

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : sciences Biologiques
Spécialité/Option : Immunologie Appliquées
Département : Biologie

Thème : Etude de l'effet de la propolis sur le système immunitaire

Présenté par :

BOUREGHDA Khadidja Imane

HEDLI Hafida

Devant le jury composé de :

Président: M^r YOUNSSI M (Dr)

Université de Guelma

Examineur : M^r BOUDEN I (Dr)

Université de Guelma

Encadreur : M^{me} BOUSSENNAN H (Dr)

Université de Guelma

Juillet 2019

Remerciement

Nous remercions avant tout, Dieu le tout puissant, pour nous avoir donné la force et le courage de surmonter tous les problèmes.

Nos sincères remerciements vont aux membres de jury :

A Monsieur YOUNSSI, Nous exprimons notre profonde et respectueuse gratitude, d'avoir accepté de présider ce modeste travail.

A Monsieur BOUDEN, Qui nous a fait l'honneur, d'avoir voulu examiner ce travail.

Nous lui adressons nos vifs remerciements.

Nous tenons à remercier M^{me} BOUSSENANE Hanane Nadia, qui en tant que directrice de ce mémoire, s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'elle a bien voulu nous consacrer et sans elle ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous adressons également nos sincères remerciements à tous nos enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie et spécialement les enseignants du département de Biologie de l'université 08 mai 1945 de Guelma qui ont assurés notre formation.

Dédicaces

A mes très chers parents

Qui m'ont permis, avec beaucoup de sacrifice, de poursuivre mes études dans de bonnes conditions.

Je prie Dieu le Tout Puissant pour qu'il leur accorde une longue vie pleine de bonheur.

A mes sœurs et mes frères

Je tiens également à remercier beaucoup ma sœur Sarah et mon frère Bidou pour tout l'amour et tout leur gentillesse qu'ils m'ont toujours prodigué. Je leur souhaite vivement et sincèrement beaucoup de bonheur et de réussite dans leur vie.

A mon mari

Merci énormément pour ton soutien, ta présence, Que Dieu te garde toujours parmi nous.

Je ne pourrai jamais oublier d'exprimer ma profonde gratitude a ma copine, ma binôme de ce travail Hafida

Mes remerciements chaleureux vont aussi à tous mes professeurs qui m'ont Enseignée et à tous ce qui me sont chers.

Khadidja Imane.

DEDICACES

Je dédie ce travail :

À Mes très chers parents qui m'ont beaucoup soutenu et

encouragé afin de réaliser ce travail

Bonne santé et longue vie.

À mes chers frères (Idris et Ahmad)

À mes adorables sœurs (soumia et Meriem)

Et surtout ma sœur hadjer Qui ma beaucoup aidé et soutenu tout au long de ce travail

À Tous mes ami(e)s et ma famille dont la liste est longue et que je ne peux pas tous les citer et

qui occupent une place particulière dans mon coeur.

A ma meilleure amie Imane

A tous ceux qui m'aiment.

A tous ceux que j'aime.

Hafida

Liste des abréviations

AC Anticorps.

Ag Antigène.

Balt Tissus lymphoïdes associés à l'épithélium respiratoire (bronches).

BCR Récepteur de cellule B.

CAPE Caffeic acid phenethyl estern (L'ester Phényléthylique de l'acide Caféique).

CD Cellule dendritique.

COX Cyclooxygénase.

Con A Concanavaline A.

CMH I Complexe majeur d'histocompatibilité de type I.

CMH II Complexe majeur d'histocompatibilité de type II.

CPA Cellule présentatrice d'antigène.

CSH cellules souches hématopoïétiques.

CMP cellules issues du progéniteur myéloïde.

DL50 dose létale médiane.

DPPH 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl.

EEP Extrait Ethanolique de Propolis.

Fe Fer.

GB globule blanc.

IL-6 Interleukine-6.

LB Lymphocyte B.

LT Lymphocyte T.

LPS lipopolysaccharide.

Malt Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses.

Mg Magnésium.

NADPH Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.

NADPH-oxydase Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate-oxydase.

NK Cellules tueuses naturelles (Natural Killer).

Ni Nickel.

p21 protéines pro-apoptotique 21.

p53 protéines pro-apoptotique 53.

RPM rotation par minute.

Si Silicium.

SI Système immunitaire.

SLO organes lymphoïdes secondaires.

T CD4 / T4 Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire).

T CD8 /T8 Lymphocyte T porteur du marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique).

TCR Récepteur de cellule T.

Th Lymphocyte T auxiliaires ou T helper.

Tc Lymphocyte T cytotoxique.

Zn Zinc.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Propolis brute	4
2	Différentes couleurs de propolis	4
3	Composition moyenne globale de la propolis	6
4	Récolte de la propolis	7
5	Récolte de la propolis par grattage des cadres	8
6	Récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille	9
7	Les abeilles réduisent l'entrée de la ruche par la propolis	9
8	Les organes lymphoïdes	13
9	La moelle osseuse	13
10	Le thymus	14
11	Structure de la rate	15
12	La structure d'un ganglion	15
13	Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses	16

14	Neutrophile	17
15	Basophile	18
16	Eosinophile	18
17	Monocyte	19
18	Macrophage	19
19	Cellule dendritique	20
20	Cellule dendritique folliculaire	20
21	Mastocyte	21
22	Plasmocyte	22
23	Lymphocyte T	23
24	Cellule NK	23
25	Un récepteur de surface	24
26	Anticorps sécrété	24

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Introduction.....	1
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre I	
I. La propolis.....	3
Historique de la propolis.....	3
I.1.Définition.....	3
I.2. Les propriétés physico-chimiques de la propolis.....	4
I.2.1. La Couleur.....	4
I.2 .2. La Saveur.....	4
I.2.3. L’Odeur.....	4
I.2.4. La consistance.....	5
I.2.5. La Solubilité.....	5
I.2.6. La densité.....	5
I .3.Origine de la propolis.....	5
I .3.1. Végétal.....	5
I .3.2. Animal.....	5
I .3.3.Matières secondaires.....	5
I .4. Composition de la propolis.....	5
I .5. Récolte de la propolis.....	7
I .5.1.Récolte de la propolis par l’abeille.....	7
I .5.2. Récolte de la propolis par l’Homme.....	8
I .5.2.1. La première méthode.....	8
I .5.2.2. La seconde méthode.....	8
I.6. Conservation.....	9
I.7. Utilisation de la propolis.....	9
I.7.1. Utilisation de la propolis par l’abeille.....	9
I.7.2. Utilisation de la propolis par l’homme.....	10
I .7.2.2. La médecine.....	10
I .7.2.3. La technologie alimentaire.....	10
I .8. La toxicité de la propolis.....	11

Chapitre II

II. Le Système Immunitaire	12
II.1. Définition	12
II.2. Les composants du système immunitaire.....	12
II.2.1. Les organes immunitaires	12
II.2.1.1. Organes lymphoïdes primaires	13
II.2.1.1.1. Moelle osseuse (moelle rouge)	13
II.2.1.1.2. Le Thymus	14
II.2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires.....	14
II.2.1.2.1. La rate	14
II.2.1.2.2. Les ganglions lymphatiques.....	15
II.2.1.2.3. Les systèmes immunitaires cutanés et muqueux	15
II.2.2. Les cellules immunitaires	16
II.2.2.1. La lignée myéloïde.....	17
II.2.2.1.1. Les polynucléaires (granulocytes)	17
• Neutrophiles	17
• Basophiles	18
• Eosinophiles	18
II.2.2.1.2. Les monocytes	19
II.2.2.1.3. Les cellules dendritiques (CD).....	19
II.2.2.1.4. Les cellules dendritiques folliculaires.....	20
II.2.2.1.5. Les mastocytes	20
II.2.2.2. La lignée lymphoïde	21
II.1.1.2.2.1. Les lymphocytes B.....	21
II.1.1.2.2.2. Les lymphocytes T	22
II.1.1.2.2.3. Les cellules NK.....	23
II.2.3. Les substances solubles	24
II.2.3.1. les immunoglobulines	24
II.2.3.2. Le Complément.....	24
II.2.3.3. Les cytokines	25

Chapitre III

III. Les effets thérapeutiques de la propolis	26
III.1. Propriétés thérapeutiques	26
III.1.1. Effets immunomodulateurs	26
III.1.2. Propriétés antioxydants	26
III.1.3. Activité pro oxydante	26
III.1.4. Activité antimicrobienne	26
III.1.4.1. Activité antibactérienne	27
III.1.4.2. Activité antivirale	27
III.1.4.3. Activité antifongique	27
III.1.4.4. Activité antiparasitaire	27
III.1.5. Activité anesthésiante	27
III.1.6. Activité anti-inflammatoire	28
III.1.7. Activité anti-carcinogène	28
III.1.8. Activité antidiabétique de la propolis	29

Partie II : Etude Pratique

Chapitre IV

IV. Matériel et méthode	30
IV.1. Extraction	30
IV.2. Macération	30
IV.3. Evaporation	30

Chapitre IV

V. Discussion	31
V.1. Effet de la propolis sur les cellules	31
V.1.1. Action sur les macrophages	31
V.1.2. Action sur les lymphocytes	33
V.1.3. Action sur les cellules NK	33
V.2. Effet de la propolis sur les molécules	34
V.2.1. Action sur le système de complément	34

V.2.2. Action sur les cytokines	34
V.2.3. Action sur les anticorps.....	35
V.3. Effet de la propolis sur les organes	35
Conclusion	37

Résumés

Abstract

ملخص

Références Bibliographiques

Webographie

Introduction

Introduction

Depuis l'antiquité, les produits naturels, notamment ceux d'origine végétale ont toujours été une source importante d'agents thérapeutiques. Actuellement, la plupart des médicaments disponibles pour le traitement des maladies sont dérivés des produits naturels (des plantes, des animaux, des bactéries et des champignons) (Sforcin et Bankova, 2011).

Les produits de la ruche sont depuis des millénaires exploités par l'Homme. Ils sont issus de substances naturelles, produits par les abeilles. Leurs utilisations assurent un bon marché et représentent un revenu d'appoint pour l'apiculteur. Parmi ces produits, la propolis.

La propolis est définie comme un remède naturel utilisé depuis l'antiquité, et aussi est une résine végétale. Elle est collectée par les abeilles et a une odeur balsamique et une couleur variable selon ses origines végétales. En effet, la propolis ou colle d'abeille est un mélange complexe de plusieurs composés organiques, et inorganiques, utilisée par l'abeille comme colle, enduit et antibiotique (Bogdanov, 2016). C'est un produit précieux de la ruche à cause de ses propriétés antibiotiques, antivirales, antifongiques, anti oxydantes, anti cancérigènes (Kamazawa et al, 2004) et thérapeutiques liées à sa composition riche en polyphénol et flavonoïdes (**Segueni, 2011**). Pour cela la propolis est extensivement utilisée dans l'industrie alimentaire, la médecine, cosmétologie et en médecine vétérinaire (Tosi et al, 2006).

L'origine géographique et le lieu de la collecte ainsi que la disponibilité de différentes sources végétales utilisées par les abeilles, influent considérablement la composition chimique de la propolis. Deux différents types de la propolis algérienne ont été trouvés, directement liés à leurs constituants: type polyphénol, riche en composés polyphénoliques, et le type diterpène, source abondante en diterpènes (Piccinelli et al, 2013).

Dans cette optique, nous sommes intéressés à l'étude de la propolis de trois régions de Guelma, premièrement pour la classer parmi les différents types et en deuxième partie pour tester ses effets biologiques pour les comparer avec les études déjà faites sur la propolis des autres régions du monde.

Ce travail est structuré en deux parties, une partie bibliographique suivie d'une autre expérimentale.

La première partie comprend trois chapitres :

- Le premier chapitre décrit la propolis, son origine et ses différents composants.
- Le deuxième chapitre consiste à décrire le système immunitaire.
- Le troisième chapitre explique les effets thérapeutiques de la propolis.

La deuxième partie expérimentale décrit le matériel et méthodes utilisées dans la préparation de l'extrait brut de la propolis, suivies par une discussion qui résume tous les travaux déjà publiés sur le sujet.

Partie I

Etude Bibliographique

Chapitre I

La propolis

I. La propolis

Historique de la propolis

La propolis était utilisée par l'Homme comme médicament traditionnel depuis 300 ans av (Ghisalberti, 1979; Uzel et al ,2005 ; Trusheva et al, 2007. Seidel et al, 2008; Sung et al, Veiga et al, 2017) . Elle a été utilisée empiriquement pendant des siècles et elle a toujours été mentionné comme un agent immunomodulateur (Sforcin et al, 2007), L’histoire atteste que les Egyptiens l’ont utilisé en medecine ainsi que pour embaumer les morts. (Mahmoud, 2006). La propolis est aussi mentionnée dans le Coran.

وَ أَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنْ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ (٤٨) ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَٰلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ (٤٩)
(سورة النحل) (68/69)

Aristote, qui a écrit six volumes sur les abeilles et leurs produits, recommande la propolis dans le traitement des plaies infectées. La propolis apparait aussi dans les récits de la guerre des Boers sous la forme d’une préparation a la vaseline utilisée en chirurgie avec d’excellents résultats. Elle a aussi été utilisée a grande échelle par l’armée russe pendant la Seconde Guerre mondiale. (Asana C, 2015).

Les Arabes connaissaient aussi la propolis. Avicenne a parlé de deux sortes de cire: la cire propre et la cire noire, cette dernière étant probablement la propolis. Il a dit: «par sa forte odeur, elle fait éternuer...» et «Elle a la qualité de faire éliminer les pointes des flèches et des épines, raréfie, nettoie facilement et amollit fortement» (Bogdanov s, 2017).

I.1.Définition

La propolis est une substance résineuse naturelle recueillie par les abeilles à partir de parties de plantes, de bourgeons et exsudats (Ghisalberti, 1979). Elle contient des résines, des baumes, des huiles essentielles, de la cire, du pollen et des sécrétions salivaires (Derevici et al, 1966)

Le mot « Propolis » est d’origine grec et il signifie ‘pro’ – en avant et ‘polis’ – cité, en se référant aux observations des apiculteurs qui voyaient cette résine à l’entrée de la ruche « devant la cité ». (Bankova, 2000). Son étymologie viendrait aussi du verbe latin propolire qui signifie « enduire ». En effet l’abeille enduit l’intérieur de son habitat de cette résine pour se protéger des agressions microbiennes (Castaldo et Capasso, 2002).

La propolis, ou «colle d'abeille», est l'un des produits de la ruche, autre que le miel bien connue des apiculteurs. La propolis a montré son efficacité contre une variété de bactéries, de virus, de champignons et de moisissures. Elle s'est même avéré être un immunostimulant non spécifique (Castaldo et Capasso, 2002).



Figure 1: Propolis brute (1)

I.2. Les propriétés physico-chimiques de la propolis

I.2.1. La Couleur

Elle varie selon sa provenance, allant du jaune claire au brun très foncé, presque noire (brun jaune, brun vert, brun rouge) (Tosi et al, 2006).



Figure 2: Différentes couleurs de propolis (2)

I.2 .2. La Saveur

Souvent amère et âcre. (Tosi *et al*, 2006).

I.2.3. L'Odeur

En général, arôme agréable douceâtre, mélangé à celui de miel, de la cire.

Et d'autres produits (vanille, cannelle...). L'odeur varie selon son origine (Tosi et al, 2006).

I.2.4. La consistance

La propolis est une substance de consistance variable qui dépend de la température : 15 C° dure et friable. 30 C° molle, malléable, collante et gluante. Le point de fusion varie entre 60 à 70 C° en moyenne mais peut atteindre 100 C° (Kerll, 1996).

I.2.5. La Solubilité

La propolis est insoluble dans l'eau froide. Elle est, en revanche, partiellement soluble dans l'acétone, l'alcool, l'ammoniaque, le benzène, le chloroforme, etc. il importe de noter que la propolis est beaucoup plus soluble dans une solution de soude caustique à 2% (Donnadieu, 2008).

