

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
Université 8 mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et
de l'Univers
Département de
SNV

Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master



Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Département de : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité/ Option : Immunologie Appliquée

Thème

L'effet de la phytothérapie sur le système immunitaire

Présenté par :

BOUDRA Sarra

CHAALAL Safa

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. MAIRIF S.

Examineur : Dr. HEMICI A.

Encadreur : Dr. SANSRI S.

Université 8 Mai 1945 Guelma

Université 8 Mai 1945 Guelma

Université 8 Mai 1945 Guelma

SEPTEMBRE 2021

Remerciements

Il n'ya rien de plus beau que d'admettre les remerciements de quelqu'un à nous, et il vaut mieux que cela envoie un message expressif rempli de mots de remerciement et de reconnaissance, exprimant la sincérité des sentiments en nous et notre gratitude pour ce qu'il fait pour nous.

Plus particulièrement, nous tenons à remercier :

En premier lieu : « Allah » le tout puissant qui nous avoir donné la volonté et la patience d'accomplir ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur Dr. SANSRI S d'avoir accepté avec toute modestie de nous encadrer et nous avoir accordé sa confiance. Nous lui remercions également pour tout le savoir qu'elle nous a transmis durant notre cursus universitaire.

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à le président ainsi que

Tous les membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'évaluer notre Modeste travail.

Tous les enseignants, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nous réflexions et ont répondre à nos questions durant notre recherches.

Dédicace

Chaque succès a des dédicaces et une appréciation

Si les mots de gratitude aident ceux qui disent, alors ils échouent face à la grandeur des positions de nos parents.

Mon cher père « Mohammed », je te remercie pour ton amour et aide à faire de moi toujours la meilleure.

Ma chère mère « Linda », la source de la vie et la raison du succès. Merci d'avoir tant enduré des choses stressantes juste pour nous rendre heureux.

Mes chers frères « Ilyes et Maher » et mes chères sœurs « Djihen, Rahma et Malek Serine », et mes amis « Saif, Rima, Adala et Assma » merci pour vos encouragements permanents et vous soutien moral.

Ma petite étoile qui brille dans mon cœur pour toujours. L'oiseau de paradis, tu es ma force qui me pousse toujours en avant. Tu me manque infiniment

Mon chéri

"Abd el Samad"

Et à tous les membres de ma famille qui m'ont toujours soutenue et poussée à continuer mes études.

Ce présent travail a pu voir le jour grâce à leur soutien.

Merci d'être toujours là pour moi.

A tout ma famille que je l'aime trop.

BOUDRA Sarra

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail

À mes parents Pour leurs sacrifices et leur soutien tout au long mes Etudes



A mon exemple éternel, mon soutien moral, source de joie
Et de bonheur, à celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir
grandir et réussir, que dieu te garde et te protège mon très
cher Père **ABD ELGHANI**.



A la lumière de mes jours, source de mes efforts, la flamme de mon cœur, de
ma vie et de mon bonheur, Maman **SALIHA** que j'adore,



A ma petite sœur **MARWA** en témoignage de l'attachement et de l'amour
que j'ai pour elle. Je te souhaite tout le bonheur du monde.



Aux personnes qui étaient toujours là à mes côtés, et qui m'ont
accompagnées mes cousines (**WIDAD, RAYANE, AYA**).

A tous ceux qui m'ont soutenu, de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

SAFA



TABLE DES MATIERES

Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction **1**

CHAPITRE I : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

I.	Organisation générale du système immunitaire	3
	1. Description du système immunitaire	3
	2. Les différentes cellules du système immunitaire	5
II.	La réponse immunitaire	6
	1. L'immunité innée	7
	2. L'immunité adaptative	7
III.	Les forces mécaniques et le système immunitaire	9
	1. L'impact des forces mécaniques sur la migration leucocytaire	9
IV.	Le rôle du système immunitaire au-delà de la défense	11
	1. La reproduction	11
	2. L'homéostasie, régénération et réparation tissulaire	12
	3. Le développement	14
	3.1. Le développement du tissu osseux	14
	3.2. Le développement du tissu nerveux	15
	4. L'angiogenèse	16

CHAPITRE II : PHYTOTHERAPIE ET PLANTES MEDICINALES

I.	La phytothérapie	18
-----------	------------------	----

II.	Les différents types de la phytothérapie	18
1.	L'aromathérapie	18
2.	La gemmothérapie	18
3.	L'herboristerie	18
4.	L'homéopathie	19
5.	La phytothérapie chinoise	19
6.	La phytothérapie pharmaceutique	19
III.	Les plantes médicinales	19
IV.	Les plantes médicinales en Algérie	19
V.	Les conditions optimales pour la phytothérapie	20
1.	Récolte	20
2.	Séchage	21
3.	Conservation	21
4.	Durée de conservation	21
VI.	Quelques principes actifs des plantes médicinales agissant sur le système immunitaire	22
1.	Les polysaccharides	22
2.	Les alcaloïdes	23
3.	Les peptidoglycanes	23
4.	Les alkylamides	24
5.	Les protéines	24
6.	Les terpènes	24
7.	Les molécules phénoliques	25
7.1.	Acides phénols	25
7.2.	Anthocyanes	25
7.3.	Flavonoïdes	25

CHAPITRE III : L'EFFETS DE DEUX PLANTES MEDICINALES SUR LE
SYSTEME IMMUNITAIRE

Partie I : La Réglisse - *Glycyrrhiza glabra*

I.	Généralité sur <i>Glycyrrhiza glabra</i> L	29
II.	Description botanique de la réglisse	29
III.	Classification	30
IV.	Répartition géographique	31
V.	Composition chimique de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L	32
	1. Saponosidestriterpéniques	32
	1.1. Glycyrrhizine ou acideglycyrrhizique	32
	1.2. Autres saponosides	33
	2. Les polysaccharides	35
	3. Les polyphénols : acides phénols et flavonoïdes	35
	4. Autres composés	37
VI.	Action protectrice symptomatique de la glycyrrhizine (réglisse) dans l'infection au COVID-19	37

Partie II : Ail - *Allium sativum*

I.	Noms vernaculaires	40
II.	Historique	40
III.	Classification	40
IV.	Étude botanique	41
V.	Effet thérapeutique du l'ail et son action sur le système immunitaire	41
VI.	Principaux composants du l'ail et leurs effets thérapeutique	43
	1. Effets immunomodulateur du l'ail et ses différents composants	46
	2. Effet du glutathion sur le système immunitaire	46

VII.	L'effet de l'extrait d'ail vieilli	48
VIII.	L'effet de l'hydrogène dusulfide	49
IX.	L'effet de l'ail dans l'infection avec coronavirus	49
	Conclusions	54
	Références bibliographique	
	Résumé	
	Abstract	
	ملخص	

Liste des figures

Figure 1 : Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde	6
Figure 2 : schéma résumant les principales actions de la réponse immunitaire	6
Figure 3 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative	8
Figure 4 : La contractilité du cytosquelette acto-myosine II	10
Figure 5 : Différentes étapes de la migration cellulaire	11
Figure 6 : Le rôle du système immunitaire dans l'homéostasie et la régénération des tissus	14
Figure 7 : Plantes médicinales, source potentielle de revenus extérieurs	20
Figure 8 : Les principales familles de principes actifs utilisées en phytothérapie : certains principes actifs sont des métabolites primaires, d'autres sont des métabolites secondaires	22
Figure 9 : Feuille de la Réglisse	30
Figure 10 : Gravure de les racines, la partie utilisée de la plante	30
Figure 11 : Molécule deglycyrrhizine	33
Figure 12 : Molécule d'acide glycyrrhétic	33
Figure 13 : Les différents niveaux où les principes actifs agir pour inhibé les voies NFκB	34
Figure 14 : Structure moléculaire des principaux flavonoïdes de <i>Glycyrrhiza glabra</i> L	37
Figure 15 : Modèle schématique de l'effet de la glycyrrhizine	38
Figure 16 : L'ail cultivé (<i>Allium Sativum</i>)	41
Figure 17 : Représentation schématique des différentes activités pharmacologiques de l'ail (<i>Allium sativum</i>) et de leurs mécanismes	42

Figure 18 : Lien entre les niveaux de GSH dans les CPA et la différenciation des CD4+ en Th1. 47

Figure 19: Effet du SARS-Cov-2 sur le système immunitaire 50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les fonctions des leucocytes au sein des ovaires	12
Tableau 2 : Classification botanique de « <i>Glycyrrhiza glabra L</i> »	31
Tableau 3 : Situation botanique de l'espèce <i>Allium sativum</i>	40
Tableau 4 : L'activité pharmacologique de l'ail (<i>Allium sativum</i>) et de ses Composés apparentés	43

Liste des abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AChE : Acétylcholinestérase.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADP : Adénopathie.

ADP : Adénosine Diphosphate.

AGE : Extrait d'ail vieilli.

AKT : Thréonine kinase.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

AP-1: activator protein-1.

APC : Cellules présentatrices d'antigène.

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : Adénosine Triphosphate

BuChE : Butyrylcholinestérase

CAM : Complexe d'Attaque Membranaire.

CEDAP : Commission interministérielle d'étude des produits destinés à une alimentation particulière.

CLRs : C-type Lectin Receptors.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

COX : Cyclooxygénase.

CPA: Cellules Présentatrices d'Antigène.

CSF: Colony Stimulating Factor.

DADS: Disulfure de diallyle.

DAMPs: Danger Associated Molecular Patterns.

DAS: Diallyl sulfide.

DATS : Trisulfure de diallyle.

FGF2: Fibroblast Growth Factor 2.

GA: Acide glycyrrhétinique.

GABA: Acide Gamma-Aminobutyrique.

G-CSF: granulocyte colony stimulating factor.

GM-CSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

GSH: Glutathion.

GSNO: S-nitrosoglutathion.

H₂S : Sulfure d'hydrogène

ICAMs: Intra Cellular Adhesion Molecule.

IFN γ : Interferon gamma.

Ig: Immunoglobuline.

IGF-1: Insuline Growth Factor 1.

I κ B : inhibiteur de κ B.

IL : Interleukine.

INF : Interféron.

iNOS :Oxydenitrique synthase.

IRF: Interferon response factor.

LB : Lymphocyte B.

LH: Luteinizing Hormone.

LOX :Lipoxygénase.

LPS: LipoPolySaccharides.

LT: Lymphocyte T.

M1: Macrophage pro-inflammatoire.

M2: Macrophage anti inflammatoire.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase.

M-CSF-1: Macrophage Colony-Stimulating Factor 1.

MEC : Matrice Extracellulaire.

MMPs : Métalloprotéinases.

MO : Moelle Osseuse.

MR : Récepteurs minéralocorticoïdes.

NAC: N-acétylcystéine.

NFκB: nuclear factor-kappa B.

NK : Nature killer (les cellules tueuses naturelles).

NLRs: NOD-like receptors.

NO: Oxyde nitrique.

PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns.

PCSO: S-propyl-cystéine-sulfoxyde.

PDGF: Platelets Derived Growth Factor.

PECAM1: Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1.

PGE: Prostaglandines.

PGE2 : Prostaglandine E2.

PRRs: Pattern Recognition Receptors..

RANK: Receptor Activator of Nuclear factor.

RAS : Rat Sarcoma.

RNS : Espèces radicalaires azotées.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

SARS-CoV-2 : Le Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

SI : Système Immunitaire.

SNC: Système Nerveux Central.

STAT: Signal transducer and activator of transcription proteins.

TGFβ1: Transforming Growth Factor β1.

TH: Cellules effectrices auxiliaires (Th1 et Th2).

TLRs: Toll-likereceptors.

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2.

TNF: Tumor Necrosis Factor.

Treg : T régulatrices.

UV : Ultraviolet.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Introduction

Introduction

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de microorganismes étrangers.

Depuis des milliers d'années, l'humanité a utilisé diverses plantes trouvées dans son environnement, afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies, ces plantes représentent un réservoir immense de composés potentiels attribués aux métabolites secondaires qui ont l'avantage d'être d'une grande diversité de structures chimiques et ils possèdent un très large éventail d'activités biologiques. Cependant l'évaluation de ces activités demeure une tâche très intéressante qui peut faire l'intérêt de nombreuses études. L'utilisation des plantes en phytothérapie est très ancienne et connaît actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) (2003), environ 65-80 % de la population mondiale à recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne [1].

La phytothérapie est l'art d'utiliser les plantes pour se soigner, elle existe depuis la nuit des temps, l'homme a eu recours aux plantes pour se nourrir mais aussi pour se soigner. Au fil des siècles, la connaissance des plantes médicinales se transmet de génération en génération [2].

Les pathologies infectieuses résultent d'une faiblesse immunitaire C'est pourquoi nous présenterons les principes de la phytothérapie et les avantages qu'elle procure pour moduler le système immunitaire.

Pour cet effet, notre manuscrit est structuré en trois chapitres :

- Le premier chapitre comportera des généralités sur le système immunitaire et ses composants, et les caractéristiques de l'immunité.
- Le deuxième chapitre présente une généralité sur la phytothérapie et les plantes médicinales.
- Dans le troisième chapitre nous allons expliquer l'effet de la phytothérapie sur le système immunitaire (L'ail et La Réglisse).

CHAPITRE I

LE SYSTEME IMMUNITAIRE

I. Organisation générale du système immunitaire

Au bout de 400 millions d'années, l'évolution nous a donné un appareil de défense hautement différencié et adaptable, le système immunitaire. Il nous protège contre les microorganismes, les matières étrangères et toxiques, et les cellules malignes. L'évolution permanente de ce système a été la condition préalable à la survie des organismes vivants face aux attaques continues des milieux intérieurs et extérieurs. Par conséquent, le système immunitaire a appris à éviter les réponses destructrices vis-à-vis des éléments de son propre corps. Par ailleurs, la majorité des réponses immunologiques ont une durée limitée et sont contrôlées par des mécanismes régulateurs qui servent à éviter des réactions excessives [3].

Le système immunitaire est un complexe de substances solubles, de cellules et des organes qui interagissent ensemble pour assurer une protection étroite face aux germes pathogènes ou même des cellules du soi qui ont subi des anomalies. Il est basé sur trois propriétés principales qui lui confèrent un grand pouvoir de maintenir l'intégrité de l'organisme à savoir de la surveillance qui est basé sur la discrimination et l'élimination des substances et des cellules du soi modifiées. La régulation qui permettant la préservation de l'homéostasie en aboutissant à une réponse immunitaire adaptée et adéquate. La défense est consisté à reconnaître et à détruire les agents infectieux [4].

La protection de l'organisme humain contre les agressions s'initie par un système de défense naturelle qui se constitue de barrière physique telle que la peau, d'une barrière mécanique telle que les cils et le péristaltisme intestinal et une barrière chimique au niveau des muqueuses où on rencontre des substances bactéricides. En outre, la flore commensale qui séjourne de nombreux endroits de l'organisme joue un rôle crucial contre l'invasion par les pathogènes par compétition [5]. Bien que, le système immunitaire (SI) semble moins substantiel qu'un organe noble, il produit un énorme nombre de cellules constituant un arsenal d'arme très puissant afin d'assurer une réponse immunitaire si efficace [6].

1. Description du système immunitaire

Le système immunitaire est caractérisé par :

- Multicouches : Le système immunitaire possède une architecture multicouche qui consiste en deux sous-systèmes inter-liés qui sont le système immunitaire inné et le

système immunitaire adaptatif. Ces deux systèmes combinent leurs tâches et responsabilités pour assurer la protection et la sécurité globale.

- **Unicité** : chaque élément dans le système immunitaire assure des responsabilités particulières.
- **Autonomie** : le système immunitaire humain ne possède aucun contrôle central ou un gestionnaire particulier. Il possède une autonomie globale dans la détection et l'élimination des intrus.
- **Distribution** : les cellules immunitaires et les molécules sont distribuées dans le corps humain pour assurer sa protection. Il n'existe pas un point de contrôle centraliser.
- **Parallélisme** : le système immunitaire est capable de produire plusieurs réponses immunitaires en même temps à des endroits dispersés
- **Tolérance au-soi** : le système immunitaire humain peut différencier entre les cellules de soi et les cellules de non soi.
- **Apprentissage** : le système immunitaire a augmenté la capacité d'identification d'anticorps à un antigène sélectif (les réponses primaire et secondaire). Il apprend continuellement les structures de pathogène.
- **Adaptabilité** : le système immunitaire humain la production des cellules de plus en plus spécialisées pour l'identification des antigènes. cela est garanti par la théorie de la sélection clonale suivie par le mécanisme de l'hyper mutation somatique.
- **Dynamique** : le système immunitaire continuellement par la création de nouvelles cellules et molécules, l'élimination des cellules vieilles ou endommagées. Un bon exemple de la dynamique du système immunitaire est la théorie du réseau idiotypique.
- **Diversité** : le système immunitaire naturel est capable d'identifier n'importe quels intrus qui envahissent le corps. Le répertoire cellulaire est complet. Cette particularité est due à plusieurs mécanismes qui sont par exemple : l'hyper mutation somatique, la reproduction de récepteur, l'identification approximative des intrus, etc.
- **Mémorisation** : Après une réponse immunitaire à un antigène donné, un ensemble de cellules constituent l'ensemble de cellule mémoires qui seront dotées par une durée de vie longue afin de fournir des réponses immunitaires plus rapides et plus puissantes aux rencontres suivantes d'un même antigène.
- **Coopération** : les cellules immunitaires coopèrent leurs capacités pour assurer une meilleure détection et également une protection puissante. ex : les cellules T aide, les molécules CMH. Détection : le système immunitaire est capable d'identifier et détecter les intrus

dans le corps sans aucune connaissance antérieure de la structure de ces intrus [7].

2. Composition cellulaires du système immunitaire

- Les granulocytes circulent dans la circulation sanguine en attendant leur recrutement au niveau des foyers infectieux. Les neutrophiles en tant que cellules phagocytaires activent des mécanismes de bactéricidie par leur dégranulation. Les éosinophiles s'attaquent aux parasites de l'organisme qui sont recouverts par des anticorps et contribuent dans les réactions allergiques, alors que, la fonction des basophiles restent moins claires, elles semblent probablement complémentaires à celles des éosinophiles et des mastocytes.
- Les mastocytes résident près des petits vaisseaux sanguins, une fois ils s'activent en présence de pathogènes, se dégranulent en libérant des médiateurs chimiques comme, l'histamine, la sérotonine ou l'héparine. Par conséquence, ils sont indispensables dans la réaction allergique.
- Les monocytes circulent dans le sang, et quand ils atteignent les tissus, ils subissent une différenciation et deviennent des macrophages dotés des vésicules contenant des enzymes lysosomales qui détruisent l'agent infectieux suite à une phagocytose, tout en gardant des fractions antigéniques qu'ils présentent ensuite aux cellules B et T via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).
- Les cellules dendritiques font partie des cellules immunitaires engageant les réponses immunitaires qui ont la particularité de présenter l'antigène aux lymphocytes T naïfs [8;4].

