

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة 20 أوت 1955 - سكيكدة

UNIVERSITE 20 AOÛT 1955- SKIKDA



Faculté des Sciences

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire Présenté en Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option: Biochimie appliquée

Intitulé

Contribution à L'étude de l'activité immunomodulatrice de la plante *ERODIUM GUTTATUM*

Présenté Par : BOUDEMAGH Sawsen & MAMERI Basmala

MATMED Dikra

& TOUMI Rayane

Membres de Jury:

SLIMANI Souhila	Pr	Président	Université 20 août 1955- Skikda
BELAMBRI Sahra Amel	MCA	Directeur de mémoire	Université 20 août 1955- Skikda
KHADRI Sihem	MCB	Examinatrice	Université 20 août 1955- Skikda

Année universitaire 2022/2023

Remerciement

On exprime d'abord nos profonds remerciements à **Allah** le tout puissant de nous avoir accordé la force et la patience d'aller jusqu'au bout de notre rêve et le bonheur d'achever ce travail.

On adresse nos remerciements les plus sincères à notre promotrice **Dr. Bilambri Sahra Amel** qui a guidé, surveillé le déroulement et l'exécution du travail de cette thèse en nous prodiguant toute aide disponible, et en nous consacrant de son temps précieux.

Nos sincères remerciements vont au Professeur **Slimani Souhila** pour son aide précieuse et d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

On aimera également remercier **Dr.khadri** pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Nos remerciements vont également à **Mr ALI LAOUAR H** chef service de DAS de SONATRACH qui nous a accueilli au sein de son laboratoire.

on remercie vivement **Dr. Khadri.A**, ainsi que le chef service et tous les techniciens et stagiaires du laboratoire de l'Anapathie de l'hôpital de Skikda pour leur aide précieuse dans la réalisation de nos résultats et l'interprétation de nos résultats.

on tien,à remercier spécialement **Dr.Toumi Mohamed Seddik** pour son aide et conseils tout le long de ce travail de thèse.

Dédicace

J'exprime d'abord mes profonds remerciements à Allah le tout puissant de m'avoir accordé la force et la patience d'aller jusqu'au bout de mon rêve et le bonheur d'achever ce travail.

Je dédie ce mémoire à ma mère Karkabou Zahra et Mon père Youcef, qui m'ont encouragé à aller de l'avant et qui m'ont donné tout leur amour pour continuer mes études. Que dieu les protège pour moi toute ma vie.

A mes chers frères Mehdi et Zizou .

A mes chères sœurs Narimane et son mari Ahmed ; Chaima et son mari Bilal.

Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A ma chère nièce et ma petite princesse Arinas, que dieu la protège pour nous.

A mes chères amis : Nada, Abir, Rahma, Khawla, Manar.

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

MATMED Dikra

Dédicace

J'exprime d'abord mes profonds remerciements à Allah le tout puissant de m'avoir accordé la force et la patience d'aller jusqu'au bout de mon rêve et le bonheur d'achever ce travail.

Je dédie ce mémoire à ma mère Beredjeme Razika et Mon père Abdel Djalil, qui m'ont encouragé à aller de l'avant et qui m'ont donné tout leur amour pour continuer mes études. Que dieu les protège pour moi toute ma vie.

A mes chers frères Hamid et Raouf.

A ma chère sœur Soumia et mes chères tantes

Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

MAMERI Besmala

Résumé

L'Erodium Guttatum est très connue pour ses propriétés curatives en médecine traditionnelle. Le présent travail vise à évaluer l'effet immunomodulateur de l'extrait n-butanolique de *L'Erodium Guttatum* et de confirmer son usage Traditionnel. L'effet de l'extrait n-butanolique sur le système immunitaire est évalué par l'administration de ces extraits à une dose de 150 mg/kg/j à des rats prétraités par la prednisolone. Au bout de 21j de traitement, des prélèvements sanguins ont été réalisés pour le dosage de quelques paramètres ainsi qu'une biopsie du foie pour l'analyse histologique de ce dernier. Les résultats apportés ici ont montré que l'administration de la prednisolone aux rats durant 21j a diminué le nombre de leucocyte de près de $52\pm 1,54\%$ ($p\leq 0,001$). L'extrait de *L'Erodium* a augmenté le nombre de leucocyte de près de $36\pm 0,24\%$ ($p<0,05$) par rapport au groupe de la prednisolone. Les résultats obtenus avec les autres paramètres hématologiques et hépatiques (plaquettes, globules rouge, hémoglobine, bilirubine totale) mesurés dans cette étude, n'ont pas été concluants car les différences entre les groupes de travail (témoins, prednisolone, et l'extrait) n'ont pas été statistiquement significatives. Par ailleurs, l'analyse des coupes histologiques du foie prélevé des rats des différents groupes de rats était surprenante. En effet, il a été révélé que le tissu hépatique des rats traités par l'extrait alcoolique de *L'Erodium guttatum* a montré des infiltrations par des lymphocytes et des macrophages, alors que les coupes histologiques des rats des groupes témoins et prédnisolone étaient sains sans aucune anomalie. Ceci est probablement indicateur d'une inflammation de cet organe survenant à la suite de l'administration de l'extrait d'étude. Il est vraisemblable qu'à l'issue de cette étude, nous pouvons suggérer que l'extrait n-butanolique de *L'Erodium guttatum* ait un pouvoir immunodulteur modéré, au moins en augmentant ici le nombre des leucocytes diminués chez les rats traités à la prédnisolone. Par contre, nous ne pouvons pas conclure que l'extrait alcoolique de la plante ait un effet hépato-protecteur au contraire, dans nos conditions d'étude, il a induit une certaine toxicité du foie.

Mots clés: *Erodium Guttatum*, système immunitaire, effet immunomodulateur, corticoïdes.

Summary

Erodium Guttatum is widely known for its healing properties in traditional medicine. The present work aims to evaluate the immunomodulatory effect of the n-butanol extract of Erodium Guttatum and to confirm its traditional use. The effect of the n-butanol extract on the immune system is evaluated by administering these extracts at a dose of 150 mg/kg/day to rats pretreated with prednisolone. After 21 days of treatment, samples blood tests were performed for the determination of some parameters as well as a biopsy of the liver for histological analysis of the latter. The results presented here showed that the administration of prednisolone to rats for 21 days reduced the number of leukocytes $52\pm 1,54\%$ ($p\leq 0,001$). Erodium extract improved the total white blood cell level by almost $36\pm 0,24\%$ ($p<0,05$) compared to the prednisolone group. The results obtained with the other hematological and hepatic parameters (platelets, red blood cells, hemoglobin, total bilirubin) measured in this study, were not conclusive because the differences between the working groups (controls, prednisolone, and the extract) were not statistically significant.

Moreover, the analysis of the histological sections of the liver taken from the rats of the different groups of rats was surprising. Indeed, it was revealed that the liver tissue of rats treated with the alcoholic extract of Erodium guttatum showed infiltration by lymphocytes and macrophages, while the histological sections of the rats of the control and prednisolone groups were healthy without any abnormalities. This is likely indicative of inflammation of that organ occurring following administration of the study extract. It is likely that at the end of this study, we can suggest that the n-butanol extract of Erodium guttatum had a moderate immunomodulatory power, at least by increasing here the number of decreased leukocytes in rats treated with prednisolone . On the other hand, we cannot conclude that the alcoholic extract of the plant has a hepato-protective effect on the contrary, under our study conditions, it induced a certain toxicity of the liver.

Keywords : Erodium Guttatum, immune system, immunomodulatory effect, corticosteroids

يُعرف *Erodium Guttatum* على نطاق واسع بخصائصه العلاجية في الطب التقليدي. يهدف العمل الحالي إلى تقييم التأثير المناعي لمستخلص n-بيوتانول من *Erodium Guttatum* وتأكيد استخدامه التقليدي. يتم تقييم تأثير مستخلص n-بيوتانول على الجهاز المناعي عن طريق إعطاء هذه المستخلصات بجرعة 150 مجم / كجم يوم للفئران المعالجة بالبريدنيزولون. بعد 21 يوماً من العلاج ، تم إجراء اختبارات الدم لتحديد بعض المعلمات وكذلك خزعة من الكبد للتحليل النسيجي لهذا الأخير. أظهرت النتائج المقدمة هنا أن إعطاء برينديزولون للجرذان لمدة 21 يوماً قلل من عدد الكريات البيض) $\pm 0.24 \%$ (SEM) أدى مستخلص الإروديوم إلى تحسين مستوى خلايا الدم البيضاء الكلية بنحو $36 \pm 0.24 \%$ (P < 0.05) مقارنة بمجموعة البرينديزولون. لم تكن النتائج التي تم الحصول عليها مع المعلمات الدموية والكبدية الأخرى (الصفائح الدموية ، خلايا الدم الحمراء ، الهيموجلوبين ، البيليروبين الكلي) التي تم قياسها في هذه الدراسة قاطعة لأن الفروق بين مجموعات العمل الضوابط ، برينديزولون ، والمستخلص) لم تكن ذات دلالة إحصائية. علاوة على ذلك ، كان تحليل المقاطع النسيجية للكبد المأخوذة من جرذان مجموعات الفئران المختلفة مفاجئاً. وبالفعل تم الكشف عن أن النسيج الكبدي للفئران المعالجة بالمستخلص الكحولي من *Erodium guttatum* أظهر تسلاً بواسطة الخلايا الليمفاوية والضامة ، في حين أن الأقسام النسيجية للفئران في مجموعتي التحكم والبرينديزولون كانت سليمة بدون أي تشوهات. من هذا العضو التي تحدث بعد إعطاء مستخلص الدراسة. من المحتمل أنه في نهاية هذه الدراسة ، يمكننا أن نقترح أن مستخلص n-بيوتانول من *Erodium guttatum* يتمتع بقدرة تعديل مناعية معتدلة ، على الأقل عن طريق زيادة عدد الكريات البيض المتناقصة في الفئران المعالجة بالبرينديزولون هنا. من ناحية أخرى، لا يمكننا أن نستنتج أن المستخلص الكحولي للنبات له تأثير وقائي للكبد ، على العكس من ذلك ، في ظل ظروف دراستنا ، تسبب في سمية معينة للكبد.

