

X(g) : dose de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* en g pour une souris.

La dose II : 1000g → 300 mg

X(g) → Y= dose (souris)

$$Y = \text{dose (souris) mg} = \frac{Xg * 300 mg}{1000g}$$

X(g) : dose de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* en g pour une souris.

2. Evaluation de l'activité phagocytaire

On a injecté une solution du carbone

La dose : 200 g \longrightarrow 1 ml

X (g) \longrightarrow Y = dose (souris)

$$Y = \text{dose (souris) mg} = \frac{Xg * 1 \text{ ml}}{200g}$$

X (g) : dose de l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* en g pour une souris.



Résumés

Résumé

L'immunomodulation est le mécanisme de modification d'une réponse immunitaire sous l'action des immunomodulateurs qui stimulent ou inhibent la réponse immunitaire, ces immunomodulateurs sont issus d'origine animale, végétale,...etc. Compte tenu de leur action positive généralisée sur les maladies les plus courantes, de nombreux produits d'origine végétale apparaissent de plus en plus utilisés à des fins préventives ou thérapeutiques, parmi ces produits on a l'extrait éthanolique de la plante *Crataegus monogyna*.

Ce travail repose sur une étude expérimentale (test de l'épuration sanguine du carbone) dont le but est d'évaluer l'activité immunomodulatrice de l'extrait éthanolique de la plante *Crataegus monogyna*, l'effet immunomodulateur a été étudié sur le système phagocytaire d'un modèle murin *in vivo* consistant à administrer l'extrait (150 et 300mg/Kg) pendant 7jours.

En fait, l'expérience est basée sur une technique s'installant sur l'introduction d'un antigène (carbone sous forme d'encre) via la circulation sanguine (injection intraveineuse) et enfin prélever le sang, le foie et la rate pour estimer l'activité phagocytaire.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude montrent un effet immunostimulant d'efficacité prouvée pour les différentes doses testées par rapport au témoin, l'effet protecteur de la plante sur le système immunitaire phagocytaire a été comparable à celui du traitement de référence.

En conclusion, L'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* présente un effet immunostimulant en renforçant l'activité phagocytaire chez la souris. Cette plante pourrait représenter un produit potentiel pour des formulations immunomodulatrices naturelles.

Mots clés

Immunostimulation, immunomodulation, épuration sanguine, carbone, extrait éthanolique, *Crataegus monogyna*, système phagocytaire, *in vivo*.

Abstract

Immunomodulation is the mechanism of modifying an immune response under the action of immunomodulators, which either stimulate or inhibit the immune response. These immunomodulators can originate from animal, plant, etc., sources. Given their widespread positive action on common diseases, numerous plant-derived products are increasingly being used for preventive or therapeutic purposes. Among these products is the ethanolic extract of the plant **Crataegus monogyna**.

This work is based on an experimental study (carbon blood clearance test) aiming to evaluate the immunomodulatory activity of the ethanolic extract of **Crataegus monogyna**. The immunomodulatory effect was studied on the phagocytic system of an in vivo murine model, consisting of administering the extract (150 and 300 mg/Kg) for 7 days.

The experiment is based on a technique involving the introduction of an antigen (carbon in the form of ink) into the bloodstream (intravenous injection), followed by collection of blood, liver, and spleen to estimate phagocytic activity.

The results obtained from this study show a proven immunostimulant effect for the different doses tested compared to the control. The protective effect of the plant on the phagocytic immune system was comparable to that of the reference treatment.

In conclusion, the ethanolic extract of **Crataegus monogyna** exhibits an immunostimulant effect by enhancing phagocytic activity in mice. This plant could represent a potential product for natural immunomodulatory formulations.

Keywords

Immunostimulation, immunomodulation, blood clearance, carbon, ethanolic extract, *Crataegus monogyna*, phagocytic system, in vivo.

ملخص

مناعة التعديلية هي آلية يتم من خلالها تعديل الاستجابة المناعية تحت تأثير عوامل معدلة للمناعة، والتي يمكن أن تحفز أو تثبّط هذه الاستجابة.