La quasi-totalité des cellules immunitaires dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes localisés dans la moelle osseuse ; ces cellules souches sont les seules capables d'auto renouvellement. Les cellules souches se différencient soit en cellule pro génitrices lymphoïdes, soit en cellule pro génitrices myéloïdes A leur tour, ces cellules pro génitrices se différencient pour donner les différentes cellules matures (**figure1**). A l'issue de l'hématopoïèse, les cellules quittent la moelle osseuse par la circulation sanguine [10].

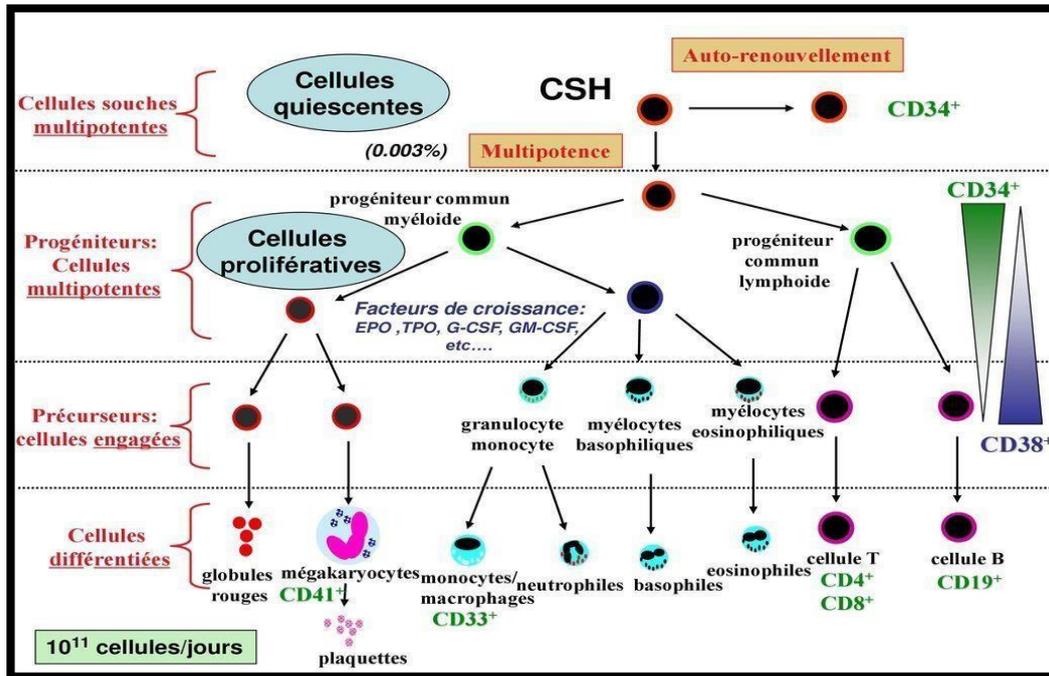


Figure 1 : Schéma présentatif des deux lignés myéloïde et lymphoïde [9].

II. La réponse immunitaire

La réponse immunitaire, représentant le cœur des défenses de l'organisme, se divise en deux parties comme le montre la figure suivante : l'immunité innée et l'immunité adaptative [8].

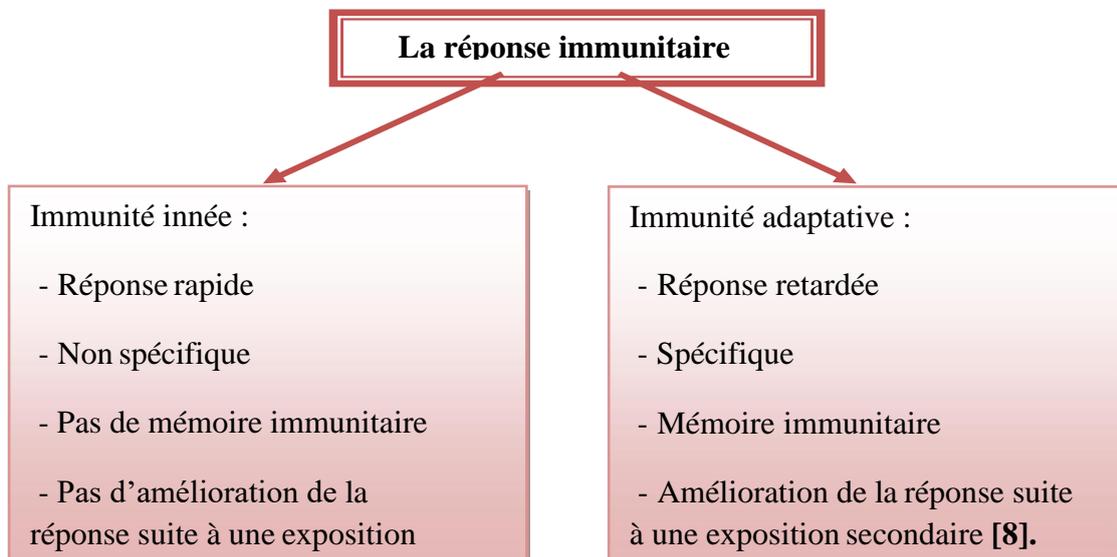


Figure 2 : schéma résumant les principales actions de la réponse immunitaire.

1. L'immunité innée

Lorsque l'agent infectieux dépasse les barrières de défense naturelle, il s'affronte aux cellules de l'immunité innée résidentes dans tous les tissus de l'organisme notamment les macrophages et les cellules dendritiques (**figure 2**) [4]. Ces cellules possèdent des récepteurs codés par la ligne germinale d'une large spécificité dits : pattern recognition receptors (PRRs) qui reconnaissent une grande variété de motifs exprimés à la surface des membranes microbiennes nommés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) tels que : lipopolysaccharides (LPS), le mannane... etc. ainsi que d'autres motifs exprimés sur les cellules non- immunitaires endommagées (danger-associated molecular patterns DAMPs). La famille des PRRs inclue : Toll-likereceptors (TLRs), C-type lectin receptors (CLRs), et NOD-like receptors (NLRs) [11; 12].

Suite à la reconnaissance, les macrophages et les cellules dendritiques phagocytent et digèrent le pathogène induisant une cascade d'activation qui aboutit à la fin à la libération des médiateurs pro-inflammatoires et des chimiokines comme : interleukine-1(IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, tumor necrosis factor- α (TNF α). Ils ont pour vocation de perméabiliser les vaisseaux sanguins pour recruter des neutrophiles et des monocytes afin de contenir l'infection et d'éliminer la propagation du pathogène par le phénomène du chimiotactisme. Ce phénomène s'appelle l'inflammation aiguë traduite par le gonflement, la rougeur et l'augmentation de la fièvre de l'organisme [13].

En dehors de la phagocytose, il y'a d'autres mécanismes qui servent à éradiquer le pathogène, d'une part la lyse par les cellules tueuses naturelles (NK), de l'autre part l'activation d'un système de protéines plasmatiques communément appelé système du complément, par la voie de lectine et voie alterne, conduisant à la destruction du germe par la formation du complexe d'attaque membranaire(CAM). Cette immunité innée est précoce, permanente et non spécifique [14 ; 15].

2. L'immunité adaptative

Certaines cellules dendritiques après la phagocytose quittent le foyer infectieux vers les ganglions lymphatiques auprès de ce site par les lymphatiques afférents, où elles présentent les fractions antigéniques du pathogène via les molécules CMH aux LB et LT naïfs qui circulent continuellement du sang vers les organes lymphoïdes périphériques (**figure 3**). Une fois les cellules exprimant des récepteurs spécifiques à cet antigène interagissent avec les

cellules présentatrices d'antigène (CPA), elles seront stationnées au sein des organes lymphoïdes où elles se différencient en cellules effectrices et se prolifèrent [16 ; 15].

Les LTCD4+activés se différencient en cellules mémoires et cellules effectrices auxiliaires (Th) Th1 et Th2 selon l'abondance de certaines cytokines dans le milieu. Les Th1 amplifient l'immunité cellulaire en stimulant d'une part la phagocytose et d'autre part induisent la différenciation des LTCD8+ en cellules T cytotoxiques responsables de la réponse anti pathogènes intracellulaires en sécrétant l'interféron- γ (INF γ) et IL-2. Sous l'effet d'IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13 la Th2 déclenche l'immunité humorale par l'activation des LB qui ont reconnu le même peptide antigénique pour se différencier en plasmocytes sécrétoires d'anticorps spécifiques. Cette réponse est plus spécifique et étroite et génère une mémoire immunologique qui se met en place rapidement lors d'une réinfection par le même agent pathogène [3].

Ensuite les cellules effectrices et les anticorps produits quittent les organes lymphoïdes vers le site infectieux où, par leurs action coopérées servent à détruire les cellules infectées et éliminer les pathogènes neutralisés par les immunoglobulines en activant le système du complément et par la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps [5].

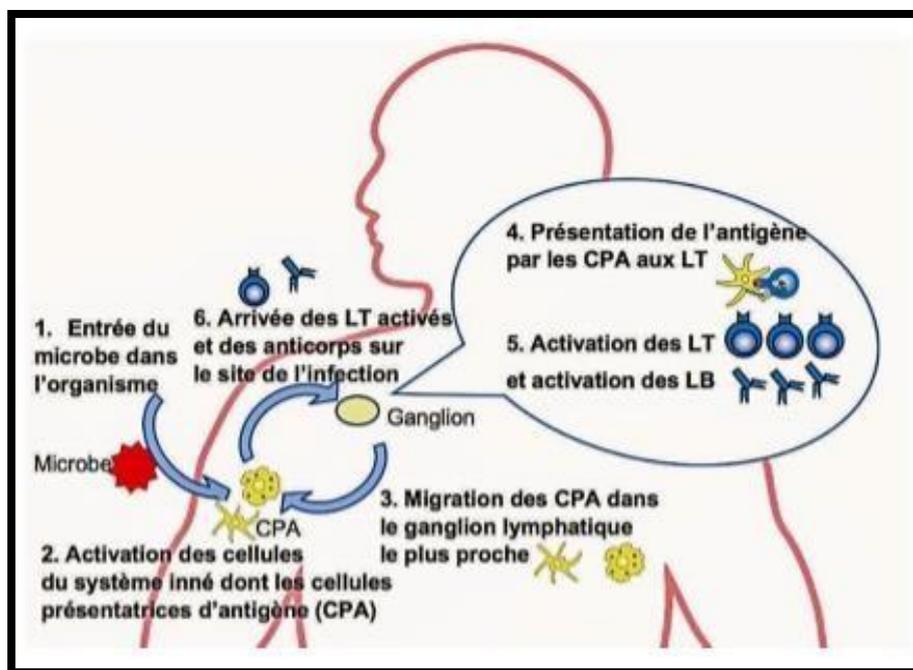


Figure 3 : Schéma récapitulatif de la réponse immunitaire innée et adaptative [5].

III. Les forces mécaniques et le système immunitaire

Il a été connu que lors de l'inflammation les cellules immunitaires se dirigent vers le site où le pathogène se multiplie, en répondant à un réseau de ligands notamment les chimiokines qui induisent des signaux à l'intérieur de ces cellules pour assurer leur migration et leur activation. Ces phénomènes ont été traités uniquement d'un point de vue chimique jusqu'à cette dernière décennie où les chercheurs ont commencé à surligner l'effet des forces mécaniques qui jouent un rôle crucial dans, non seulement la migration cellulaire mais aussi l'activation des réponses effectrices ultérieures [17]. Cette omission est pertinente car la vie de la cellule immunitaire est hautement physique, se caractérise par la modification morphologique, le mouvement rapide à travers des espaces interstitiels étroits, l'adhésion sous flux de cisaillement et la formation des interfaces avec d'autres cellules [18].

La cellule vit dans un environnement constitué de 2 compartiments : cellulaire qui est l'épithélium, et un compartiment chimique incluant les protéines immobiles qui forment la matrice extracellulaire (MEC) telles que : la fibronectine et le collagène, ainsi que des substances diffusives telles que : les cytokines et les facteurs de croissance. La relation entre la MEC et la cellule est bidirectionnelle puisque la MEC est considérée comme une structure dynamique qui régule le comportement de la cellule en lui fournissant des signaux mécaniques, la cellule est capable de transformer ces signaux intégrés en signaux biochimiques qui remodelent la MEC, c'est la mécano-transduction [19 ; 20].

Cette interconnexion se fait par le biais du cytosquelette qui est un réseau de protéines intracellulaires répartis en 3 classes : les filaments d'actine, les filaments intermédiaires et les microtubules. Les recherches ont indiqué que le cytosquelette d'actine est le responsable de la mécano-transduction chez les cellules notamment les leucocytes. Ce dernier, transmet l'énergie issue de la myosine à la cellule et lui permet d'exercer une force mécanique sur la MEC [21].

1. L'impact des forces mécaniques sur la migration leucocytaire

La migration des leucocytes nécessite l'intervention de l'état contractile du cytosquelette d'actine qui s'associe avec le domaine cytoplasmique des intégrines via une protéine adaptatrice comme la Taline et la vinculine, et les adhérences entre les cellules leucocytaires et la MEC . Les cellules phagocytaires ou infectées secrètent des médiateurs chimio-attractants qui agissent sur l'endothélium vasculaire pour augmenter l'expression des molécules d'adhésion. Le passage du leucocyte dans une veinule implique une liaison

réversible entre les sélectines et les épitopes d'hydrate des carbones du sialyl- Lewis x des leucocytes ce qui ralentit son mouvement et se met à rouler sur l'endothélium, pour s'activer sous l'effet des chimiokines abondants dans le milieu. Le ligand lié à son propre récepteur émet un signal entrant « outside-in signal » qui initie une cascade d'activation à l'intérieur du leucocyte, ensuite, un signal sortant « inside-out signal » est induit de l'intérieur du leucocyte vers l'extérieur pour que l'intégrine subit un changement conformationnel des sites d'ancrages et augmente son affinité pour former de fortes liaisons (catch bonds) aux molécules de la superfamille des immunoglobulines ; intra cellular adhesion molecule (ICAMs) [22].

Le leucocyte en arrêt se caractérise par une extension des pseudopodes sur la cellule endothéliale. En outre, l'interaction entre les intégrines et les ICAMs, augmente la concentration du Ca^{2+} à l'intérieur de la cellule endothéliale et active la protéine mitogen-activated protein kinase (MAPK) et Rat sarcoma (RAS), collectivement ces actions vont stimuler la tête de la myosine II couplée à une molécule d'adénosine triphosphate (ATP) qui s'hydrolyse en adénosine diphosphate (ADP) et conduit à une déformation de la tête et s'attache aux fibres d'actines, ensuite, l'ADP se détache de la myosine et par conséquent la myosine se détache et la fibre d'actine se déplace. Ce phénomène est connu par la contractilité d'actomyosine (**figure 4**). Cette force générée entre les protrusions (pseudopodes) leucocytaires et l'actine contractile de la cellule endothéliale est appelée forces d'adhérence focales [17].

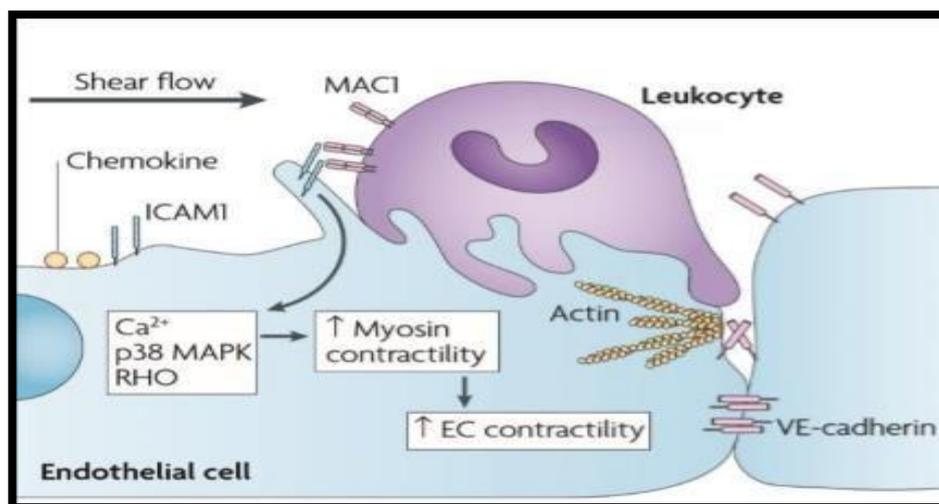


Figure 4 : La contractilité du cytosquelette acto-myosine II [22].

Par la suite, l'adhérence du platelet endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM1) qui est exprimé à la fois sur les leucocytes et à la jonction des cellules endothéliales, contribue à l'extravasation du leucocyte. Le leucocyte traverse ensuite la lame basale (une MEC particulière) par la contractilité du cytosquelette du leucocyte via des intégrines, et la formation des lamellipodes qui sont des fibres d'actines polymérisés denses contre la membrane plasmique afin de la pousser selon un gradient de concentration de médiateurs vers le site infectieux (**figure 5**) [20 ; 22 ; 4].

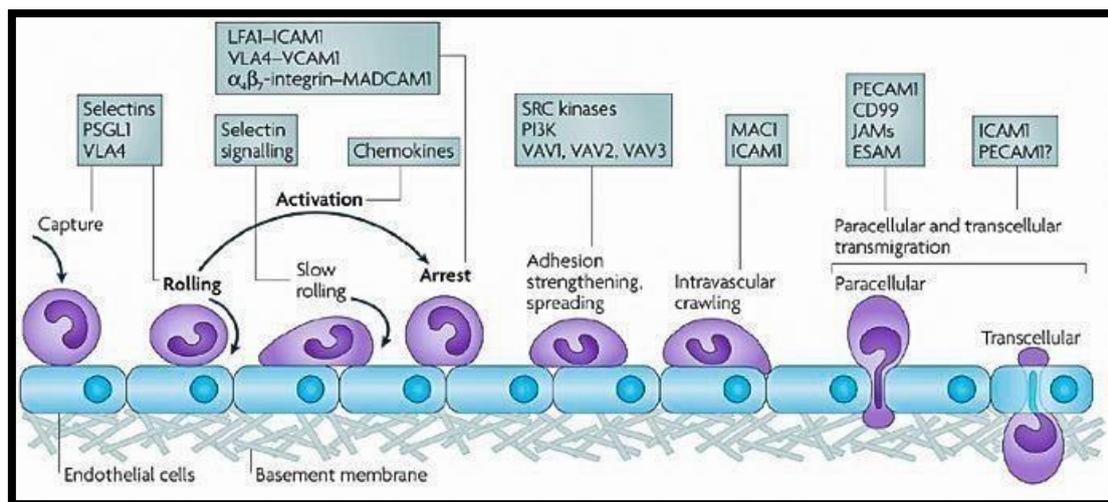


Figure 5 : Différentes étapes de la migration cellulaire [22].