الكلمات المفتاحية: *Erodium Guttatum* ، الجهاز المناعي ، التأثير المناعي ، الكورتيكوستيرويدات.

Tableau 1: l'activité biologique de quelques espèces du genre Erodium (Munekata et al. 2019)

.....13

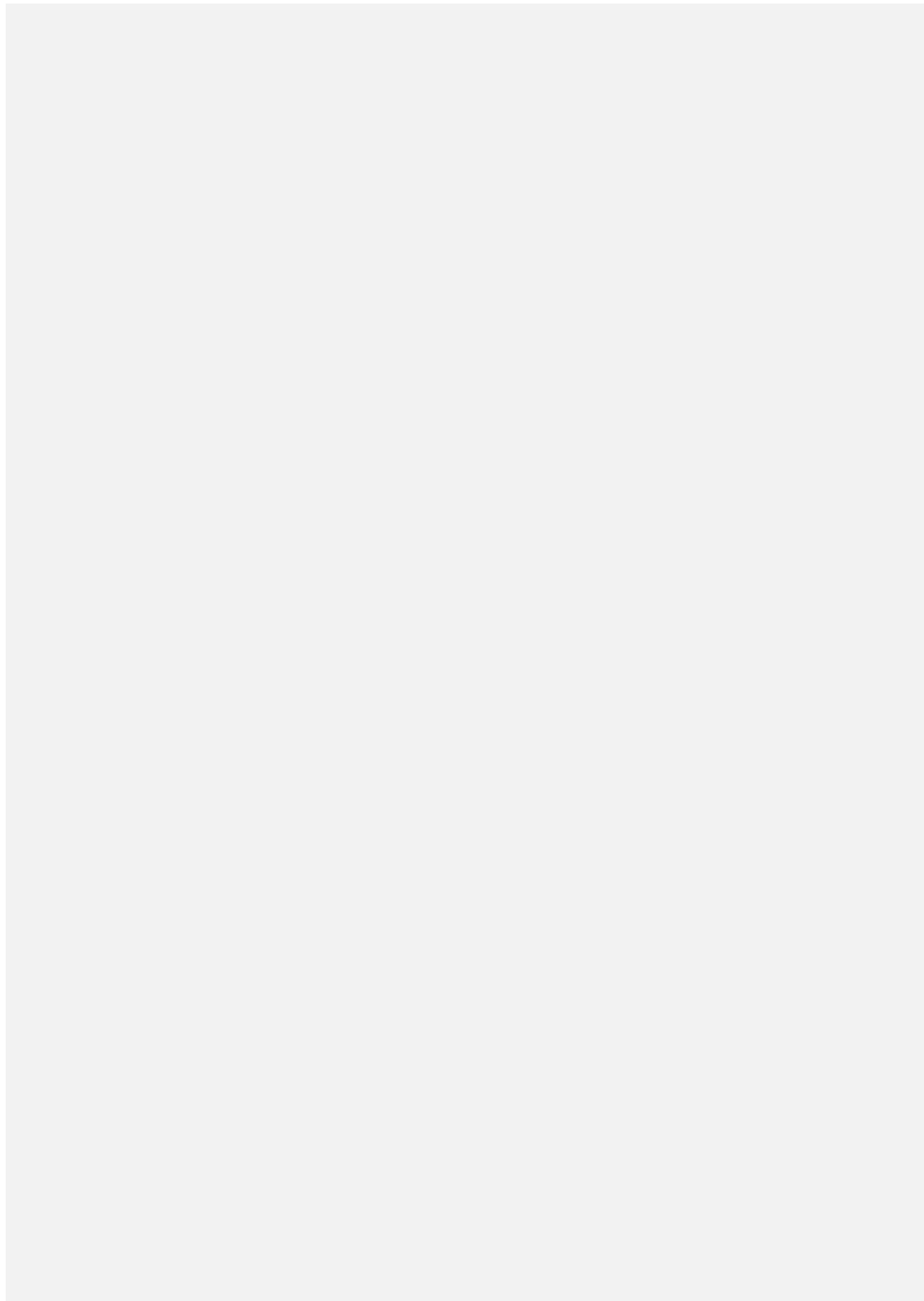


Figure 1 : le mécanisme de l'hématopoïèse (Ward et Linden, 2018)	5
Figure 2: Les principaux organes et tissus lymphoïdes (Male et Brostoff, 2007)	7
Figure 3: La réponse immunitaire adaptative et innée (Murphy et al,2008).....	9
Figure 4: Mécanisme de l'immunité humorale et cellulaire (Reece et al, 2018)	10
Figure 5: photographie d' <i>Erodium guttatum</i>	12
Figure 6: Effet de la prednisolone et l'extrait de la plante (Erodium Guttatum) sur le taux de leucocytes total, les rats sont traité par 0,6 mg/kg de prednisolone et de 150 mg/kg de l'extrait par voie oral, l'histogramme représente la moyenne (n=6) ± SEM, *p<0,05 par rapport au témoin et la prednisolone.	18
Figure 7: Effet de la prednisolone et l'extrait de la plante (Erodium Guttatum) sur le taux d'hématies(a), hémoglobine(b), bilirubine totale(c), plaquettes(d), les rats sont traité par 0,6 mg/kg de prednisolone et de 150 mg/kg de l'extrait par voie oral, l'histogramme représente la moyenne (n=6) ± SEM, *p<0,05 par rapport au témoin et la prednisolone	19
Figure 8: analyse histopathologique du foie :(a et b) foie sain dans le groupe témoin et le groupe prednisolone, (c) foie enflammé dans le groupe extrait.	20

Sommaire

Introduction générale

Introduction générale

Utilisation des plantes médicinales par l'homme c'est un pratique antique et cela dû à La richesse de ces extraits brute en molécules bio active capable de traiter plusieurs maladies infectieuses.

Les plantes médicinales présentent un sujet de recherche très vaste dû à la variété de la flore dans le monde entier.

L'Algérie est caractérisé par sa richesse et sa diversité botanique, des milliers de plantes sont utilisés en médecine traditionnelle surtout, et à la production des médicaments pour le traitement de certaines maladies.

Le système immunitaire est un système de surveillance et de défense qui fonctionne en permanence pour protéger notre organisme contre les attaques des envahisseurs étrangers susceptibles de causer des infections.

Il en existe deux types : innée et acquise, Il est constitué de plusieurs organes et de dizaines de différents types de cellules.

Immunomodulation c'est un processus qui consiste à modifier la réponse immunitaire soit d'une manière positive c'est l'immunstimulation ou d'une manière négative c'est l'immunosuprission.

- **L'objectif de notre travail**

L'évaluation d'effet immunomodulateur de l'erodium, et aussi pour qu'elle soit une référence et facilité la tâche pour plusieurs chercheurs et étudiants.

..

Revue bibliographique

I-Hématopoïèse

I-1-Définition

Il s'agit de l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au remplacement continu et régulé des cellules sanguines (**Hoggatt et Pelus 2013**). L'hématopoïèse (figure 01) se produit dans le sac vitellin au cours des premières semaines de gestation et les érythrocytes sont le premier type de cellule sanguine à être produit (**Kawahara, 2007**).

I-2-Cellules d'hématopoïèse

Ce sont l'origine de toutes les cellules sanguines (figure 01) et sont classés en quatre catégories :

- **Cellules souches hématopoïétiques (HSC)**

Ce sont des cellules primitives qui ont la capacité de l'auto renouvellement pour maintenir un stock intact de cellule souche primitive et aussi de se différencier de façon irréversible pour se spécialiser en une lignée particulière (**Lee et Hong, 2020**). Les HSC expriment la glycoprotéine de surface CD34 qui est une molécule d'adhésion cellule-cellule qui sera perdue après maturation (**Mahdi, 2018**).

- **Progéniteurs**

Ce sont des cellules capables de se différencier et de s'engager dans une lignée mais incapables de s'auto renouveler. Ils existent deux différents progéniteurs myéloïdes et lymphoïdes commun (**Chapman et Zhang, 2022**).

- **Précurseurs**

Ce sont des cellules Morphologiquement identifiables et ont la capacité de s'engager de façon irréversible dans les différentes lignes médullaires (**Kagele et O'connell, 2015**).

Les différents précurseurs : (**Ward et Linden, 2018**)

Les myéloblastes → les granulocytes

Les proérythroblastos → les érythrocytes

Les mégacaryoblastos → les thrombocytes

Les lymphoblastos → les lymphocytes B et T, Natural killer

Les monoblastos → les monocytes

- **Cellules matures**

Ce sont les cellules Terminales fonctionnelles ayant une durée de vies limitée, comme notamment l'érythrocyte, les plaquettes, les monocytes, les polynucléaires, et les lymphocytes (Loughran, et al., 2020).

I-3- Siège d'hématopoïèse

L'hématopoïèse chez l'homme varie selon les cycles de vie. Elle commence dans le sac vitellin embryonnaire puis elle passe temporairement dans le foie et la rate avant d'être finalement dans la moelle osseuse (Bogdan et Zon, 2013).

I-4-Régulation d'hématopoïèse

La régulation d'hématopoïèse est un processus complexe qui implique de nombreuse cellule, tissus et facteurs pour maintenir un équilibre entre la production et différenciation des cellules sanguines. Le micro environnement médullaire et les facteurs de croissance et l'oligo-éléments sont les acteurs principaux dans la régulation d'hématopoïèse (Smith, 1990).

- **Micro environnement**

C'est un stroma médullaire formé par les cellules fibroblastiques, endothéliales, et adipocytes et une matrice extra cellulaire riche en facteurs de croissance (Greenberger, 1991).