I.2.6. La densité

Elle est de l'ordre de 1.2 en moyenne (Donnadieu, 2008).

I .3.Origine de la propolis

La composition de la propolis est issue de trois sources :

I .3.1. Végétal

des exsudates de la plante rassemblés par les abeilles, les résines sécrétées par les bourgeons de peuplier, pin, bouleau, châtaigne, érable, et les substances lipophiliques sécrétées par les lésions des plantes (des résines ou des colles) (AIMsrghitaş L et al , 2013).

I .3.2. Animal

Substances sécrétées par les abeilles (la cire, la salive) (AIMsrghitaş L et al, 2013).

I .3.3.Matières secondaires

Introduites pendant la production de la propolis (le pollen, le nectar ou le miel). Selon la source de la plante rassemblée par les abeilles (AIMsrghitaş L et al , 2013).

I .4. Composition de la propolis

La composition chimique de la propolis dépend de divers facteurs, tels que le types de

Sources végétales, l'origine géographique, la saison de l'année et le moment de la collecte (Salatino A, et al 2005, Bankova, 2000) Jusqu'à présent, quelque 300 composés ont été identifiés dans la propolis (Kurek-Gorecka et al, 2014).

La composition de la propolis brute diffère complètement de celle de la propolis pure (Nader el houssini, 2013). Toutefois, un échantillon de la propolis est généralement composé de :

- Résine et baumes : 55%. (flavonoïdes et acides aromatiques essentiellement)
- Cires végétales, la cire d'abeille 30%.
- Huiles essentielles 7%.
- Un peu de pollen et divers (matières minérales et organiques) 5%.

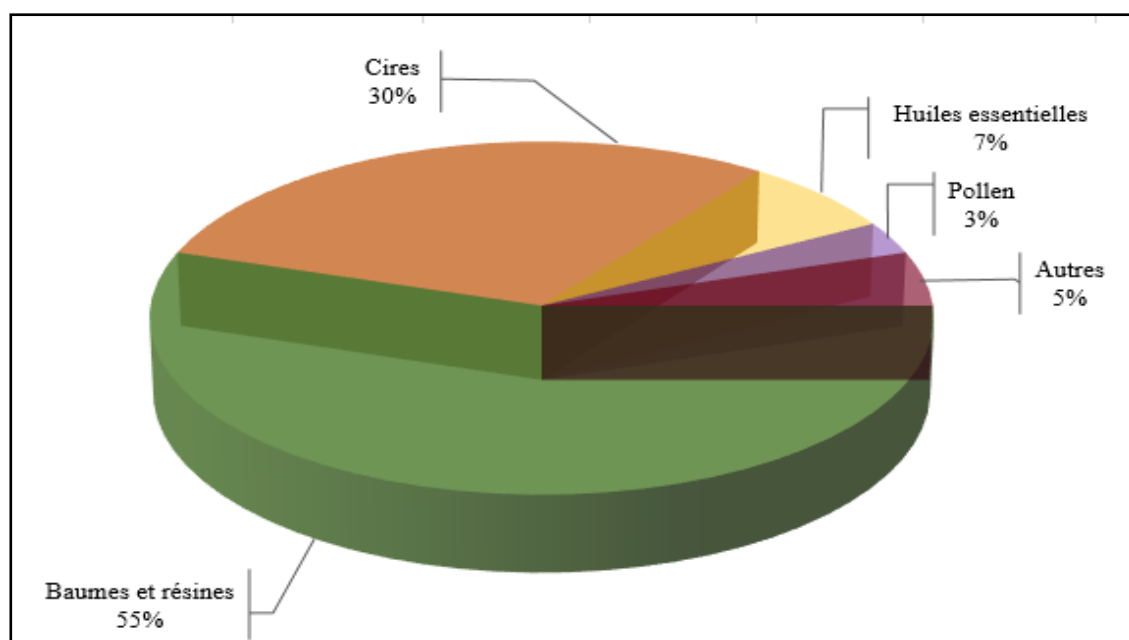


Figure 3: Composition moyenne globale de la propolis (Marion, 2016).

Les produits les plus intéressants sont les flavonoïdes et les acides aromatiques tels que l'acide benzoïque (benjoin), l'acide coumarique, l'acide cinnamique et l'acide caféique et surtout leur ester. La propolis contient également ;

- Des Vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, C, E, mais en moindres quantité que dans le pollen ou la gelée royale (Françoise, 2012).
- Des Sels minéraux : Mg, Fe, Zn, Ni, Si sous forme organique donc assimilables (Françoise, 2012).

- Des Sucres et alcools de sucre : le xylose, galactose, mannose, acide glucuronique, lactose, maltose, mélibiose érythritol, xylitol, inositol (Bankova v, 1998)
- Quelques acides gras, ainsi que certaines enzymes dérivées de la sécrétion glandulaire de l'abeille ou éventuellement du pollen comme la déshydrogénase succinique, l'adénosine triphosphatase, la glucose-6-phosphatase, la phosphatase acide, l' α -amylase, la β -amylase, l' α -lactamase, la β -lactamase, la maltase, l'estérase et la transhydrogénase (Kurek-Gorecka et al, 2014).

Différents travaux ont montré les variations de la composition chimique et, par conséquent, sur le plan de l'activité biologique de la propolis associée à son type et à son origine géographique (Devequi-Nunes D et al, 2018).

I.5. Récolte de la propolis

I.5.1. Récolte de la propolis par l'abeille

L'abeille prélève avec ses mandibules la résine de l'arbre et confectionne des pelotes en malaxant sa récolte et en la déposant sur ses pattes postérieures, comme pour le pollen, afin de la transporter à la ruche. Toutefois les pelotes sont plus petites que celles du pollen car la densité est plus élevée. Délivrée à d'autres ouvrières le produit va être encore malaxé ce qui va aboutir à une propolis dans la composition chimique est différente du produit d'origine sur le Peuplier. (Françoise ,2012).



Figure 4: Récolte de la propolis (3)

Une étude chimique rigoureuse menée à l'extrême a montré qu'il n'existe pas deux échantillons absolument identiques de propolis. Récoltés à la même période sur la même ruche du même apiculteur, ils diffèrent. Ainsi, des résultats différents apparaissent d'un groupe de chercheurs à l'autre, « le secret » consiste en l'intelligence de la nature à adapter

constamment ses mécanismes de protection en fonction de l'évolution des agresseurs (Aosan, 2015).

I.5.2. Récolte de la propolis par l'Homme

La propolis peut être récoltée par grattage des têtes de cadres ou à l'aide d'une grille (Amigou, 2016).

I.5.2.1. La première méthode

Ne permet pas de récolter une propolis de qualité car elle peut être assez ancienne donc partiellement dégradée et elle contient souvent des résidus indésirables (cire, particules de bois, métal) (Amigou, 2016).



Figure 5:Récolte de la propolis par grattage des cadres (4)

I.5.2.2. La seconde méthode

Consiste à intercaler une grille sur la tête des cadres. Les nombreux petits interstices de cette grille vont être comblés par les abeilles avec de la propolis. Il suffit alors à l'apiculteur de retirer la grille et de la mettre au réfrigérateur ou au congélateur ce qui permettra le durcissement de la propolis. La propolis devenue cassante peut facilement être retirée de la grille : elle peut alors être commercialisée à l'état brut ou sous forme de solution alcoolique (Amigou, 2016).



Figure 6:Récolte de la propolis par l'utilisation d'une grille (5)

I.6. Conservation

Avant extraction, la propolis est généralement conservée au congélateur (-18°C) avant d'être pulvérisée (Bonvehí J et Gut iérrez, 2011) (Piccinelli A et al, 2011) ou simplement conservée à température ambiante à l'obscurité (Barbariá et al, 2011) Après extraction, les échantillons sont conservés secs, soit à température ambiante et à l'abri de la lumière (Mello B. C. B. S et al, 2010), soit au réfrigérateur (4°C) (Ahn, M-R et al 2007) ou soit encore au congélateur (-20°C). Les extraits sont parfois conservés à l'état liquide, après traitement, en attendant d'être analysés (Popova M et al, 2004).

I.7. Utilisation de la propolis

I.7.1. Utilisation de la propolis par l'abeille

Les abeilles utilisent la propolis pour combler les lacunes et les espaces restreints dans leurs ruches (**Fig.7**) et pour prévenir la contamination microbienne dans les nids de ponte et les bouches respiratoires. Les propriétés antimicrobiennes de la propolis sont importantes pour le maintien d'un environnement de ruche sain pour la colonie d'abeilles (Simone-Finstrom M, 2010). Plus important encore, pour empêcher la décomposition de créatures tuées par des abeilles après une invasion de la ruche (Brumfitt et al, 1990).



Figure 7: Les abeilles réduisent l'entrée de la ruche par la propolis (6)

I.7.2. Utilisation de la propolis par l'homme

La propolis est largement utilisée dans plusieurs domaines tels que le domaine :

I.7.2.1. La cosmétique

La propolis et ses extraits ont été largement utilisés dans la dermatologie et la cosmétique (Lavie, 1975). Ses effets sur la régénération et la rénovation des tissus ont été bien étudiés. Avec ses caractéristiques bactéricides et fongicides, elle offre de nombreux bénéfices dans diverses applications (Krell, 1996).

I.7.2.2. La médecine

La propolis est utilisée dans divers traitements tel que :

- Le soutien et l'amélioration du système immunitaire (Krell, 1996) ;
- Les problèmes cardio-vasculaires (Ito et al. 2001) ;
- Appareil respiratoire (pour diverses infections) (Ito et al. 2001) ;
- Soins dentaires (Ito et al, 2001) ;
- Les ulcères (Ito et al, 2001) ;
- Les infections des muqueuses et les lésions (Ito et al. 2001) ;
- Le cancer (Ito et al, 2001) ;
- Le diabète (Fuliang et al. 2005).

I.7.2.3. La technologie alimentaire

Les activités anti-oxydantes, antifongiques et antibactériennes de la propolis lui offre une place de choix dans ce domaine. Les résidus de propolis semblent avoir un effet généralement bénéfique sur la santé humaine. Cependant, seulement très peu d'études ont été faites sur les effets secondaires possibles sur les plus grandes consommations des propolis. D'après la littérature, certains composants identifiés dans les propolis peuvent être très préjudiciables à la santé humaine. (Krell et al, 1966).

La propolis peut être utilisée comme préservatifs en matériel d'emballage de nourriture (Mizuno et al. 1987). Elle est aussi utilisée pour la prolongation de la vie d'entreposage en congélation des poissons (Ferhoum, 2010).

I .8. La toxicité de la propolis

La toxicité de la propolis est très faible. Chez le rat, la DL50 (dose létale médiane) d'un extrait concentré de propolis a été évalué à 15 g/ kg (Castaldo, S et al 2002). La dose la plus élevée sans effets indésirables (NAOEL) est de 1.4 g/ kg chez l'animal et qu'une supplémentation de 1.95 g/ jour pendant 30 jours n'a pas entraîné d'effets indésirables chez l'homme (Jasprica, I et al 2007). Cependant, il peut exister des cas d'allergies de contacts (dermatose, eczéma) avec un allergène bien identifié : le cafféate de prényle (Burdock, G ,1998. Gardana, C et al 2011).

Chapitre II

Le Système Immunitaire

II. Le Système Immunitaire

II.1. Définition

Au bout de 400 millions d'années, l'évolution nous a donné un appareil de défense hautement différencié et adaptable, le système immunitaire (SI) (Burmester et al, 2000).

Système grâce auquel l'organisme se défend contre l'infection par les agents pathogènes, mais aussi contre ses propres constituants lorsque ceux-là présentent une anomalie (cancérisation, vieillissement) (Bourillon et al, 2013).

Le SI est un système complexe et hautement développé, mais sa mission est simple: rechercher et tuer des envahisseurs. (Saroj et al, 2012), Il joue un rôle capital dans la défense naturelle (Labro, 2006), Il est classiquement divisé entre immunité innée et adaptative (Vivier et al, 2011).

II.2. Les composants du système immunitaire

Ce système comprend des cellules, dites immunocompétentes, les organes lymphoïdes qui les produisent (moelle et thymus) et ceux qui les hébergent (ganglions lymphatiques, rate, sang circulant..) ainsi que les différents molécules que ces cellules sont susceptibles de produire (Abbas et Lichtman, 2009).

II.2.1. Les organes immunitaires

Ce sont des tissus organisés (Lydyard et al, 2002). Réparti dans l'organisme sous forme d'organes ; d'amas ou d'infiltras. Ce tissu est spécialisé dans la formation et le stockage des cellules immunocompétentes ; on distingue les organes centraux (primaires) dans lesquels les lymphocytes T et B arrivent à maturation et deviennent compétents pour répondre aux antigènes, et les organes périphériques (secondaires) dans lesquels les réponses de l'immunité adaptative Contre les microbes se développent. (Baudry et Brezzellec, 2006).

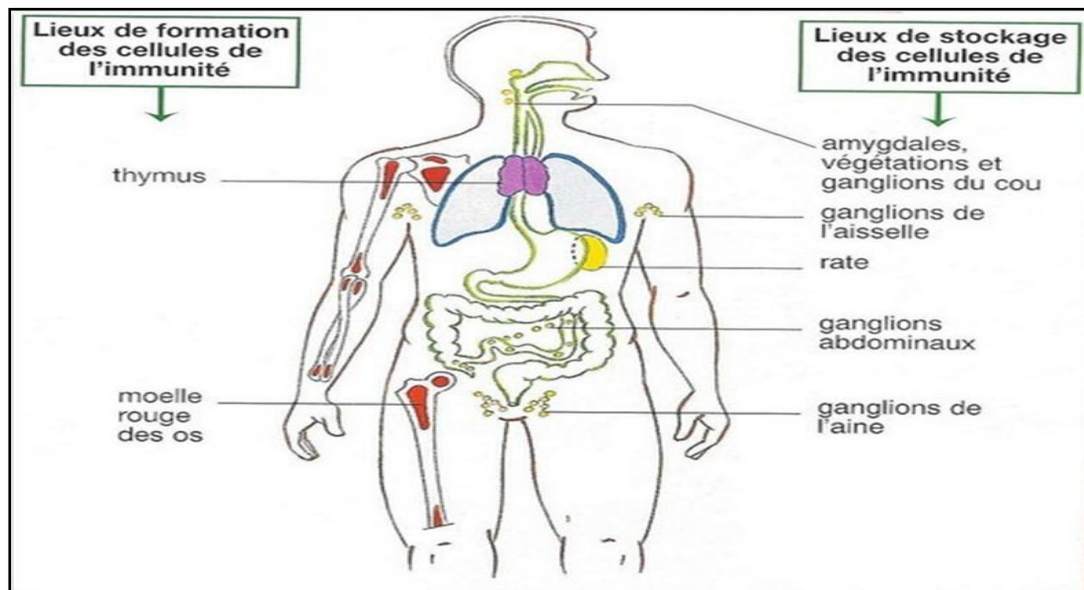


Figure 8 : Les organes lymphoïdes (7)

II.2.1.1. Organes lymphoïdes primaires

Ils comprennent la moelle osseuse (moelle rouge) et le thymus ; le rôle de ces organes primaires est de permettre la différenciation et la maturation des cellules du système immunitaire. (Owen et al, 2014)

II.2.1.1.1. Moelle osseuse (moelle rouge)

Est un organe lymphoïde primaire qui permet l'autorenouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) en cellules sanguines matures (Owen et al, 2014). Elle constitue le site de différenciation des lymphocytes B, c'est le principale tissu contenant les plasmocytes produisant les immunoglobulines (chatenoud et Bach, 2012).