IV. Le rôle du système immunitaire au-delà de la défense

La compréhension actuelle du système immunitaire diffère considérablement de celle qui prévalait il y'a un peu plus de 20 ans, elle s'intéressait du pouvoir du SI de la discrimination entre le soi et le non - soi ainsi que la défense contre des agents intrinsèques ou extrinsèques. Toutefois, des études récentes ont montré que le rôle des cellules immunitaires peut aller au-delà de la défense, s'étend à la reproduction, l'homéostasie et la régénération des tissus, au développement et l'angiogenèse [23].

1. La reproduction

Outre le fait que l'ovulation inclut des processus distincts de l'inflammation, elle a été toujours comparée à cette dernière à cause des caractéristiques en commun qu'elles partagent.

D'après Brännström et ses collaborateurs en 1993, un nombre limité de leucocytes résident dans les ovaires durant la phase de pré-ovulation. Après la sécrétion du luteinizing

hormone (LH), les cellules de thèque interne et du granulosa du follicule répondent par la sécrétion des cytokines et des prostaglandines (PGE) qui activent les leucocytes résidents, notamment les mastocytes et les macrophages, qui secrètent respectivement l’histamine et des chimiokines. Ces derniers agissent sur la perméabilité vasculaire et facilitent l’infiltration des leucocytes aux ovaires [24].

En outre, les cytokines dérivées des macrophages favorisent la production de progestérone par les cellules du follicule. Aussi, les neutrophiles recrutés produisent des protéases : collagénases et métalloprotéinases (MMPs) qui remodelent la MEC et affaiblissent la paroi folliculaire pour expulser l’oocyte (**tableau 1**) [25 ; 26].

Tableau 1 : Les fonctions des leucocytes au sein des ovaires [25].

Type cellulaire	Fonction au niveau de l’ovaire
Monocytes / macrophages	La production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l’infiltration des cellules inflammatoires et l’élimination des cellules et des tissus endommagés via la phagocytose.
LT et LB	Production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l’infiltration des cellules inflammatoires.
Les mastocytes	Production des cytokines et des chimiokines qui stimulent l’infiltration des cellules inflammatoires, et dégradation de la MEC par des protéases.
Cellules NK	Favorisent l’angiogenèse, accroissent la réponse inflammatoire par la sécrétion des cytokines et éliminent les cellules endommagées.
Les neutrophiles	La sécrétion des collagénases, cathepsines et gélatinases afin d’affaiblir la paroi folliculaire suite à la dégradation de la MEC.

2. L’homéostasie, régénération et réparation tissulaire

Suite à une blessure, une réponse immunitaire se met en place afin de réparer et de

restaurer l'homéostasie tissulaire (**figure 6**). La cascade de coagulation déclenchée par les plaquettes prévient de la perte du sang et aboutit à la libération de transforming growth factor β 1 (TGF β 1) et platelets derived growth factor (PDGF) qui activent les fibroblastes et servent de chimio-attractants pour les neutrophiles et les monocytes [23]. Les neutrophiles arrivés secrètent des médiateurs incluant IL-17 et vascular endothelial growth factor (VEGF) qui favorisent l'infiltration des cellules immunitaires et la prolifération des kératinocytes et des fibroblastes. Aussi, les monocytes diffusent dans le tissu endommagé et se transforment en deux phénotypes ; le macrophage pro-inflammatoire (M1) qui produit IL-1, fibroblast growth factor 2 (FGF2), PDGF et VEGF qui favorisent la réépithélisation. Ensuite, durant la formation d'un nouveau tissu le microenvironnement induit les macrophages M1 à se transformer en un deuxième phénotype anti inflammatoire (M2) qui secrètent des cytokines anti-inflammatoires tels que TGF β qui stimule la synthèse ainsi que le remodelage de la MEC [27 ; 28].

Il a été démontré que les LT recrutés par l'INF γ secrété par M1, ont un rôle primordial dans le remodelage tissulaire et la régulation de l'inflammation. Les cellules T $\gamma\delta$ résidentes dans les tissus régulent la prolifération des kératinocytes par un ensemble varié de facteurs de croissance : FGF7, FGF10, insuline like growth factor 1 (IGF-1). La régénération des tissus implique la formation d'une nouvelle MEC par les différents facteurs de croissances et les cytokines produits par les cellules TH2 et T régulatrices (Treg), qui stimulent les cellules mésenchymateuses à se différencier en myélofibroblastes. Les macrophages synthétisent des MMPs qui induisent la production du collagène VIII en raison d'améliorer l'intégrité du tissu [29 ; 27].

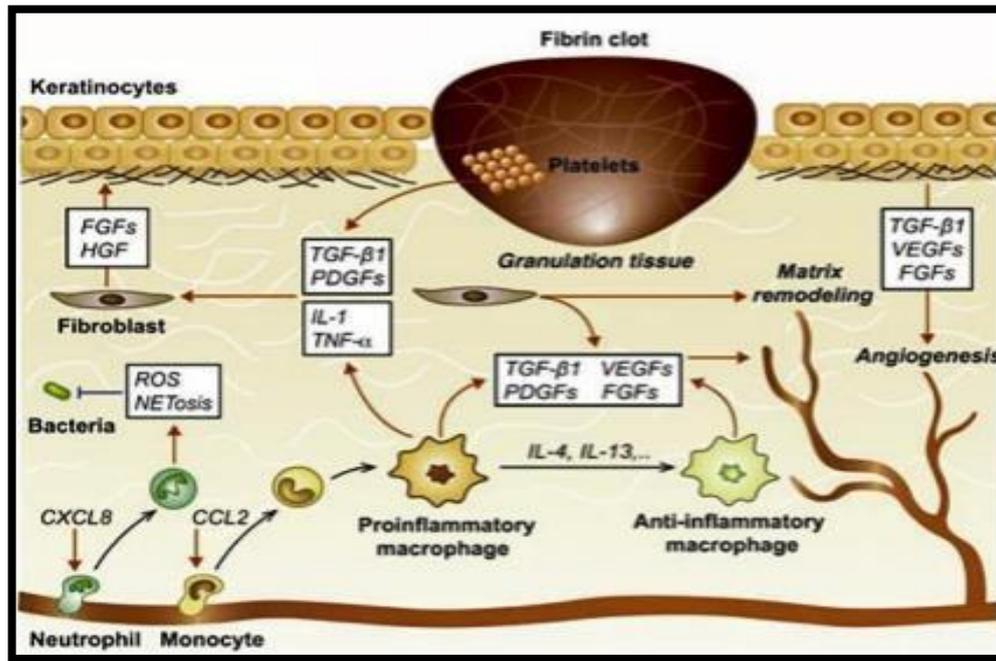


Figure 6 : Le rôle du système immunitaire dans l'homéostasie et la régénération des tissus [27].

3. Le développement

3.1 Le développement du tissu osseux

L'os se renouvelle en permanence par le remodelage osseux, un phénomène qui implique l'intervention de deux types cellulaires principaux : les ostéoclastes et les ostéoblastes, des contraintes mécaniques ainsi que d'autres facteurs : MEC, cytokines, hormones, facteurs de croissance...etc [30]. Les ostéoclastes (macrophages spécifiques) sont des cellules volumineuses multinucléées dérivent du précurseur monocyte / macrophage de la MO, elles sont responsables de la phase de la résorption au niveau du remodelage osseux [31].

Lors de sa différenciation dans l'environnement médullaire, en réponse à un stimulus chimiotactique, le précurseur de l'ostéoclaste exprimant des récepteurs ; receptor activator of nuclear factor $\kappa\beta$ ligand (RANK) est attiré vers la surface osseuse à résorber, où il va interagir avec la lignée des cellules ostéoblastiques qui expriment le ligand RANK grâce à la liaison RANK-RANK Ligand. Les préostéoclastes se multiplient ainsi et se fusionnent en formant une cellule polynucléée : un ostéoclaste mature ; sous l'effet des Macrophage colony-stimulating factor 1 (M-CSF-1) et autres facteurs [30 ; 3]

Les ostéoclastes-afin de produire des lacunes au niveau de la membrane osseuse-s'adhèrent à la surface osseuse par l'intermédiaire des intégrines et se polarisent pour former

des anneaux d'actine par l'assemblage de podosomes : des microdomaines d'adhérence formés au niveau de la membrane plasmique. Par la suite elles provoquent une acidification induite par la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse notamment l'hydroxyapatite sous l'action d'une pompe à proton de type vacuolaire ATP-asiq. Puis une phase organique se met en place, se caractérise par des sécrétions des enzymes hydrolases principalement : les cathepsines L, B et G et les MMPs en détruisant le collagène II de la matrice. Une fois la phase de résorption se termine, les ostéoblastes s'intègrent pour tapisser le fond de la lacune de résorption [33 ; 32].

3.2 Le développement du tissu nerveux

Les cellules microgliales sont les macrophages résidents du système nerveux central (SNC). Outre que le rôle immunitaire qu'elle joue, des études récentes montrent que la microglie a également une fonction cruciale dans l'homéostasie du SNC adulte et elles pourraient aussi jouer un rôle dans le développement de ce dernier [34]. L'homéostasie du SNC par les cellules microgliales se fait via l'élimination des neurones et des synapses endommagées ou même non nécessaires [35]. Les microglies sont aussi capables de détecter et de répondre à des activités neuronales locales par des récepteurs aux neurotransmetteurs tels que : le glutamate, le GABA, la noradrénaline, les purines et la dopamine en déterminant l'activité neuronale via le niveau local des neurotransmetteurs dans leur environnement [36 ; 37].

Dans les conditions physiologiques, les cellules microgliales contrôlent et modèlent la plasticité synaptique à long terme via la régulation du long-term potentiation (LTP) : un modèle cellulaire de mémoire reflétant une plasticité synaptique à long terme. La régulation de la neurogénèse adulte est l'une des fonctions principales assurées par les microglies où elles éliminent les cellules apoptotiques dans l'hippocampe adulte provenant des deux niches neurogéniques composées de cellules souches multipotentes qui donnent des neurones ou des astrocytes et elles ont un fort taux de prolifération. Les cellules microgliales interagissent afin de promouvoir la migration et la différenciation des cellules nouvellement produites ainsi que la prolifération des cellules souches présentes dans les niches neurogéniques sous l'effet des médiateurs solubles qui restent à déterminer dont Le TGF β et IL-4 pourraient être de bonnes molécules candidates [37].

4. L'angiogenèse

C'est le processus qui consiste à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux préexistants. Elle est indispensable pour le développement embryonnaire, la réparation des tissus et l'ovulation [38].

Les monocytes et les macrophages interviennent dans ce phénomène par la sécrétion d'un ensemble varié de médiateurs comme : protéases de la MEC, pro-angiogenic growth factors (VEGF, colony stimulating factor (CSF), TGF α , IGF-1, PDGF, TGF β), des cytokines tels que : IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , PGE et interférons sous l'effet d'un stimulus soit endogène ou suite à une lésion. Tous ces facteurs vont agir sur la MEC pour qu'elle se remodèle et sur les cellules endothéliales pour qu'elles se multiplient [23].

CHAPITRE II

PHYTOTHERAPIE ET PLANTES MEDICINALES

I. La phytothérapie

La plus ancienne trace a trouvé de l'utilisation des plantes médicinales pour la préparation de médicaments a été trouvée sur une plaque d'argile sumérienne de Nagpur, vieille d'environ 5000 ans. Il comprenait 12 recettes pour la préparation de médicaments faisant référence à plus de 250 plantes différentes, certaines d'entre elles étant des alcaloïdes comme le pavot, la jusquiame et la mandragore [39].

Ce mot vient du grec phuton qui signifie « plante » et therapeia qui signifie « traitement ». C'est donc une technique de traitement qui utilise les plantes pour surmonter des causes et symptômes de diverses maladies. C'est l'une des plus anciennes thérapeutiques [40].

La phytothérapie c'est l'utilisation des plantes dans le but de traiter ou prévenir les maladies. On utilise les feuilles, fleurs et sommités fleuries, racines ou plantes entières. Peuvent être utilisées des plantes spontanées ou cultivées. Mais les exigences réglementaires pour une culture spécifique doivent être exigées. Les plantes sont utilisées par ingestion interne ou par application externe sous forme de tisanes, gélules, alcool, teintures et extraits [41].

II. Les différents types de la phytothérapie

1. L'aromathérapie

Elle utilise les essences des plantes et aussi les huiles essentielles, les substances aromatiques sécrétées par de nombreuses familles de plantes. L'utilisation la plus courante est à travers la peau [42].

2. La gemmothérapie

Elle est basée sur l'utilisation des extraits alcooliques et glycérolés de tissus jeunes de végétaux comme les bourgeons et les radiceles [42].

3. L'herboristerie

C'est le type de phytothérapie le plus classique et le plus ancien. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée, elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fleur, fruit, racine). La préparation repose sur des méthodes simples, le plus souvent à base d'eau, décoction, infusion ou macération. Ils existent aussi sous forme plus moderne de

gélules de poudre de plantes sèches, que le sujet avale [42].

4. L'homéopathie

Elle fait appel aux plantes de manière prépondérante mais non exclusive. On trouve des souches d'origines animale ou minérale. Les plantes fraîches sont utilisées en macération alcoolique [42].

5. La phytothérapie chinoise

Appelé « médecine traditionnelle chinoise » qui inclut l'acupuncture et la diététique chinoise. Cette phytothérapie vise à modifier les quantités de différentes énergies ou le circuit de ces énergies dans l'organisme [42].

6. La phytothérapie pharmaceutique

Les produits utilisés sont d'origine végétale, obtenus après extraction et dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats [42].

III. Les plantes médicinales

Ce sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses [47].

Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière, le plus souvent il s'agit d'une ou de plusieurs parties qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes [A].

Des plantes ayant des propriétés médicamenteuses peuvent avoir également des usages alimentaires ou condimentaires, ou encore servir à la préparation de boissons hygiéniques. Pour ces diverses utilisations, il s'agit soit des mêmes parties de plantes, soit des parties différentes [A].

IV- Les plantes médicinales en Algérie :

En Algérie l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans. Les premiers écrits sur les plantes médicinales ont été faits au IXème siècle par Ishâ-Ben-Amran et

Abdallah Ben-Lounès, mais la plus grande production de livres a été réalisée au XVII^{ème} et au XVIII^{ème} siècle [B]. Même pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces médicinales. En 1942, Fourment et Roque ont publié un livre de 200 espèces végétales d'intérêt médicinales et aromatique, la plupart d'entre elles sont du Nord d'Algérie et seulement 6 espèces sont localisées au Sahara [B]. Le travail le plus récent publié sur les plantes médicinales Algériennes est reporté dans les ouvrages de Beloued (1998) et Baba Aissa (1999). L'Algérie comprenait plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatiques [43].

Des chiffres recueillis auprès du centre national du registre de commerce, montrent qu'à la fin de l'année 2009, l'Algérie comptait 1926 vendeurs spécialisés dans la vente d'herbes médicinales, dont 1393 sédentaires et 533 ambulants. La capitale, a le plus grand nombre avec 199 magasins, suivie de la wilaya de Sétif (107), Bechar (100) et El Oued avec 60 magasins [44].

En effet, l'Algérie constitue aujourd'hui un grand importateur de plantes aromatiques et médicinales, elle importe presque la totalité de ses besoins en plantes aromatiques, médicinales et huiles essentielles. Aussi, la matière brute de ces plantes est vendue à des prix dérisoires, par contre que le produit fini est importé à des prix exorbitants. C'est pour cela que l'Algérie devrait rendre le marché des plantes médicinales une filière à part entière afin de tirer profit de son riche potentiel, à l'instar des autres pays du Maghreb [45].



Figure 7 : Plantes médicinales, source potentielle de revenus extérieurs [45].

V. Les conditions optimales pour la phytothérapie

1. Récolte

Chaque partie de la plante concentre sur la quantité maximale de principes actifs à un

moment précis de l'année, à laquelle il s'agit de faire la récolte. Le bon moment de cueillette peut varier selon l'altitude, particulièrement les périodes de floraison.

2. Séchage

- Le séchage, qui élimine la majeure partie de l'eau d'une plante, doit être commencé une fois la récolte terminée et réalisée avec soin.
- Ne mélange pas l'espèce et les différents parties de la plante, commencez par faire sécher la plante pendant quelques heures au soleil, avant de la mettre à l'abri dans un locale sec et bien aéré.
- Lavez et frottez soigneusement les racines, puis coupez-les, encore fraîches, en morceau ou en tronçons de 1 cm environ.
- Brassez les plantes une fois par jour pour les aérer.
- La durée de séchage varie de quelques jours à 15 jours, mais ne dépasser pas la barre des 3 semaines pour éviter tout dépôt de poussière sur les plantes. Ecorces et les racines sont les plus longue à sécher. Le degré de séchage correct est obtenu lorsque les feuilles et les fleurs sont rigides, mais non cassantes ou toucher [46].

3. Conservation

Fragmentez en petits morceaux les plantes séchées, et mettre dans les boites hermétiques en fer blanc, des sacs en papier épais fermé dans une bande adhésive, ou par bouchon de liège..., et n'oublier pas de marquer le nom et la date de récolte sur chaque contenant, et on le met dans un endroit sec à l'abri de la lumière [46].

4. Durée de conservation

Les plantes séchées pilées. Se conservent plus longtemps que celles qui ont été pilées fraîches. Les médicaments pilés après séchage gardent leurs principes actifs au moins dix ans. Chaque fois que les médicaments sont exposés à l'air, ils perdent une partie de leur longévité, c'est-à-dire que chaque fois que vous ouvrez les flacons ou les boîtes, vous diminuez la force du médicament. Les médicaments liquides sont plus difficiles à conserver que les médicaments en poudre [47].