- **Facteurs de croissance**

Il s'agit généralement de glycoprotéines qui agissent en stimulant la maturation, prolifération, croissance des cellules (Thomas et Lopez, 2015). L'IL-3 (Multi CSF) et le GM-CSF (granulocytes/macrophages Colony Stimulating Factor) des facteurs de croissance actifs aux phases précoces de l'hématopoïèse qui stimulent la survie et l'auto- renouvellement des cellules souches primitives et aussi augmentent la sensibilisation à l'action d'autres facteurs de croissance. Il existe aussi d'autre facteur de croissance dits restreints ou spécifiques d'une lignée qui agissent sur les cellules souches déjà engagées en favorisant la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs comme : le G-CSF, le M-CSF, l'IL4, l'IL5, l'IL6, l'IL7, l'EPO (érythropoïétine) et la TPO (thrombopoïétine) (Barreda et al., 2003).

- **Oligoéléments**

Ce sont des éléments minéraux nécessaires à certaines réactions comme : le vitamine B12 et acide folique pour la synthèse d'ADN et donc la division cellulaire et le fer pour la synthèse de certains protéines spécifiques d'une lignée comme l'hémoglobine (koury et al., 2004).

I-5-Troubles du système hématopoïétique et leur conséquence pathologique

Le système hématopoïétique est responsable de la production et la synthèse continue des composants principaux du sang, foie, rate et aussi du ganglion lymphatique dans la moelle osseuse et chaque perturbation au niveau de ce système est capable d'affecter Profondément la forme et les fonctions de ses organes. La gravité de ces troubles ou pathologies dépend du stade de différenciation des cellules affectées. Les conséquences de troubles au niveau ce système seront alors capables de provoquer : Une anémie, une thrombocytopénie, une leucopénie ou une pancytopénie, selon les précurseurs (Kelley et Daley, 2013).

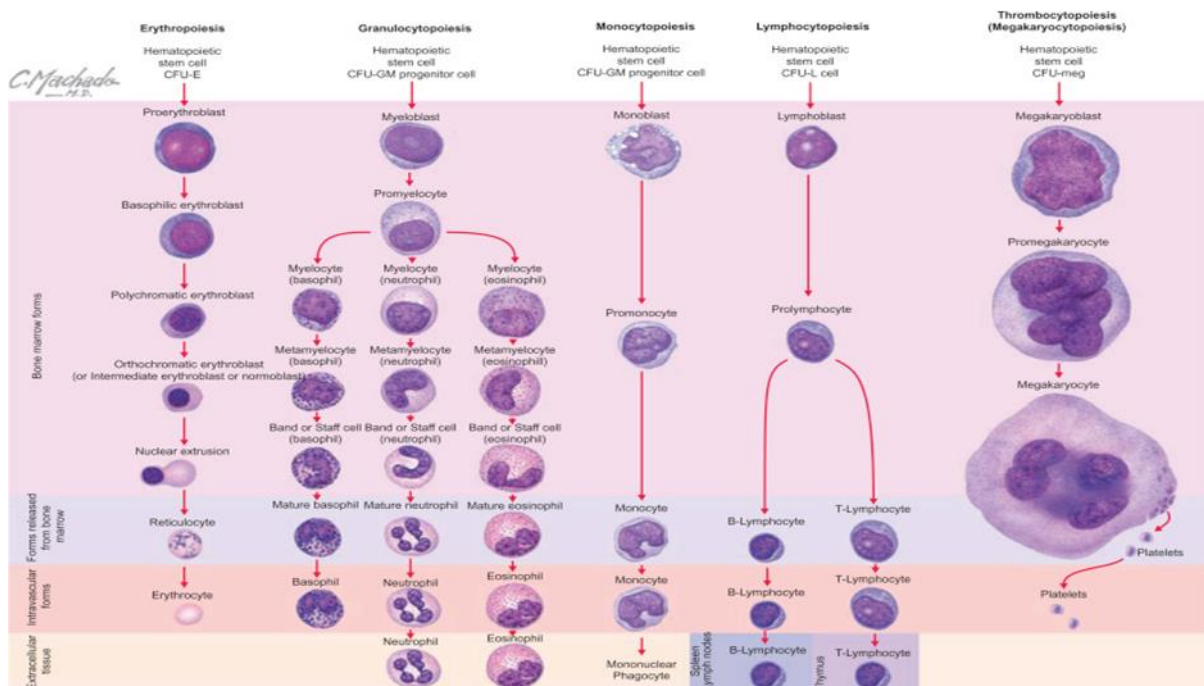


Figure 1 : le mécanisme de l'hématopoïèse (Ward et Linden, 2018)

II-Système immunitaire

II-1- Généralité

Au cours des maladies infectieuses le corps développe une défense sous forme d'un système immunitaire (Sattler, 2017) qui est formée de groupes dynamiques de cellules circulantes dont leur protéome communique en permanence (Shilts et al, 2022). Le système immunitaire est un système biologique complexe capable de distinguer le soi du non-soi et de protéger l'organisme des agents

pathogène. (**Costentin, 2008**). En effet, l'organisme est exposé à des agressions permanentes soit d'origine exogène ou endogène et il est capable de développer un ensemble de mécanismes biologiques qui maintiennent son intégrité contre les agresseurs (antigène) (**Calas et al, 2016**). L'immunité développée par l'organisme peut être spécifique ou non, cette dernière est efficace dès le contact avec un antigène, alors que l'immunité spécifique est elle-même subdivisée en 2 types humoral et cellulaire selon la nature de l'antigène et sa voie d'administration (**Croisier et Croisier, 2011**).

II-2- Organes du système immunitaire

Le système immunitaire se développe dans des organes lymphoïdes (figure 02) responsable de la production et de la maturation des cellules immunes, ils peuvent être primaires (centraux) ou secondaire et tertiaires (périphériques) (**Guirand, 2000**).

a- Organes lymphoïdes primaires

Les organes lymphoïdes primaires à savoir moelle osseuse et thymus (figure 02) sont chargés de la production et la maturation des constituants cellulaires du système immunitaire (**Kierszenbaum, 2006**)

- **Moelle osseuse**

La moelle osseuse est un organe lymphoïde primaire qui est un tissu spongieux présent dans les os. Il s'agit du site de production des précurseurs des lymphocytes T, de production et de maturation des lymphocytes B. Ces cellules sont ensuite transportées vers d'autres organes et tissus par le sang pour remplir leur fonction. La moelle osseuse rouge se trouve en abondance au moment de la naissance et produit activement des cellules du système immunitaire, mais avec le temps, la moelle osseuse rouge se transforme en tissu adipeux. Chez l'adulte, seul le bassin, les côtes et le sternum ont de la moelle osseuse rouge. (**Bach et Lesavre, 1981**).

- **Thymus**

Le thymus est un organe lymphoïde volumineux situé derrière le sternum au-dessus du cœur (**Chatenoud et Bach, 2012**). Il est constitué de deux lobes, chaque lobe thymique est divisé par des septum conjonctifs en lobules : partie la plus périphérique : le cortex , et la médulla, partie la plus interne , Cet organe n'atteint sa pleine maturité que chez les enfants, puis se transforme lentement en tissu adipeux. Le thymus est le lieu de maturation des cellules. La maturation et l'éducation immunitaire des lymphocytes se fait au niveau de la médulla . puis Les cellules T matures (immunocompétentes) passent dans les organes immunitaires secondaires T (**Bach et**

Lesavre, 1981).

b- Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires ou périphériques se trouvent sur le trajet des vaisseaux lymphatiques où ils hébergent les macrophages et les lymphocytes T et B, il s'agit de la rate, les ganglions les amygdales et les organes lymphoïdes périphériques du tube digestif (Bach et Lesavre ,1981).

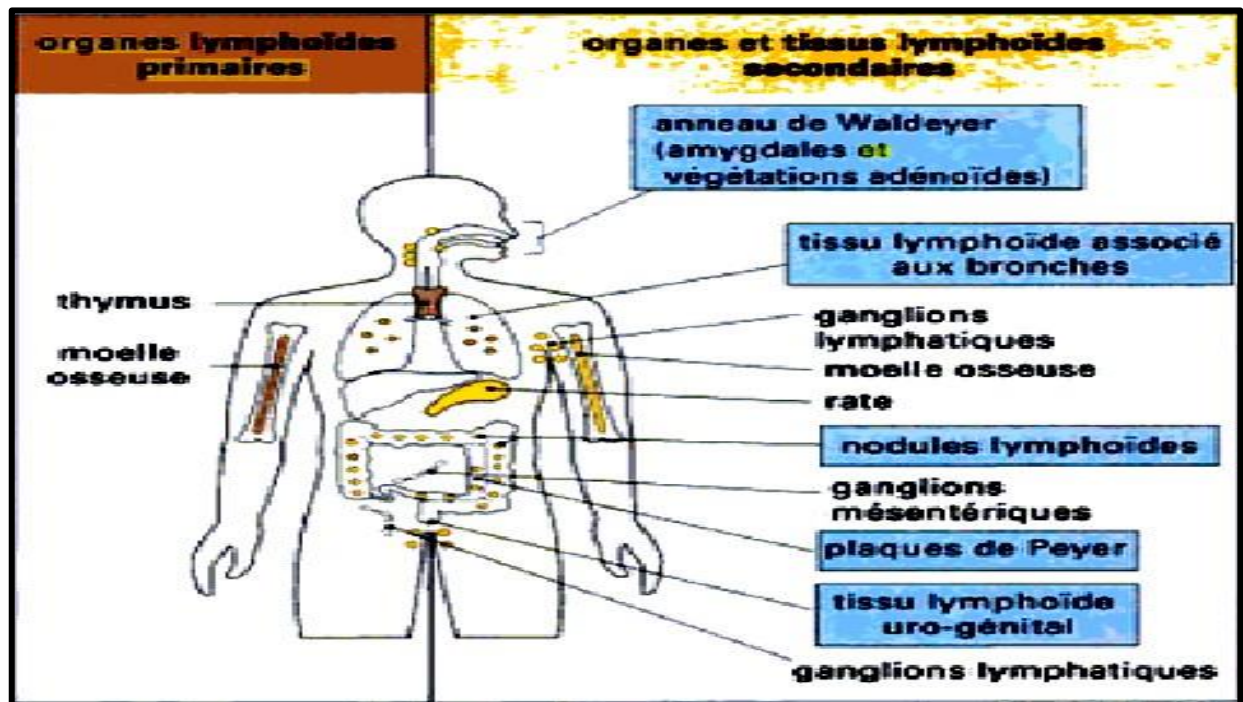


Figure 2: Les principaux organes et tissus lymphoïdes (Male et Brostoff, 2007)

II-3- Réponse immunitaire

L'immunité développée par l'organisme peut être spécifique ou non, cette dernière est efficace dès le contact avec un antigène, alors que l'immunité spécifique est elle-même subdivisée en 2 types humoral et cellulaire selon la nature de l'antigène et sa voie d'administration (Croisier et Croisier, 2011).