وتشمل هذه العوامل المعدلة للمناعة من مصادر حيوانية أو نباتية وغيرها، ونظرًا لتأثيرها الإيجابي العام على أكثر الأمراض شيوعًا، فإن العديد من المنتجات ذات الأصل النباتي أصبحت تُستخدم بشكل متزايد لأغراض وقائية أو علاجية، ومن بين هذه المنتجات نجد المستخلص الإيثانولي لنبات الزعرور الأحادي النواة (*Crataegus monogyna*). يعتمد هذا العمل على دراسة تجريبية اختبار تنقية الدم من الكربون، (والهدف منها هو تقييم النشاط المعدل للمناعة للمستخلص الإيثانولي لنبات *Crataegus monogyna* حيث تم دراسة هذا التأثير المعدل للمناعة على النظام البلعومي باستخدام نموذج فأري حي، (in vivo) وذلك من خلال إعطاء المستخلص بجرعتين (150 و 300 ملغم/كغ) (لمدة 7 أيام). في الواقع، تستند التجربة إلى تقيية تعتمد على إدخال مستضد (الكربون في شكل حبر (عن طريق الدورة الدموية) حقن وريدي، (ثم يتم سحب عينات من الدم والكبد والطحال لتقدير النشاط البلعومي. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها من خلال هذه الدراسة تأثيرًا محفزاً للمناعة بفعالية مؤكدة للجرعات المختبرة مقارنةً بالشاهد، وكان التأثير الوقائي للنبات على النظام المناعي البلعومي مشابهاً لتأثير العلاج المرجعي.

ختاماً، يُظهر المستخلص الإيثانولي لنبات *Crataegus monogyna* تأثيراً محفزاً للمناعة من خلال تعزيز النشاط البلعومي لدى الفئران، وقد يمثل هذا النبات منتجًا طبيعياً واعداً في تركيبات دوائية ذات تأثير معدل للمناعة.

الكلمات المفتاحية: التحفيز المناعي، التعديل المناعي، تنقية الدم، الكربون، المستخلص الإيثانولي، الزعرور الأحادي النواة، النظام البلعومي، في الجسم الحي.

**Evaluation de l'activité immunomodulatrice de
l'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* sur le système phagocytaire chez la souris**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Résumé

L'immunomodulation est le mécanisme de modification d'une réponse immunitaire sous l'action des immunomodulateurs qui stimulent ou inhibent la réponse immunitaire, ces immunomodulateurs sont issus d'origine animale, végétale,...etc. Compte tenu de leur action positive généralisée sur les maladies les plus courantes, de nombreux produits d'origine végétale apparaissent de plus en plus utilisés à des fins préventives ou thérapeutiques, parmi ces produits on a l'extrait éthanolique de la plante *Crataegus monogyna*.

Ce travail repose sur une étude expérimentale (test de l'épuration sanguine du carbone) dont le but est d'évaluer l'activité immunomodulatrice de l'extrait éthanolique de la plante *Crataegus monogyna*. L'effet immunomodulateur a été étudié sur le système phagocytaire d'un modèle murin *in vivo* consistant à administrer l'extrait (150 et 300mg/Kg) pendant 7jours.

En fait, l'expérience est basée sur une technique s'installant sur l'introduction d'un antigène (carbone sous forme d'encre) via la circulation sanguine (injection intraveineuse) et enfin prélever le sang, le foie et la rate pour estimer l'activité phagocytaire.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude montrent un effet immunostimulant d'efficacité prouvée pour les différentes doses testées par rapport au témoin, l'effet protecteur de la plante sur le système immunitaire phagocytaire a été comparable à celui du traitement de référence.

En conclusion, L'extrait éthanolique de *Crataegus monogyna* présente un effet immunostimulant en renforçant l'activité phagocytaire chez la souris. Cette plante pourrait représenter un produit potentiel pour des formulations immunomodulatrices naturelles.

Mots-clés : Immunostimulation, immunomodulation, épuration sanguine, carbone, extrait éthanolique, *Crataegus monogyna*, système phagocytaire, *in vivo*.

Laboratoires de recherche : Laboratoire d'immunologie et d'activités biologiques des substances naturelles

Présidente du jury : ARIBI Boutheyna (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadrant : MECHATI Chahinez (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinateur : MESSAOUSI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).