VII. quelques principes actifs des plantes médicinales agissant sur le système immunitaire

Les plantes, comme tout organisme vivant, contiennent des molécules issues du métabolisme primaire. C'est un métabolisme de base permettant aux organismes de croître. Ces molécules primaires interviennent dans le transport et l'utilisation du carbone, de l'azote et du phosphate. A partir des molécules du métabolisme primaire, certaines plantes comme la Réglisse, produisent des métabolites secondaires appartenant à plusieurs familles dont les principales utilisées en phytothérapie sont présentées sur (figure 8).

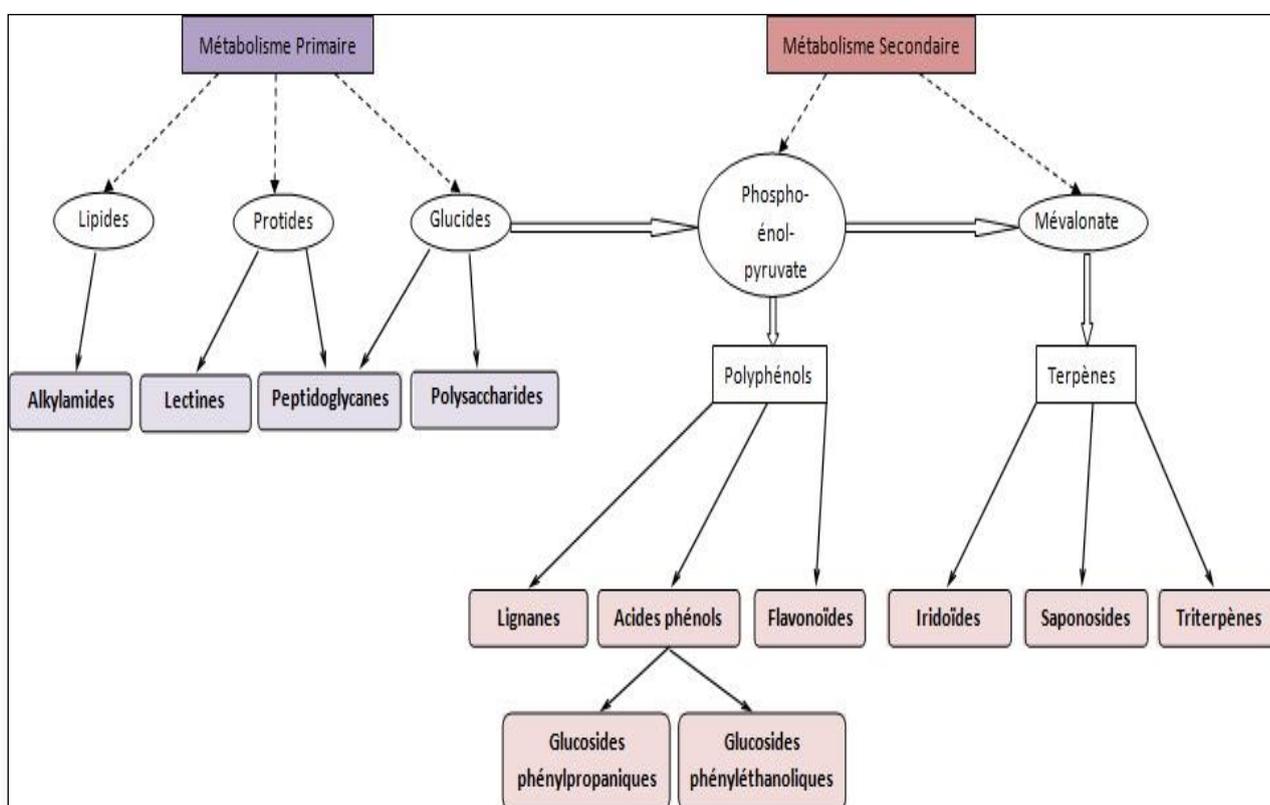


Figure 8: Les principales familles de principes actifs utilisées en phytothérapie [50].

1. Les polysaccharides

Les polysaccharides (ou polyosides ou glycanes) sont des chaînes glucidiques simples ou ramifiées, formées par condensation de plusieurs molécules d'oses. Ils peuvent être homogènes (répétition d'un même ose) ou hétérogènes. Ce sont des molécules hydrosolubles, elles sont donc extraites dans un solvant aqueux [49].

La forme la plus simple, le polysaccharide homogène, se trouve principalement dans

les racines, sous forme de glucanes (amidon et cellulose) ou de fructanes (polymère de fructose avec un glucose terminal) tels que l'inuline. Ils peuvent représenter jusqu'à 50% de la racine car ils constituent les réserves énergétiques de la plante, ils sont donc présents en grande quantité [50].

Les polysaccharides hétérogènes sont également appelés gommages ou mucilages lorsqu'ils forment des gels au contact de l'eau. Parmi les gommages se trouve un groupe de molécules formées sur une ossature galactane (polymère de galactose) avec des unités de La rabinose : les arabinogalactanes. Ils sont présents dans les parois cellulaires des cellules végétales et ont une forte analogie structurale avec les parois bactériennes [50].

2. Les alcaloïdes

Ce sont des composés organiques d'origine naturelle (le plus souvent végétal, azotée plus au moins basique et doué à faible dose, des propriétés pharmacologique). Et Sont des substances naturelles azotées à réaction basique fréquente issus d'acides aminés. En général, ils portent le nom du végétal qui les contient [51]. Tous les alcaloïdes ont une action physiologique intense, médicamenteuse ou toxique. Très actifs, les alcaloïdes ont donné naissance à de nombreux médicaments [52].

On distingue trois classes d'alcaloïdes :

- **Alcaloïdes vrais** : d'un point de vue biosynthétique ils sont dérivés des acides aminés et qui présentent au moins un hétérocycle.
- **Pseudo-alcaloïdes** : présentent le plus souvent, toutes les caractéristiques d'alcaloïdes vrais, mais ne sont pas dérivés des acides aminés.
- **Proto-alcaloïdes** : dérivent d'acides aminés mais pour lesquels l'azote est en dehors des structures cycliques [53 ; 54].

3. Les peptidoglycanes

Les peptidoglycanes sont des chaînes glucidiques reliées par des acides-aminés. Ils ont une analogie de structure avec les parois bactériennes ce qui leur confère un pouvoir de modification des adhésines des bactéries. Ils seront surtout actifs contre les Gram positif car les peptidoglycanes ne sont pas protégés, tandis que sur les Gram négatif, la paroi est protégée par une membrane. Cette analogie de structure leur permet aussi de stimuler les lymphocytes

B. Comme les polysaccharides, ils sont hydrosolubles et donc extraits dans des solvants aqueux.

Les peptidoglycanes ont une action immunostimulante grâce à leur action antigénique semblable au polysaccharide du streptocoque ou au LPS. Ils peuvent ainsi stimuler l'immunité, qu'elle soit innée ou acquise [49].

4. Les alkylamides

Ce sont des molécules liposolubles et sont donc extraites dans des solvants alcooliques.

Les alkylamides ont plusieurs actions :

- **Action immunomodulatrice** : les alkylamides augmentent le nombre de macrophages et la synthèse d'IL-10 anti-inflammatoire,
- **Action immunostimulatrice de l'immunité innée** : ils augmentent la phagocytose par les macrophages et la synthèse de TNF et de NO. Cette action sera possible seulement si la cellule immunitaire est déjà activée.
- **Action immunodépressive de l'immunité acquise** : ils diminuent l'expression du CMHII sur les cellules dendritiques et la synthèse d'IL-2 par les LT.

Les alkylamides sont présents dans la Bardane et l'Echinacée [49].

5. Les protéines

Les lectines sont des protéines qui possèdent des propriétés immunomodulantes intéressantes ces protéines se trouvent dans une plante qui s'appelle le Gui [49] :

- **Action immunostimulante** de l'immunité innée en activant la synthèse de TNF α et d'IL-1.
- **Action immunostimulante** de l'immunité humorale en activant la voie Th2. Le Gui est utilisé comme adjuvant vaccinal [49].

6. Les terpènes

Les terpénoïdes sont une vaste famille de composés naturels près de 15000 de molécules différentes et de caractère généralement lipophiles, leurs grandes diversités due au nombre de base qui constituent la chaîne principal de formule (C₅H₈)ⁿ selon la variation de

nombre n, dont les composés monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, triterpènes. Ces molécules présentent en forme des huiles essentielles; parfums et goût des plantes, pigments (carotène), hormones (acide abscissique), des stérols (cholestérol) [55].

7. Les molécules phénoliques

Sont des substances qui constituent une vaste famille, difficile à définir, et sont caractérisées par la présence d'un noyau benzénique lié directement par un groupe hydroxyde libre ou engagé dans une fonction : éther, ester, hétéroside. Ils peuvent se combiner avec des protéines en formant des complexes [53].

7.1. Acides phénols

Les acides phénols possèdent une fonction acide et une fonction phénol. Ce sont des dérivés des acides benzoïques et cinnamiques. Et ont une Action immunostimulante de l'immunité cellulaire en augmentant le nombre de lymphocytes et en stimulant leur production d'IFNY. Ces acides phénols se trouvent dans l'Echinacée, le Plantain, le Ginseng, la Rhodiola et la Bardane [49 ; 50].

7.2. Anthocyanes

Anthocyane (du grec antho, fleur et kuanos, bleu violet) terme général qui regroupe les anthocyanidols et leurs dérivés glycosylés ou anthocyanosides. La formation des anthocyanes est favorisée par la lumière ce qui correspond à leur rôle anti UV. L'action de la lumière, jointe à celle des basses températures, explique par ailleurs la pigmentation éclatante des fleurs de montagnes [57].

Les anthocyanes sont très répandus dans le règne végétal sous forme d'hétérosides. On les trouve dans nombreuses fleurs, fruits murs, parfois dans les feuilles, auxquels ils confèrent leur couleur [58].

7.3. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments jaunes. Ils sont formés à partir du 2-phénylchromane. Au sein de ce groupe se trouvent les flavonols, les chalcones, les auronet les isoflavones.

Les flavonoïdes ont plusieurs propriétés :

- **Action immunodépressive de l'immunité humorale par leur rôle anti-allergique :**
la liquiritigénine de la Réglisse inhibe la production d'IgE ce qui inhibe la dégranulation des mastocytes.
- **Action immunostimulante de l'immunité cellulaire.**

Les flavonoïdes se trouvent dans la Réglisse, la Rhodiola, le Plantain et la Bardane [49; 50].

CHAPITRE III

**LES EFFETS DE DEUX PLANTES
MEDECINALES SUR LE SYSTEME
IMMUNITAIRE**

Partie I : La Réglisse - *Glycyrrhiza glabra*

I. Généralité sur *Glycyrrhiza glabra* L.

La réglisse est une plante originaire des régions méditerranéennes, cultivée en Europe, en Perse et en Afghanistan. Aucune des espèces productrices n'est présente en Inde, mais la culture de *glycyrrhiza glabra* L. à l'échelle expérimentale a été entreprise à plusieurs endroits [59].

Cette plante ancestrale est reconnue et utilisée depuis l'Antiquité. Théophraste, grand philosophe du III^{ème} siècle avant J.C., la recommandait déjà en cas d'ulcère. Plus tard, les propriétés antitussives et anti-inflammatoires de la plante n'avaient également pas échappé à Molière qui la conseillait aux acteurs de sa troupe pour soigner la toux et les maux de gorge. La réglisse était aussi considérée comme un élixir de longue vie dans la médecine chinoise [60].

La première trace de l'emploi de la réglisse fut retrouvée dans les tombes des pharaons égyptiens. Dans la médecine traditionnelle chinoise, la réglisse est connue depuis des millénaires [61].

II. Description botanique de la réglisse

La réglisse est une plante vivace de la famille des Fabacées qui possède des racines aromatiques possédant plusieurs propriétés biologiques et thérapeutiques [62].

La réglisse est une plante herbacée ou sous-arbrisseau vivace de 1 à 1,5 m de haut. Sa tige florifère est dressée, striée et garnie de feuilles alternes d'un vert vif (**figure 9**). Ses feuilles sont composées, imparipennées avec 7 à 17 folioles entières soit une foliole terminale et 3 à 8 paires de folioles latérales [63].

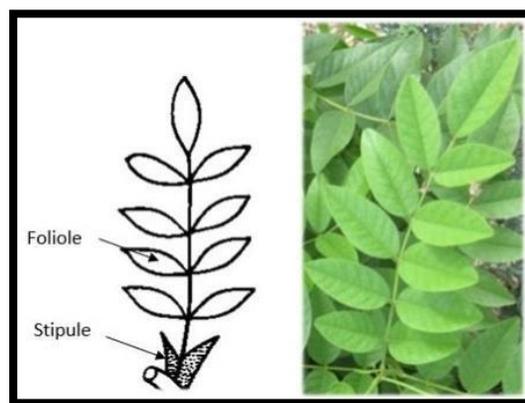


Figure 9 : Feuille de la réglisse [C].

Il existe aujourd'hui une trentaine d'espèces du genre *Glycyrrhiza* originaires du bassin méditerranéen, d'Europe et d'Asie. L'espèce *Glycyrrhiza glabra* L. est une plante spontanée, vivace par un rhizome tolonifère. Les racines de cette espèce représentent la partie de la plante la plus utilisée et qui contient de nombreuses molécules dont certaines possèdent des propriétés thérapeutiques (**figure 10**) [64].



Figure 10 : Gravure de les racines, la partie utilisée de la plante [D].

III. Classification

Glycyrrhiza vient du grec *glukurrhiza* ou *glycyrrhiza* et se décompose en :

- « *glycyr-* » qui signifie doux, sucre.
- « *-rhiza* » qui signifie racine.
- « *glabra* » est le nom de l'espèce. Il dérive du latin « *glaber* » qui signifie glabre et serapport à la gousse imberbe.

La lettre L signifie « Linné », nom du botaniste Suédois ayant décrit cette espèce, le mot réglisse est apparu à la suite d'évolution linguistique [65].

La classification botanique de *Glycyrrhiza glabra* est présentée dans le (tableau 2) :

Tableau 2 : Classification botanique de « *Glycyrrhiza glabra* L » [66].

Catégorie	Classement
Règne	Plantae
Sous-règne	Trachiobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Genre	<i>Glycyrrhiza</i> L.
Espèce	<i>Glycyrrhiza glabra</i>

IV. Répartition géographique

Originaire des régions fertiles de la Mésopotamie et de l'Iran, la réglisse se répandit largement en Chine et sa culture fut réalisée avec succès, en Espagne et en France au XIX^{ème} siècle [67].

Plusieurs variétés de réglisse de type *Glycyrrhiza glabra* L. ont été décrites. Celles-ci sont originaires essentiellement de la région méditerranéenne, du centre et du sud de la Russie, de l'Anatolie, de l'Iran, du Turkestan, de la Syrie et du sud-ouest de l'Asie.

En Europe, on la trouve plus particulièrement le long des côtes espagnoles, en Calabre et en Sicile, en Angleterre (Yorkshire), en France et en Allemagne. On en trouve également aux Etats-Unis [65].

La réglisse pousse un peu partout, parfois à l'état sauvage ou, très souvent cultivée, elle se plaît particulièrement dans les sols sablonneux à sous-sol frais [68]. En Orient, la réglisse préférera les cours d'eau desséchés, les bords de rivières et les terrains régulièrement inondés à la période des pluies [61; 65 ; 69].

V. Composition chimique de *Glycyrrhiza glabra* L.

Les racines et les rhizomes de réglisse ont des propriétés physiologiques complexes provenant des différents principes actifs qui ont été isolés et dont la structure chimique et les actions thérapeutiques sont aujourd'hui bien connues [65].

1. Saponosides triterpéniques

Les saponosides sont des hétérosides fréquents chez les végétaux. Ils sont notamment connus pour leur propriété tensioactive que leur confère leur caractère amphiphile, ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes. Pour rappel, un hétéroside est une molécule composée d'une partie osidique et d'une partie non sucrée appelée génine ou aglycone. La racine de réglisse renferme des saponosides triterpéniques représentant 2 à 15 % de la drogue desséchée [70].

1.1. Glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique

La glycyrrhizine est le saponoside majoritaire de la réglisse. Elle est présente sous la forme de sels de potassium, de calcium et de magnésium. C'est un monodesmoside, la liaison osidique reliant la génine à la partie sucrée est représentée par une liaison éther en position 3 (**figure 11**). La glycyrrhizine libère par hydrolyse deux molécules d'acide glucuronique et une molécule d'acide glycyrrhétique qui est la génine correspondante [70].

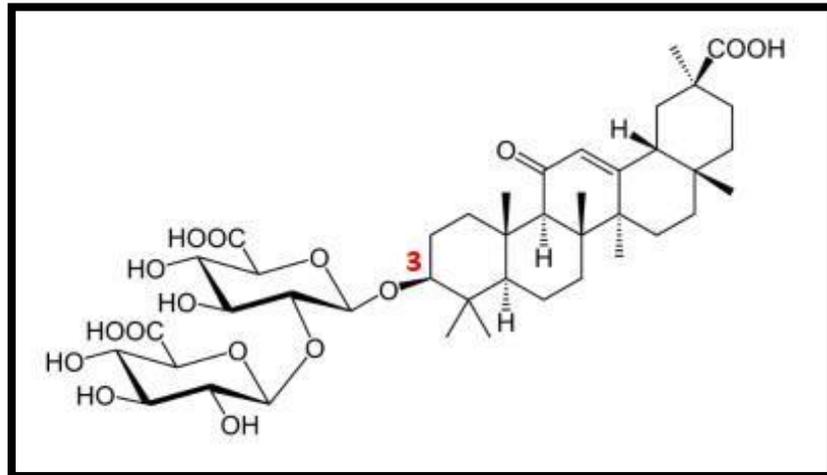


Figure 11 : Molécule de glycyrrhizine [E].

L'acide glycyrrhétique (ou 18β -glycyrrhétique) est aussi appelé acide glycyrrhétinique. C'est un triterpène pentacyclique à squelette oléanane comportant un hydroxyle en 3, un carbonyle en 11 et une insaturation en 12-13 (**figure 12**) [70].