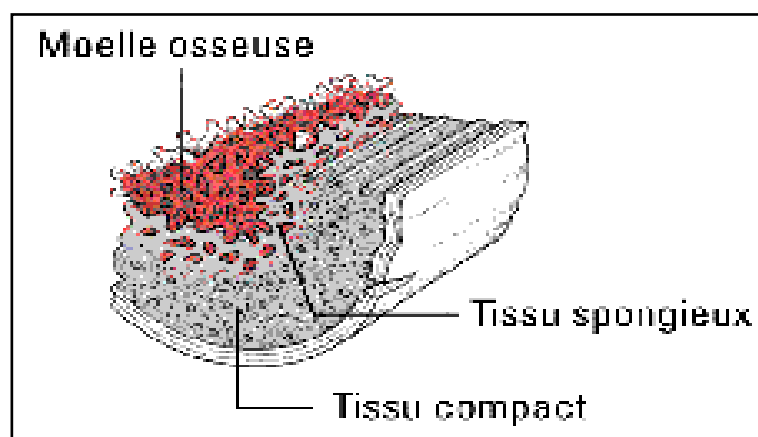


Figure 9: La moelle osseuse (8)

II.2.1.1.2. Le Thymus

C'est un organe lymphoïde volumineux (d'une vingtaine de gramme chez l'Homme avant 30 ans) (chatenoud et Bach, 2012)

Situé dans le médiastin antérieur, il est formé de deux lobes, comprenant chacun une zone corticale externe divisée en cortex superficiel et profond et une zone médullaire centrale. (Letonturier, 2007)

C'est le lieu de maturation des lymphocytes T à partir des précurseurs des lymphocytes T venant de la moelle osseuse ; les cellules T matures sont ensuite relâchées dans la circulation sanguine. (Baudry et Brezzellec, 2006).

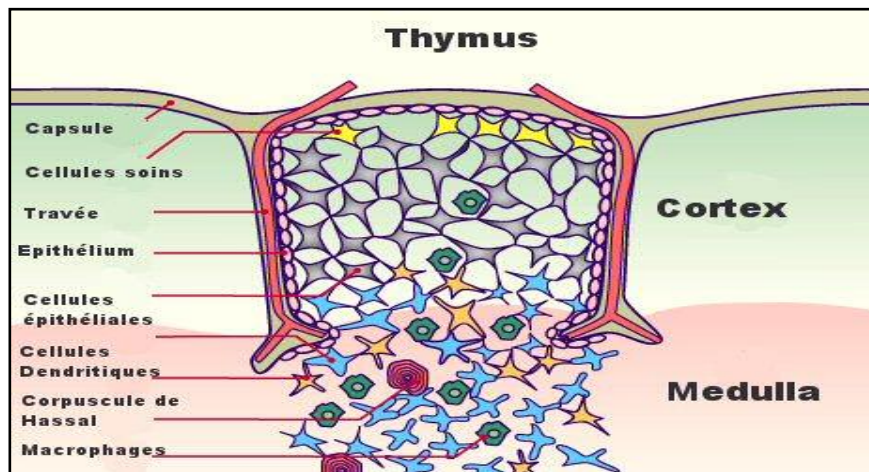


Figure 10 : Le thymus (9)

II.2.1.2. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes périphériques, qui sont composés des ganglions lymphatiques, de la rate et des systèmes immunitaires muqueux et cutanés,

Sont organisés pour optimiser les interactions entre les antigènes, les cellules présentatrice de l'antigène (CPA) et les lymphocytes, et ainsi le développement de l'immunité adaptative (Abbas et Lichtman, 2009).

II.2.1.2.1. La rate

C'est l'organe lymphoïde le plus grand (environ 200g), (Burmester et al, 2000)

La rate est l'organe lymphoïde qui sert à filtrer le sang. Une des fonctions de la rate est d'éliminer les globules rouges endommagés ou vieillissants. La rate joue aussi le rôle d'organe lymphoïde secondaire : les agents infectieux sont éliminés et utilisés pour

activer les lymphocytes. Dans ce dernier rôle, la rate fonctionne de façon semblable à celle du ganglion lymphatique, à l'unique différence que les pathogènes et les lymphocytes peuvent entrer et quitter la rate par voie sanguine (Parham, 2003).

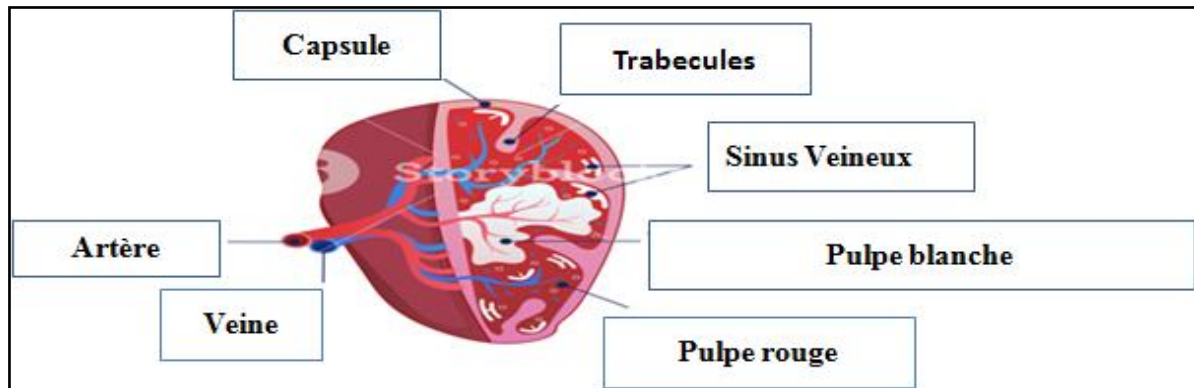


Figure 11 : Structure de la rate (10)

II.2.1.2.2. Les ganglions lymphatiques

Sont des agrégats nodulaires de tissus lymphoïdes situés le long des voies lymphatiques qui traversent l'organisme (Abbas et Lichtman, 2009). Sont les SLO les plus spécialisés. Contrairement à la rate, qui régule également le taux de globules rouges et leur élimination, les ganglions sont totalement engagés dans la régulation de la réponse immunitaire (Owen et al, 2014).

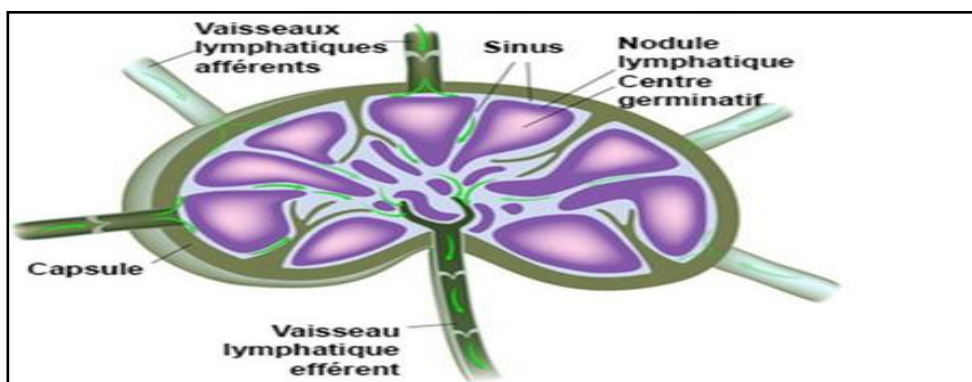


Figure 12 : La structure d'un ganglion (11)

II.2.1.2.3. Les systèmes immunitaires cutanés et muqueux

Sont respectivement situés sous les épithéliums de la peau et des tractus gastro-intestinal (MALT) et respiratoire (BALT).

Les amygdales pharyngiennes et les plaques de Peyer de l'intestin constituent deux formations lymphoïdes annexées aux muqueuses. À tout moment, plus de la moitié des

lymphocytes de tout l'organisme se trouvent dans les muqueuses (Abbas et Lichtman, 2009). Ce qui reflète l'importance fonctionnels de ces tissus dans la défense de l'organisme qui est prouvée par sa grande population de plasmocytes producteurs d'anticorps (Kindt et al, 2007).

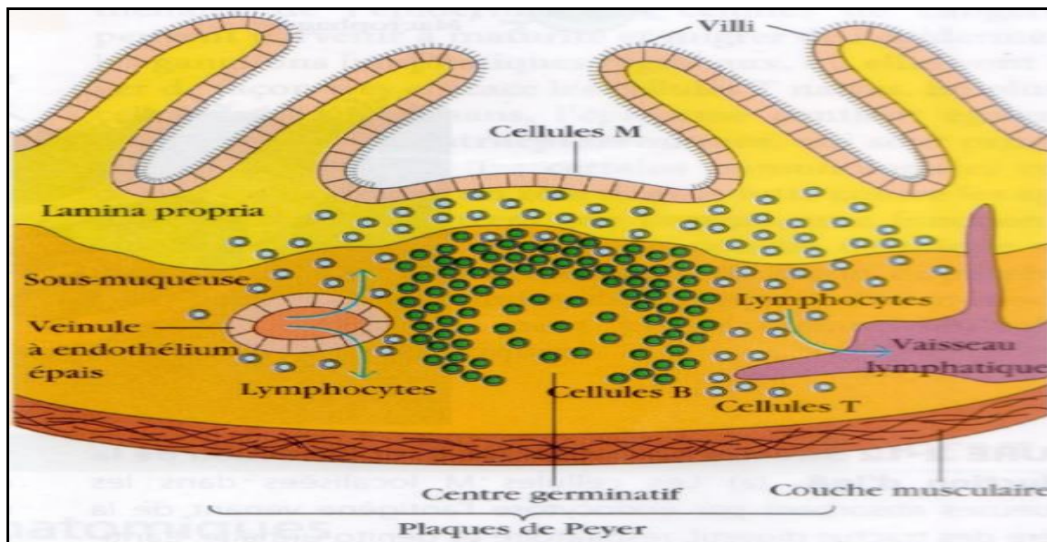


Figure 13 : Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (12)

II.2.2. Les cellules immunitaires

La plupart des cellules du SI sont d'origine hématopoïétique (Revillard, 2001).

Ces derniers sont définies par deux particularités ; la capacité de se régénérer ou de « s'autorenouveler » et la capacité de se différencier en divers types cellulaires (Owen et al, 2014).

Au cours du processus de maturation de la cellule souche hématopoïétique apparaissent différents types de cellules souches à potentiel de différenciation plus limité. Un type est appelé précurseur érythroïde puisqu'il est à l'origine de **la ligne érythroïde** des cellules sanguines : les globules rouges (GR) transportant l'oxygène (les érythrocytes) et les mégacaryocytes. Ces dernières restent dans la moelle osseuse d'où ils se différencient en plaquettes circulant dans le sang. Un deuxième type de cellules, le précurseur myéloïde, est à l'origine de la ligne des monocytes/macrophages, des cellules dendritiques, des granulocytes (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) et des mastocytes. Toutes ces cellules appartiennent à la **ligne myéloïde** des globules blancs. Le troisième type est le précurseur lymphoïde commun. Il est à l'origine de **la lignée lymphoïde**, composée des petits lymphocytes et de cellules plus grandes, les NK. (Parham, 2003).

II.2.2.1. La lignée myéloïde

Les cellules issues du progéniteur myéloïde (CMP) incluent les globules rouges (érythrocytes, hématies), les plaquettes (thrombocytes) et les cellules phagocytaires qui ont une fonction de cellules présentatrices d'Antigènes professionnelles (CPA).

La phagocytose est partagée entre ; les macrophages (polynucléaires), les macrophages (monocytes sanguins) et les cellules dendritiques. (Owen et al, 2014).

II.2.2.1.1. Les polynucléaires (granulocytes)

Sont la première ligne d'attaque au cours d'une réponse immunitaire et font partie du système immunitaire inné. Les granulocytes sont des globules blancs (leucocytes), catégorisés en neutrophiles, basophiles, mastocytes ou éosinophiles, sur la base de différences de morphologie cellulaire et de caractéristiques de coloration de leurs granules cytoplasmiques (Revillard, 2001).

- **Neutrophiles**

Constituent la majorité (60% à 70 %) des leucocytes circulants (Demareta et al, 2014). Ils ont un noyau multilobé et possèdent de petites granules (Owen et al, 2014). Sont plus petits que les macrophages mais beaucoup plus nombreux. À la différence des macrophages, les neutrophiles ne résident pas dans les tissus sains, mais migrent rapidement vers les foyers de la lésion tissulaire. Ils se trouvent ainsi sur la première ligne de défense de l'immunité innée, où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide. À l'instar des macrophages, les neutrophiles possèdent des mécanismes généraux de reconnaissance des pathogènes et sont spécialisés dans l'ingestion et la lyse des micro-organismes (Parham, 2003).

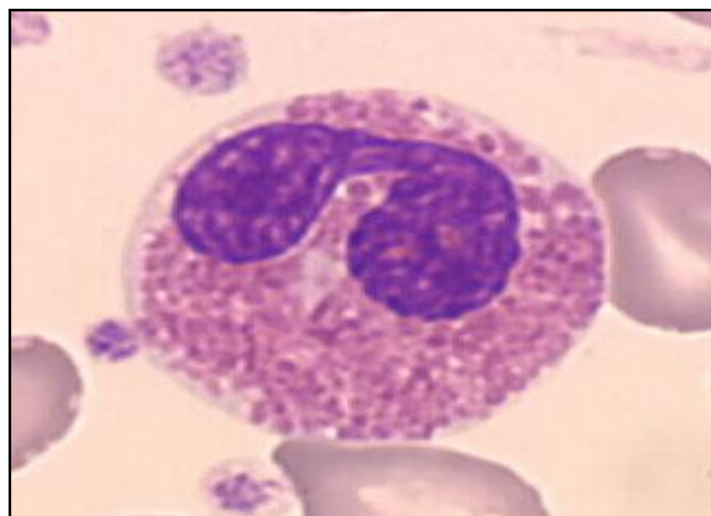


Figure 14 : Neutrophile (13)

- **Basophiles**

Sont des leucocytes (cellules sanguines de la lignée blanche) dont le noyau est en général formé de deux lobes. Ce sont les plus rares des granulocytes (0,5%), leurs localisation est principalement sanguine. Leurs inclusions cytoplasmiques contiennent de nombreuses molécules chimiques, et en particulier histamine, sérotonine et héparine (Michel Arock, 2008).

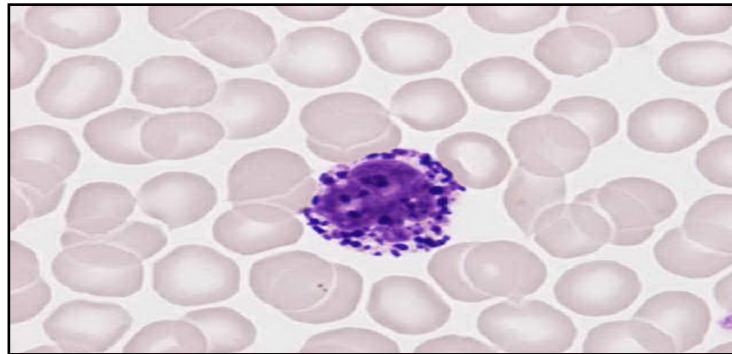


Figure 15 : Basophile (14)

- **Eosinophiles**

Représentent 2 à 5 % des leucocytes sanguins chez les individus non allergique et en bonne santé. ont habituellement un noyau bilobé et contiennent de nombreux granules cytoplasmiques reconnaissables à leur affinité pour les colorants acides, comme l'éosine. Bien que cela ne paraisse pas leur fonction principale, ils sont capables de phagocyter et de tuer les micro-organismes ingérés (male et al, 2007).