II-3-1- Réponse immunitaire innée

L'immunité innée constitue la première barrière de défense vis-à-vis de divers agents pathogènes (figure 03) et assure un rôle de sentinelle vis-à-vis de l'apparition de tumeurs. Elle comprend 2 lignes de défense : (Chatenoud, 2002).

- **Ligne de défense externe**

Empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme, constituée de la peau et des muqueuses (barrière physique) ainsi que des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrière chimique) (**Abul et al, 2008**).

- **Ligne de défense interne**

Empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme, est constituée de plusieurs types de cellules (ex. : macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques) et de plusieurs types de protéines (ex. : cytokines, interférons, complément) (**Abul et al, 2008**).

Les cellules du système immunitaire reconnaissent des motifs microbiens conservés (pattern-associated molecule pattern, PAMP) grâce à un ensemble de récepteurs (pattern recognition receptor, PRR). La reconnaissance de la plupart des PAMP par les PRR entraîne une réponse transcriptionnelle qui se traduit par la néosynthèse de centaines de protéines (**Jamilloux et Henry, 2013**).

- **Motifs pathogènes PAMP :**

Le terme PAMP désigne les motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes, reconnus par les PRR que possèdent les cellules de l'immunité innée. Chaque groupe de micro-organismes possède un certain nombre de PAMP caractéristiques comme les composants des parois bactériennes (lipopolysaccharides, peptidoglycanes) et des flagelles (flagelline), des mannanes de champignons, des acides nucléiques bactériens et viraux (**Florimond, 2017**)

- **Récepteurs PAMP (PRR) :**

Les PRR sont des récepteurs cellulaires capables de reconnaître des motifs moléculaires caractéristiques des pathogènes, motifs appelés PAMP. Les PRR sont exprimés par toutes les cellules de l'immunité innée. Certains PRR sont membranaires, d'autres sont cytoplasmiques, ce qui permet un repérage efficace du pathogène (**Florimond, 2017**). La reconnaissance d'un PAMP par un PRR peut en particulier déclencher la phagocytose et déclencher l'activation de la cellule en question et la mise en place de mécanismes effecteurs (réaction inflammatoire).

II-3-2- Réponse immunitaire adaptative

Tous ce qui est reconnu comme non soi est éliminé par l'immunité adaptative (figure 03) qui est la deuxième ligne de défense et dont la nature et l'intensité évoluent avec le temps (**Marshall et al, 2018**). Les réponses immunitaires adaptatives ne seront déclenchées que si les microorganismes ou leurs antigènes traversent les barrières épithéliales (**Abul et Lichtman, 2008**). Ces réponses

immunitaires acquises font intervenir des voies effectrices qui agissent sur des pathogènes spécifiques ou des cellules infectées. (Alberts et al, 2002). Cette immunité acquise est caractérisée par trois caractères fondamentaux :

La spécificité : réponse spécifique à l'antigène qui l'a produite.

La mémoire : lors d'une exposition ultérieure a un antigène il y'aura une réponse immunitaire rapide et forte c'est ce qu'on appelle une réponse anamnétique.

La tolérance : qui est les reconnaissances du non soi. (Vaillant, et al. 2022)

L'immunité adaptative entraine 2 types de réponses : humorale et cellulaire (Marshall, et al.2018)

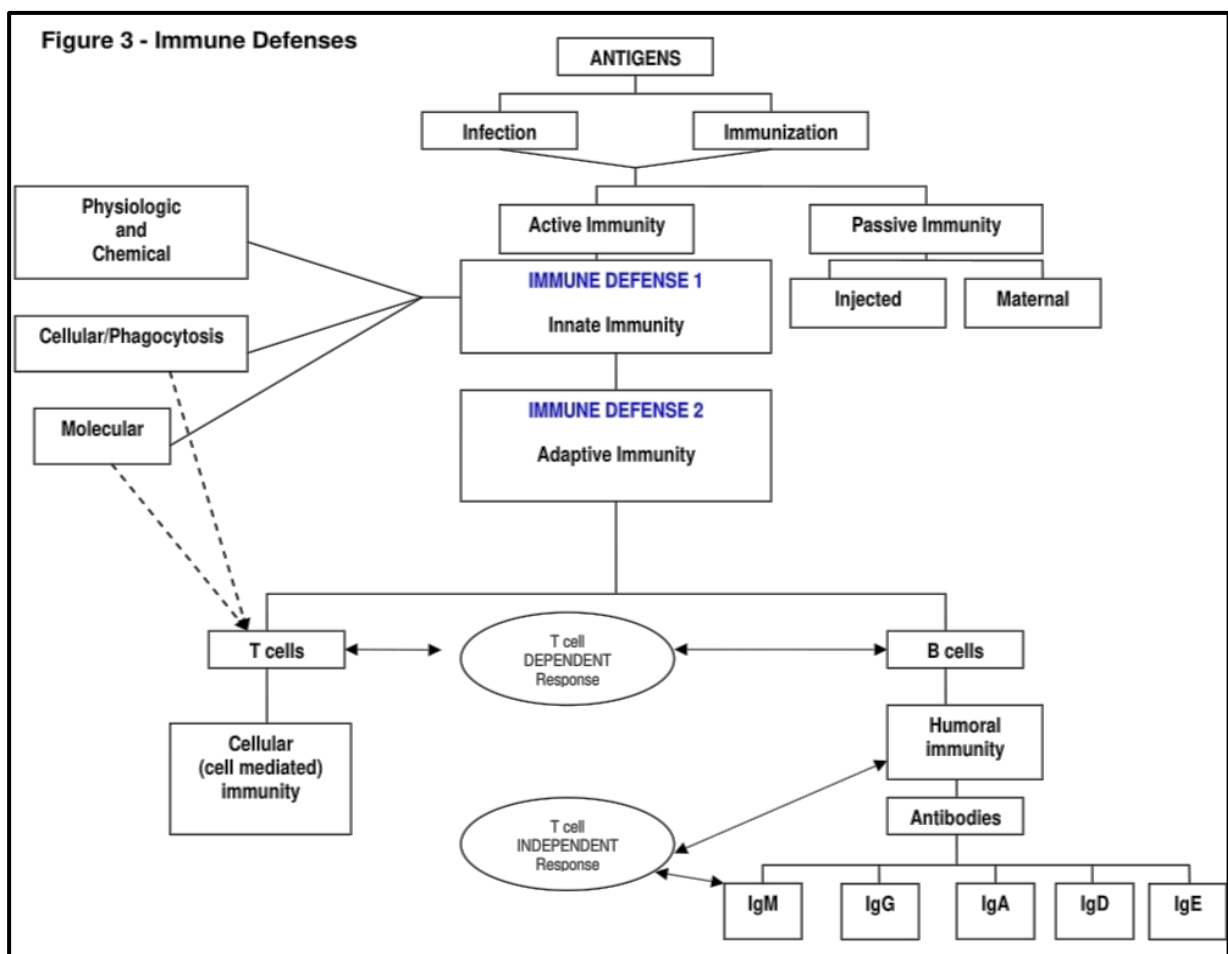


Figure 3: La réponse immunitaire adaptative et innée (Murphy et al,2008)

a. Réponse humorale

La réponse humorale est une réponse immunitaire adaptative sophistiquée (figure 04) assurée par les lymphocytes B qui sécrètent des anticorps (Pal et Chakravarty , 2020). Ces anticorps circulent dans le sang où ils se lient à l'antigène étranger qui a stimulé leur production (Alberts et al, 2002). Dans cette voie, les lymphocytes B sont stimulés après la reconnaissance de l'antigène par les

récepteurs de surface qui sont les immunoglobulines (Ig) (Stellman , 2000). La détermination du type d'anticorps est assurée par les plasmocytes et permet de neutraliser les antigènes (Thierrychaue , 2016).