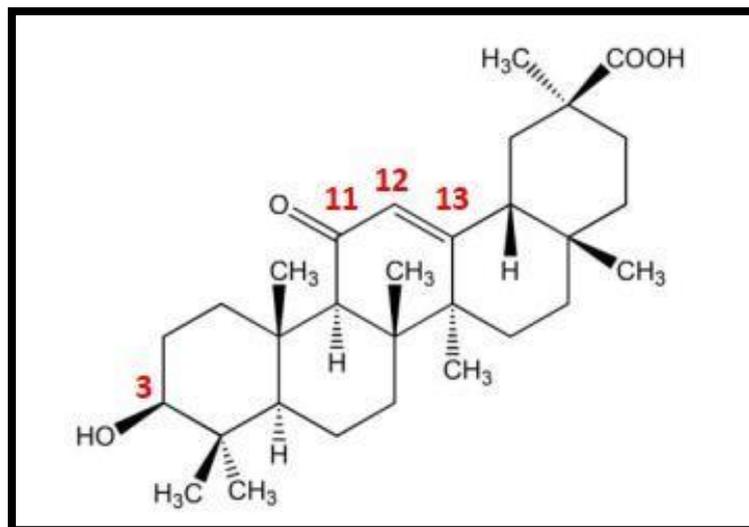


Figure 12 : Molécule d'acide glycyrrhétique [F].

Nous verrons par la suite que la glycyrrhizine et l'acide glycyrrhétique sont responsables de la majorité des effets pharmacologiques de la réglisse [70].

1.2. Autres saponosides

D'autres saponosides triterpéniques apparentés sont retrouvés en plus faible concentration dans les racines (24-hydroxyglycyrrhizine, sojasaponines I et II) ainsi que des hétérosides dérivant d'autres aglycones (acide 18α -hydroxyglycyrrhétique ou acide glabrinique, acide 28

hydroxyglycyrrhétique) [70].

Les saponosides présents dans la Réglisse sont très utiles en phytothérapie. Elles ont de multiples propriétés :

- Action immunodépressive de l'immunité innée par inhibition de l'activité cytolitique du complément et de la formation des complexes d'action membranaire.
- Action immunodépressive de l'immunité acquise en diminuant le nombre de lymphocytes circulants et en inhibant la synthèse des cytokines impliquées dans la production d'immunoglobulines.
- Action anti-allergique en inhibant la synthèse d'IgE, d'IL-4 et d'IL-5 et la dégranulation des mastocytes.
- Action anti-inflammatoire en inhibant les enzymes de dégradation du cortisol et en empêchant l'action de l'I κ B kinase. Cette enzyme ne peut donc plus phosphoryler l'inhibiteur I κ B, l'inhibiteur reste fixé sur NF κ B. Le facteur de transcription est donc inhibé (**figure 13**).

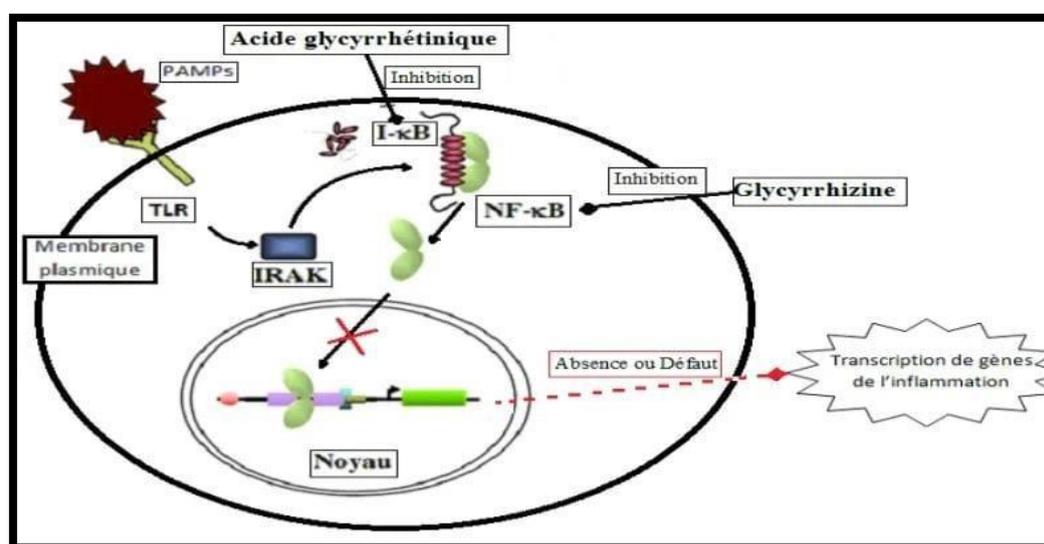


Figure 13 : Les différents niveaux où les principes actifs agissent pour inhiber les voies NF κ B (modifiée) [71].

- Action antibactérienne, antivirale et antifongique par inhibition de l'adhésion des micro-organismes et de leur prolifération. Ils agissent en activant la sécrétion d'IFN γ par les cellules épithéliales muqueuses et les LT et la sécrétion d'IL-12 pour la diminution

de l'adhésion virale. Ils activent également la voie de l'immunité cellulaire dirigée contre les organismes fongiques [72].

2. Les polysaccharides

Les polysaccharides hétérogènes ont plusieurs actions :

- Action antibactérienne et antivirale, grâce à leurs propriétés anti-adhésives : les polysaccharides se fixent sur les structures galactosyl des sites d'adhésion des bactéries et de fusion virale. Ils empêchent ainsi l'adhésion des organismes pathogènes.
- Action immunostimulante de l'immunité innée: ils interagissent avec les structures osidiques des cellules immunitaires pour augmenter l'activité phagocytaire des macrophages, des granulocytes et la cytotoxicité des cellules Natural Killer. Ils augmentent la production des médiateurs de l'inflammation (IL-1, IL-6, TNF α , IFN γ et NO) par les macrophages et les cellules dendritiques. Ils peuvent également activer le complément et la production d'anticorps.
- Action immunostimulante de l'immunité acquise : ils augmentent le nombre de lymphocytes T et B, la synthèse des molécules du CMH II par les cellules dendritiques, la production d'IgM et la synthèse d'IL-2.
- Action pro-inflammatoire : ils augmentent la synthèse des médiateurs pro-inflammatoires.
- Action antioxydante : ils activent les enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase et le superoxyde dismutase [72 ; 73].

Les polysaccharides se trouvent dans les racines de Réglisse. Ils sont utilisés en prévention ou en tout début d'infection pour mobiliser les défenses grâce à leur action immunostimulante. Il faut les éviter pendant la période inflammatoire pour ne pas augmenter les lésions dues à l'inflammation [72; 73; 74].

3. Les polyphénols : acides phénols et flavonoïdes

Les polyphénols représentent 1 à 5% de la racine séchée. Les flavonoïdes sont majoritaires et représentent 0,65 à 2% de la drogue sèche. Ils sont principalement sous forme

d'hétérosides [75].

Les flavonoïdes sont classés en différentes familles :

- Flavanones : des liquiritosides (liquiritigénine, liquiritine...) [76].
- Flavones et pyranoflavones : hispaglabrine, hispaglabridine et glabridine.
- Isoflavones : formononétine.
- Chalcones : licochalcones, isoliquiritigénine, isoliquiritine [77].
- Isoflavonols, isoflavènes et coumestanes (**Figure 13**) [77].

Ces polyphénols sont anti-inflammatoires et anti-enzymatiques [78]. Ils jouent de plus un rôle dans la protection des muqueuses contre les micro-organismes pathogènes [76].

Les flavonoïdes ont plusieurs propriétés :

- Action antioxydante : ils sont anti-radicaux libres, particulièrement lors d'anoxie, d'inflammation, ou d'auto oxydation lipidique. Ils augmentent la synthèse des défenses antioxydantes et inhibent l'aldose réductase [73 ; 75].
- Action anti-inflammatoire grâce à l'inhibition de certaines enzymes : la glabridine et l'isoliquiritigénine de la Réglisse inhibent COX-1 et COX-2. La glabridine inhibe en plus LOX.
- Action immunodépressive de l'immunité humorale par leur rôle anti-allergique : la liquiritigénine de la Réglisse inhibe la production d'IgE ce qui inhibe la dégranulation des mastocytes.
- Action immunostimulante de l'immunité cellulaire.
- Action antibactérienne et antivirale [72 ; 76].

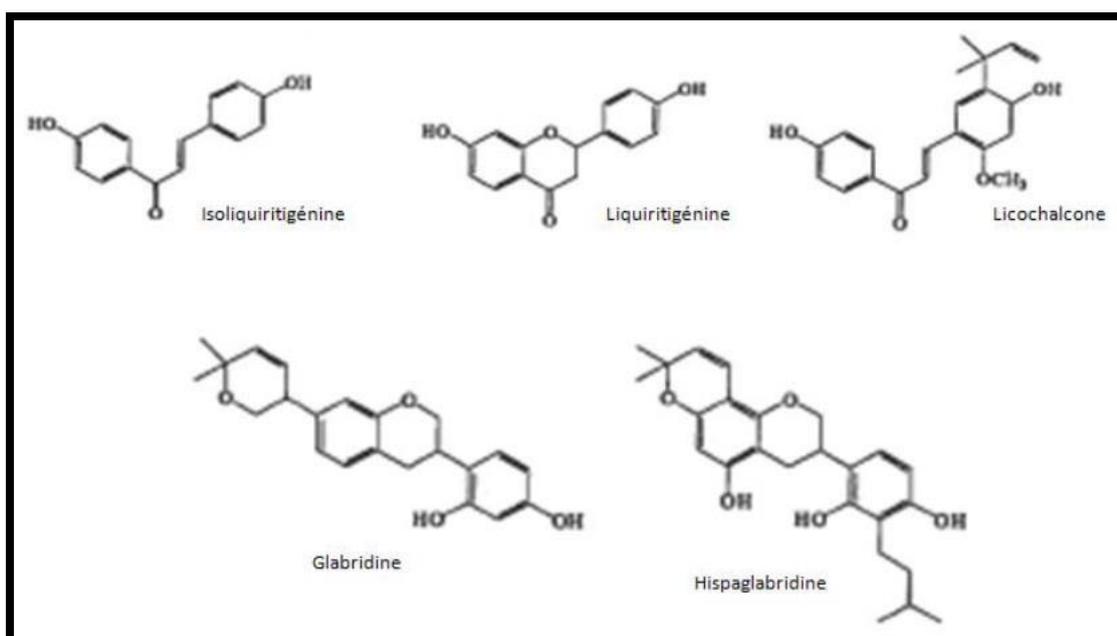


Figure 14 : Structure moléculaire des principaux flavonoïdes de *Glycyrrhiza glabra* L [78].

4. Autres composés

- **Les coumarines** : ce sont des composés phénoliques dérivés de la 2H-1-benzopyrane- 2-one comme par exemple la glabrocoumarine et la glycy coumarine. La glycy coumarine est spécifique à *Glycyrrhiza uralensis* [74 ; 77].
- **Les sucres** : glucose, saccharose, amidon
- **Les composés volatils** (0,04 à 0,06% de la drogue) : anéthole, estragole, géraniol

De nouvelles molécules sont découvertes régulièrement et font l'objet d'études. En 2017, 11 nouveaux composés phénoliques, les glycybridines A-K, ont pu être isolés [79].

VI. Action protectrice symptomatique de la glycyrrhizine (réglisse) dans l'infection au COVID-19

En l'absence de prévention primaire par la vaccination et d'un traitement spécifique du COVID-19, des stratégies de traitement rationnelles peuvent néanmoins être disponibles [80].

De plus, le fait que le virus utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine liée à la

membrane 2 (ACE2) comme point d'entrée ouvre des stratégies potentielles pour modifier l'activité de ce système. Il a été proposé que l'utilisation de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine, qui conduisent à une expression régulée à la hausse de l'ACE2, puisse être nocive [81]. La vision alternative d'un effet bénéfique potentiel de ces composés a également été exprimée, sur la base des effets physiologiquement anti-inflammatoires et protecteurs de cette enzyme. Cette controverse a récemment été clairement esquissée. Le défi est de réduire l'ACE2 comme point d'entrée sans aggraver la réaction inflammatoire, une fois qu'une infection s'est produite [82 ; 83].

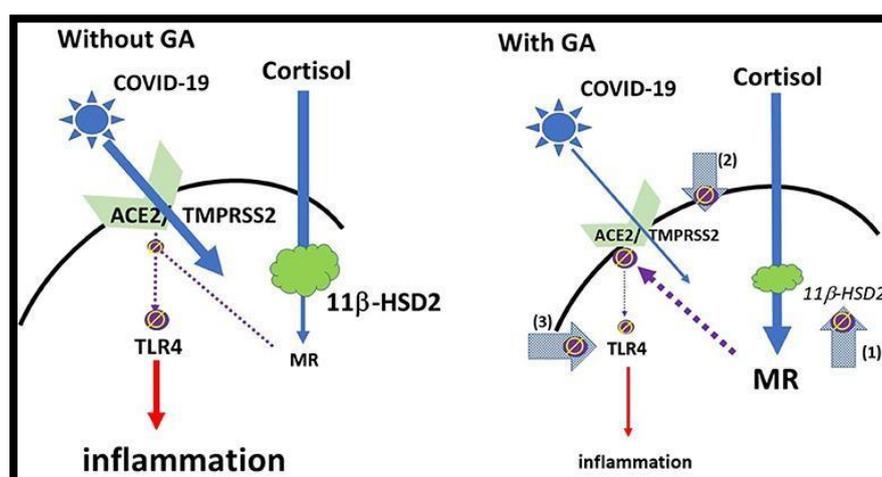


Figure 15 : Modèle schématique de l'effet de la glycyrrhizine [84].

L'accès de COVID-19 dans les cellules est médié via ACE2 avec TMPRSS2 comme cofacteur. L'expression de l'ACE2 est régulée par les récepteurs minéralocorticoïdes (MR) : l'activation des MR entraîne une diminution de l'expression de l'ACE2 ; GA inhibe la 11 β HSD2, ce qui permet au cortisol d'activer la RM, suivi d'une régulation négative de l'ACE2 (Flèche 1).

TMPRSS2 sensibilise ACE2 pour la mise à jour du virus dans la cellule. GA conduit à une expression réduite de TMPRSS2 et peut donc fournir un mécanisme supplémentaire pour restreindre l'accès du virus dans la cellule (flèche 2). ACE2 a un mécanisme anti-inflammatoire par la génération de l'angiotensine 1-7 et l'angiotensine 1-9. Via l'activation du MAS ou des récepteurs de l'angiotensine 2, les voies inflammatoires sont supprimées. Cela comprend également une réduction l'expression et/ou l'activation du récepteur membranaire TLR4 (à gauche), c'est-à-dire que l'expression réduite de l'ACE2 pourrait être considérée comme problématique (35). Cependant, GA directement inhibe TLR4 indépendamment de

l'activation de l'ACE2 (flèche 3). (Φ et les lignes interrompues symbolisent l'inhibition ; les lignes continues rouges symbolisent l'activation) (**Figure 15**)[84].

Partie II : Ail - *Allium sativum***I. Noms vernaculaires**

- Arabe : Toume (الثوم)
- Français : Ail
- Anglais : Garlic

II. Historique

L'ail, *Allium sativum*, appartient à la famille des Liliaceae. Il est aussi connu sous les noms d'ail commun ou de thériaque du pauvre ; cette famille appartient à la classe des monocotylédones. L'ail provient à l'origine d'Asie centrale [85]. Les premières traces de l'utilisation de l'ail remontent à plus de 5000 ans, et sont localisées au bord de la mer Caspienne, dans les plaines des pays qui la bordent à l'Est (Kazakhstan, Ouzbékistan actuels) [86;87]. Il s'est répandu progressivement en Extrême-Orient, en Arabie, en Égypte et dans le Bassin méditerranéen. Il est transporté par les marchands au gré des routes commerciales. Ce bulbe est sans doute l'un des légumes les plus anciennement cultivés par l'homme qui l'utilisait autant pour son alimentation que pour sa santé [88].

III. Classification**Tableau 3:** Situation botanique de l'espèce *Allium sativum* [89].

Règne	Plantae
Sous- Règne	Tracheobionta
Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliophytina
Classe	Liliopsida
Sous-classe	Liliidae
Ordre	Liliales (Asparagales)
Famille	Aliaceae (ex Liliaceae)

Genre	<i>Allium</i>
-------	---------------

IV. Étude botanique

Il s'agit d'une plante herbacée, vivace par l'intermédiaire d'un bulbe ou « tête d'ail» [90] ou « drogue ». Elle a une odeur caractéristique [91]. Et une forme arrondie ou ovale, d'un diamètre d'environ 4 cm, constitué d'un plateau dur formé de cailleux « gousses » en nombre de 8 à 20 [92]. Ces gousses rassemblent 12 à 16 bulbilles. Elles ont un diamètre de 5 à 10 mm et sont composées d'une enveloppe externe [93]. Ses feuilles sont linéaires, engainantes à limbe allongé, plat, étroit, atténué, en pointe [94]. Elles mesurant 1 à 2,5 cm de large et 30 à 60 cm de long. [93]. Et sa tige est cylindrique, feuillée jusqu'au milieu, Elle peut atteindre 50 cm de hauteur [95]. Elle se termine par des fleurs (figure 16) [96].

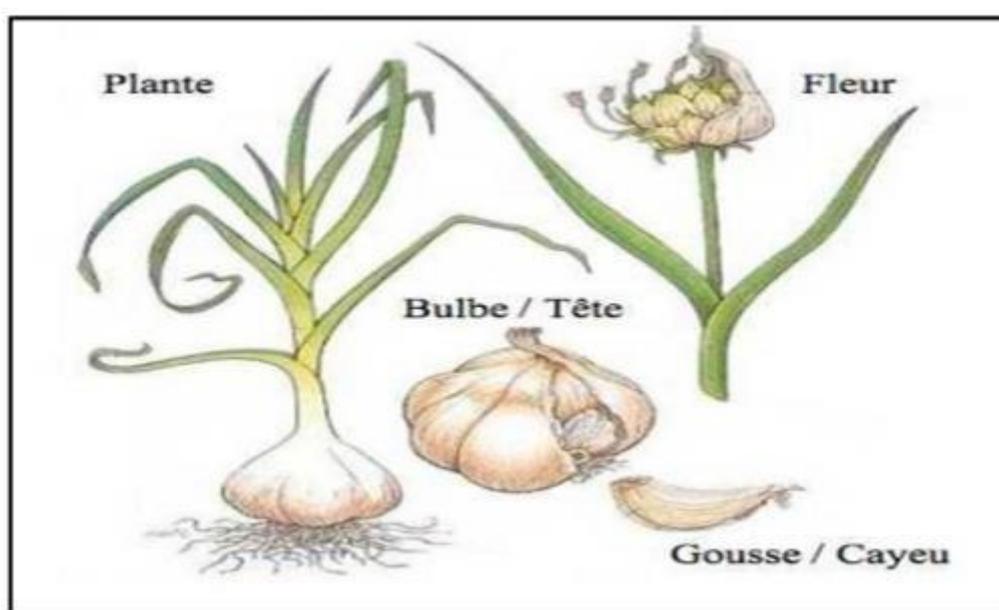


Figure 16 : L'ail cultivé (*Allium Sativum*) [93].