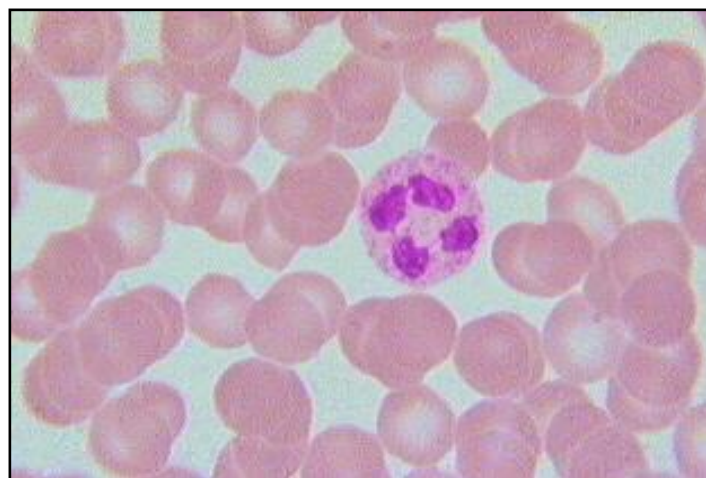


Figure 16 : Eosinophile (15)

II.2.2.1.2. Les monocytes

Représentent environ 5 à 10 % des globules blancs, les monocytes qui migrent dans les tissus en réponse à une infection peuvent se différencier en macrophages spécifiques du tissu concerné. Ces dernières participent à la réponse immunitaire innée et subissent un certain nombre de changements importants lorsqu'ils sont stimulés par leur rencontre avec des agents pathogènes ou des lésions tissulaires. Ceux-ci sont appelés macrophages inflammatoires et jouent un double rôle dans le SI en tant que phagocytes particulièrement efficaces pouvant contribuer à l'élimination des pathogènes des tissus, ainsi qu'en tant que cellules présentatrices d'antigène capable d'activer les LT (Owen et al, 2014).

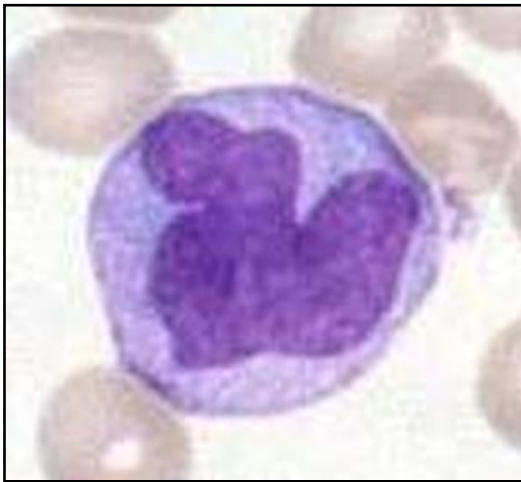


Figure 17 : Monocyte (16)

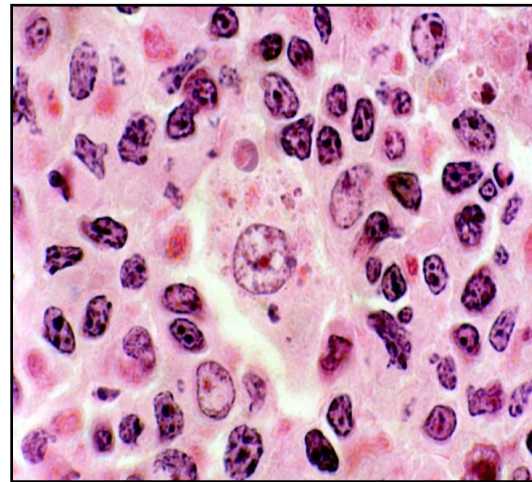


Figure 18 : Macrophage (17)

II.2.2.1.3. Les cellules dendritiques (CD)

Elles jouent un rôle clé dans l'initiation de la réaction immunitaire. Issues de précurseurs médullaires, après passage dans le sang, les cellules dendritiques colonisent les tissus périphériques comme la peau et les muqueuses où elles constituent un vaste réseau-sentinelle du SI (Deslee et al, 2004).

Elles tirent leur nom de leurs longues extensions membranaires ressemblant aux dendrites des cellules nerveuses. Elles réalisent les fonctions distinctes de capture de l'Ag dans un site de présentation antigénique dans un autre (Owen et al, 2014).

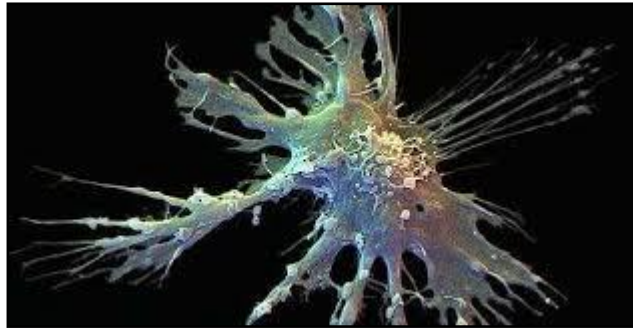


Figure 19 : cellule dendritique (18)

II.2.2.1.4. Les cellules dendritiques folliculaires

Ces cellules ont été nommées ainsi du fait de leur localisation exclusive au sein de structures organisées des ganglions lymphatiques appelées follicules lymphoïdes, qui sont enrichis en cellules B. elles ne fonctionnent pas comme des cellules présentatrices d'antigène (CPA) pour l'activation des cellules Th, l'interaction entre les cellules B et les cellules dendritiques folliculaires est une étape importante dans la maturation et la différenciation des cellules B (Owen et al, 2014).

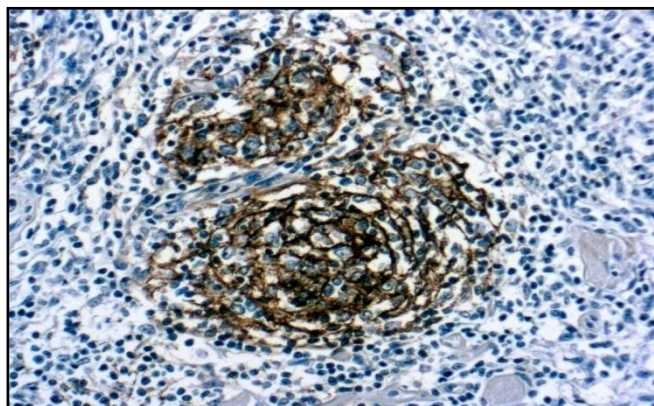


Figure 20 : cellule dendritique folliculaire (19)

II.2.2.1.5. Les mastocytes

Autre type de cellules immunitaires, sont relargués dans le sang à partir de la moelle osseuse sous forme de cellule indifférenciées, elles parviennent à maturité seulement après avoir quitté le sang (Owen et al, 2014). Qui sont localisés dans la plupart des organes à l'exception du cerveau (Bourillon et al, 2013).

Ces cellules possèdent un grand nombre de granules cytoplasmiques qui contiennent de l'histamine et d'autres substances pharmacologiquement actives. Les mastocytes jouent également un rôle important dans les allergies (Owen et al, 2014).

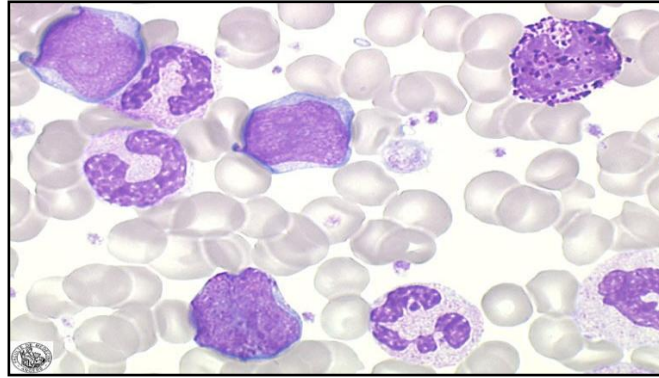


Figure 21 : mastocyte (20)

II.2.2.2. La lignée lymphoïde

Les lymphocytes sont les principaux acteurs cellulaires de la réponse immunitaire adaptative. Ils représentent 20 à 40% des globules blancs (GB) circulant dans le sang et 99% des cellules de la lymphe.

Les lymphocytes peuvent être globalement divisés en 3 grandes populations sur la base de différences fonctionnelles et phénotypiques : LB (cellule B), LT (cellules T) et les cellules Natural killer (NK) (Owen et al, 2014).

II.1.1.2.2.1. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B (cellules B) tirent leur appellation de leur site de maturation, (bonne marrow) qui signifie « moelle osseuse » en anglais, qui est le site principal de maturation chez l'Homme, la souris et de nombreux mammifères. Responsable de la réponse immunitaire humorale (Male, 2005).

Les cellules B matures se distinguent indubitablement des autres lymphocytes et de toutes les autres cellules par leur synthèse et leur expression du récepteur des cellules B (BCR), qui correspond à une molécule d'immunoglobuline (anticorps) fixée à la membrane et capable de se lier à l'antigène (Owen et al, 2014).

Les cellules B activées (stimulés) se différencient en cellules effectrices appelées plasmocytes qui sécrètent un grand nombre d'immunoglobulines (AC) identiques et spécifiques à l'Ag en cause ainsi que des cellules LB mémoires (Male, 2005).

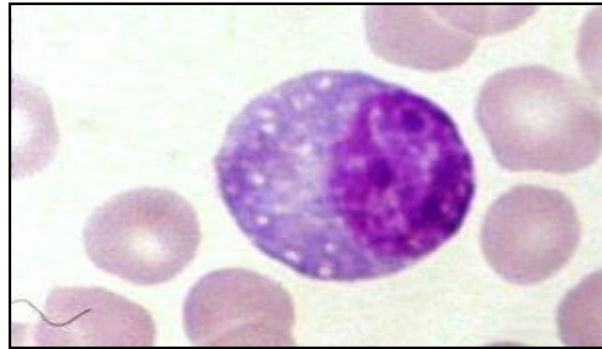


Figure 22 : Plasmocyte (21)

II.1.1.2.2. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T, également appelés thymocytes ou cellules T, sont une catégorie de lymphocytes nécessaires au développement de la réponse immunitaire adaptative, spécifique de l'antigène. « T » est l'abréviation de thymus, l'organe dans lequel leur « éducation » s'achève (Michel Arock, 2008).

Un lymphocyte T exprime un récepteur unique de liaison à l'antigène appelé récepteur des cellules T, ne peuvent reconnaître que des morceaux d'Ag (généralement des peptides) apprêtés et associés à des protéines membranaires appelées molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**, qui sont réparties en deux catégories ; CMH de classe I qui sont exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées, et CMH de classe II qui sont exprimées par les CPA. La capacité de ces molécules à former des complexes avec les Ag permet aux cellules de présenter à leurs surfaces des protéines internes (étrangères ou de soi), les exposant ainsi à la vue des cellules T (Owen et al, 2014).

Les lymphocytes T sont répartis en deux populations responsables de la réponse immunitaire du type cellulaire : **les lymphocytes TCD4 auxiliaires ou T helper (Th)** ; spécialisés dans la sécrétion de cytokines (interleukines) pour coopérer avec d'autres cellules qui sont chargé de l'élimination de l'antigène.

Et les **lymphocytes TCD8 cytotoxiques (Tc)** capable de tuer les cellules étrangères cancéreuses ou cellules infectées par un virus (Bourillon et al, 2013).

Qui peuvent être distinguées respectivement les unes des autres par la présence à leur surface des glycoprotéines membranaires CD4 ou CD8 (Owen et al, 2014).

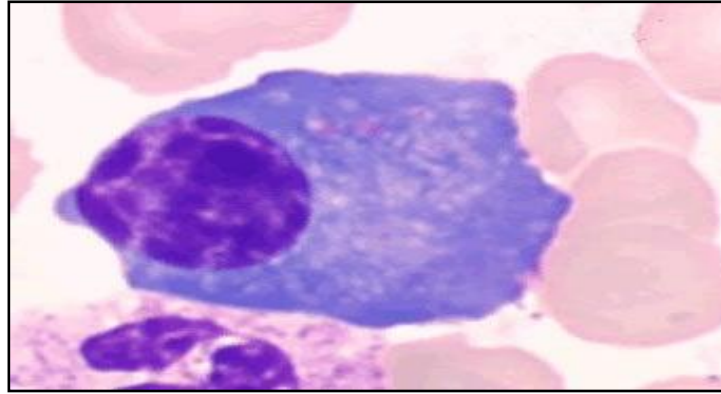


Figure 23 : Lymphocyte T (22)

II.1.1.2.2. 3. Les cellules NK

Les cellules Natural killer (NK) sont des grands lymphocytes granuleux qui appartiennent au système immunitaire inné (Narni-Mancinelli et al, 2013). Elles se distinguent par la présence de granules cytotoxiques. Autrefois appelées « grands lymphocytes granuleux », les NK constituent 5 à 10 % des lymphocytes dans le sang périphérique chez l'homme. Ce sont des cellules tueuses très efficaces qui attaquent une grande variété de cellules anormales, y compris certaines cellules tumorales et certaines cellules infectées par des virus (Owen et al, 2014). Par ailleurs, les NK expriment des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et de ce fait peuvent être « armées » par des AC pour exercer une activité cytotoxique dépendante des anticorps ou ADCC (pour antibody dependent cell mediated cytotoxicity) (Chatenoud et Bach., 2012).

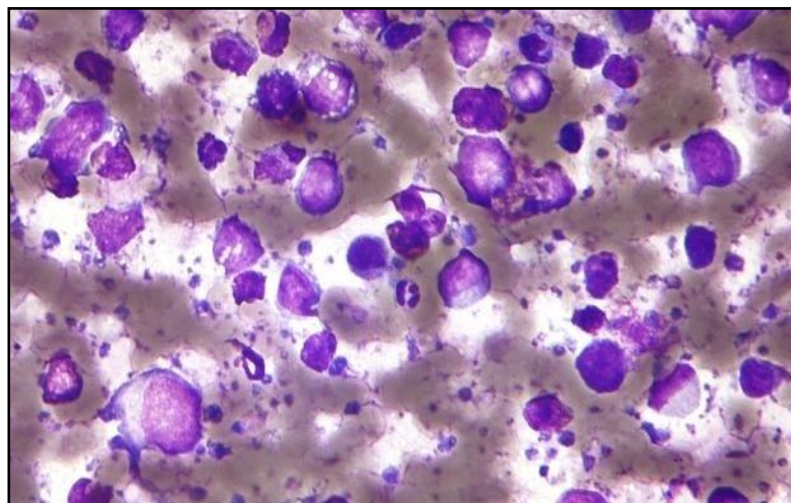


Figure 24 : Cellule NK (23)

II.2.3. Les substances solubles

II.2.3.1. les immunoglobulines

Sont des glycoprotéines solubles qui reconnaissent et lient l'antigène présent dans le sérum et les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaires. Leur mission est de contribuer à l'élimination de leur antigène spécifique ou des micro-organismes porteurs de ces antigènes (male et al, 2007).

Les immunoglobulines sont les récepteurs de l'antigène des cellules B. Elles sont exprimées à la surface de cellules B matures, et produites et sécrétées dans le sang par les plasmocytes, les cellules B en fin de différenciation (Burmester et al, 2000).

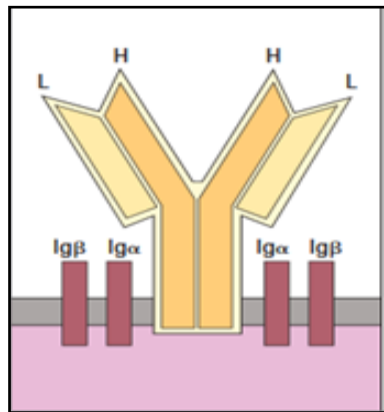


Figure 25 : un récepteur de surface (24)

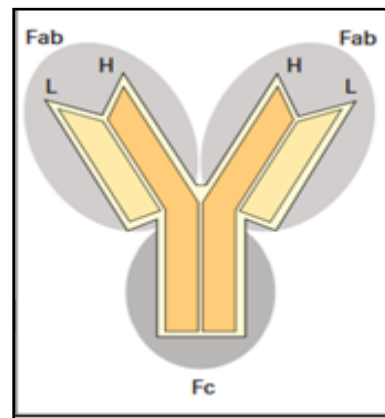


Figure 26 : anticorps sécrété (24)

II.2.3.2. Le Complément

Est un système enzymatique comprenant une série d'au moins 20 protéines différentes qui enveloppent les germes lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme.