L'antigène après contact avec les lymphocytes B provoque leur activation et différenciation en plasmocyte sécréteur d'anticorps, cette opération est T dépendante c'est à dire nécessite des lymphocytes T auxiliaire qui contrôlent aussi le changement d'isotype et assurent l'hypermutation somatique des gènes de la région V variable des anticorps (Janeway et al , 2001)

b. Réponse cellulaire

Les réactions immunitaires spécifiques de type cellulaire sont assurées par les lymphocytes T (figure 04). Ils sont capables de lyser les cellules qui expriment des antigènes spécifiques par le mécanisme de cytotoxicité (Chapel, et al. 2004). Le lymphocyte T joue un rôle essentiel au cours des infections virales et dans l'élimination des cellules infectées (Mammette 2002). Les lymphocytes T auxiliaires CD 4 sont en effet indispensables à l'activation des lymphocytes B et à la maturation de la réponse humorale c'est une immunité dépendante des lymphocytes T. (Nicholson ,2016)

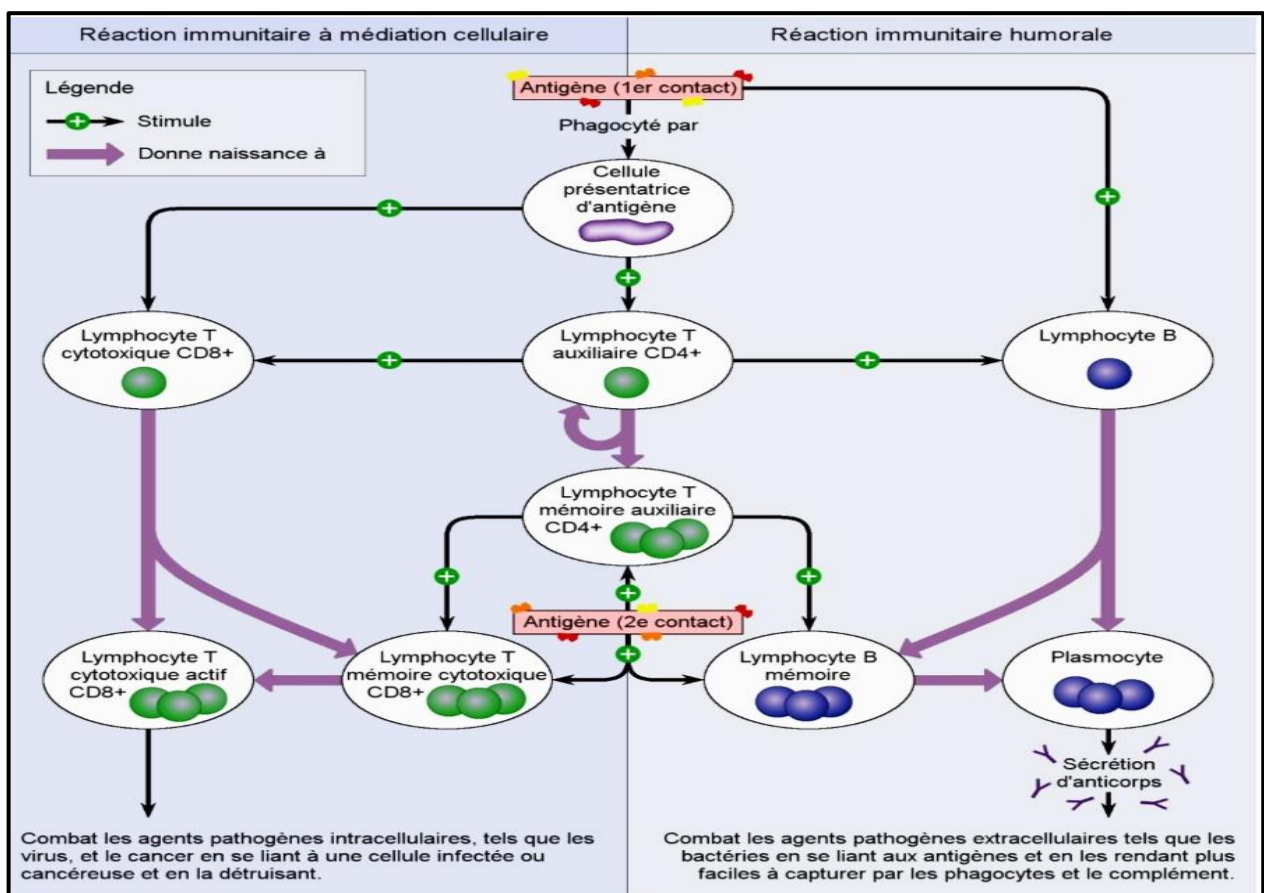


Figure 4: Mécanisme de l'immunité humorale et cellulaire (Reece et al, 2018)

II-4- Eléments du système immunitaire

Les cellules du système immunitaire et leurs produits chimiques sont les acteurs majeurs qui travaillent en synergie pour coordonner et réguler et orchestrer la réponse immunitaire

II-4-1-Les cellules du système immunitaire :

Le système immunitaire est composé de divers types de cellules qui travaillent ensemble pour la défense de l'organisme.

a. Cellules de lignée myéloïde : Il s'agit des cellules qui proviennent du progéniteur myéloïde de la cellule souche hématopoïétique, à savoir les neutrophiles, les basophiles, les éosinophiles, les monocytes/macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques (**Kondo, 2010**).

b. Cellules de lignée lymphoïde : Il s'agit des cellules qui proviennent du progéniteur lymphoïde de la cellule souche hématopoïétique, savoir les lymphocytes T et B ainsi que les cellules natural killers (**Janeway et al, 2001**).

III- Modulation de la réponse immunitaire

La modulation du système immunitaire (immunomodulation) est devenue un aspect important de la recherche anti-infectieuse (**She et al ,1998**). Il s'agit d'un processus de modification de la réponse immunitaire d'une manière positive (une stimulation) ou négative (une suppression) par l'administration d'un médicament ou d'une substance active (**Ganju et al, 2003**). De nombreuses protéines, acides aminés et composés naturels ont montré une capacité significative à réguler les réponses immunitaires (**Saroj et al, 2012**). En fait, la modulation du système immunitaire fait référence à une altération de la réponse immunitaire qui comprend la stimulation, l'amplification, l'expression ou l'inactivation d'une partie de la réponse immunitaire (**Abood, 2017**).

III-1- Les immunomodulateurs

Un immunomodulateur est une substance d'origine naturelle ou synthétique qui peut moduler les composants du système immunitaire par une stimulation ou un effet suppresseur (**Juyal et Singla, 2001**). Les immunomodulateurs peuvent inclure un produit bactérien, des lymphokines et des substances dérivées de plantes (**Yeap et al, 2011**).

Il existe généralement deux types d'immunomodulateurs en fonction de leur influence : les immunostimulateurs et les immunosuppresseurs (**Abood, 2017**).

- **Les immunostimulateurs :** Les immunostimulateurs sont des médicaments ou des composés qui activent le système immunitaire de l'homme et les animaux pour la prévention des maladies et

l'amélioration de la résistance naturelle du corps à divers infection virales et bactériennes (**Shahbazy et Bolhassani, 2016**). Ils sont des agents utilisés pour activer de façon non spécifique certaines voies ou mécanismes du système immunitaire (**Chatnoudet Bach, 2012**). Ces mécanismes sont liées à la fonction et l'efficacité des macrophages, système du complément, les granulocytes, les Natural killer (Nk), les lymphocytes et également à la production de molécules effectrices tels que les cytokines produites par les cellules activées (**Jayathirtha et Mashira, 2004**).

- **Les immunosuppresseurs** : Les immunosuppresseurs sont des produits appelés aussi immunodépresseurs qui dépriment les réponses immunitaires, sont utilisés dans des situations où la réponse immunitaire est nuisible telles que les maladies auto-immunes et les allergies immédiate (**Pereira et al, 1999**). Ils sont également utilisés lors des transplantation d'organes pour la prévention et le traitement du rejet de greffe (**Chatnoud et Bach, 2012**).

IV- Plante d'étude : *Erodium guttatum*

La plante *Erodium guttatum* fait partie de la famille des Géraniacées qui sont des plantes à fleurs avec de longues capsules à cinq lobes qui ressemblent à des becs d'oiseaux qui comportent des graines. Elles se reconnaissent typiquement à la position verticale du noyau sur le mésocarpe et à l'absence de staminodes et de marges sur les sétules du mésocarpe (**Anonymous, 1998 ; Aldasoro et al., 2000**). Le genre *Erodium* est présent sur tous les continents, la plupart des espèces (plus de 60) se trouvent dans la région méditerranéenne (**Fiz et al., 2006**). Le genre *Erodium* est probablement originaire d'Asie (**Fiz-Palacios et al., 2010**).



Figure 5: photographie d'*Erodium guttatum*

IV-1- Usage traditionnel et propriétés pharmacologiques

L'utilisation traditionnelle des espèces d'*Erodium* comme remède naturels contre différents maux est connu depuis longtemps. En effet, elle est utilisée par exemple comme astringent et hémostatique dans les saignements utérins ou abortifs, ou comme anti-diarrhéiques, diurétiques, stomachiques et antihémorragiques. Il a aussi été rapporté que cette plante est utilisée pour augmenter la lactation chez la femme (**Fecka et Cisowski, 2014 ; Mowang et al., 2021**).

IV-2- Aactivité biologique

Les espèces de l'Erodium possèdent divers activités biologiques et pharmacologique dues à leur richesse en plusieurs composés chimiques comme les flavonoïdes, polyphénols et tanins ((Munekata et al. 2019).

Tableau 1: l'activité biologique de quelques espèces du genre Erodium (Munekata et al. 2019)

Espece de l'<i>Erodium</i>	Activité biologique
Erodium guttatum	Antioxydant et antimicrobien
Erodium muchatum	Anti-inflammatoire peuvent inhiber le processus inflammatoire par l'inhibition de la formation de 5-lipoxygénase (qui transforme les acides gras en leucotriènes ce qui favorisent à leur tour le signal inflammatoire).
Erodium absinthoide	Anti microbien contre le développement : de bactéries Gram négatives Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae et Pseudomonas aeruginosa et les bactéries Gram positives Bacillus subtilis, Clostridium perfringens et Staphylococcus aureus.
Erodium Stephanianum	Antiviral (contre le VIH de type 1, en induisant l'expression des CD4 et des corécepteurs des chimiokines).
Erodium cicutarium	inhibe l'activité de certaines enzymes, comme les enzymes liées à la maladie d'Alzheimer.

Matériel et méthodes

I- Matériel

I-1- Animaux d'étude

Notre étude a été effectuée sur des rats *Albinos wistar* fournis par l'institut Pasteur d'Alger dont le poids varie de 130g à 200g. Ils ont été utilisés après une période d'adaptation de 19 jours, où ils sont gardés dans des cages en polypropylène avec accès libre à l'eau et à l'alimentation.