V. Effet thérapeutique du l'ail et son action sur le SI

Allium sativum connu sous le nom d'ail, est considéré comme l'un des vingt légumes les plus importants, il est largement utilisé soit comme légume cru à des fins culinaires, soit comme ingrédient de la médecine traditionnelle et moderne. Son usage ne se limite pas seulement dans sa région d'origine, l'Asie centrale et le nord-est d'Iran, mais aussi à travers tout le monde, cela est dû principalement à la diversité de la composition chimique qu'elle le caractérise citant: l'allicine, l'alliine, les S-allyl cystéines, la thiacremonone, le

diallyl- disulfure, le diallylsulfure et beaucoup d'autres [97].

Cette combinaison chimique des divers substances- biologiquement actives capables des interagir en synergie entre eux en engendrant des effets différents- est la responsable de l'effet curatif que représente l'ail. Notamment l'effet: anti-radicalaires, anti-inflammatoires, antioxydants, antimicrobien, anti-ulcère gastrique, anticancéreux, ainsi que l'effet immunomodulateur. Il contribue également dans la modulation de l'activité enzymatiques des diverses enzymes métabolisantes, le traitement des affections cardiovasculaires, le traitement de l'hypertension, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, la rhume et la prévention contre l'athérosclérose (figure 17) [98; 99].

Une étude a montré que l'ail par ses majeurs composants, a la capacité d'améliorer la toxicité de différents agents au niveau de: cerveau, reins, sang, foie et le système reproducteur par: le piégeage des radicaux, son effet antioxydant, la réduction de la peroxydation lipidique, les activités cytoprotectrices, l'augmentation de la synthèse des protéines dans les tissus endommagés, la suppression de l'apoptose, modulation de: la protéine p53, phosphoinositide 3-kinase, Serine/thréonine kinase (AKT), la protéine p38, Mitogen- activated protein kinase (MAPK), la cyclo-oxygénase-2(COX-2), la phospholipase cytotologique A2, caspase 9 et 3 clivées, facteur nucléaire-kappaB (NFkB) ainsi que d'autre facteurs différents [100].

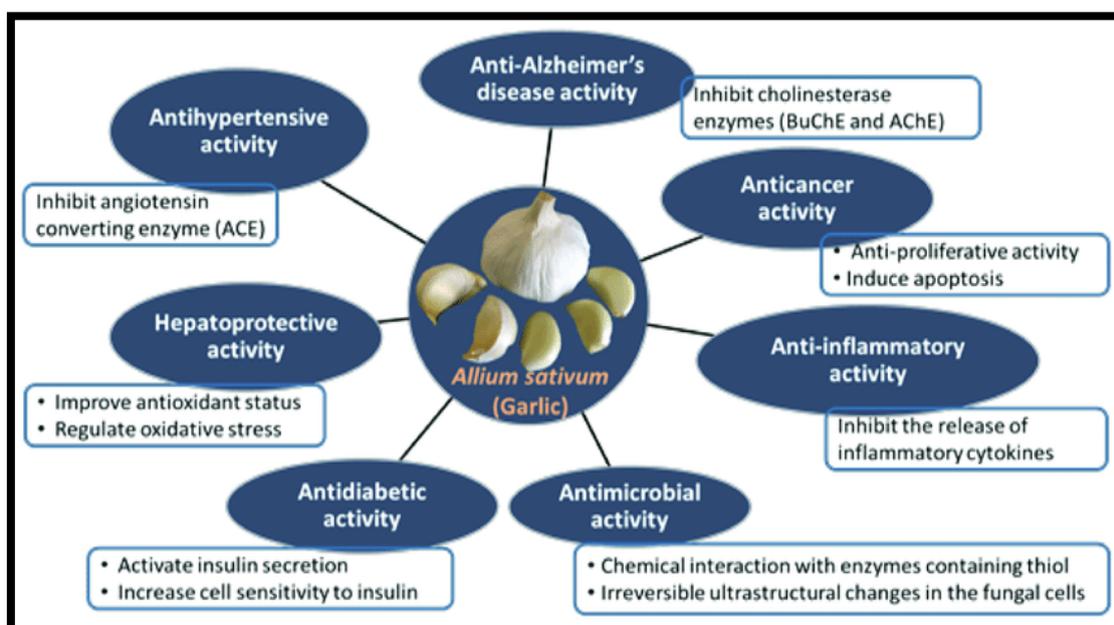


Figure 17 : Représentation schématisée des différentes activités pharmacologiques de l'ail (*Allium sativum*) et de leurs mécanismes [G].

1. Principaux composants du l'ail et leurs effets thérapeutique

La plante *A. sativum* se caractérise essentiellement par sa richesse en composés photo-chimiques caractérisés par leurs rôles thérapeutiques (**tableau 4**) incluant:

- Les composants du soufre tels que: les ajoènes (E-ajoène,Z-ajoène), les thiosulfates (allicine: un composé soufré liposoluble, qui peut être facilement endommagé par la chaleur, elle représente la molécule du soufre la plus active biologiquement parmi les autres molécules du l'ail qui est responsable de son odeur et de son goût, elle a la capacité de provoquer une intolérance, des réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux), les vinylthiines (2-vinyl-(4H) -1,3-dithiine, 3-vinyl-(4H)-1,2-dithiine), sulfures (disulfure de diallyle (DADS), trisulfure de diallyle (DATS)) et d'autres qui représentaient 82 % de la teneur globale en soufre de l'ail [101; 102].
- L'alliine (S-allyl-L-cystéine sulfoxyde): constitue le principal sulfoxyde de cystéine, elle est transformée en allicine par l'enzyme allinase après avoir coupé l'ail et décomposé le parenchyme [103].
- S-propyl-cystéine-sulfoxyde (PCSO): cette molécule possède la capacité de produire plus de cinquante métabolites dépendent de la teneur en eau et en température ainsi que de l'enzyme allinase qui peut agir sur le mélange de MCSO, PCSO et alliine pour produire d'autres molécules [103].

Tableau 4 : L'activité pharmacologique de l'ail (*Allium sativum*) et de ses composés apparentés [104].

Composant Bioactif	Activité	Mécanisme d'action
Allicine	Antibactérienne	-Interaction chimique avec des enzymes contenant du thiol

<ul style="list-style-type: none"> - diallyl disulfide (DADS) - Diallyl trisulfide (DATS) 	Antifongique	<ul style="list-style-type: none"> -Modifications ultra structurales irréversibles des cellules fongiques. - perte d'intégrité structurale et l'atteinte de la capacité de germination.
<ul style="list-style-type: none"> -Allicine -Diallyl trisulfide (DATS) 	Antivirale	<ul style="list-style-type: none"> -Interaction chimique avec des enzymes contenant du thiol. -Amélioration de l'activité des cellules tueuses naturelles (cellules NK) qui détruit les cellules infectées par le virus.
<ul style="list-style-type: none"> -Allicine - Diallyl trisulfide (DATS) - Ajoene 	Anti-protozoaire	<ul style="list-style-type: none"> -Prévention de la synthèse de l'ARN, de l'ADN et des protéines du parasite. -Inhibition de la glutathion réductase humaine et de la trypanothione réductase de T. cruzi.
<ul style="list-style-type: none"> -Allicine, DADS et DATS - Aliin -Diallyl sulfide (DAS) 	Anti-oxydante	<ul style="list-style-type: none"> -Modulation des ROS, augmentation du glutathion et des enzymes antioxydants cellulaires. -Contrôler la génération de ROS et prévenir la protéine kinase activée par les MAPK -Suppression de l'activité enzymatique du cytochrome P450-2E1, réduction de la génération des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote

<p>-Allicine</p> <p>-DAS</p> <p>-Thiacremonone</p>	<p>Anti-inflammatoire</p>	<p>-Améliorer l'activité des cellules immunitaires, inhiber la chimiokine SDF1α et la migration transendothéliale des neutrophiles.</p> <p>-Diminution l'expression des cytokines inflammatoires (par exemple, NF-κB, IL-1β et TNF-α) et la génération de ROS en supprimant l'enzyme hépatique CYP-2E1.</p> <p>-Blocage de l'activité NF-κB</p>
<p>-Allicin, alliin, DADS, DAS</p> <p>-Z-Ajoene</p>	<p>Anti-cancéreuse</p>	<p>-Amélioration de l'expression de la p38 et de la caspase clivée 3</p> <p>-Stimulation de l'apoptose dans les cellules leucémiques humaines, favorisant la production de peroxyde des activités de type caspase-3 et caspase-8</p>
<p>-Allicine</p>	<p>Immunomodulatrice</p>	<p>-Suppression du: BuChE et AChE</p>
<p>-Allyl propyl disulfide, allicine, cysteine sulfoxide, et S-allyl cysteine sulfoxide, alliin</p>	<p>Antidiabétique</p>	<p>-Diminution de la sécrétion de l'insuline par les cellules pancréatiques, augmentation du métabolisme hépatique ainsi que l'amélioration de la production de l'insuline à courte durée d'action</p>

-Différentes préparations d'ail	-Anti-athéroscléreux - Anti thrombotique	- Empêchement des plaquettes activées par l'ADP de se lier au fibrinogène immobilisé et à l'agrégation plaquettaire en inhibant le récepteur GPIIb/IIIa et augmentant l'AMPc
- Gamma-glutamylcysteine	Antihypertenseur	- Inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

1. Effets immunomodulateur du l'ail et ses différents composants

Glutathion (GSH) et l'extrait d'ail vieilli (AGE) sont des produits contenant du soufre jouant un rôle protecteur et régulateur important au sein du système immunitaire ainsi que les processus oxydatifs. Le sulfure d'hydrogène (H₂S): un émetteur de signalisation gazeux endogène, s'est également avéré impliqué dans la régulation de l'inflammation [105].

2. Effet du glutathion sur le SI

Le glutathion réduit (GSH) est un tripeptide (glutamate-cystéine-glycine) présent à la fois dans les plantes ainsi que les animaux, c'est le thiol non protéique le plus abondant dans les cellules, doté d'un ensemble de fonction essentielles: il agit comme un antioxydant intracellulaire hydrophile majeur qui participe dans la protection des cellules contre les effets endogènes et les toxines exogènes, y compris les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces radicalaires azotées (RNS). En outre, le GSH agit comme nucléophile ainsi qu'un agent réducteur par l'élimination des substances électrophiles ou oxydantes en empêchant ainsi les dommages des molécules protéiques, lipidiques et des acides nucléiques [106; 107].

Des études montraient que Le SI fonctionne mieux si les cellules lymphoïdes ont un niveau intermédiaire de GSH délicatement équilibré. Le fonctionnement de ces cellules lymphocytaires s'influence même par des changements modérés dans le niveau du GSH au sein de la cellule [108]. Ces altérations sont l'origine de diverses pathologies telle que les affections bactériennes et virales qui sont souvent caractérisées par une réponse Th1/Th2 déséquilibrée, l'exténuation du GSH dans les cellules présentatrices d'antigène (APC) conduit à une sécrétion réduite des cytokines au sein de la Th1. A l'inverse, une augmentation de la teneur en GSH intracellulaire stimule l'IL-12 et/ou l'IL-27, qui à son tour induit la différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules Th1 (**figure 18**)[109].

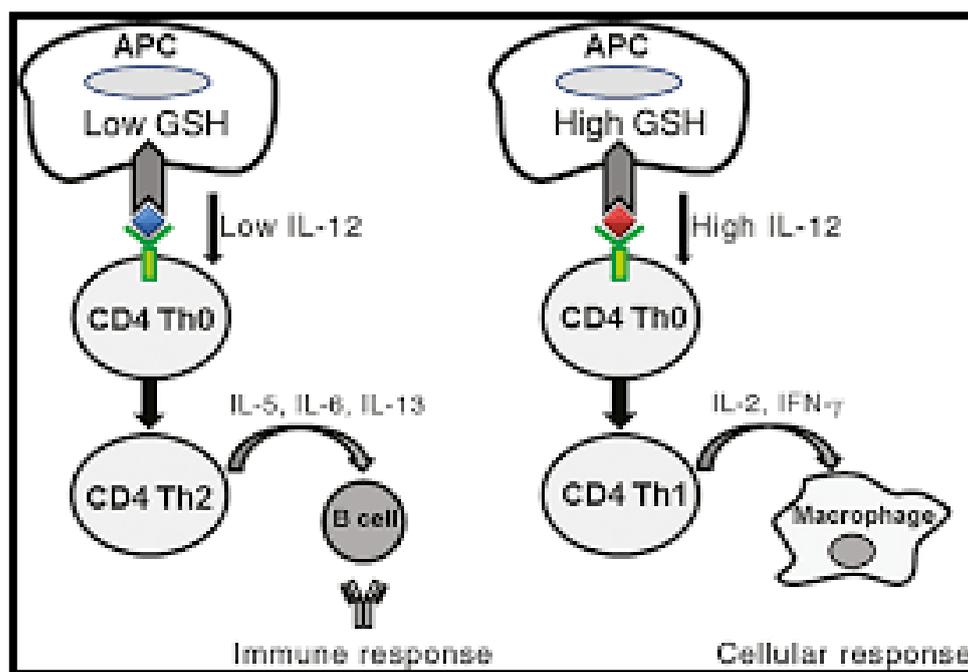


Figure 18 : Lien entre les niveaux de GSH dans les CPA et la différenciation des CD4⁺ en Th1 [H].

La contribution du GSH dans la réponse innée se manifeste au niveau des macrophages. Les macrophages acquièrent la capacité de tuer les agents pathogènes intracellulaires après exposition à des cytokines libérées par les lymphocytes T sensibilisés à l'antigène. L'activation des macrophages conduit à la production de plusieurs molécules antimicrobiennes impliquées dans la lutte contre les infections bactériennes intracellulaires, notamment les ROS et les RNI, le GSH est ainsi synthétisé simultanément afin de protéger la cellule contre les effets toxiques des ROS et des RNI [110]. Parmi les RNI qui sont des molécules effectrices antimicrobiennes importantes -plus puissantes que les ROS- contribuant dans la défense innée contre les infections microbiennes, l'oxyde nitrique (NO) est considérée comme la molécule effectrice majeure impliquée dans le contrôle de l'infection microbienne, elle a une courte activité biologique car elle est rapidement détoxifiée en nitrate et nitrite. Ces deux molécules sont dépourvues de l'effet antimicrobien. Cependant, le NO peut réagir avec le GSH pour former du S-nitrosoglutathion (GSNO). Le GSNO, un donneur de NO, peut alors libérer le NO, ce qui va entraîner la mort de l'agent pathogène. La stabilité du NO est donc augmentée lorsqu'il est en complexe avec le GSH [111]. Des expériences faites sur les cellules NK ont montré que les activités cytolytiques des NK sont sévèrement altérées dans des faibles taux du GSH, et indiqué que les cellules NK et les macrophages agissent conjointement pour éliminer l'agent microbien, dont le GSH améliore les fonctions des cellules NK pour contrôler l'infection à l'intérieur des macrophages. La cellule dendritique est considérée comme la CPA la plus

puissante induisant l'activation des lymphocytes T et leurs différenciation en cellules effectrices, des découvertes récentes ont montré que ces cellules excrètent de la cystéine: réactif limitant pour la synthèse du GSH, molécule responsables de mettre en place un microenvironnement localisé réducteur pour que les cellules T CD4+ naïves se différencient [112].

Le GSH joue également un rôle crucial dans le phénomène d'autophagie qui consiste en la dégradation partielle du cytoplasme de la cellule en utilisant ses propres lysosomes, ce phénomène intervient à différents niveaux, y compris, la réponse immunitaire. Plusieurs travaux ont rapporté que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'état redox intracellulaire, qui dépend fortement du GSH, peuvent réguler l'autophagie dont le mécanisme d'action de ce dernier reste ambigu et nécessite plus de recherche [109].

On outre, le GSH fait partie du traitement du peptide microbien par la voie exogène des CPA, la cystine oxydée du GSH est la molécule responsable de la réduction des ponts disulfures inhérents au processus de la dégradation des protéines dans les lysosomes. Il a été démontré que le GSH modifie l'expression des cytokines spécifiquement par l'amélioration de la N-acétylcystéine (NAC) et de la γ -glutamylcystéine synthèse, en engendrant une signalisation précise permettant aux lymphocytes T naïves de se différencier Afin de mettre en place une réponse immunitaire adaptative appropriée [112; 113].

VI. L'effet de l'extrait d'ail vieilli (AGE)

L'extrait d'ail vieilli (AGE): fabriqué à partir de gousses d'ail cultivées biologiquement, tranchées et trempées dans une solution aqueuse d'éthanol, après son extraction les gousses, on les laisse vieillies jusqu'à 20 mois. De nombreux composants de l'AGE représentent un potentiel effecteur sur le SI telle que, la famille des lectines, Le fructo-oligosaccharide et la Na-fructosyl arginine [114].

Plusieurs études ont montré l'efficacité des AGE sur la modulation de la réponse immunitaire. Dans une culture cellulaire, une supplémentation en AGE a favorisé l'activation des NK et des T cytotoxiques des cellules spléniques isolées à partir d'une souris, Les résultats ont également montré des niveaux accrus d'Il-2, de TNF- α et d'IFN- γ . Une étude réalisée par Rostami et ses collaborateurs sur des souris avec une tumeur fibrosarcome implantée à démontré que les souris recevant des AGE pendant 28 jours ont présenté des réponses immunitaires efficaces induites en augmentant les niveaux d'IFN- γ et les cellules T

CD4+ et CD8+ par rapport à groupe témoin, ce qui a contribué à un effet inhibiteur significatif sur la croissance tumorale et a augmenté la durée de vie des souris [105 ; 115].

Nillett et son groupe, ont examiné l'effet neuroimmunomodulateur des AGE sur le dysfonctionnement cognitif induit par l' β -amyloïde-42 chez le rat. Ils ont conclu que l'AGE atténuait significativement la neuro-inflammation en réduisant l'IL-1 β et l'activation de la microglie. Ces résultats indiquent que l'AGE peut être utile pour réduire les dommages neuronaux couramment associés aux troubles neurologiques [116].