L'une des protéines se fixe à la surface du germe, les autres composants du complément s'y attachent ensuite l'un après l'autre, en cascade. Ces réactions ont pour effet d'attirer les phagocytes hors de la circulation sanguine et de les diriger vers le germe (processus dénommé chimiotaxie), de rendre celui-ci 'attirant' pour que le phagocyte s'attache et l'ingère et de faire une brèche dans sa membrane extérieure, ce qui entraîne son éclatement (lyse) (Bourillon et al, 2013).

II.2.3.3. Les cytokines

Comprennent les interleukines, les chimiokines et les interférons (Bourillon et al, 2013). Produites par de nombreuses cellules (précisément les lymphocytes et les macrophages) (Letonturier, 2007).

Sont des médiateurs de communication intercellulaire (Revillard, 2001). Agissant comme signal entre les cellules, quel que soit leur type. Certaines agissent à distance, comme les hormones, lors d'une réaction inflammatoire. D'autres agissent sur les précurseurs médullaires, induisant l'engagement puis la maturation des cellules souches totipotentes (Letonturier, 2007). Les cytokines jouent un rôle essentiel dans la stimulation de l'activité microbicide des phagocytes (Revillard, 2001).

Chapitre III

**Les Effets thérapeutiques de
la propolis**

III. Les effets thérapeutiques de la propolis

III.1. Propriétés thérapeutiques

La propolis est utilisée par l'Homme sur le plan médical depuis des millénaires. Depuis une cinquantaine d'années, la littérature scientifique a rapporté et a confirmé un bon nombre de propriétés thérapeutiques intéressantes de ce produit précieux de la ruche (Banskota et al, 2001).

III.1.1. Effets immunomodulateurs

Plusieurs travaux ont confirmé que la propolis peut activer et/ou diminué l'activité des cellules responsables de la réponse immunitaire innée ou acquise *in vivo* et *in vitro* (Parck et al, 2004) (Parti développé dans le chapitre 4).

III.1.2. Propriétés antioxydants

La propriété antioxydante de la propolis est due à sa capacité à piéger les radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène).

L'activité antioxydante a une relation directe avec la quantité totale des flavonoïdes dans les EEP. (Yamauchi et al, 1992) ont isolé la cafféate du benzyle comme un des antioxydants de propolis Chinoise, et ont décrit que des composants autre que les flavonoïdes contribuent aussi à l'activité antioxydante de propolis (Yamauchi R et al, 1992).

La propolis possède une activité antioxydante, cependant, il y a peu d'études sur le rapport entre cette activité et les composés chimiques dans la propolis. Elle est déterminée essentiellement par l'inhibition d'oxydation d'acide linoléique et la méthode DPPH (Kumazawa S et al, 2004).

III.1.3. Activité pro oxydante

A fortes doses la propolis favorise la production des radicaux libres, effet contraire de la propriété antioxydante de ce produit. Cette propriété de la propolis d'avoir double effets entier et prooxydant à la fois lui confère beaucoup d'utilisation thérapeutique. (Boussenane, 2019).

III.1.4. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne de la propolis est la propriété biologique la plus importante, qui

a mérité du plus grand intérêt scientifique, compte tenu du grand nombre d'études réalisées. Environ sept cents documents traitent cet aspect (Bogdanov, 2016). Malgré les grandes différences de composition des différents types de propolis, elles ont toutes une activité antimicrobienne. Il semble que c'est la somme des composantes de la propolis qui sont responsable de l'action antimicrobienne plutôt qu'individuelles (Kujumgiev et al, 1999).

III.1.4.1. Activité antibactérienne

L'effet antibactérien de la propolis est bactéricide (Grange et Davey, 1990) l'activité antibactérien de la propolis et/ou de ses constituants est la plus largement documentée. Cette activité à large spectre a été démontrée sur des bactéries Gram+ et Gram-, mais avec une plus grande efficacité sur les souches Gram+ (Mahmoud L., 2006) Chaque type de propolis agit différemment sur l'activité bactérienne (Savka et al, 2015).

III.1.4.2. Activité antivirale

La propolis a une activité antivirale (Amoros et al, 1992). Elle a montré une activité antivirale contre le virus de l'influenza aviaire, le virus de la fièvre de la vallée du Rift, le virus de la maladie de Newcastle, le virus de la maladie de Bursal et le virus de l'influenza (El Hady et Hegazi, 2002). La propolis inhibe l'entrée du virus dans les cellules, elle perturbe la réplication virale qui entraîne la destruction de l'ARN avant ou après son apparition et libération dans les cellules (Sforcin, 2016).

III.1.4.3. Activité antifongique

La propolis a des effets antimycosiques, contre les germes appartenant au genre *Candida* et contre les levures. La propolis s'est montrée efficace dans l'infection à *Giardia lamblia* (oxyurose) comme la métronidazole (Gheclira et al, 2009).

III.1.4.4. Activité antiparasitaire

La propolis agit contre un certain nombre de parasites. Ainsi, elle pourrait agir comme agent protecteur contre les parasites intestinaux, comme *Schistosoma mansoni* (Issa, 2007) et certains trophozoïtes exp : *Giardia duodenalis* (Freitas et al, 2006). La propolis du Portugal est active contre les *Trypanosomas brucei*, parasite responsable de la maladie Africai.

III.1.5. Activité anesthésiante

La propolis avec ses composants est un très puissant anesthésique (trois fois plus que la cocaïne). Cet effet est dû à la pinocembrine, l'acide caféique, huiles volatiles et aux composés des esters de la propolis (Ghisalberti, 1979).

La propolis est largement utilisée comme un anesthésique de contact en chirurgie dentaire, aussi elle remplace la morphine et la cocaïne dans les anesthésies locales.

Suite à son activité immunomodulatrice, elle est indiquée contre les piqûres d'insectes. Ce qui explique la relative immunité des apiculteurs (Castaldo et Capasso, 2002).

III.1.6. Activité anti-inflammatoire

Ce sont les flavonoïdes qui jouent le rôle principal dans l'inflammation suite à leur capacité d'inhiber l'action de protéines kinases (protéine kinase C ou encore protéine tyrosine kinase). Alors, ils inhibent la prolifération des lymphocytes T et B, ainsi que la synthèse des prostaglandines. En outre, une stimulation des macrophages sera observée (Borrelli et al, 2002).

L'inflammation ou la réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression. L'agresseur peut être d'origine physique (radiations, chaleur, traumatisme...), chimique (toxines, venins, produits chimiques ...), biologique tel que les composés issus de la réaction immunitaire (complexes immuns, anticorps, cytokines...), quel que soit l'agresseur, la réponse inflammatoire reste la même mais avec des intensités et des durées variables (Zerbato, 2010).

La propolis possède un effet anti inflammatoire significatif sur différents modèles *in vivo* d'arthrite, d'œdème de la patte ou d'inflammation chronique ou aiguë. Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés : inhibition de l'activation de certaines molécules du système immunitaire (IL-6) et inhibition de certaines enzymes impliquées dans la voie métabolique de l'inflammation (cyclo-oxygénase, lipo-oxygénase, myéloperoxidase, NADPH-oxydase, ornithine décarboxylase). Le CAPE s'est révélé être le composé possédant le plus fort effet inhibiteur sur l'activité des cyclooxygénases COX- 1 et COX-2, évalué par la production de prostaglandines pro-inflammatoires (Rossi et al, 2002). (Falcao et al, 2013).

III.1.7. Activité anti-carcinogène

L'activité anti-carcinogène est due aux flavonoïdes (dont la quercétine) et à un dérivé de l'acide caféique connu sous le nom CAPE identifié comme un inhibiteur du processus tumoral (Banskota et al, 2002 .El khawaga et al, 2003).

La majorité des cancers dépendent de la voie de signalisation Pka1 pour leur croissance. Des études ont montrés que la propolis était capable d'inhiber cette dernière (Pka1) en modulant l'expression ou l'activité de certaines molécules impliquées dans cette voie de signalisation (Gtpase, Rac) (Avci et al, 2011. Huang et al, 2007. Szliszka et al, 2009).

L'effet antiprolifératif se résulte d'une restauration du signal d'apoptose par induction des protéines pro-apoptotique (p21, p53) ou par inhibition des protéines anti-apoptotiques (Bcl 2, Bc-xl) (Popolo et al, 2011).

L'effet antiprolifératif peut également résulter d'un arrêt du cycle cellulaire en G1 par inhibition des cyclines ou par blocage des récepteurs hormonaux (Weng et al, 2007).

III.1.8. Activité antidiabétique de la propolis

Une normalisation durable de la glycémie diminue le risque de développer des micro-maladies vasculaires et de réduire les complications de cette maladie. Les thérapies conventionnelles du diabète ont de nombreuses lacunes, par exemple l'intolérance à l'insuline (Racciah, 2004) et les effets secondaires comme le stress oxydatif (Punitha et al, 2005).

Il a été montré que des extraits de plantes notamment la propolis ont les mêmes efficacités que les médicaments antidiabétiques et sans effets secondaires, sans diminution de l'efficacité au fil du temps et sans complications diabétiques à long terme (Kim et al, 2006).

Partie II

Etude pratique

Chapitre IV

Matériel et Méthode

IV. Matériel et méthode

La propolis a été obtenue de trois régions dans la Wilaya de Guelma (Boumahra Ahmed, Oued zenati et Bouhamdane) à partir de la ruche d'abeille avec l'aide de l'apiculteur en mois de Mars 2019. Après on a récupérer cette dernière dans des boites en verre et on a la conservé a labri de la lumière.

La matière première a subi plusieurs étapes d'extraction pour récupérer à la fin l'extrait brut de la propolis.

IV.1. Extraction

L'extraction n'est qu'une étape de transformation de la matière première (dans notre cas c'est la propolis) en un extrait. Toutes les étapes qui précèdent ou suivent l'extraction doivent être maîtrisées avec précision pour un produit final de qualité optimale. Dans cette optique, le découpage de la propolis a été réalisé de façon à pouvoir récupérer des morceaux très fins dans le but d'optimiser l'extraction.

La préparation de l'extrait brut à partir de la poudre de la propolis a été réalisée par une méthode solide-liquide Elle est réalisée en deux étapes : macération et l'évaporation (Owen et al, 1999).

IV.2. Macération

C'est une opération qui consiste à laisser la poudre de la matière végétale (la propolis) en contact prolongé avec un solvant préparé pour en extraire les principes actifs. C'est une extraction qui se fait a température ambiante.

La poudre de la propolis (49g de chaque région) à été macérer à température ambiante dans un mélange eau-méthanol 70/30 (v/v).

IV.3. Evaporation

Après 21 jours, le macérât est filtré avec du papier filtre dans des fioles. Le filtrat est ensuite évaporé dans un évaporateur rotatif de type Rotavapor ®-215. L'extrait ainsi récupéré est l'extrait brut de la propolis

Après l'évaporation, l'extrait a été conservé dans boite de pétrie en verre stérile à l'obscurité au réfrigérateur jusqu'à l'utilisation.

Chapitre V

**Discussion des travaux déjà
publiés sur le sujet**

V. Discussion

Dans le monde entier, de nombreuses études sont consacrées à la propolis, source importante de métabolites secondaires (composés produits par les plantes, au cours de leurs métabolismes secondaires), notamment les flavonoïdes dont les acides phénoliques, les flavones, les flavonols et les flavanones marquent leur présence permanente. Les alcaloïdes, les coumarines, les huiles essentielles et d'autres composés sont présents aussi dans la propolis.

Ce produit miraculeux, récolté de différentes régions du monde, a subi plusieurs expérimentations notamment dans les domaines de l'immunologie en particulier sur le système immunitaire (Benguedouar et al, 2008).

Nous allons si après, citer quelques travaux intéressants sur l'effet de la propolis sur les cellules, les organes, et les substances de l'immunité.

V.1. Effet de la propolis sur les cellules

V.1.1. Action sur les macrophages

Tatefuji et al, ont indiqué que les composés isolés de la propolis, identifiés comme dérivés de l'acide caféoylquinique, amélioraient la motilité et la propagation des macrophages (Tatefuji et al, 1996). Orsi et al, ont montré que 5,10 et 20 µg / ml de propolis augmentaient la production de H₂O₂ (molécule intermédiaire de l'oxygène aboutissant à la formation de radicaux libres) par les macrophages, En évaluant les effets de la propolis *in vitro* sur l'activation de ces derniers (Orsi et al, 2000).

La production des radicaux libres par les macrophages à été déjà prouvé dans plusieurs études sur les macrophages :

Krol et al, ont montré que l'Exposition de macrophages à un nombre varié des stimuli, (tels que l'interaction avec les microorganismes et leurs produits, anticorps ou composants du complément, antigènes opsonisés , la concanavaline A (Con A), complexes immuns, les cytokines) peuvent entraîner d'autres modifications métaboliques, telles que la production d'intermédiaires d'oxygène.

La production de telles espèces réactives semble être l'un des mécanismes par lequel les macrophages deviennent microbicides. La NADPH oxydase catalyse la réduction de

l'oxygène moléculaire en anion superoxyde (O_2^-) et le souffle respiratoire est accompagné d'une consommation plus élevée d'oxygène (Krol et al, 1995).

Brown en 1995 a montré que l' O_2^- est le précurseur d'autres intermédiaires réactifs de l'oxygène, notamment les radicaux hydroxyles (OH^\bullet), l'hypochlorite (OCl^-) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Les oxydants produits par les phagocytes peuvent détruire des biomolécules importantes ainsi que des microorganismes phagocytés et sont également impliqués dans les lésions tissulaires associées aux maladies inflammatoires (Brown, 1995). Babior en 2000 a confirmé ces résultats (Babior, 2000).

Nathan C et al et Kourilsky P et al, ont observé que la propolis peut augmenter la production de NO dans les macrophages de manière significative avec différentes concentrations (0,16%, 0,46% et 1,44 %) (Nathan C, 1994) (Kourilsky P, Truffa-Bachi P, 2001).

Sa'-Nunes et al, ont venu confirmé que Le traitement à la propolis pourrait pré-activer les macrophages *in vivo* pour produire du NO, et ils ont montré que cette production pourrait à son tour être responsable de l'effet inhibiteur contre la prolifération des lymphocytes, La production de NO par les macrophages activés *in vitro* et *in vivo* dépend de l'IFN- μ . Afin de mieux évaluer les autres effets biologiques du traitement à la propolis sur l'activation des lymphocytes, la production d'IFN- μ a été mesurée dans des surnageant de culture cellulaire, c'est un paramètre d'activation des cellules T et comme preuve indirecte de la production de NO. Les données ont démontré que la propolis seule n'induisait pas la libération d'IFN- μ , mais que les cellules de la rate stimulées par la Con A des souris traitées à la propolis produisent significativement plus d'IFN- μ (Sa'-Nunes et al, 2003).

Macfarlane et al expliquent comment l'oxyde nitrique (NO) est généré à partir de la L-arginine par l'oxyde nitrique synthase (NOS2) qui est un autre indicateur de l'activation des macrophages (Macfarlane et al, 1999), ce résultat a été confirmé par Novelli en 2005.

la production NO est l'un des mécanismes microbicides important des macrophages, pour inhiber la synthèse de l'ADN, la respiration mitochondriale et le transport actif dans les membranes fongiques et bactériennes (Chan et al, 1992, Macmicking et al, 1997), En outre, le NO est également un neurotransmetteur important, un vasodilatateur et un médiateur cellulaire de la réparation des tissus (Chakraborty et al, 2006).