Figure 6: rats de l'expérience

I-2- Plante d'étude

Nos tests ont été effectués sur l'extrait N-butanolique de l'*Erodium guttatum*. Les parties aériennes de la plante ont été récoltées à Batna. Elles ont été nettoyées à l'eau courante, séchées à l'abri du soleil pendant 15 jours, puis réduites en poudre à l'aide d'un broyeur électrique pour obtenir une poudre fine qui sera utilisée pour préparer l'extrait d'étude.

II- Méthodes

II-1- Méthode d'extraction

La poudre résultante du broyage (200g) de l'*Erodium* est soumise à une extraction hydro-alcoolique (éthanol/eau 3V/1V). Le mélange plante solution hydro-alcoolique est laissé sous agitation pendant 24h suivi par une filtration sur du papier Watman. Le filtrat récupéré (800ml) est soumis à une évaporation rotative sous vide à 40°C jusqu'à élimination totale du solvant. Au bout de l'évaporation rotative. L'extrait hydroéthanol a été successivement fractionné avec différents solvants organiques (hexane, chloroforme, acétate d'éthyle, n-butanol) de polarité croissante. La fraction n-butanol a été sélectionnée pour la suite de l'étude.

II-2- Etude *in vivo* de l'effet immuno- modulateur de l'extrait l'*Erodium guttatum*

L'activité immunomodulatrice de la fraction n-butanolique de la plante étudiée est évaluée selon le protocole décrit par (Kamal et al, 2019) avec quelques modifications. Pour cela, l'extrait préparé est testé sur des modèles *in vivo* dans lesquels des rats ont été traités ou non oralement aux corticoïdes

(prednisolone 0,6 mg/kg) une heure avant l'administration orale ou non de l'extrait étudié (150mg/kg) et ce durant 21 jours. A la fin de la durée du traitement, les rats ont été sacrifiés par asphyxie au chloroforme. Un prélèvement sanguin intracardiaque est alors effectué pour avoir un volume important de sang qui sera alors soumis à des analyses hématologiques et hépatiques (**DAS SONATRACH** a **SKIKDA**). Des biopsies du foie, a été prélevées sur chaque rat pour être soumis à une analyse anatomopathologique au niveau de **l'EPH de Skikda**. Les groupes de travail ont été répartis comme suit :

- Groupe A : groupe témoin (6 rats) qui n'a reçu aucun traitement, sauf l'eau et l'alimentation
- Groupe B : Les rats (6) sont traités par voie orale par une dose de 0.6mg/kg/j de prednisolone
- Groupe C : Les rats de ce groupe (6 rats) ont reçu par voie une dose de 0.6mg/kg/j de prednisolone et une dose de 150mg/kg/j de la fraction n-butanolique de la plante une demi-heure avant.
- **Les techniques histopathologiques :**

Pour l'examen anatomo-histopathologique, le foie fixé dans le formol 10 %, est déposés dans des cassettes en plastique, puis déshydratés (par immersion dans des bains successifs d'alcool, l'alcool est éliminé par des solvants (xylène) à l'aide d'un automate avant d'être coulé dans des moules contenant de la paraffine fondue par chauffage (paraffine liquide). Après refroidissement, le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé à l'aide d'un microtome permettant de réaliser des coupes de 5 µm d'épaisseur. Les coupes obtenues sont étalées et collées sur des lames, puis séchées dans une étuve pendant 45 minutes. Elles sont ensuite colorées par des colorants (l'hémalum, éosine). Après coloration, le montage se fait à l'aide d'une colle « l'eukitt » placé entre lame et lamelle. La préparation est séchée à l'air. Ces coupes histologiques sont réalisées au laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital Saad Garmach de Skikda.

II-3- Etude statistique

Les résultats in vivo sont présentés sous forme de moyenne arithmétique (M) des n valeurs obtenues ± l'écart moyen (SEM) [M ± SEM], n=6. Le test T de Student est utilisé pour évaluer la signification des effets des différentes substances testées in vivo et les différences sont considérées significatives pour $p < 0,05$: (*), $p < 0,01$: (**).

Résultats et discussion

I- Résultat

Dans le but d'évaluer l'activité immunomodulatrice de la plante *Erodium guttatum*, nous avons procédé dans un premier temps traité les rats à la prednisolone pendant 21 j afin d'altérer leur système immunitaire. Par la suite, l'effet préventif et/ou curatif de la plante étudiée a été testé en évaluant les paramètres hématologiques, (il est à noter que nous avons rencontré plusieurs obstructions tel que l'arrivée tardive des rats de l'institut PASTEUR ce qui explique la courte durée du traitement, manque du matériel nécessaire pour effectuer un bon prélèvement sanguin au niveau des laboratoires universitaires)

Dans un premier temps nous avons effectué une extraction n-butanolique de la plante par macération, après évaporation du solvant, nous avons obtenu un rendement de 24,86% qui représente un résultat non négligeable.

L'extrait obtenu a donc été testé d'abord sur les paramètres hématologiques, les résultats obtenus avec le groupe prednisolone montrent clairement une diminution hautement significative du nombre de leucocytes chez les rats (figure 07) qui était près de $52 \pm 1,54\%$ ($p \leq 0,001$). L'administration de l'extrait de la plante a augmenté le nombre des leucocytes de près de $36 \pm 0,24\%$ ($p < 0,05$) chez les rats traités (figure 07).

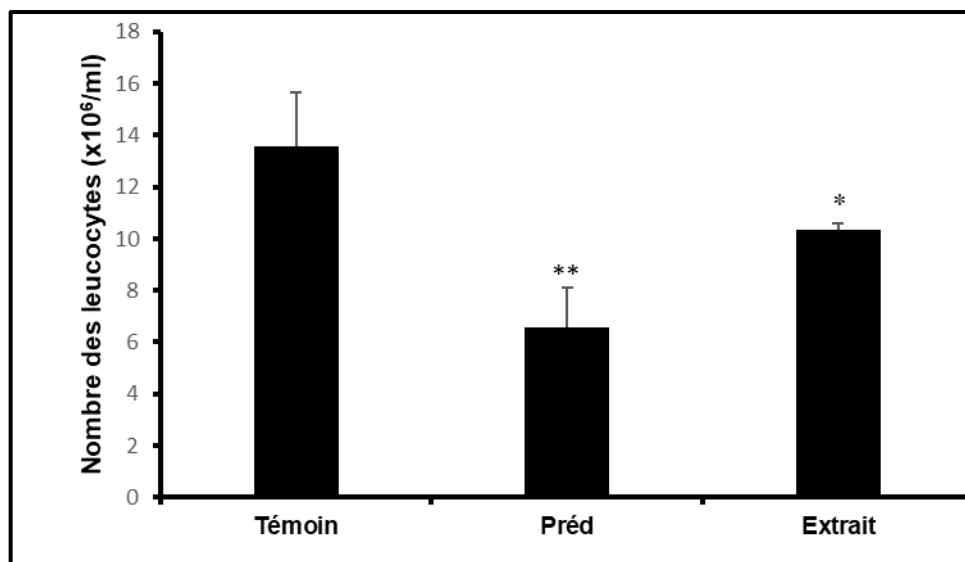


Figure 7: Effet de la prednisolone et l'extrait de la plante (*Erodium Guttatum*) sur le taux de leucocytes total, les rats sont traité par 0,6 mg/kg de prednisolone et de 150 mg/kg de l'extrait par voie oral, l'histogramme représente la moyenne ($n=6$) \pm SEM, * $p < 0,05$ par rapport au témoin et la prednisolone.

Nous avons également mesuré le taux de la bilirubine totale afin de tester l'effet de la prednisolone et de l'extrait d'étude sur la fonction hépatique. Les résultats obtenus ont montré que la prednisolone augmente de manière significative ($p < 0,05$) le taux de la bilirubine total chez le rat ($41 \pm 4,73\%$) (figure c) L'administration orale de l'extrait du gattilier a réduit de manière significative le taux de la bilirubine totale chez les rats traités à la prednisolone ($p < 0,05$). Cette réduction était de plus de ($34 \pm 0,81\%$).

Les résultats obtenus avec les autres paramètres hématologiques (plaquettes, globules rouge, hémoglobine) mesurés dans cette étude, n'ont pas été concluants car les différences entre les groupes de travail (témoins, prednisolone, et l'extrait) n'ont pas été statistiquement significatifs (Figure a, b, d).

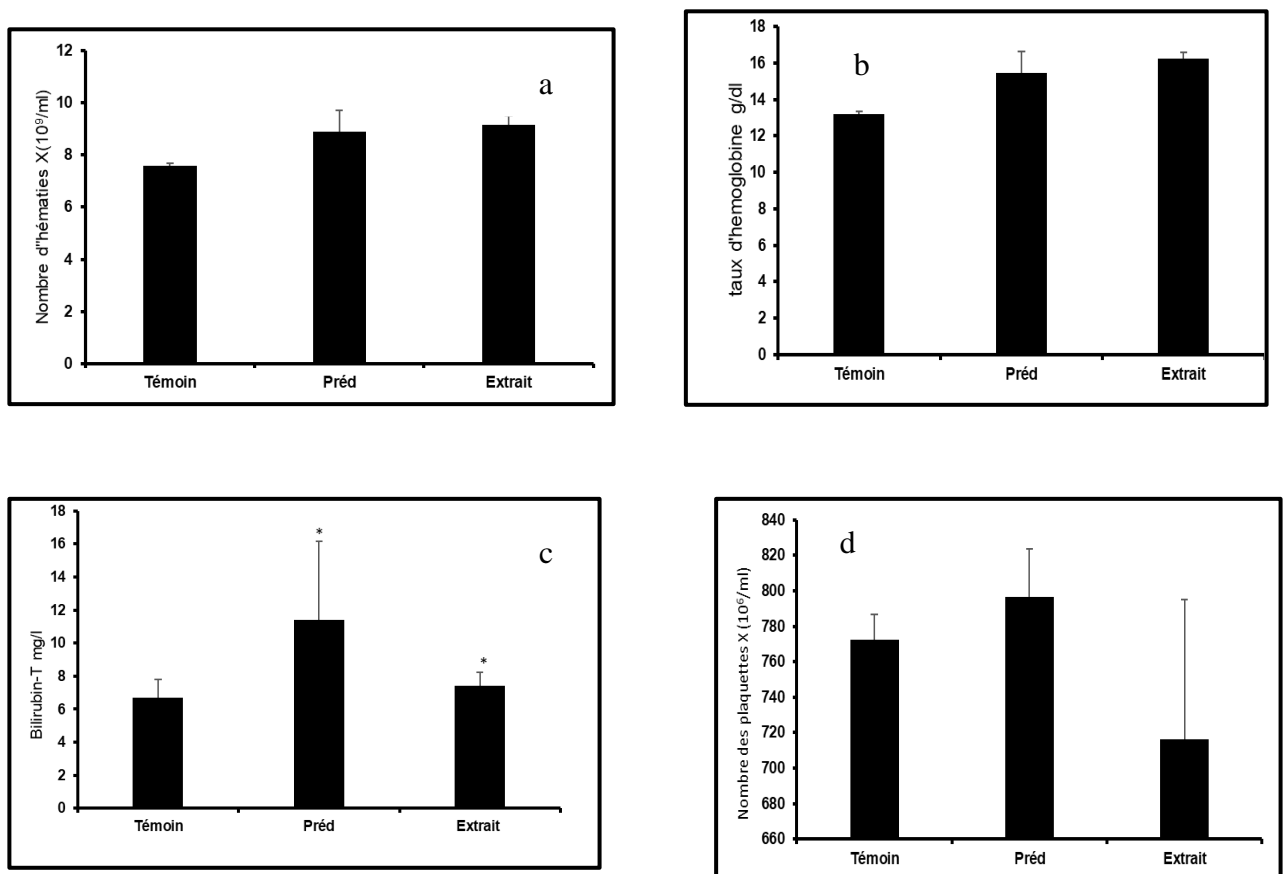


Figure 8: Effet de la prednisolone et l'extrait de la plante (*Erodium Guttatum*) sur le taux d'hématies(a), hémoglobine(b), bilirubine totale(c), plaquettes(d), les rats sont traité par 0,6 mg/kg de prednisolone et de 150 mg/kg de l'extrait par voie oral, l'histogramme représente la moyenne ($n=6$) \pm SEM, * $p < 0,05$ par rapport au témoin et la prednisolone

Afin d'approfondir les résultats obtenus avec les paramètres hématologiques, nous avons réalisé une étude anatomopathologique sur le foie des rats étudiés après avoir prélevé des biopsies. Après comparaison des résultats entre les différents groupes, il a été constaté que le foie des rats témoins était sain et sans aucune anomalie (figure a). Tout comme les traités à la prednisolone (figure b). Par contre, il était surprenant de voir que l'analyse des coupes du foie des rats traités par l'extrait alcoolique de *Erodium guttatum* a montré des infiltrations par des lymphocytes et des macrophages signe d'une inflammation de cet organe survenant à la suite de ce traitement (figure c). Il est vraisemblable ici que l'extrait alcoolique de la plante n'a exercé d'effet hépato protecteur.

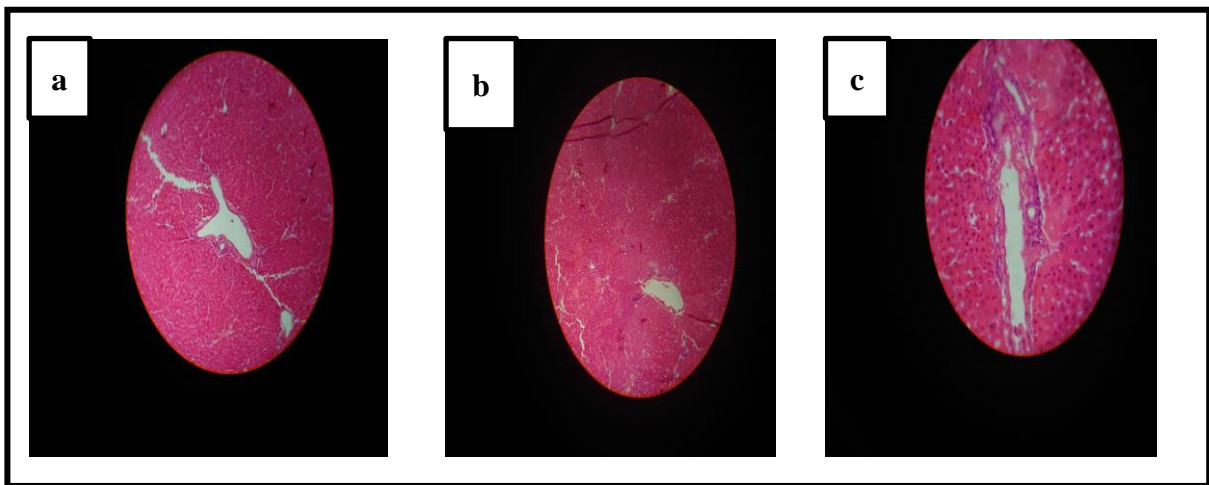


Figure 9: analyse histopathologique du foie :(a et b) foie sain dans le groupe témoin et le groupe prednisolone, (c) foie enflammé dans le groupe extrait.

II- Discussion

L'objectif de cette étude est de tester l'effet immunomodulateur de l'*Erodium guttatum* sur des groupes de rats que nous avons traité à la prédnisolone comme immunosupresseur pendant 21 j. Par la suite, on les a traités par l'extrait n-butanolique de la plante pour tester l'effet préventif et/ou curatif de la plante étudiée.

Afin d'évaluer activité immunomodulatrice de l'*Erodium guttatum*, il fallait d'abord altérer le système immunitaire des rats albinos par l'administration de la prednisolone selon le protocole précédemment décrit par **De Lima et al, 2017**. Nous avons observé en effet, qu'au sein des groupes traités par la prédnisolone, il s'est produit une réduction de plus de la moitié du nombre total des leucocytes par rapport aux groupe témoin. Un résultat similaire a été rapporté auparavant où le nombre de leucocytes a été grandement réduit par la prednisolone (**De Lima et al, 2017**).

L'administration orale de l'extrait n-butanolique de l'*Erodium guttatum* a rétabli le nombre des leucocytes chez les rats traités à la prednisolone. Cette augmentation n'a été que de 36 %, ceci est, probablement dû à la dose de l'extrait administré qui pourrait être insuffisante (150mg/kg). Il est possible qu'en augmentant la dose, l'effet curatif de la plante serait plus important. Outre la dose de l'extrait administrée, la durée du traitement fut que de 21 jours, et ce pour faute de temps, on suppose que si le traitement était plus prolongé le résultat serait aussi meilleur.

Dans les conditions de notre étude, ni la prednisolone ni l'extrait étudié n'ont affecté le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine chez les rats. Il est à noter que les prélèvements sanguins effectués chez les rats ont présenté pour la plupart des hémolyses, ceci pourrait alors expliquer cette absence de signification au sein des résultats concernant le nombre des hématies et le taux de l'hémoglobine.

Concernant le nombre des plaquettes, nous n'avons pas observé de différence entre les différents groupes comme pour les hématies. Ceci est un résultat surprenant et il serait possible que ça soit dû aux conditions expérimentales, dans lesquelles la durée et les doses utilisées pourraient être inadéquates.

Nous avons également mesuré le taux de la bilirubine totale afin de tester l'effet de la prednisolone et de l'extrait d'étude sur la fonction hépatique. Les résultats obtenus ont montré que la prednisolone augmente grandement le taux de la bilirubine total chez le rat. Cette augmentation a été réduite par l'administration de l'extrait de manière significative. Il n'est possible de tirer une conclusion précise ici car il est nécessaire de doser la bilirubine directe et conjuguée afin de

déterminer si cette augmentation du taux de la bilirubine soit due à l'altération des hématies ou à la défaillance de la fonction hépatique.

Pour enrichir notre étude nous avons réalisé une étude anatomopathologique pour mettre en évidence l'action de la prednisolone et l'extrait alcoolique sur le foie. Nous avons été surpris de constater que les foies des rats traités par l'extrait présentaient une inflammation très importante avec infiltration leucocytaire alors que ceux des rats témoins et traités par la prédnisolone étaient sains. Ce résultat pourrait suggérer une certaine toxicité de l'extrait alcoolique pour le foie ou alors que les conditions expérimentales appliquées aient généré des artefacts qui auraient engendré ce résultat. Il serait intéressant de tester aussi l'extrait aqueux du gattilier qui est en fait la forme utilisée en médecine folklorique.

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'activité immunomodulatrice de l'extrait n-butanolique de l'*Erodium Guttatum in vivo* et de confirmer son usage Traditionnel. Pour cela, L'effet de l'extrait d'étude sur le système immunitaire est évalué par son administration à des rats prétraités par la prednisolone comme immunosuppresseur. Les résultats obtenus montrent que l'administration de l'extrait alcoolique de cette plante induit un effet positif sur le nombre des leucocytes qui étaient diminué de plus de la moitié par la prednisolone. Par contre dans nos conditions d'étude, l'extrait de l'*Erodium* n'a pas eu d'effets significatifs sur les autres paramètres sanguins testés. Il est à noter que la durée du traitement pourrait probablement être insuffisante pour faire paraître des différences notoires entre les différents groupes.

L'extrait étudié a induit par ailleurs des atteintes hépatiques qui étaient absentes chez les rats témoins et du groupe prednisolone, ce résultat surprenant doit être exploré et confirmé pour écarter la possibilité qu'il ne soit pas juste un artefact dû aux conditions expérimentales de notre étude.

Pour faire suite à ce travail, il serait nécessaire de travailler pour optimiser les conditions d'étude (durée et dose du traitement) dans un premier temps. Par la suite, essayer de confirmer l'effet immunomodulateur obtenu avec d'autres paramètres notamment par le dosage des cytokines qui reflètent de manière plus précise et directe l'état de la réponse immunitaire.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdelkebir R., Najjaa H., Ben Arfa A . et Neffati M . (2018)** . Phytochemical Screening, Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Erodium glaucophyllum* (L.) L'Hérit . *Journal of Biomedical Sciences* , 7, 1-13
- Abood W. (2017)**. Immunomodulatory and Natural Immunomodulators. *Journal of Allergy and Inflammation*. (1).pp:1.
- Abul, K, et A Lichtman .2008.***Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. éd.3. Elsevier Masson.
- Alberts, B, A Johnson, J Lewis, et et al.2002.** *Molecular biology of the cell,Chaptre24: the adaptive immune system*. 4th edition. New yrok: Garland science.
- Bach, Jean, et Philippe Lesavre.1981.** *Immunologie, chapitre 2:les cellules de l'immunité*.
- Barreda, R Daniel, C Patrick Hanington, et Miodrag Belosevic. 2003.** «Regulation of myeloid developement and function by colony stimulating factors.» *Science Direct*.
- Bogdan, Jagannathan Madhumita, et leonard Zon. 2013.** «hematopoiesis.» *The Company of Biologists*.
- calas, A, H boulouis, J perrin, C plas, et P Venneste. 2016.** *précis de physiologie*. john libbey eurotext.
- Chapel, H, M Haeney, S Misbah, et N Snowden.2004.***Immunologie clinique :de la théorie a' la pratique avec cas clinique*. Boeck Supérieur.
- Chapman, Joseph, et Yaoping Zhang . 2022.** «Histology, Hematopoiesis .» *StatPearls* .
- Chatenoud L et bach J. (2012)**. Immunologie. Lavoisier. PP : 6. (éd.6).
- Contentin, J, A Défosser, et D Fellman. 2008.***Histologie base fondamentales*. Omniscience.
- Croisier, M, et Y croisier. 2011.***hygiène et santé en élevage*. educagri editions.
- Chapel, H, M Haeney, S Misbah, et N Snowden.2004.***Immunologie clinique :de la théorie a' la pratique avec cas clinique*. Boeck Supérieur.
- Chapman, Joseph, et Yaoping Zhang . 2022.** «Histology, Hematopoiesis .» *StatPearls* .
- Chatenoud L et bach J. (2012)**. Immunologie. Lavoisier. PP : 6. (éd.6).
- CHATENOUD.L. 2002.**« immunité innée et immunité adaptative: un flirt bénéfique?» *MedSci*,: PP1183-1184.

- Florimond.A.2017.**« notion de PAMP: signature des pathogènes.» *LBMC*
- Ganju L, karan D, Chanda S, Srivastava kk, Sawhney RC, Selvamurthy w.(2003).** Immunomodulatory effects of agents of plant origin. *Biomed.pharmacother.57* :296-300.
- Greenberger, S Joel. 1991.** «The hematopoietic microenvironment.» *Science Direct* .
- Guirand, A. 2000.***Progrés en dermato-allergologie*. Édité par John Libbey. Eurotext.
- Hoggatt, J, et L M Pelus. 2013.** « hematopoiesis.» *Science Direct* 418-421.
- Jamilloux Yvan, thomas henzy.2013.** « Les inflammasomes:plateforme de l'immunité innée.» *medsci, PP* : 975-984.
- Janeway, CA Jr, P Travers, M Walport, et et al. 2001.** *Immunobiology: The immune system in health and disease*. New York: Garland Science.
- Jayathiritha MG. Mishra SH.(2004).**Preliminary immunomodulatory activities of methanol extracts of *Eclipta alba* and *Centella asiatica*. *Phytomedicine.11* :361-365.
- Juyal PD, Singla LD.(2001).**Herbal immunomodulatory and therapeutic approaches to control parasitic infections in livestock. India : Department of veterinary parasitology. College of veterinary science. Punjab Agricultural university.pp1-8.
- Kagele, A Dominique , et M Ryan O'Connell. 2015.** «MicroRNAs in hematopoietic stem cell biology .» *Science Direct* .
- Kamal, Iran, Sehrish Zaffar, Arshad Javaria Malik, et Maaz Ahmad. 2019.** «Effect of appel peel extract on the production of igG immunoglobulins in immunosuppressed.» *J Postgrad Med Inst 2019*.
- Kawahara, Rodney. 2007.** «Hematopoiesis.» *Science Direct* .
- Kelley , M James, et George Daley. 2013.** «Hematopoietic defects and iPSC disease modeling: lessons learned .» *PubMed Central*.
- Kierszenbaum, A. 2006.** *Histologie et biologie cellulaire*. De boeck Supérieur.
- Kondo, Motonari. 2010.** «Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors.» *PubMed Central*.
- koury, J Mark, et et al. 2004.** «New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin b12, and iron.» *Pubmed Advenced*.

- L.CHATENOUD. 2002.** «immunité innée et immunité adaptative:un flirt bénéfique?» *MedSci*, 15 décembre: 1183-1184.
- Lee, Ji Yoon, et Seok-Ho Hong. 2020.** «Hematopoietic stem cells and their roles in tissue regeneration .» *International Journal Of Stem Cells* .
- Loughran, Stephen, Simon Haas, C Adam Wilkinson, Allon Klein , et Marjorie Brand. 2020.** «Lineage commitment of hematopoietic stem cells and progenitors: insights from recent single cell and lineage tracing technologies.» *PubMed Central* .
- Mahdi , Maryam. 2018.** «What hematopoiesis?» *News Medical And Life Science* .
- MSSS, QUEBEC. 2018. «immunologie de la vaccination:fonctionnement du systeme immunitaire.»
- Mammette, A.2002.** *Virologie médicale*. Lyon.
- Marshall, Jean S, Richard Warrington, Wade Waston, et Harold L Kim. 2018.** «An introduction to immunology and immunopathology.» *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*.
- Murphy, K, P Travers, et M Walport. 2008.** «Janeway's immunobiology.» (Garland science) .
- Nicholson, Lindsay B. 2016.**«The immune system.».
- Pal, Aruna, et A.K Chakravarty. 2020.***Genetics and breeding for disease resistance of livestock ,chaptre 6:Genetics for adaptive immunity*.
- Pereira RLC, Ibrahim T, LuchettiL, Da Silva AJR, De Moraes VL.(1999).**immunosuppressive and anti-inflammatory effects of methanolic extract and the polyacetylene isolated from *Bidens Pilosa*.*immunopharmacology*.43 :31-37.
- Saroj P.,Verma M ., Jha K., pa M. (2012).** AN OVERVIEW ON IMMUNOMODULATION. *Journal of Advanced Scientific Research* (1) PP: 07-12.
- Sattler, Susanne. 2017.** *the role of the immune system beyond the fight against infection*. susanne sattler.
- Shahbazi S, Bolhassani A, (2016).** Immunostimulants : Types and Functions. *Journal of Medical Microbiology and infection diseases*, 4(3-4) :45-51.
- She QB , Ng TB, Liu Wk, (1998).** A novel lectin with potent immunomodulatory Activity isolated from both fruiting bodies and cultures mycelia of the edible mushroom *Volvariella volvacea*. *Biochemical and biophysical Research*, 247(1) :106-111.
- Shilts, Jarrod et al. 2022.** «Aphysical wiring diagram for the human immune system.» *Nature*.

Références Bibliographiques

- Smith, R Brian. 1990.** «regulation of hematopoiesis.» *The yale journal of biology and medicine* .
- Stellman, J. 2000.** *Encyclopédie de sécurité et de santé au travail*. éd.3. International labour organization.
- Thierrychauve, C. 2016.** *Savoirs interdépendants*.
- Thomas, Daniel, et F Angel Lopez. 2015.** «Haematopoietic growth factors.» *Wiley Online Library*.
- Vaillant, Justiz, A Angel, Sarah Sabir, et Arif Jan. 2022.**«Physiology,Immune response.» *StatPearls*.
- Ward, M Jerrold, et A Michael Linden. 2018.** «Hematopoietic and lymphoid tissues .» *Science Direct*.
- Wickramasingh, SN, et WN Erber. 2011.** *Blood and bone marrow pathology*. Elsevier health sciences.
- Wittamer, Valérie, Jean-Denis Franssen, Marisa Vulcano, Jean-François Mirjolet, Emmanuel Le Poul,Isabelle Migeotte, Stéphane Brézillon, et al. 2003.** «Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids.» *journal of experimental medicine* .
- Yeap S ., Abd Rahman M ., Alitheen N., Yong Ho W., Omar A ., Kee Beh B., Ky H. (2011).** Evaluation of immunomodulatory effect. *American Journal of Immunology*. (2). Pp : 17-23.
- Guittonneau G.G. (1972).** Contribution à l'étude biosystématique du genre *Erodium* L'Hér. dans le bassin méditerranéen occidental. *Boissiera*, 20 , 89p.
- Albers F., Van der Walt J.J.A. (2010).** The Families and Genera of Vascular Plants .Vol. IX: Flowering Plants - Eudicots, Springer-Verlag, 2-10 .
- Aldasoro, J. J., Aedo, C., & Navarro, C. (2000).** Insect attracting structures on *Erodium* petals (Geraniaceae). *Plant Biology*, 2(4), 471–481.
- Anonymous. (1998).** *Encyclopaedia Britannica* (Anonymous, Ed.).
- Fiz, O., Vargas, P., Alarcón, M. L., & Aldasoro, J. J. (2006).** Phylogenetic relationships and evolution in *Erodium* (Geraniaceae) based on trnL-trnF sequences. *Systematic Botany*, 31(4), 739–763.
- Fiz-Palacios, O., Vargas, P., Vila, R., Papadopoulos, A. S. T., & Aldasoro, J. J. (2010).** The uneven phylogeny and biogeography of *Erodium* (Geraniaceae): Radiations in the Mediterranean and recent recurrent intercontinental colonization. *Annals of Botany*, 106(6), 871–884.

.

Bouziane Z. (2017) . Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d'Azail (Tlemcen –Algérie). Thèse de Master en Ecologie , Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen

,p40