L'effet immunomodulateur de l'AGE a été également mis en évidence par des études faites sur des êtres humains, La supplémentation en AGE (2,56 g/jour) pendant 45 jours a permis d'améliorer la réponse immunitaire en stimulant la prolifération des cellules T et des NK en atténuant ainsi la gravité des symptômes signalés pendant la saison du rhume et de la grippe chez les adultes en bonne santé. Des recherches récentes a montré que la consommation quotidienne d'AGE (3,6 g/jour) a influencé la réponse l'immunitaire en inhibant l'inflammation suite à la stimulation des po cellules $\gamma\delta$ -T et en diminuant la population de cellules NKT ainsi que les taux d'IL-6 et de TNF- α [117; 118].

VII. L'effet de l'hydrogène du sulfide

Plus les effets physiologiques de l'H₂S, il joue également un rôle régulateur crucial dans les processus inflammatoires et anti-inflammatoires. Il a été démontré que le H₂S réduit la formation d'œdème en inhibant l'adhésion leucocyte-cellule endothéliale, favorise l'apoptose des neutrophiles et stimule la différenciation des macrophages en un phénotype anti-inflammatoire, ce qui contribue à inhiber le développement de l'athérosclérose [105].

VIII. L'effet de l'ail dans l'infection avec coronavirus

Le Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) est un virus à ARN positif enveloppé de la famille des coronavirus responsable des maladies majoritairement respiratoires. Son émergence durant la fin de l'année 2019 et début du 2020, a causé une pandémie sévère. L'interaction du SARS-CoV-2 avec le SI commence par la liaison de la glycoprotéine S de l'enveloppe virale avec le facteur angio tensin-converting enzyme 2 (ACE2) hautement exprimé au niveau des cellules épithéliales pulmonaires, du cœur, des reins, du foie, du tube digestif ainsi que la vessie, pour cette raison ils constituent les cibles de ce virus. Suite à la pénétration du virus et sa réplication au sein de sa cible, une série de cascades de signalisation se produit par le biais des TLR-3 et TLR-7. L'activation des

voies Janus kinase transducers/Signal transducer and activator of transcription proteins (JAK/STAT), NFκB, activator protein-1(AP-1), interferon response factor 3 et 7 (l'IRF-3 et l'IRF-7), qui aboutissent à la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, IL-8, TNFα et β, MCP-1 et INF-1. Des neutrophiles, des macrophages et des cellules dendritiques vont être rapidement recrutés au foyer infectieux. Les CPAs vont présenter ensuite les peptides antigéniques aux cellules TCD4+, TCD8+ et LB. Après 7 à 14 jours, les effecteurs de la réponse immunitaire adaptative se mettent en jeu par la production d'anticorps spécifiques et d'autres cytokines pro-inflammatoires. En outre, des cellules Th17 et les granulocytes secrètent de l'IL-17 ce qui favorisera la production des IL-1, IL-6, IL-8, PGE2, MCP-1, granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) et TNFα. Cette production intense des médiateurs pro inflammatoires est la cause principale des complications aiguës de cette maladie (figure 19) [119 ; 120].

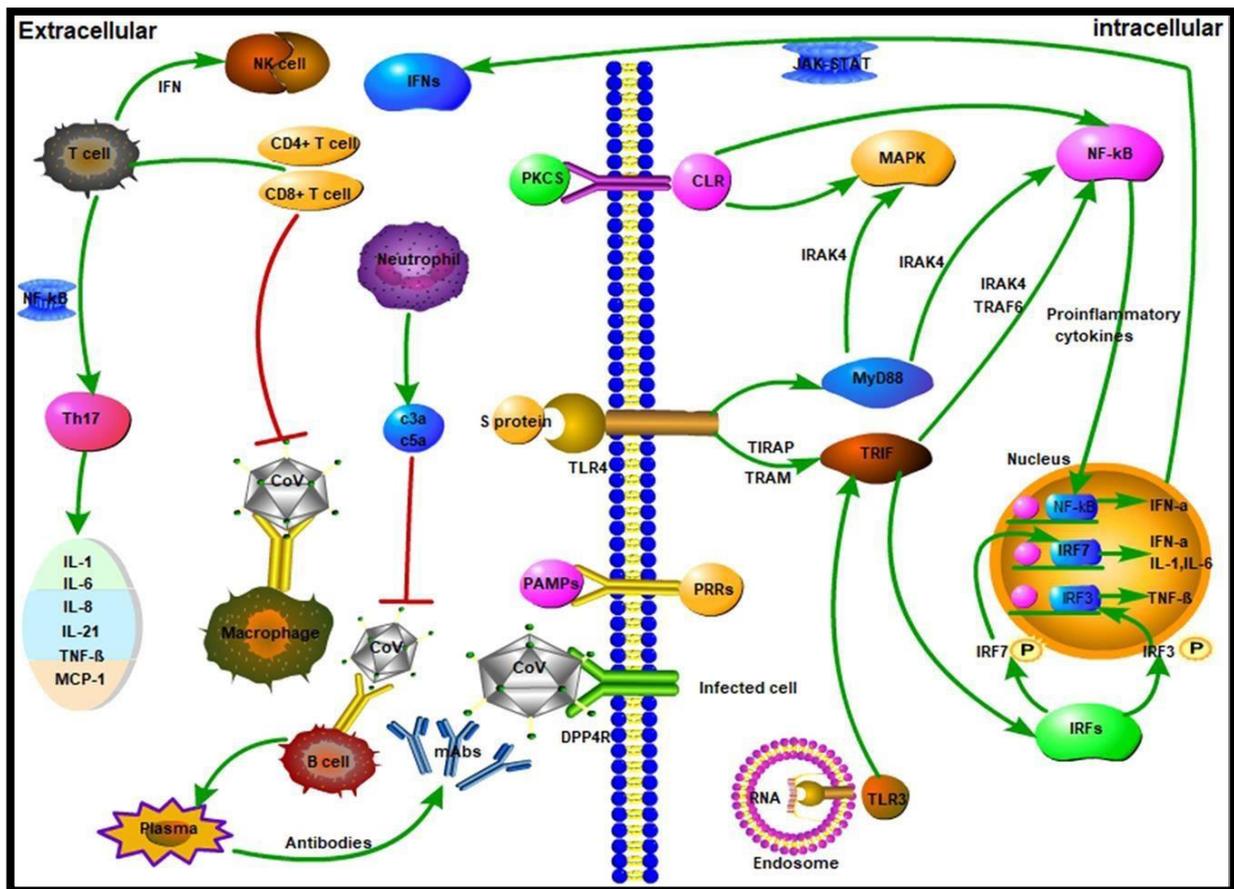


Figure 19 : Effet du SARS-Cov-2 sur le système immunitaire [121].

L'ail est une source importante de molécules organosulfurées qui lui confèrent sa saveur et son odeur caractéristiques. Ces molécules sont principalement responsables des effets bénéfiques de l'ail pour la santé.

- L'alliine ou le S-allyl-L-cystéine sulfoxyde est le composé très majoritairement présent dans l'ail intact. C'est une molécule inactive, non volatile, sans odeur ni saveur. La mise en contact de l'allinase avec l'alliine (dans la gousse écrasée) entraîne la conversion en quelques secondes de l'alliine en un composé hautement actif : l'allicine. C'est la molécule considérée comme l'une des plus importantes et parmi les plus actives biologiquement des composés de l'ail. C'est également elle qui lui confère son goût caractéristique.
- L'ail est également une source de zinc ($0,9 \text{ mg} \pm 5 \% \text{ } 100\text{g}$) [5] et de vitamine C ($19,7\text{mg}/100\text{g}$).
- L'ail exerce une activité antivirale sur les virus à l'origine de la grippe (virus Influenza B) et le rhinovirus de type 2 responsable de rhumes.
- Le diallyl disulfide (DADS), un composé soufré issu de l'ail, a montré *in vivo* qu'il pouvait réduire la production de mucus et diminuer l'infiltration cellulaire inflammatoire de l'arbre respiratoire chez des souris rendues asthmatiques pour donner suite à l'administration d'aérosols d'ovalbumine. Le DADS peut donc diminuer, voire inhiber l'inflammation chronique des voies aériennes dans l'asthme.
- L'allicine a montré son effet anti inflammatoire sur deux lignées de cellules épithéliales intestinales, en inhibant la sécrétion spontanée et induite par ajout de TNF- α , de cytokines (IL- 1β) et chimiokines (IL-8, MIG, IP-10) pro inflammatoires.
- De plus, l'ail est riche en prébiotiques (les fructosanes ou fructanes) non digérés qui restent dans le tube digestif et sont utilisés par les bactéries de la flore intestinale. Ils stimulent ainsi la croissance des bactéries probiotiques. L'ail stimule donc la croissance des bactéries bénéfiques pour la santé digestive et pourrait être utilisé comme un moyen pour prévenir certains troubles gastro-intestinaux comme les diarrhées.
- L'ail possède un effet protecteur et positif vis-à-vis des maladies cardiovasculaires, en agissant sur leurs nombreux facteurs de risque : hypertension, hypercholestérolémie, diabète, athérosclérose.

Toutes ces données nous permettent de dire que l'ail peut agir sur les principaux symptômes de l'infection SARS-CoV-2 par ses activités antivirale, anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire (contre l'embolie pulmonaire cause principale des décès au corona) et anti-diarrhéique [122].

CONCLUSION

Conclusion

La phytothérapie est un outil complexe utilisable pour moduler le système immunitaire et que les plantes médicinales restent la source forte des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques qui peuvent stimuler certains acteurs du système immunitaire. Elle répond à la demande d'une solution thérapeutique naturelle, efficace et avec peu d'effets secondaires.

La réglisse demeure une plante très intéressante dans la phytothérapie moderne. Ses racines sont riches en saponosides (dont la glycyrrhizine) et flavonoïdes qui lui offrent de nombreuses vertus médicinales. Aujourd'hui on utilise la réglisse principalement pour ses propriétés, antitussives, antiulcéreuses, anti-inflammatoires et anti-bactériennes dans le traitement de maladies bénignes comme les maux de gorge, la toux, les brûlures d'estomac et les aphtes. Ainsi les polysaccharides de la réglisse augmentent la phagocytose des macrophages, induisent la sécrétion d'IL-1 par les macrophages, améliorent l'activité des cellules NK (Natural Killer) et se comportent comme un mitogène des lymphocytes.

L'ail est un traitement adjuvant aux mesures alimentaires destinées à diminuer les taux de lipides dans le sang (cholestérol et triglycérides), et utile lors d'hypertension artérielle modérée, des vers intestinaux, des troubles digestifs, et de l'arthrose. L'ail riche en vitamines et minéraux, aide à renforcer le système immunitaire, pour se protéger des infections respiratoires et autres virus

On peut conclure que les deux plantes peuvent non seulement prévenir, mais également, soigner la majorité de nos maux du quotidien. Les plantes constituent une réponse de choix pour fournir, de façon naturelle, à l'organisme les substances nécessaires pour maintenir son équilibre vital.

Références bibliographiques :

- [1] **Elkhanne N.H., Hanachi L. Messadia D. (2017).** « Le gingembre et l'immunité ». Thèse de Master en Immunologie Approfondie. Université 8 Mai 1945 Guelma.
- [2] **Padeloup Grenez E. (2019).** «Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine: Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation ». Thèse de docteur en pharmacie. Université de Lille
- [3] **Burmester G., Pezzutto A., Ulrich T., Aicher A. (2000).** Atlas de poche d'immunologie bases, analyses biologiques, pathologies. Paris, *médecine science (ed)*. P (93).
- [4] **Janeway CA., Travers P., Wolport M., Shlomchik MJ. (2003):** Immunobiologie : concepts de base en immunologie. Paris, Bruxelles. *Edition De Boeck*. P (782).
- [5] **Mathieu M., Forquet F., Blanc D. (2009).** Auto-immunité et maladies: clés de compréhension: Présentation du système immunitaire. France, Paris. 1^{ère} édition. P (67).
- [6] **Nicholson LB. (2016):** The immune system. Essays in biochemistry. Volume (60). Session N°3. P (275-301).
- [7] **Mochtrar G. (2006).** Optimisation grâce aux systèmes immunitaires artificiels, CERV (Centre Européen de réalité virtuelle) ; *EBV (Eco-systémique et Biologie virtuelles)*.
- [8] **Segura E., Amigorena S. (2014) :** Les cellules dendritiques inflammatoires. *Médecine science*. Volume (30). Session N°1. P (64–68).
- [9] **Parham P. (2003) :** Le système immunitaire : élément du système immunitaire et leurs rôles protecteurs. Paris, Bruxelles. *Edition De Boeck*. P (407).
- [10] **Jean-Luc A., Gérard L. (2009).** Immunologie Humaine. De Boeck université. Rue des minimes 39. *B-10 Bruxelles*.
- [11] **Czerkies M., Kwiatkowska K. (2014).** Toll-Like receptors and their contribution to innate immunity: Focus on TLR4 activation by lipopolysaccharide. *AdvCell Biol*. Volume (4). P (1– 23).

- [12] **Takeuchi O., Akira S. (2010).** Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*. Volume (140). P (805–820).
- [13] **Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., et al. (2018):** Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. Volume (9). Session N° 6. P (7204-7218).
- [14] **Elliott DE., Siddique SS., Weinstock JV. (2014).** Innate immunity in disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Volume (12). Session N°5. P (749-755).
- [15] **Male D., Brostoff J., Roth D B., Roitt I. (2007).** Immunologie. *Edition Elsevier Masson*. Paris. P (586).
- [16] **Marshall J S., Warrington R., Watson W., Kim HL. (2018).** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. Volume (14). Session N°2. P (49-63).
- [17] **Huse M. (2017).** Mechanical forces in the immune system. *Nature reviews. Immunology*. Volume (17). Session N°11. P (679–690).
- [18] **Iskratsch T., Wolfenson H. ET Sheetz M P. (2014).** Appreciating force and shape — the rise of mechanotransduction in cell biology. *Nature reviews. Molecular cell biology*. Volume (15). P (825–833).
- [19] **Saleh A. (2017).** Impact de la matrice extracellulaire sur la migration des cellules souches de glioblastome : un modèle tridimensionnel de culture et une nouvelle stratégie thérapeutique. *Thèse doctorat, université de Montpellier, France*. P (263).
- [20] **De Mets R. (2015).** Etude de la mécanotransduction : relation entre les forces de tractions cellulaires et la dynamique des intégrines. *Thèse doctorat, Université de Grenoble, France*. P (125).
- [21] **Blanchoin L., Boujemaa-Paterski R., Sykes C., Plastino J. (2014).** Actin dynamics, architecture, and mechanics in cell motility. *Physiological reviews*. Volume (94). Session N°1. P (235–263).
- [22] **Ley K., Laudanna C., Cybulsky ML., Nourshargh S. (2007).** Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nature reviews. Immunology*.

Volume (7). Session N°9. P (678–689).

- [23] **Sattler S. (2017).** The role of the immune system beyond the fight against infection. *AdvExp Med Biol.* Volume (1003). P (3-14).
- [24] **Brännström M., Mayrhofer G., Robertson SA. (1993).** Localization of leukocyte subsets in the rat ovary during the periovulatory period. *Biology of reproduction.* Volume (48). Session N°2. P (277–286).
- [25] **Duffy DM., Ko C., Jo M., Brannstrom M., Curry TE. (2019).** Ovulation: Parallels with inflammatory processes. *Endocrine reviews.* Volume (40). Session N°2. P (369–416).
- [26] **Akiyama I., Yoshino O., Osuga Y., Shi J., Takamura M., Harada M. et al., (2014).** The role of bone morphogenetic protein 6 in accumulation and regulation of neutrophils in the human ovary. *Reproductive Sciences.* Volume 21. Session N°6. P (772–777).
- [27] **Larouche J., Sheoran S., Maruyama K., Martino MM. (2018).** Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Adv Wound Care.* Volume (7). Session N°7. P (209–231).
- [28] **Mahdavian Delavary B., Van Der Veer WM., Van Egmond M., Niessen FB., BeelenRH. (2011).** Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology.* Volume (216). Session N°7. P (753-762).
- [29] **Rodrigues M., Kosaric N., Bonham CA., Geoffrey CG. (2019).** Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev.* Volume (99). P (665–706).
- [30] **Jacome-Galarza CE., Percin GI., Muller JT., Mass E., Lazarov T., EitlerJ. Et al., (2019).** Developmental origin, functional maintenance and genetic rescue of osteoclasts. *Nature.* Volume (568). Session N°7753. P (541–545).
- [31] **Tevlin R., McArdle A., Chan CK., Pluvinage J., Walmsley GG., WeardaT. Et al., (2014).** Osteoclast derivation from mouse bone marrow. *Journal of Visualized Experiments J Vis Exp.* Volume (93). P (52056-52061).
- [32] **Baron R. (2001).** L'ostéoclaste et les mécanismes moléculaires de la résorption

- osseuse. *médecine/sciences*. Volume (17). P (1260 – 1269).
- [33] **Uehara S., Udagawa N., Kobayashi Y. (2018).** Non-canonical Wnt signals regulate cytoskeletal remodeling in osteoclasts. *Cell Mol Life Sci*. Volume (75). Session N°20. P (3683–3692).
- [34] **Legendre P., Corronc HL. (2014).** Microglial cells and development of the embryonic central nervous system. *MedSci*. Volume 30. Session N°2. P (147-152).
- [35] **Yin J., Valin KL. Dixon ML., Leavenworth JW. (2017).** The role of microglia and macrophages in CNS homeostasis, autoimmunity, and cancer. *J Immunol Res*. Volume (2017). P (5150678 – 5150689).
- [36] **Reemst K., Noctor CS., Lucassen PJ., Hol EM. (2016).** The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Front. Hum. Neurosci*. Volume (10). P (566-593).
- [37] **Arnoux I. (2014).** Rôles et caractérisation de la microglie dans le développement du néocortex somato sensoriel de la souris. *Thèse doctorat, Université René Descartes, Paris*. P (217).
- [38] **Petrovska, B. (2012).** *Historical review of medicinal plants' usage. Pharmacognosy Reviews*. Volume 6. Session N° 11. P (6).
- [39] **Gayet Caroline. (2013).** Guide de poche de phytothérapie. *Quotidien Malin*. Paris. Une marque des éditions Leduc.s. P (182).
- [40] **Létard J.C., Costil V., Dalbiès P., Grunberg B., Lapuelle J., et les commissions nutrition et thérapies complémentaires du CREGG. (2015).** Phytothérapie principes généraux. *HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale*. Volume 5. Session N° 1. P (7).
- [41] **Strang J. (2006).** Larousse médical. *Edition Larousse*. P (1254).
- [42] **Mokkadem A. (1999).** Cause de dégradation des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie. *Revue Vie et Nature*. Volume (7). P (24-26).
- [43] **Sebai M et Boudali M. (2012).** La Phytothérapie entre la confiance et méfiance.