Buchmeier et Heffron en 1991, ont montré que Certains sérovars de Salmonella sont des parasites intracellulaires qui peuvent survivre et se répliquer au sein de phagocytes.

L'inhibition de la fusion phagosome-lysosome est un facteur important pour la survie de *Salmonella* au sein des macrophages et pour sa virulence.

À travers les phagocytes, les bactéries sont transportées vers la rate, le foie et d'autres tissus cibles au cours de l'évolution normale de la maladie (Huang et al, 1998) (Schwan et al, 2000).

Des échantillons de propolis (brésiliens et bulgares) ont accru l'activité bactéricide des macrophages contre *Salmonella Typhimurium* (agent responsable de la fièvre typhoïde chez l'Homme), cet effet est concentration dépendant (3, 10, 30 et 100 µg / 100 µl) (Orsi et al, 2005).

V.1.2. Action sur les lymphocytes

La propolis est riche en flavonoïdes (Bankova et al, 1998), cela pourrait expliquer l'effet rapporté par You et ses collaborateurs qui ont montré que les flavonoïdes de la propolis ont un effet immunosuppresseur sur la réponse lymphoproliférative (You et al, 1998).

Ansorge et al, ont montré que La propolis inhibe fortement la synthèse de l'ADN des cellules T purifiées de manière dose-dépendante. Ces effets sont, au moins en partie, induits par certains de ses constituants, à savoir l'ester phénéthylique de l'acide caféique (CAPE), ainsi que par les flavonoïdes quercétine et hespéridine (Ansorge et al, 2003).

Sa'-Nunes et al ont évalué l'influence de la propolis sur la réponse lymphoproliférative des souris, l'activation polyclonale des lymphocytes des souris traitées à la propolis et la production d'IFN-µ par ces cellules ont été analysés. Ils ont observé un effet inhibiteur de la propolis (5–100 µg / ml) sur la prolifération des splénocytes *in vitro*. La prolifération initiale des splénocytes n'a pas été affectée lorsque les souris ont été traitées pendant 3 jours avec de la propolis (2,5, 5 et 10 mg / kg). Cependant, les cellules stimulées par Con A d'animaux traités à la propolis présentaient une inhibition significative de la prolifération, tandis que les souris témoins présentaient une réponse proliférant normale à cet agent mitogène. Une des explications de ces résultats pourrait être la production de cytokines à effet antiprolifératif sur les lymphocytes T répondeurs ou l'induction de médiateurs biochimiques à partir de macrophages susceptibles de diminuer la prolifération (Sa'-Nunes et al, 2003).

V.1.3. Action sur les cellules NK

Un traitement à la propolis à 10% pendant 3 jours a augmenté l'activité cytotoxique des cellules NK contre le lymphome murin. L'absence d'effet saisonnier de l'activité de la propolis a été également observée dans les dosages des NK (Sforcin et al, 2002). Les cellules NK sont sous l'action de cytokines, telles que l'IFN (α , μ), TNF- α , TGF-1, IL-1, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-21, IL-23 (Kaneno, 2005), mais le mécanisme d'activation de ces cellules par la propolis reste encore obscure. On pense que les macrophages activés par la propolis pourraient produire des cytokines, telles que TNF- α et IL-12, qui agissent sur les cellules NK, augmentant ainsi son activité cytotoxique.

V.2. Effet de la propolis sur les molécules

V.2.1. Action sur le système de complément

Dimov et ses collaborateurs ont montré que la Propolis (0,150 mg / g) était capable de moduler à la fois la production de C1q par les macrophages *in vivo* et *in vitro*, ainsi que la fonction du récepteur de complément, directement ou via des cytokines (Dimov et al, 1992).

Ivanovska et al, ont montré également que la propolis (63 à 1000 μ g / ml) inhibaient les voies classiques et alternatives du système du complément *in vitro* (Ivanovska et al, 1995a). C3 était l'une des cibles de l'action de la propolis et les flavonoïdes et les composés phénoliques (Georgieva et al, 1997).

V.2.2. Action sur les cytokines

Moriyasu et al avaient montré que la Propolis (0,2-1,0 mg / ml) stimule la production de cytokines, telles que IL-1 et TNF- α , par les macrophages péritonéaux des souris (Moriyasu et al, 1994). Ansorge et al ont montré que la production de TGF-1 par les cellules régulatrices T est augmentait dans le surnageant des cultures des cellules T, après incubation avec propolis. Le TGF-1 et IL-10 peuvent être produits par des cellules régulatrices T. Comme la propolis augmente la production de TGF-1, cette cytokine pourrait également influencer sur la division cellulaire ainsi que sur la production d'autres cytokines. IL-12 conduire la différenciation des cellules T en cellules de type Th1 (Ansorge et al, 2003).

V.2.3. Action sur les anticorps

Sforcin et al avaient étudié l'effet de la propolis sur la production d'anticorps chez des rats immunisés par l'albumine de sérum bovin (BSA) et ont trouvé que l'administration de 10% de propolis chez les rats a augmenté la production d'anticorps après 15 jours d'immunisation (Sforcin et al, 2005).

Ils ont trouvé également qu'il n'y avait aucune différence entre les échantillons (brésiliens et bulgares) de chaque saison, ceci est en accord avec les résultats de (Sforcin et al, 2000, 2001, 2002), et que la production d'anticorps était de la même ampleur et il n'y avait pas de différence entre leurs activités, ces résultats sont conformes à ceux de Murad et al, en 2002 et Orsi et al, en 2005.

La capacité de la propolis à moduler la synthèse des anticorps fait partie de son activité adjuvante, car il a été récemment démontré que la propolis avait un effet puissant sur différentes cellules de la réponse immunitaire innée (Sforcin et al, 2002. Orsi et al, 2005).

La capacité d'adjuvante de la propolis (5 mg / dose) associée au vaccin inactivé Suid herpesvirus de type 1 (SuHV-1) a été évaluée par Fischer et al, en 2007 ainsi que La propriété d'adjuvant de la propolis en association avec le vaccin inactivé contre *Aeromonas hydrophila* a été analysée chez les carpes (Chu, 2006).

V.3. Effet de la propolis sur les organes

Les résultats trouvés par Jae et al, ont montré que, CAPE, un composant actif de Propolis, a une activité immunomodulatrice dans des souris femelles, montrant qu'il ya eu une diminution significative du nombre de cellules de la rate et du thymus et le poids des thymus des souris traitées avec CAPE, cependant le poids de la rate reste intact (Jae et al, 2004).

Ces résultats suggèrent que le traitement du CAPE entraîne directement ou indirectement une diminution du nombre de cellules immunitaires, en particulier des cellules T (Jae et al, 2004).

La diminution du poids du thymus peut être expliquée par un effet toxique de la propolis sur ce dernier. Selon Savino et ses collaborateurs, Cet organe subit une atrophie sévère due à l'appauvrissement des thymocytes induit par l'apoptose, affectant particulièrement les

cellules CD4 + et CD8 + immatures, ainsi qu'une diminution de la prolifération cellulaire (Savino et al, 2007).

L'atrophie thymique peut être due à un surdosage, ce qui est en parfaite concordance avec les travaux de (Heri et al, 2005.Mahmoud, 2006) qui ont démontré que si le dosage de propolis n'est pas respecté on obtiendra un effet non stimulant et supprimeur sur les cellules T.

Conclusion

Conclusion

La propolis possède un pouvoir pharmacologique, dont les indications thérapeutiques sont nombreuses. L'activité immunomodulateurs d'extraits hydro-éthanolique de la propolis a été évaluée.

La connaissance des mécanismes d'action de la propolis sur le système immunitaire a été progressée ces dernières années. *In vitro* et *in vivo*. Les essais ont démontré que la propolis peut activer les macrophages, en augmentant leur activité microbicide

La propolis rehausse l'activité de la lyse des cellules tueuses naturelles contre les cellules tumorales. Il stimule aussi production d'anticorps plus élevée, suggérant son utilisation dans les vaccins, comme adjuvant.

Les effets inhibiteurs de la propolis sur la lymphoprolifération peuvent être associés à sa propriété anti-inflammatoire. Éthanol (solvant de propolis) n'a pas influencé ses activités dans le domaine d'essais immunologique.

Bien que les articles connexes fournissent de nouvelles informations postulées des hypothèses et des explications, les mécanismes d'action de la propolis ne sont pas complètement élucidés, et une enquête plus approfondie contribuera à une meilleure compréhension de ses effets sur le système immunitaire.

Résumés

Résumé

La propolis est utilisée de manière empirique depuis des siècles et à toujours été mentionnée comme un agent immunomodulateur , Il est devenu donc impératif de passer en revue la relation entre la propolis et le système immunitaire, en se concentrant sur sa composition chimique et ses sources botaniques, son effet saisonnier sur sa composition . Ce produit a suscité l'intérêt des chercheurs au cours des dernières décennies en raison de ses propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment antimicrobiennes, antitumorales, anti-inflammatoires, antioxydantes et immunomodulatrices.

Les essais *In vitro* et *in vivo* ont fourni de nouvelles informations sur les mécanismes d'action modulatrice de la propolis sur les macrophages péritonéaux murins, en augmentant leur activité microbicide, et sur la production d'anticorps, Son action stimulante sur l'activité lytique des cellules tueuses naturelles contre les cellules tumorales, et L'effet inhibiteur sur la lymphoprolifération des splénocytes

une activité immunomodulatrice de CAPE a été évaluée par l'évaluation des poids des organes, le poids du thymus et / ou de la cellularité du thymus est diminuée chez tous les groupes de dose de CAPE

Ses propriétés immunomodulatrices impliquant la réponse immunitaire innée et adaptative . les humains ont utilisé la propolis à des fins différentes et des produits contenant de la propolis ont été commercialisées, donc la connaissance de ses propriétés (principalement vis-à-vis du système immunitaire) à base scientifique est non seulement un intérêt académique, mais aussi de ceux qui utilisent la propolis est bien

Mots clés : propolis, système immunitaire, immunomodulatrices.

ملخص

استخدم الدنج بشكل تجريبي لعدة قرون ، وقد تم ذكره دائماً كعامل مناعي ، و لقد أصبح من الضروري مراجعة العلاقة بين الدنج والجهاز المناعي ، مع التركيز على التركيب الكيميائي والمصادر النباتية ، وتأثيرها الموسمي على تكوينها. جذب هذا المنتج اهتمام الباحثين على مدار العقود الماضية نظراً لخصائصه البيولوجية والصيدلانية ، بما في ذلك مضادات الميكروبات ومضادات الأورام والمضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة والمناعة. قدمت فحوصات في المختبر وفي الجسم الحي معلومات جديدة عن آليات العمل المعياري للدنج على البلاعم البريتونية للفأران ، من خلال زيادة نشاطها في قتل الميكروبات ، وإنتاج الأجسام المضادة ، عملها التحفيزي على نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية ضد الخلايا السرطانية ، والتأثير المثبط على انتشار اللمفاوي. splenocytes

و قد تم تقييم النشاط المناعي لـ CAPE من خلال تقييم أوزان الأعضاء . ووزن الغدة السعترية و / أو الخلوية السعترية انخفضت في جميع مجموعات جرعة CAPE , اذن خصائصه المناعية تتطوي على الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية. وقد استخدم الانسان الدنج لأغراض مختلفة ، وقد تم تسويق المنتجات التي تحتوي على الدنج ، وبالتالي فإن معرفة خصائصه (أساساً فيما يتعلق بالجهاز المناعي). ليس مجرد اهتمام أكاديمي ، ولكن جيد أيضاً لهؤلاء الذين يستخدمون

الكلمات المفتاحية: الدنج ، الجهاز المناعي. ، المناعة.

Abstract

Propolis has been used empirically for centuries and has always been mentioned as an immunomodulatory agent. It has become imperative to review the relationship between propolis and the immune system, focusing on its chemical composition and botanical sources, its seasonal effect on its composition. This product has attracted the interest of researchers over the last decades because of its biological and pharmacological properties, including antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory.

In vitro and in vivo assays provided new information on the mechanisms of modulatory action of propolis on murine peritoneal macrophages, by increasing their microbicidal activity, Its stimulant action on the lytic activity of natural killer cells against tumor cells, and on the production of antibodies, and the inhibitory effect on lymphoproliferation.

Immunomodulatory activity of CAPE was assessed by evaluation of organ weights, Thymus weight and / or thymic cellularity decreased in all CAPE dose groups

Its immunomodulatory properties involving the innate and adaptive immune response. humans have used propolis for different purposes and products containing propolis have been marketed, so the knowledge of its properties (mainly vis-à-vis the immune system). science-based is not only an academic interest, but also of those who use propolis is good.

Key words: propolis, immune system, Immunomodulatory.

Références
Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

Abul k, Abbas, Andrew H, lichtman . (2009): Les bases de l'immunologie Fondamentale et clinique .Traduction de la 3e édition anglaise Pr Pierre L.Masson Hong -Kong .Elsevier Masson ; 240 p.

Ahn MR, Kumazawa S, Usui Y, Nakamura J, Matsuka M, Zhu F, Nakayama T. (2007): Antioxydant Activity and Constituents of Propolis Collected in Various Areas of China. Food Chemistry, 101, 1383–1392 .

Amoros M, Sauvager F, Girre L, Cormier M, (1992a) . *In vitro* antiviral activity of propolis. Apidologie 23, 231–240 .

Amigou M. (2016). Les résidus de médicaments vétérinaires et de pesticides dans les produits apicoles alimentaires (miel, pollen, gelée royale et propolis). Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de médecine de Créteil, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, pp. 139, 27-41.

Ansorge S, Reinhold D, Lendeckel U. (2003). Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells. Zeitschrift für Naturforschung 58c, 580–589.

Aosan C. (2015) : Abeilles : La propolis un cadeau polyvalent de la ruche ;168 : 28-31.

Avci CB, Gündüz C, Baran, Sahin F, Yilmaz S, Dogan ZO, et al. (2011): Caffeic acid phenethyl ester triggers apoptosis through induction of loss of mitochondrial membrane potential in CCRF-CEM cells. J. Cancer Res. Clin. Oncol; 137(1):41-47.

B

Barbarić M, Mišković K, Bojić M, Lončar M. B, SmolčićBubalo A, Debeljak Ž, MedićŠarić M. (2011): Chemical Composition of the Ethanolic Propolis Extracts and Its Effect on HeLa Cells. Journal of Ethnopharmacology , 135, 772–778.

Babior B.M , (2000) . Phagocytes and oxidative stress. American Journal of Medicine 109, 33–44.

Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY. (2002): Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. Journal Ethnopharmacologie, 80: 67-73.

Bankova V, Christov R, Delgado Tejera A. (1998): Lignans and other constituents of propolis from the Canary Islands, *Phytochemistry* 49 1411–1415.

Benguedour L, Boussnane HN, Kebsa W, Alyane M, Rouibah H, Lahouel M . (2000): Efficiency of propolis extract against mitochondrial stress induced by antineoplastic agents in rats. *val: 21 . 11. 112.179.*

Bonvehí J, Gut iérrez A. (2011): Ant ioxidant Act ivit y and Total Phenolics of Propolis from the Basque Country (Northeastern Spain). *Journal of the American Oil Chemists’ Societ y*, 88, 1387–1395.

Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Lanaro a, Russo a, Capasso F, Et al. (2002): Phytochemical compounds involved in the anti – inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*; 73(1):53-63.

Bogdanov S. (2016): Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review, *Bee Product Science*, 6

Bogdanov S. (2017): Propolis: Composition, Health, Medicine: A Review, *Bee Product Science*, 6.

Boussenane HN. (2019) : Effet prooxydant du ferulénol de la propolis et des medicament anticancéreux sur tissus sains et tumeurs expérimental.

Bourillon A, Carbanis E, Chapuis Y, Christoforov B, Friedman R, Gentilini M. (2013) : Larousse médical. Paris. Larousse (ed) ; 1113p.