- Mémoire professionnel d'infirmier de la sante publique*. Institut de formation paramédical. Alger. P (9).
- [44] **A.P.S (Algérie Presse Service). (2015)**. Plantes aromatiques et médicinales en Algérie : un marché potentiel non structuré.
- [45] **Debaisieux F et Polese J. (2009)**. Plantes médicinales. *Edition Debaisieux*. France. P (4- 5 ; 8-9).
- [46] **Komlan A. (2018)**. Cueillette conservation et efficacité des plantes médicinales. P (52).
- [47] **Sanago, R. (2006)** .Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Université
- [48] **Avis, C. (1996)**. Sur les recommandations relatives au caractère non trompeur des allégations nutritionnelles fonctionnelles.
- [49] **Faivre C et wamine. (2012)**. Les plantes immunomodulatrices.
- [50] **Bruneton J. (1999)**. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème édition. *Ed. Tec et Doc*. P (1120).
- [51] **Kunkele U et Lobmeyer T.R. (2007)**. Plantes médicinales, Identification, Récolte, Propriétés et emplois. *Edition parragon Books Ltd*. P (33-318).
- [52] **Ali-Dellile L. (2013)**. Les plantes médicinales d'Algérie. *Berti Edition Alger*. Volume (6). Session N°11. P (239).
- [53] **Bouhadjera K. (2005)**. Contribution à l'étude chimique et biologique de deux plantes médicinales sahariennes Oudneya africana R.Br. Et Aristida pungens L. Thèse de Doctorat en chimie organique appliqué. Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen. Algérie. P (143).
- [54] **Gravot A. (2009)**. Introduction au métabolisme secondaire chez les végétaux. Université de Rennes, France.
- [55] **Guelmine M. (2018)**. Etude de l'activité antibactérienne des extraits de deux plantes médicinales (*Artemisia herba alba*) et (*Nerium oleander*) dans la région de Biskra.

- Mémoire de master. Université Mohamed Khider-Biskra. P (30).
- [56] **Larousse. (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales. *Larousse-Bordas pour l'édition originale en langue française*. P (335).
- [57] **Guignard J. (1996).** L'Abrégé de biochimie végétale, 10^{ème} édition, *Edition Masson*, Paris. P (160).
- [58] **Ghestman C., Culea M., Cozar O. (2001).** Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS- *Talanta*. Volume 53. P (253-262).
- [59] **Farida DILEKH et Insaf MESSAOUDI. (2020).** « Etude de quelques activités biologiques de glycyrrhizin extrait de la plante médicinale *Glycyrrhiza glabra* L. de deux régions ». Mémoire de master, Université Mohamed Khider de Biskra.
- [60] **Boullard B. (2001).** Plantes médicinales du monde: croyances et réalités. *Estem. Paris*. P(636).
- [61] **Girre L. (1980).** Connaitre et reconnaître les plantes médicinales. *Edition Rennes*, Ouest France. P (333).
- [62] **Delphine CAËL. (2009).** « Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires ». Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1.
- [63] **Petit A-C. (2011).** Toxicité et utilisation de quelques Fabaceae alimentaires et médicinales. Thèse de Doctorat, Université Henri Poincare - Nancy1, France. P (205).
- [64] **Bruneton J. (2016).** Pharmacognosie : phytochimie, plantes médicinales. 5^oéd. *Paris Cachan : Lavoisier*. P (1488).
- [65] **Jacob C. (1988).** Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.). Thèse de Doctorat, Université Henri Poincaré - Nancy 1, France. P (152).
- [66] **Delphine CAËL. (2009).** « Contribution à l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra* L.) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires ». Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1.
- [67] **Ghedira K., Goetz P., Le Jeune R. (2010).** *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae)

- Réglisse. *Phytothérapie*. Volume (8). P (185-190).
- [68] **Delaveau, P. (2003)**. Expliquez-moi les plantes - Voyage en botanique. Paris : Pharmathèmes édition communication santé, P (505).
- [69] **Meyer S., Reeb C., Bosdeveix R. (2004)**. Botanique : biologie et physiologie végétales. *Edition Maloine*, Paris. P (461).
- [70] **Fintelmann V., Weiss R-F. (2004)**. Manuel pratique de phytothérapie. *Edition Vigot*, Paris. P (438).
- [71] **Mathilde B. (2020)**. « La réglisse : principales propriétés et utilisations ». Thèse de doctorat en pharmacie. Université Clermont Auvergne.
- [72] **Wamine (2011)**. Plantes, inflammation et système immunitaire. *Wamine Infos*. Volume (3). P (8-13).
- [73] **Faiver, C (2012)**. Les plantes immunomodulatrices. *Wamine*.
- [74] **Faiver, C (2010)**. Les plantes de l'immunité. *Wamine*.
- [75] **Wichtl, M et Anton, R (2001)**. Plantes thérapeutiques. 1ère édition. *Ed TEC et DOC*.
- [76] **Bénédicte, B. (2013)**. « Impact de la phytothérapie sur le système immunitaire ». Thèse de doctorat vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire d'Alfort.
- [77] **Brunton J (1999)**. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème ed. *Ed. Tec et Doc*. P (1120).
- [78] **Wamine. (2012)**. Monographies abrégées à l'usage des praticiens vétérinaires.
- [79] **Wang ZY., Nixon, DW. (2001)**. Licorice and cancer. *Phytother. Res*. Volume (39). Session N°1. P (1-11).
- [80] **Li K., Ji S., Song W., Kuang Y., Lin Y., Tang S., ET al. Glycybridins A-K. (2017)**. Bioactive Phenolic Compounds from *Glycyrrhiza glabra*. *J Nat Prod*. Volume (80). Session N°2 .P (334-46).
- [81] **Sanders JM., Monogue ML., Jodlowski TZ., Cutrell JB. (2020)**. Traitements

- pharmacologiques de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : une revue. *JAMA*.
- [82] **Esler M, Esler D. (2020)**. Les médicaments bloquant les récepteurs de l'angiotensine peuvent-ils être nocifs dans la pandémie de COVID-19 ? *J. Hypertens*. Volume (38). P (781-2).
- [83] **Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Grani C. (2020)**. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion/inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine ont-ils un effet biphasique ? *J. Am Heart Assoc*. Volume (9).
- [84] **Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. (2020)**. Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone chez les patients atteints de Covid-19. *N Engl J Med*. Volume (382). P (1653-9).
- [85] **Ingraham NE., Lotfi-Emran S., Thielen BK., Techar K., Morris RS., Holtan SG., et al. (2020)**. Immunomodulation dans COVID-19. *Lancet Respir Med*. P (30226-5).
- [86] **Berthet O. (2014)**. Y A-T-Il Une Place Pour La Phytothérapie Dans LaPrévention Des Maladies Cardiovasculaires ? *Sciences pharmaceutiques. HLA*. P (163).
- [87] **Krčmár M. (2008)**. L'ail: saveurs et vertus. Paris:*Grancher*. P (170).
- [88] **Senninger F. (2009)**. L'ail et ses bienfaits. Saint-Julien-en-Genevois. *Genève-Bernex:Editions Jouvence*. P (94).
- [89] **Dufresne C., Ouellet C. (2010)**. Filière des plantes médicinales biologiques duQUÉBEC. L'ail, Guide de production sous régie biologique. *Québec*. P (29).
- [90] **Benzeggouta N. (2005)**. Etude De l'Activité Antibactérienne Des Huiles InfuséesDe Quatre Plantes Médicinales Connues Comme Aliments.*Thèse en Magistère*, Université de Mentouri. Constantine. P (153).
- [91] **Delaveau P. (1982)**. Ail: *Allium sativum* L. (Liliacées). *PHARM*. P (67-68).
- [92] **Girre L. (2001)**. Les plantes et les médicaments: l'origine végétale de nos médicaments. Paris. *Delachaux et Niestlé*. P (253).

- [93] **Teuscher E., Anton R., Lobstein A. (2005).** Plantes aromatiques. Épices, aromates, condiments et huiles essentielles. *Lavoisier*. Paris. P (361).
- [94] **Bernice D. (2009).** Contribution à l'étude de la synthèse de l'alliine de l'ail. Université de Liège. P (2-10).
- [95] **Garnier G., Bezanger-Beauquesne L., Debraux G. (1961).** Ressources médicinales de la flore française. *Vigot-Paris*. P (1511).
- [96] **Girre L. (1980).** Connaître et reconnaître les plantes médicinales. Rennes: Ouest France. P (333).
- [97] **Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. *Tec&Doc; Cachan: EM inter*. Paris. P (1120).
- [98] **Martins N., Petropoulos S., Ferreira IC. (2016).** Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: A review. *Food Chem*. Volume (15). Session N°211. P (41-50).
- [99] **Shang A., Cao SY., Xu XY., Gan RY., Tang GY., Corke H, Mavumengwana V., Li HB. (2019).** Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*. Volume (8). Session N°7. P (246).
- [100] **Majewski M. (2014).** *Allium sativum*: facts and myths regarding human health. *RoczPanstwZakIHig*. Volume (65). Session N°1. P (1-8).
- [101] **Dorrigiv M., Zareiyani A., Hosseinzadeh H. (2020).** Garlic (*Allium sativum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: A comprehensive update review. *Phytotherapy Research*.
- [102] **Al-Snafi A. (2013).** Pharmacological effects of *Allium* species grown in Iraq. An overview. *Int. J. Pharm. Health Care Res*. Volume (1). P (132–147).
- [103] **Slusarenko AJ., Patel A., Portz D. (2008).** Control of plant diseases by natural products: Allicin from garlic as a case study. *Eur. J. Plant Pathol*. P (121-313).
- [104] **Zeng Y., Li Y., Yang J., Pu X., Du J., Yang X., Yang T., Yang S. (2017).** Therapeutic role of functional components in *Allium* for preventive chronic disease in

- human being. *Evid. Based Complement. Altern. Med.*
- [105] **El-Saber Batiha G., MagdyBeshbishy A., G Wasef L., Elewa YHA., A Al-Sagan A., Abd El-Hack ME., Taha AE., M Abd-Elhakim Y., Prasad Devkota H. (2020).** Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.). *Review Nutrients*. Volume (12). Session N°3. P (872).
- [106] **Rodrigues C., Percival SS. (2019).** Immunomodulatory Effects of Glutathione, Garlic Derivatives, and Hydrogen Sulfide. *Nutrients*. Volume (11). Session N°2. P (295).
- [107] **Glutathione A. (1994).** Ascorbate and cellular protection. *Cancer Res.* P (54).
- [108] **Sinha R., Sinha I., Calcagnotto A., Trushin N., Haley JS., Schell TD., Richie JP. (2017).** Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *European Journal of Clinical Nutrition*. Volume (72). Session N °1. P (105–111).
- [109] **Dröge W.,Breitkreutz R. (2000).** Glutathione and immune function. *Proceedings of the Nutrition Society*. Volume (59). Session N° 4. P (595-600).
- [110] **Fraternale A., Brundu S., Magnani M. (2017).** Glutathione and glutathione derivatives in immunotherapy. *Biological Chemistry*. Volume Session N°2. P (261-275).
- [111] **Seres T., Knickelbein RG., Warshaw JB., Johnston RB Jr. (2000).** The phagocytosis-associated respiratory burst in human monocytes is associated with increased uptake of glutathione. *J Immunol*. Volume (165). Session N°6. P (3333-40).
- [112] **Chan E D., Chan J., Schluger NW. (2001).** What is the role of nitric oxide in murine and human host defense against tuberculosis? Current knowledge, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. Volume (25).Session N° 5. P (606–612).
- [113] **Morris D., Khurasany M., Nguyen T., Kim J., Guilford F., Mehta R., Gray D., Saviola B., Venketaraman V. (2013).** Glutathione and infection. *Biochim. Biophys. Acta*. Volume (1830). N° 5. P (3329–3349).
- [114] **Lian G., Gnanaprakasam JR.,Wang T., Wu R., Chen X., Liu L., Shen Y., Yang M., Yang J., Chen Y., Vasiliou V., Cassel TA., Green DR., Liu Y., Fan TW., Wang R. (2018).** Glutathione de novo synthesis but not recycling process coordinates with

- glutamine catabolism to control redox homeostasis and direct murine T cell differentiation. *Elife*. Volume (10). Session N° 7.
- [115] **Percival SS. (2016).** Aged Garlic Extract Modifies Human Immunity. *The journal of nutrition*. Volume (146). Session N°2. P (433-436).
- [116] **Fallah-Rostami F., Tabari MA., Esfandiari B., Aghajanzadeh H., Behzadi MY. (2013).** Immunomodulatory activity of aged garlic extract against implanted fibrosarcoma tumor in mice. *North American Journal of Medical Sciences*. Volume (5). Session N°3. P (207–212).
- [117] **Nillert N., Pannangrong W., Welbat JU., Chaijaroonkhanarak W., Sripanidkulchai K., Sripanidkulchai B. (2017).** Neuroprotective Effects of Aged Garlic Extract on Cognitive Dysfunction and Neuroinflammation Induced by β -Amyloid in Rats. *Nutrients*. Volume (9). Session N°1. P (24).
- [118] **Nantz M.P., Rowe C.A., Muller CE., Creasy RA., Stanilka J.M., Percival SS. (2012).** Supplementation with aged garlic extract improves both NK and gammadelta-T cell function and reduces the severity of cold and flu symptoms: A randomized, double-blind, placebo- controlled nutrition intervention. *Clin. Nutr.* Volume (31). P (337–344).
- [119] **Xu C., Mathews AE., Rodrigues C., Eudy BJ., Rowe CA., O'Donoghue A., Percival SS. (2018).** Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin. Nutr. ESPEN*. Volume (24). P (148–155).
- [120] **Yazdanpanah F., Hamblin M R., Rezaei N. (2020).** The immune system and COVID- 19. *friend or foe?. Life science*. Volume (256). P (117900-117905).
- [121] **Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P. Et al. (2020).** Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. Volume (92). Session N°4. P (424-432).
- [122] **Belkessam N., Messafeur A., Romane A., Kandouci A., Ghanassi F Z. (2021).** Etude préliminaire de l'Effet de l'ail (*Allium sativum* L.) chez des malades atteints du SARS-CoV-2. *Algerian Journal of Health Sciences* .Volume (3). Session N° 1. P (9-14).

Webographies :

[A] ANSM. Plantes médicinales. Disponible sur :

<https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/plantes-medicinales.pdf> . Consulter le 15 mai 2021.

[B] Benhouhou S. (2005). A brief overview on the historical use of medicinal plants in Algeria. *North Africa biodiversity programme*. Disponible sur : http://www.uicnmed.org/nabp/web/documents/med_plant/overview.html. Consulter le 22 mai 2021.

[C] Bernard C. Réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) [Internet]. AltheaProvence. 2017. Disponible sur: <https://www.altheaprovence.com/reglisse-glycyrrhiza-glabra/> . Consulter le 14 juin 2021.

[D] Vulgaris médical. Consulter le 23/06/2021 [En ligne]. Disponible sur :

<https://www.vulgaris-medical.com/actualite-sante/la-reglisse>. Consulter le 15 juin 2021.

[E] Yikrazuul. Glycyrrhizic Acid [Internet]. Wikimedia commons. 2010. Consulter le 06 aout 2021. Disponible sur: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/Glycyrrhizic_Acid.svg.

[F] Assicot. Groupe 4-Glycyrrhétique [Internet]. Acadpharm. 2014 . Disponible sur : http://dictionnaire.acadpharm.org/w/images/archive/1/15/20140910083154%21Groupe_4-Glycyrrh%C3%A9tique_%28acide%29.png. Consulter le 24 juin 2021

[G] Batiha, Gaber & Beshbishy, Amany & Wasef, Lamiaa & Elewa, Yaser & Al-Sagan, Ahmed & El-Hack, Mohamed & Taha, Ayman & Abd-Elhakim, Yasmina & Devkota, Hari. (2020). Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.). *A Review. Nutrients*. Disponible sur :

https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-different-pharmacological-activities-of-garlic-Allium_fig1_339885168. Consulter le 16 juin 2021.

[H] Fraternal A, Brundu S., Magnani M. (2016). Glutathione and glutathione derivatives in immunotherapy. *The journal Biological Chemistry*. Disponible sur : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2016-0202/html>. Consulter le 23 juin 2021.

RESUMES

FRANÇAIS – ANGLAIS–ARABE.

Résumé

La phytothérapie est l'une des plus anciennes sciences médicales héritées des ancêtres pour le traitement de nombreuses maladies avec peu d'effets secondaires. Ce travail est consacré à l'étude de l'effet des plantes médicinales « l'ail, et réglisse » sur le système immunitaire, avec l'étude des composants actifs contenus dans ces plantes et leurs effets sur les éléments actifs du système immunitaire. De ce fait, notre étude actuelle s'est focalisée sur la mise en évidence de deux plantes qui ont un rôle majeur dans l'immunothérapie en général, et leur bienfait pour l'organisme et sa protection contre les maladies et dans l'activation de système immunitaire.

Mots clés : Phytothérapie, Réglisse, L'ail, Le système Immunitaire.

Abstract

Herbal medicine is one of the oldest medical sciences inherited from ancestors for the treatment of many diseases with few side effects. This work is devoted to the study of the effect of the medicinal plants "garlic, and licorice" on the immune system, with the study of the active components contained in these plants and their effects on the active elements of the immune system. Therefore, our current study focused on highlighting two plants which have a major role in immunotherapy in general, and their benefit for the organism and its protection against diseases and in the activate of the immune system.

Keywords: Herbal medicine, Licorice, Garlic, The immune system.

ملخص :

. يعتبر طب الأعشاب من أقدم العلوم الطبية الموروثة عن الأجداد لعلاج العديد من الأمراض ذات الآثار الجانبية القليلة. هذا العمل مخصص لدراسة تأثير النباتات الطبية "الثوم و عرق السوس" على جهاز المناعة، مع دراسة المكونات النشطة الموجودة في هذه النباتات وتأثيرها على العناصر النشطة لجهاز المناعة. لذلك ركزت دراستنا الحالية على إبراز نباتين لهما دور كبير في العلاج المناعي بشكل عام وفائدتهما للكائن الحي و حمايته من الأمراض في تفعيل جهاز المناعة .

الكلمات المفتاحية: طب الأعشاب ، عرق السوس ، الثوم ، الجهاز المناعي.