Burdock G, A. (1998): Review of the Biological Properties and Toxicit y of Bee Propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36, 347–363.

Burmester G , Pezzutto A , Ulrich T & Aicher A . (2000) : Atlas de poche d’immunologie : bases, analyses biologiques, pathologies. Paris. Médecine Science (ed); 293p.

C

Castaldo S, Capasso F. (2002) : Propolis, an Old Remedy Used in Modern Medicine. *Fitoterapia* ,73, Supplement 1, S1–S6.

Chakraborty P D, Bhattacharyya D, Pal S, Ali N. (2006): *In vitro* induction of nitric oxide by mouse peritoneal macrophages treated with human placental extracts. *International Immunopharmacology* 6, 100–107.

Chatenoud L & Bach JF. (2012) : Immunologie 6ème édition. Paris. Lavoisier; 469p.

Chantal Baudry, Huguette Brezellec. (2006) : microbiologie-immunologie exercices d’application 2e édition. France, Wolters Kluwer (ed). 125p.

Chen YJ, Shiao MS, Hsu ML, Tsai TH, Wang SY. (2001): Effect of caffeic acid phenethyl ester, an antioxidant from propolis, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *J Agric Food Chem*; 49:5615–9.

Chu W H. (2006): Adjuvant effect of propolis on immunization by inactivated *Aeromonas hydrophila* in carp (*Carassius auratus gibelio*). *Fish & Shellfish Immunology* 21, 113–117.

D

DevequiNunes D, Machado BAS, Barreto GdA, Rebouc as Silva J, da Silva DF, da Rocha JLC, et al. (2018): Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLoS ONE* 13(12): e0207676.

Demareta J, Monnereta G , et Venet F. (2014) : Altérations phénotypiques et fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles au cours des états septiques sévères . J. Revue Francophone des Laboratoires. N°C462, P. 65-71.

Deslee G, Hammad H, Rataczak C, Just N, Tillie-Leblond I, Lebagry F, Pestel J, et Tonnel AB. (2004): Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique. *Revue des maladies respiratoires*, 21(3): 549-555.

Dimov V, Ivanovska N, Bankova V, Popov S, (1992): Immunomodulatory action of Propolis: IV. Prophylactic activity against Gram- negative infections and adjuvant effect of the water soluble derivative. *Vaccine*, 10, 817-823.

Donadiou Y. (2008) : la propolis .Paris. Dangles (ed) ; 96p.

Dr, Mahmoud Lotfy. (2006) : Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease ; Molecular and Cellular Biology Department, Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute, Minufiya University, Sadat City, Minufiya, Egypt, P.O. 22857-79. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Vol 7.

E

ElHady F.K.A , Hegazi A.G . (2002): Egyptian propolis: 2. Chemical composition, antiviral and antimicrobial activities of East Nile Delta propolis. *Zeitschrift für Naturforschung C* 57, 386–394

Elkhawaga Oy, Salem At, & El shal Mf. (2003): Protective role of Egyptian propolis against tumor in mice. *Clinica Chimica Acta*; 338 (1/2):11-16

F

Falgarone G, Jaen O, & Boissier M C. (2005): Role for Innate Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine*, 72(1), 17–25.

Falcao S I, Vale N, Cos P, Gomes P, Freire C, Maes L, Vilas Boas M. (2013): In Vitro Evaluation of Portuguese Propolis and Floral Sources for Antiprotozoal, Antibacterial and Antifungal Activity. *Phytotherapy Research*, 28 (3), 437-443.

Ferhoum Fatiha. (2010): Analyses physico chimiques de la propolis locale selon les étages bioclimatiques et les deux races d'abeille locales (*apis mellifica intermissa* et *apis mellifica sahariensis*). Univ M'hamed Bougara, Boumerdès.

Fischer G, Conceição F R, Leite FPL, Dummer LA, Vargas GD, Hübner SO, Dellagostin OA, Paulino N, Paulino AS, Vidor T. (2007): Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine* 25, 1250–1256.

Fuliang H U, Hepburn H R, Xuan H, Chen M, Daya S E. (2005): Effect of propolis on blood glucose. Blood lipid and free radical in rats with diabetes mellitus *pharmacol research* 51, 147, 52.

G

Garcia Viguera C, Greenaway W, Whatley FR. (1992): Composition of propolis from two different Spanish regions. *Z Naturforsch* 47C, 634-637

Gardana C, Simonetti P.(2011): Evaluation of Allergens in Propolis by Ultra-Performance Liquid Chromatography/ tandem Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 25, 1675–1682.

Georgieva P, Ivanovska N , Bankova V , Popov S , (1997): Anticomplement activity of lysine complexes of propolis phenolic constituents and their synthetic analogs. *Zeitschrift für Naturforschung* 52c, 60–64.

Ghisalberti EL. (1979): Propolis: a review. *Bee World* 60, 59-84

Ghedira K , Goetz P, Le Jeune R. (2009): Propolis. *Phytothérapie* 7: 100-105.

Grange J M, Davey R.W. (1990): Antibacterial properties of propolis (bee glue). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 83 (3), 159-160.

H

Huang WJ, Huang CH, Wu CL, Lin JK, Chen YW, Lin CL et al. (2007): Propolin G, a prenylflavanone, isolated from Taiwanese propolis, induces caspase-dependent apoptosis in brain cancer cells. *J. Agric. Food Chem*; 55 (18):7366-7376.

I

Issa R. (2007): Schistosoma mansoni: The prophylactic and curative effects of propolis in experimentally infected mice. *Rawal Medical Journal*, 32 (2), 94-98.

Ito M I, Moreno A R, Sampietro M.A. (2001): Antioxidant activity of Argentine propolis extracts, *Ethnopharmacol.* 76. 165–170.

Ivanovska ND, Dimov VB, Pavlova S, Bankova V, Popov S. (1995a): Immunomodulatory action of propolis. *V.*

J

Jasprica I, Mornar A, Debeljak Ž, Smolčić-Bubalo A, Medić-Šarić M, Mayer L, Romić Ž, Bućan K, Balog T, Sobočanec S, Šverko V. (2007): In Vivo Study of Propolis Supplementation Effects on Antioxidative Status and Red Blood Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 548–554 .

Jae H P, Jong K L, Hyung SK, Seung TC, Juno HE, Kyung AK, et al . (2004): Immunomodulatory effect of caffeic & Acid phenethyl ester in Balb/c mice. *Jr. Elsevier, international immunopharmacology*; (4): 429-436.

Jean-Michel WAL. (2008): Développement d'un modèle cellulaire de déclenchement de la réaction allergique. Application à l'étude des allergènes du lait de l'archide, et évaluation de l'effet traitements thermiques sur l'allergénicité d'Ara h 1.

K

Kaneno R . (2005) : Role of natural killer cells in antitumor resistance. *Annual Review of Biomedical Sciences* 7, 127–148.

Kim S H , Hyun S H , Choung S Y. (2006) : Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J. Ethnopharmacol.* 104: 119–123.

Kindt T J , Glodby R A & Osborne B A . (2007): Immunologie. Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. Paris. Dunod (ed); 684p.

Kourilsky P, Truffa-Bachi P. (2001): Cytokine fields and the polarization of the immune response. Trends in Immunology; 22(9): 502–509 .

Kujungiev A , Tsvetkova I , Serkedjieva Y, Bankova V S , Chritov R , Popov S. (1999): Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. Journal of Ethnopharmacology, 64 (3), 235-240.

Kurek-Gorecka A, Rzepecka-Stojko A, Gorecki M, Stojko J, Sosada M, Swierczek-Zieba, G . (2014): Structure and antioxidant activity of polyphenols derived from propolis. Molecules, 19 (1), 78-101.

Kumazawa S, Hamasaka T, & Nakayama T. (2004): Antioxydant activity of propolis of various geographic origins. Food Chemistry; 84:329-339.

L

Lavie P . (1975): La propolis. Edition: Apimondia. Bucharest.

Labro M T. (2006): Immunomodulation médiée par les agents antibactériens. France. Revue . Elsevier; 259-264.

L AlMsrghitaş DS. Dezmirean, and O Bobiş. (2013): “Important Developments in Romanian Propolis Research “ *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*; 9 pages.

Lydyard P, Whelan A & Fanger M. (2002): L’essentiel en immunologie. Paris. Berti (ed) ; 384p.

M

Male D. (2005) : Immunologie aide-mémoire. England. De boek.; 141p.

Male D, Brostoff J, Roth D B, Roitt I. (2007): Immunologie. Louvain. Elsevier Masson (ed) ; 587p.

Mahmoud L. (2006): REVIEW, Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 7, P :23 .

Macmicking J, Xie Q W, Nathan C. (1997): Nitric oxide and macrophage function. Annual Review of Immunology 15, 323–350.

Macfarlane AS, Schwacha MG, Eisenstein TK, (1999): *In vivo* blockage of nitric oxide with aminoguanidine inhibits immunosuppression induced by an attenuated strain of *Salmonella typhimurium*, potentiates *Salmonella* infections, and inhibits macrophage and polymorphonuclear leukocyte influx into the spleen. *Infection and Immunity* 67, 891–898.

Mello B C B S, Petrus JCC, Hubinger MD. (2010): Concentration of Flavonoids and Phenolic Compounds in Aqueous and Ethanolic Propolis Extracts through Nanofiltration. *Journal of Food Engineering*, 96, 533–539.

Mizuno M, Iinuma M et Kato H. (1987): Useful ingredients and biological activity of propolis. *Fragrance Journal*, 15 (2): 20-28.

Murad JM, Calvi SA, Soares AMVC, Bankova V, Sforcin J M. (2002): Effects of propolis from Brazil and Bulgaria on fungicidal activity of macrophages against *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology* 79, 331–334 .

N

NADER EL HOUSSEINI. (2013): intérêt et application cliniques de la propolis en médecine bucco-dentaire. université de NANTES. Page : 21.

Narni-Mancinelli É , Ugolini S , & Vivier É . (2013) : Les cellules Natural killer. *Médecine/sciences*, 29(4), 389–395 .

Nathan C, Xie QW. (1994) : Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell*;78 (6): 915-918 .

O

Orban Z, Mitsiades N, Burke TR, Tsokos M, Chrousos GP. (2000): Caffeic acid phenethyl ester induces leukocyte apoptosis, modulates nuclear factor-kappa B and suppress acute inflammation. *Neuroimmunomodulation* ;7:99– 105.

Orsatti CI, Missima F, Pagliarone Ac, Sforcin JM. (2010): Th1/Th2 cytokines expression and production by propolis-treated mice. *J. Ethnopharmacology*; 129(3):314-318.

Orsi R O, Sforcin J M, Funari S R C, Bankova V. (2005a): Effects of Brazilian and Bulgarian propolis on bactericidal activity of macrophages against *Salmonella typhimurium*. *International Immunopharmacology* 5, 359–368.

Owen Judy A, Punt Jenni, Stranford Sharon A. (2014): Immunologie : le cours de Janis Kuby : 7^{ème} édition. Paris. DUNOD (ed) ; 800p.

P

Park Jh, Lee Jk, Kim Hs, Chung ST, Eom JH, Kim KA Et al. (2004): Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb / c mice. *Int. immunopharmacology*; 4(3):429-436.

Parham Peter. (2003): The immune system. Paris, Bruxelles. De Boeck (ed) ; 407p.

Philippe Letonturier (2007) : immunologie générale ; connaissances et pratique. 8^e édition revue et complétée. France, Elsevier Masson (ed). 188p.

Piccinelli AL, Lot ti C, Campone L, Cuesta-Rubio O, Campo Fernandez M, Rastrelli L. (2011): Cuban and Brazilian Red Propolis: Botanical Origin and Comparative Analysis by High- Performance Liquid Chromatography–Photodiode Array Detection/ Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* , 59, 6484–6491 .

Popova M, Bankova V, Butovska D, Petkov V, Nikolova-Damyanova B, Sabatini A G, Marcazzan G L, Bogdanov S. (2004): Validated Methods for the Quantification of Biologically Active Constituents of Poplar-type Propolis. *Phytochemical Analysis*, 15, 235–240.

Popolo A, Piccinelli Al, Morello S, Sorrentino R, Osmany CR Et al. (2011): Cytotoxic activity of nemorosone in human MCF-7 breast cancer cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol*; 89(1):50-57.

Punitha I S R, Rajendran K, Shirwaikar A, Shirwaikar A. (2005): Alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocinnicotinamide induced diabetic rats. *ECAM*. 2(3): 375-381.

R

Racah D. (2004): Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie* 1(1): 29-42.

Revillard JP. (2001): Immunologie. Bruxelles. De boeck (ed); 593p.

Rossi A, Ligresti A, Longo R, Russo A, Borrelli F, Sautebin L . (2002): The inhibitory effect of propolis and caffeic acid phenethyl ester on cyclooxygenase activity in j774 macrophages. *Phytomedicine*, 9(6):530-535.

S

Savka M, Dailey L, Popova M, Mihaylova R, Merritt B, Masek M, Le P, Nor S, Ahmad M, Hudson H, Bankova V. (2015): Chemical Composition and Disruption of Quorum Sensing Signaling in Geographically Diverse United States Propolis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2015, Article ID 472593, 10 pages.

Salatino A, Teixeira E' W, Negri G, Message D. (2005): Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *Evidence- based Complement Altern Med.*; 2(1):33-8 .

Sá-Nunes A, Faccioli LH, Sforcin J.M. (2003): Propolis: lymphocyte proliferation and IFN- μ production. *Journal of Ethnopharmacology* 87, 93-97.

Saroj P, Verma M, Jha K.K & pal M. (2012): An overview on immunomodulation. *Journal of advanced scientific research*; 3(1):07-12.

Schwan W R, Huang X Z, Hu L, Kopecko D J. (2000): Differential bacterial survival, replication and apoptosis inducing ability of *Salmonella* serovars within human and murine macrophages. *Infection and Immunity* 68, 1005-1013.

Segueni N. (2011): Contribution à l'étude de la composition chimique et des Propriétés biologiques de la propolis. Thèse doctorale, Université Mentouri, Constantine.

Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. (2008): Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother. Res.* 22, 1256-1263 .

Sforcin, JM. (2016): Biological properties and therapeutic applications of propolis. *Phytother. Res.* 30, 894-905

Sforcin JM, Fernandes Jr A, Lopes CAM, Bankova V, Funari SRC. (2000): Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology* 73, 243-249.

Sforcin J M, Orsi RO, Bankova V. (2005): Effects of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *Journal of Ethnopharmacology* 98, 301-305.

Sforcin JM, Kaneno R, Funari S R C, (2002a): Absence of seasonal effect on the Immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 8, 19–29.

Sforcin JM, Novelli ELB, Funari S R C.(2002): Seasonal effect of Brazilian propolis on seric biochemical variables. *The Journal of Venomous Animals and Toxins* 8, 244–254.

Simone-Finstrom M, Spivak M. (2010): Propolis and bee health: the natural history and significance of resin use by honey bees. *Apidologie.*; 41(3):295–311 .

Kumazawa S, Hamasaka T, Nakayama T. (2004): ‘‘Antioxidant activity of propolis of various geographic origins’’, *Food Chemistry*; vol 84; 84; 329–339.

Sung S H, Choi G H, Lee N W, Shin B C. (2017): External use of propolis for oral, skin, and genital diseases: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complement. Alternat. Med* .

Szliszka E, Zenon PC, Czuba MD, Bodgan M, Grzegorz Z, Wojciech K. (2009): Ethanol extract of propolis (EEP) enhances the apoptosis-inducing potential of TRAIL in cancer cells molecules; 14(2) :738-754.

T

Tatefuji T, Izumi N, Ohta T, Arai S, Ikeda M, Kurimoto M.(1996): Isolation and identification of compounds from Brazilian propolis which enhance macrophage spreading and mobility. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 19, 966–970.

Tosi-Enzo A, Ciappini-Maria C, Cazzolli Ampelio F, Tapiz Luis M. (2006): Physico chemical characteristics of propolis collected in Santa Fe (Argentina).*APIACTA*; 41 : 110-120.

Trusheva B, Trunkova D, Bankova V. (2007): Different extraction methods of biologically active components from propolis: a preliminary study. *Chem. Cent. J.* 1, 13 .

V

Vassya S, BANKOVA A, Solange L. (2000): DE CASTROb, Maria C. MARCUCCIc
Propolis: recent advances in chemistry and plant origin *Apidologie* 313–15 ©
INRA/DIB/AGIB/EDP Sciences .

Veiga R, De Mendonça S, Mendes P, Paulino N, Mimica M, Lagareiro Netto A, Lira I, López BC, Negrão V, Marcucci M. (2017): Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J. Appl. Microbiol.* 122, 911–920

Vivier E, Raulet DH, Moretta A , Caligiuri MA , Zitvogel L , Lanier L L, Ugolini S. (2011) : Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. *Science*, 331(6013), 44–49.

W

Weng M, Liao Ch, Chen Cn , Wu Cl , Lin Jk . (2007): Propolin H from Taiwanese propolis induces G1 arrest in human lung carcinoma cells. *J. Agric. Food Chem*; 55 (13): 5289-5298.

Weill B, & Batteux F. (2003) : Immunopathologie et réactions inflammatoires. Bruxelles. De boek (ed), Bruxelles ; 310p.

Y

Yamauchi R , Kato k, Oida S, Kanaeda J, Ueno&Y . (1992): "Benzyl caffeate, an antioxidative compound isolated from propolis", *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*; 56; 1321–1322.

Z

Zerbato M. (2010): Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C réactive au cabinet de pédiatrie, Université de Nancy. France ; 61p.

Webographie

Webographie

(1)

https://www.google.com/search?q=propolis&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUK Ewjis2NIMbhAhUrUBUIHV a3DIIQ_AUIDigB&biw=1024&bih=457#imgdii=fVxUpUG3 bEsFBM:&imgrc=0Gmw2crrkj45ZM:

(2)

https://www.google.com/search?q=les+diff%C3%A9rents+couleurs+de+la+propolis&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiGqOr-vcbhAhWMC-wKHbvka7MQ_AUIDigB&biw=1024&bih=457#imgrc=1K7G7rXi0dd3dM:

(3)

https://www.google.com/search?q=r%C3%A9colte+de+la+propolis+par+les+abeilles&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwi7uY648NLhAhWvDWMBHazvDwUQ_AUIDygC&biw=1024&bih=457#imgdii=0G7YfiZamw20RM:&imgrc=mqQfodDiO0ZvoM:

(4)

https://www.google.com/search?q=r%C3%A9colte+de+la+propolis+par+l+homme&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwit6eatsuvhAhURDxQKHT4UBcAQ_AUIDygC&biw=1024&bih=457#imgdii=4qimF5NIU_OFKM:&imgrc=DnTT2RNjdvH4M:

(5)

https://www.google.com/search?q=r%C3%A9colte+de+la+propolis+par+l+homme+par+grattage&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiTq7mLuevhAhXm2eAKHUifCUQQ_AUIDygC&biw=1024&bih=457#imgdii=gulV7dAmPxEMM:&imgrc=-x8kFRfuR4WOYM:

(6)

https://www.google.com/search?q=utilisation+de+la+propolis+par+l%27abeille&tbm=isch&tbis=ring:CdydOWxnaXYIjjX1dX4JhomHa4yLA3f14nJNBzSd8XwuetJ1DIQdNeUXxJ6MrUxENovnvQD9r3MzXt_1mBB9Ami8WyoSCdfV1fgmGiYdEYgSJMZ2rUD5KhIJrJsDdXickRZy1CahtaR1oqEgk0HNJ3xfC56xGRziGDkYVGCCoSCUnUMhB015RfEVPIrkYOIDTMKhIJEoytTEQ2i8RHhmb6_1RzS4cqEgme9AP2vczNexFL7Gj5iDCH6CoSCXYEH0CaLxbEVS8AltsG11i&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiuuun8uvhAhWdAWMBHb4UDHIQ9C96BAgBEBs&biw=1024&bih=457&dpr=1#imgrc=kD2S9QWgnryY1M:

(7)

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=c8kKXbC3D8aS8gLAlpaIDw&q=les+organes+lymphoïdes&oq=les+organes+&gs_l=img.1.7.0110.84214.88313..95407...0.0..0.341.2407.0j7j3j2.....0....1..gws-wiz-img.....0i67.QHTTmKLgFl4#imgrc=coDTj3Ykx7IRmM:

(8)

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=dtkKXYTmBpK0gQbPhluABQ&q=la+moelle+osseuse&oq=la+moelle+&gs_l=img.1.1.0110.449025.453441.454940...0.0..0.286.1700.0j8j2.....0....1..gws-wiz-img.....0i67.z60TAb6E-g8#imgrc=bX6Hq3EOQHxarM:

(9)

https://www.google.com/search?q=le+thymus&tbm=isch&tbs=rimg:CaFv2BkZ9f7oIjiCwB1Sia6KEI-wZiDs6KUi1gsra6sNVcpN8gAvN-87WsRIaI2w7NxFmCXslhJ9Qxdf8aOGVwaxHioSCYLAHVkJrooQEaLmdbt4yr81KhIJj7BmIOzopSIR0v84Mvk5V4IqEgnWCytrqw1VyHuGiNtEe2xhSoSCU3yAC837ztaEcdoc8FEYN1XKhIJxEhojBds3EURBJ1RWJVva3OQqEgmYJeyWEn1DFxElzWj2hQW1FyoSCV1xo4ZXBREeEblq6vTNR-A&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiNwOrE7PbiAhUPQhoKHVOqAm4Q9C96BAgBEBg&biw=1366&bih=604&dpr=1#imgrc=1_UH-DnJ4_kLPM:

(10)

<https://www.google.com/search?q=structure+de+la+rate&tbm=isch&tbs=rimg:CZ94SxfDWmgiIjhTkaOO1CZcy0hjZA8c7J8Y71V-G10U8XQUWOdkgCINNm8LeAkIxEjP-jSRDm9o-d4ejNnHUjmmPSoSCVORo47UJlZLEc1G8efZytXmKhIJSgNkDxzsnxgR1AbL7WY57aYqEgnvVX4bXRTxdBEarvUHp7V-tSoSCRRY52SAIg02EWKOfAjBZYnmKhIJbwt4CQjESM8RzmIjpAoA8VoqEgn6NJEOb2j53hHI1nIcwlouKSoSCR6M2cdSoaY9ESCmvPGY2zXX&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwj9ueey8fbiAhVYD2MBHaDbCsEQ9C96BAgBEBg&biw=1366&bih=604&dpr=1#imgrc=sEHKUm7JPvYrLM:>

(11)

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=568&tbm=isch&sa=1&ei=GOAKXaj6J8qsgQbs4aSQAw&q=structure+d%27un+ganglion+lymphatique&oq=structure+d%27un+gang&gs_l=img.1.0.0.207611.215344..216976...2.0..0.409.1905.0j6j3j0j1.....0....1..gws-wiz-img.....0i8i30j0i24.jg08SwB9mJU#imgrc=7SZ3pGp4bi-f1M:

(12)

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=8-AKXfvbEMSW8gKsk7SYBA&q=Les+tissus+lympho%C3%AFdes+associ%C3%A9s+aux+muqueuses.&oq=Les+tissus+lympho%C3%AFdes+associ%C3%A9s+aux+muqueuses.&gs_l=img.12...709730.709730..711982...0.0..0.131.131.0j1.....0....2j1..gws-wiz-img.6cQgGTJR9Zw#imgrc=HI18QpDeZmGXcM:

(13)

https://www.google.com/search?q=neutrophiles&hl=fr-DZ&authuser=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwif2JT3xejhAhV2HDQIHbr0BrcQ_AUIDigB&biw=1366&bih=604#imgrc=2QeO4zWCtRfWcM:

(14)

https://www.google.com/search?q=basophiles&hl=fr-DZ&authuser=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0ahUKEwix-vbTx-jhAhVHJDQIHUiiAaMQ_AUIDigB&biw=1366&bih=604#imgrc=5D4-JuoCwrfzrM:

(15)

https://www.google.com/search?q=eosinophiles&hl=fr-DZ&authuser=0&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjQhYjFyujhAhV98OAKHXi-CvkQ_AUIDigB&biw=1366&bih=604#imgdii=Tp2YvgiUJt75aM:&imgrc=8EuR-JXatQRAbM:

(16)

https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=640&tbm=isch&sa=1&ei=pELAXLLzCciWa8nOoqgB&q=monocytes&oq=monocytes&gs_l=img.1.0.0110.283345.287362..288846...0.0..1.343.293.9.0j7j5j2.....0....1..gws-wiz-img.....0..0i67j0i30.MvQeoFNsePo#imgdii=JMiRxxfctCQX9M:&imgrc=ZJCAUTdFmUpLzM:

(17)

https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=pELAXLLzCciWa8nOoqgB&q=macrophages&oq=macrophages&gs_l=img.1.0.015j0i3015.5574.10419..11897...0.0..0.37.1.4019.0j4j7j5.....0....1..gws-wiz-img.....0..0i67j0i10.92jLOfFBepU#imgdii=djc9Xtw5JvKwoM:&imgrc=dj_5U6YhHt82kM:

(18)

https://www.google.com/search?q=les+cellules+dendritiques&hl=fr-DZ&authuser=0&tbm=isch&tbs=ring:CYLlTU9mSPqpIjgDfr4Tt5XG97KqEO05avi44jHvrrtj_1o3w-rnUsWzH1o8okQ_1Fyohbc8j8zT7PJfQ14omUxacSqSoSCQN-vhO3lcb3EUg1B1RSC4TOKhIJsQoQ7Tlq-LgRbe-Hy1a9XPUqEgniMe-uu2P-jRFdsC-OdwNqzCoSCfD6udSxbMfWEWKOa055ttBpKhIJyiRD8XKiFsRj6QQIKKnHsYqEglzyPzNPs8l9BGe8qLD2ciVgioSCTXiiZTFpxKpEQ9cYj5gNd4b&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwiAwezPzejhAhXE2eAKHYSIAvYQ9C96BAGBEBg&biw=1366&bih=568&dpr=1#imgrc=F2y1tJBjvgiNmM

(19)

https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=NkXAXPaDGNGYAYidqOgJ&q=les+cellules+dendritiques+folliculaires&oq=les+cellules+dendritiques+fo&gs_l=img.1.0.0i24.8191.9038..10617...0.0..0.208.424.0j2j1.....0....1..gws-wiz-img.....0i30.Q_TFykY5iI8#imgrc=

(20)

[https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=640&tbm=isch&sa=1&ei=i0bAXJfXNvGRlwSjza-wDw&q=les+mastocytes&oq=les+mastoc&gs_l=img.1.0.0j0i24i6.139442.142203..144082..0.0..0.288.1785.0j6j4.....0....1..gws-wiz-img.....0i67j0i8i30.SQDOk-hdtso#imgdii=iY89vVK0FCHzPM:&imgrc=GyJ8t603YpKpMM:](https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=640&tbm=isch&sa=1&ei=i0bAXJfXNvGRlwSjza-wDw&q=les+mastocytes&oq=les+mastoc&gs_l=img.1.0.0j0i24i6.139442.142203..144082..0.0..0.288.1785.0j6j4.....0....1..gws-wiz-img.....0i67j0i8i30.SQDOk-hdtso#imgdii=iY89vVK0FCHzPM:&imgrc=GyJ8t603YpKpMM=)

(21)

[https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=p0fAXJ2aIYeWa9jvosgO&q=plasmocytes&oq=plas&gs_l=img.1.0.0i67i2j0i8.65228.67266..69315...0.0..0.312.871.0j2j1j1.....0....1..gws-wiz-img.AoGfmawwEzI#imgdii=NUBgDI7wT0tF9M:&imgrc=embIEo2j2wqM:](https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=p0fAXJ2aIYeWa9jvosgO&q=plasmocytes&oq=plas&gs_l=img.1.0.0i67i2j0i8.65228.67266..69315...0.0..0.312.871.0j2j1j1.....0....1..gws-wiz-img.AoGfmawwEzI#imgdii=NUBgDI7wT0tF9M:&imgrc=embIEo2j2wqM=)

(22)

[https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=p0fAXJ2aIYeWa9jvosgO&q=les+lymphocytes+T&oq=les+lymphocytes+T&gs_l=img.12..0j0i24i9.4828.5428..8230...0.0..0.198.378.0j2.....0....1..gws-wiz-img.....0i67j0i30j0i8i30.nS4XWwsTOgM#imgdii=R3DfKFgCaBSpTM:&imgrc=6zzI5a4wG0yXpM:](https://www.google.com/search?hl=fr-DZ&authuser=0&biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=p0fAXJ2aIYeWa9jvosgO&q=les+lymphocytes+T&oq=les+lymphocytes+T&gs_l=img.12..0j0i24i9.4828.5428..8230...0.0..0.198.378.0j2.....0....1..gws-wiz-img.....0i67j0i30j0i8i30.nS4XWwsTOgM#imgdii=R3DfKFgCaBSpTM:&imgrc=6zzI5a4wG0yXpM=)

(23)

[https://www.google.com/search?q=les+cellules+nk+natural+killer&hl=fr-DZ&authuser=0&tbm=isch&tbs=rimg:CXxTQNsnnoEdIjhciQVOMmCHWxWI8vbS79_1zj5pBGnBnsSDHqQe6d7IFMDm41a2NJNoeY2HDprhlilUKI05pcpT6wCoSCVyJBU4yYIdbEc-BTtQnGaA2KhIJFYjy9tLv3_1MRGRF59J6OujUqEgmPmkEacGexIBFOzebWJg5kRioSCcepB7p3uUUwEcgkmmV93mCDKhIJObjVrY0k2h4RnI2XaLESrBsQEgljYcOmuGWKVR F_1ZqsBLYBVryoSCQojTmlylPrAEdh81yb_1vtLI&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjIp6DN0-jhAhUiz4UKHYGLB7oQ9C96BAgBEBg&biw=1366&bih=604&dpr=1#imgdii=TJq4f4JHt9pRM:&imgrc=KP-W91zit0JUqM:](https://www.google.com/search?q=les+cellules+nk+natural+killer&hl=fr-DZ&authuser=0&tbm=isch&tbs=rimg:CXxTQNsnnoEdIjhciQVOMmCHWxWI8vbS79_1zj5pBGnBnsSDHqQe6d7IFMDm41a2NJNoeY2HDprhlilUKI05pcpT6wCoSCVyJBU4yYIdbEc-BTtQnGaA2KhIJFYjy9tLv3_1MRGRF59J6OujUqEgmPmkEacGexIBFOzebWJg5kRioSCcepB7p3uUUwEcgkmmV93mCDKhIJObjVrY0k2h4RnI2XaLESrBsQEgljYcOmuGWKVR F_1ZqsBLYBVryoSCQojTmlylPrAEdh81yb_1vtLI&tbo=u&sa=X&ved=2ahUKEwjIp6DN0-jhAhUiz4UKHYGLB7oQ9C96BAgBEBg&biw=1366&bih=604&dpr=1#imgdii=TJq4f4JHt9pRM:&imgrc=KP-W91zit0JUqM=)

(24)

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=604&tbm=isch&sa=1&ei=kMUKXYbUAoa6gAaVnbWYCg&q=un+ranticorps+s%C3%A9cr%C3%A9t%C3%A9&oq=un+ranticorps+s%C3%A9cr%C3%A9t%C3%A9&gs_l=img.3...22399.29089..29643...0.0..0.446.3761.0j9j4j2j2.....0....1..gws-wiz-img.....0j0i10i24.1Q28EQoeweI#imgrc=VvwDnHuZhJKraM: