Université Setif 1_ ferhat Abbas

Faculté des Sciences de la nature

Et de vie

وزارة التعليم العالي والبحث العلم

جامعة سطيف-1 فرحات عباس

5202DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE *N°……/Bioch/SNV/*

MÉMOIRE

Présentée par

Tordjmani Selsabil

Selini Manel

Cette mémoire est présentée en vue de l'obtention du diplôme de :

MASTER

Filière : Biological Sciences

Spécialité: Biochimie Appliquée

Théme

L'immunomodulation : Fondements, approches thérapeutiques et perspectives à base de plantes médicinales

Présentée publiquement le : 25/06/2025

Jurys

Président : Mamache walid	***MCA.Setif 1UFA***
Encadreur : Maziti Hichem	***MCA. Setif 1. UFA***
Examinateur : Kada Sawsen	***MCB. Setif 1. UFA***

Laboratoire de Biochimie Appliquée

2024-2025

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ﴿ وَمَا بِكُم مِّن نِّعْمَةٍ فَمِنَ اللَّهِ ﴾

أوّلًا، وقبل كلّ شيء: الحمد لله الذي بنعمته تتمّ الصالحات , لك الحمدُ ربّي حتى ترضى و لك الحمد إذا رضيت و لك الحمد بعد الرضى , لك الحمد كما ينبغي، حتى يبلغ الحمدُ منتهاه .

إلى أستاذي المشرف، **الدكتور مزيتي هشام**، إلى من كان الدليل في هذه الرحلة العلمية، إلى من لم يبخل بعلمه وتوجيهه، فكان الدعم والسند، والموجه الحكيم،أهديك جزءًا من هذا النجاح، تقديرًا لجهدك، وامتنانًا لصبرك، واعترافًا بفضلك.

إلى **لجنة المناقشة الموقّرة**، التي شرّفتني بقراءتها لعملي، وقدّمت ملاحظاتها بكل علم ومسؤولية، لكم كل الشكر والاحترام، فوجودكم تتويج لمساري، وآراؤكم إضافة ثمينة أعتزّ بها.

وفي الختام،

نرفع هذا العمل المتواضع بين يدي الله تعالى، راجين أن يتقبّله منا صدقةً جارية، ينتفع به كل من قرأه أو استفاد منه، ويكون نورًا لمن يسير في هذا الطريق من بعدنا.

أسأل الله أن يجعل فيه الخير والبركة، وأن يُلحقنا بالصالحين الذين لا تنقطع أعمالهم، وأن يكتب لنا به أجر العلم النافع، والعمل الصالح، فالعلم زاد، ومن أراد به وجه الله... لم يخسر أبدًا.

إهداء

إلى من لا تضيع عنده النوايا، ولا يخيب من قصد بابه, إلى ملجئي الأوّل والأخير، إلى من هو أقرب إليّ من حبل الوريد,ومن صاحبتني رحمته وتوفيقه في كلّ خطوة خطوتها في هذه المسيرة الدراسيّة، إلى الله عزّ وجل، أرفع ثمرة سنواتيجهدًا خالصًا لوجهه الكريم، لا رياء فيه ولا فخر، بل شكرًا وامتنانًا على نعمٍ لا تُحصى، وتوفيقٍ لم يكن إلّا بعونه.

اللّهمّ تقبّله بقبولٍ حسن، واجعل ما علمتُ وما أنجزتُ زادًا في طاعتك، ومفتاحًا لرضاك.

إلى حبيبتي، إلى جنتي، إلى شمعتي التي أنار دعاؤها دربي منذ الصغر، إلى من لازم اسمي في دعواتها التي لطالما أنقذتني، إلى من مهّدت لي الطريق، وسارت فيه معي، وكانت الملاذ الذي احتميت به في ضعفيأهديكِ هذا التخرّج يا **أمي**، يا رفيقة قلبي، ويا جنتي على الأرض. فلو كان للتفوق قلب، لكان قلبك، ولو كان للنجاح روح، لكانت روحك.

ثمّ إلى بطلي، سندي الثابت، ومصدر قوّتي حين تضعف نفسي، معلّمي الذي لازمني منذ نطقتُ أولى حروفي، وحتى هذا اليوم.إلى من آمن بقدراتي، وغمرني بالثقة التي دفعتني للاستمرار، حتى في لحظات شكي بنفسي، إليك يا من كنت لي قدوةً في الصبر، والصدق، والعطاء، **أهديك هذا النجاح يا أبي** ، فهو ثمرة لمجهودك، وتاج فخر على رأسك قبل رأسي.

ثمّ إلى **نفسي**...إلى تلك التي لم تستسلم، إلى من قاومت التعب، وواصلت رغم العثرات، إلى من بكت بصمت، ونهضت بقوة، إلى تلك التي كانت تخبئ انكساراتها خلف عزيمة لا تُقهر.

أهديكِ هذا التخرّج، لأنه ثمرة كل لحظة صبر، وشهادة على أنكِ كنتِ قوية، وأنكِ تستحقين الفخر.. اليوم وكل يوم.

إلى **أخي** , إلى من لم يتأخّر يومًا في الوقوف بجانبي، إلى من كان حاضرًا كلّما توجّهتُ إليه، أهديك هذا التخرّج، عربون محبّة وامتنان، فأنتَ لستَ مجرّد أخ، بل نعمة لا تُوصَف.

ثمّ إلى جميلاتي، زهوري العطرة: **رحاب**، **تسنيم**، **وشهد**.إلى من كنّ لي الحضن الدافئ، والضحكة التي تواسيني، إلى من شاركنني اللحظات الحلوة والمرة،وكان وجودهنّ بلسمًا يخفّف كلّ تعب،أهديكنّ هذا التخرّج، فهو نجاحكنّ كما هو نجاحي، فكنتنّ دومًا الداعمات في صمت، والمشجّعات في الظل، فشكرًا لقلوبكنّ النقيّة، ولأرواحكنّ التي كانت نورًا في دربي.

ثمّ إلى صديقتَيّ: **منى وشهيناز**، ملائكتي الحارسة، ورفيقتَيّ منذ الصغر, إلى من خفّفتا عني عبء الطريق، ورفعتا من معنويّاتي حين خذلتني نفسي , إلى من كانتا الحضن، والكتف، والدعاء الخفيّ.أهديكما هذا التخرّج، عربون محبّة ووفاء، فنجاحي يحمل بصمة قلبيكما الجميل، ولا تكتمل فرحتي إلّا بكما.

ثمّ إلى زميلتي في هذا العمل، **سيليني منال**، شكرًا لكِ على ما بذلته من جهد، وما قدّمتِه من دعم طوال هذه الرحلة . لقد كانت مشاركتك النبيلة جزءًا لا يتجزأ من هذا الإنجاز، فلكِ مني كلّ الامتنان والتقدير. .

وإلى زميلاتي في الجامعة، و إلى من جمعتني بهنّ مقاعد الدراسة، وأروقة الكلية، وهمسات المراجعة قبل الامتحان، إلى من كنّ جزءًا من الذكريات التي سترافقني طويلًا، أهديكنّ هذا التخرّج عربون شكرٍ ووفاء، فكنتنّ جمال هذه المرحلة وبصمتها الطيبة.. .

ترجماني سلسبيل.

إهداء

بسم الله الرحمن الرحيم﴿يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ﴾صدق الله العظيم

بعد مسيرة مليئة بالتحديات، والسهر، والجهد المتواصل، أقدم اليوم هذه المذكرة، التي تمثل تتويجًا لعمل دؤوب، وتعب، وإصرار.

خطوة أسأل الله أن يجعلها بداية لإنجازات أعظم، ودافعًا لمزيد من العلم والعطاء.

أولًا، وقبل كل شيء، أحمد الله وأشكره، حمدًا لا ينفد، على عظمته ورحمته، وعلى نعمه التي لا تُعد ولا تُحصى، وعلى أن وفقني ويسّر لي هذا الطريق، وبلغني هذه اللحظة التي لطالما حلمت بها.

إلى من غرسوا فيّ قيم الصبر والاجتهاد، إلى من تعجز الكلمات عن شكرهم حق الشكر: إلى والديّ العزيزين، **أمي وأبي**... كنتم نور طريقي، والدعاء الصامت الذي يحملني. لكما أُهدي ثمرة هذا العمل، بكل الحب والعرفان.

إلى **إخوتي وأخواتي** الأحباء: **يسرى، أيمن، ياسر، وعبد الرزاق**... كنتم ملجئي في لحظات الشك، وسندي الثابت، وفرحتي في كل نجاح.حبكم يسكن قلبي، ووجودكم منحني القوة للاستمرار حتى في أصعب اللحظات. شكرًا لأنكم كما أنتم، ولأنكم دائمًا هنا.

إلى أصدقائي، رفقاء الدرب الحقيقيين، الذين خففوا الصعاب، وشاركوا البسمات... أُعبّر لكم عن أصدق عبارات الشكر والامتنان لوجودكم الدائم والداعم.

ولا أنسى أن أشكر زميلتي وشريكتي في هذا العمل، **ترجماني سلسبيل**، التي شاركتني الجهد، والشك، والنجاح.

شكرًا لكِ على جديتك، وتفانيك، وتعاونك الثمين.

وأخيرًا، إلى كل من دعمني، أو شجعني، أو أهداني كلمة طيبة أو نظرة مشجعة، قريبًا كان أو بعيدًا: هذا النجاح هو نجاحكم أيضًا.

سليني منال

Sommaire

Remerciment

Dedicace

Sommaire

Table des figures

Liste des Abréviations scientifiques et médicales

Introduction **1**

Chapitre I: Bases fondamentales de l'immunomodulation et ses indications clinique

I. Rôle fondamental du système immunitaire 2

1. Système immunitaire : rappels et fonctionement 2

A L'immunitèinnèe 2

B Immunité adaptative 3

II. Immunomodulation 3

1. Definitiongenerale de l'immunomodulation 3

2. Types de l'immun modulation 4

A Immunosuppression 4

A Immunostimulation 4

B Induction de la tolérance immunitaire 4

3. Situations cliniques nécessitantl'immunomodulation 5

A Maladies auto-immunes 5

4. Transplantation d'organe et Rejetde greffe 10

A Definition et types des rejets de greffe 10

B Immunosupression en transplantation d'organe 11

C La tolérance immunitaire en transplantation d'organe solide 12

5. LE CANCER 12

A Definition de cancer 12

B L'immunothérapie contre le cancer 13

C Immunomodulation d'agents anti-tumoraux 13

D Les inhibiteurs de points de contrôl immunitaires 13

E Les therapies cellulaires 16

F Les Cytokines 17

G Gents immunostimulants ou adjuvants 18

6. VIH 19

A Definition de VIH 19
B LES ANTIRÉTROVIRAUX 20
C L'IFN alpha 21
D Vaccination thérapeutique 21
7. Allergies et hypersensibilités 22
A Definition de l'allergie 22
B Definition d'hypersensibilité 23
C Definitionde allergène 23
D Immunotherapieallergenique (ITA) 23

Chapitre II : Plantes médicinales immunomodulatrices

Introduction 26
I. Généralité 26
1. Definition de la medecine traditionnelle 26
2. Definition de la phytothérapie 26
3. Définition des plantes médicinales 27
A Plantes médicinales aux propriétés immunomodulatrices 27
B Thymus (TV) 28
C Mode d'action de l'activité immunomodulatrice des principaux constituants de Thymus vulgaris 29
D Activités anti-inflammatoires et anticancéreuses de Thymus vulgaris 32
II. Glycyrrhiza glabra « réglisse » 33
1. Définition botanique de Glycyrrhiza glabra.....33
2. Activité anti-imflammatoire de GG 35
III. Échinacée.....36
A Définition 36
B Activité immunomodulatrice des principaux constituants de Echinacea : 37
IV. Achwagandha (withania somnifera).....40
A Définition.....40
B Activité immunomodulatrice des principaux constituants de Achwaghanda.....41
C Effet Anti-tumoral.....42
V. Curcuma 43
A Définition 43
B Activité immunomodulatriceet Anti inflammatiore des principaux constituants deCurcuma longa. L 44

C Effet anti cancer de Curcuma 46

VI. GINSENG 47

A Définition 47

B Activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire du ginseng et rôles des composants bioactifs 48

Conclusion.....51

References .....53_67

Liste des figures

Figure 1: Inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.....14
Figure 2: Structure de VIH-1 (Rozman, et al ,2023). 20
Figure 3: *Mécanisme de l'immunothérapie allergénique spécifique*.....25
Figure 4: *Petit historique simplifié de l'histoire de la phytothérapie (Le Chemin de la Nature, 2020).* 27
Figure 5:*Thymus vulgaris*.....29
Figure 6: *Structure chimique de thymol (Escobar et al., 2020).*.....**Error! Bookmark not defined.**
Figure 7: *La large gamme d'activités du carvacrol (Mączka et al., 2023).* 31
Figure 8: *Glycyrrhiza glabra*.....33
Figure 9: *Activités pharmacologiques des flavonoïdes de réglisse (Wu et al., 2022).*.....35
Figure 10: : Mécanisme d'action possible de l'activité anticancéreuse de Glycyrrhiza glabra (Wahab et al., 2021).....36
Figure 11: *Illustration botanique de E. purpurea, représentant les structures aériennes et racinaires. (Ahmadi, 2024)*.....37
Figure 12: *a) La plante avec ses baies rouges et ses feuilles* 41
Figure 13: *) Les racines de Withania somnifera*.....41
Figure 14: *Structurede withaferin A.e (Sumaira Saleem et al., 2020).* 41
Figure 15: *La plante Curcuma longa, ses rhizomes et sa poudre (Molika Yin, 2022).*.....43
Figure 16: *Structure de curcumin (Zheng et al., 2016)*.....**Error! Bookmark not defined.**
Figure 17: GINSENG 48

Liste des Abréviations scientifiques et médicales:

ADCC : Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
AMPK : AMP-activated protein kinase
AP-1 : Activator Protein-1
APC : Antigen-Presenting Cells
BCR : B Cell Receptor
CAR : Chimeric Antigen Receptor
CAR-T : Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy
CB2R : Cannabinoid Receptor Type 2
CD : Cluster of Differentiation (ex : CD4, CD8, CD28, CD40, CD54, CD69, CD80, CD86...)
CHOP : C/EBP Homologous Protein
CIK : Cytokine-Induced Killer
CLRs : C-type Lectin Receptors
CMH / MHC : Complexe Majeur d'Histocompatibilité / Major Histocompatibility Complex
COX-2 : Cyclooxygenase-2
CRISPR/Cas9 : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR-associated protein 9
CTL : Cytotoxic T Lymphocytes
DC : Dendritic Cells
DC-CIK : Dendritic Cell–Cytokine-Induced Killer cell therapy
DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns
eIF-2α : Eukaryotic Initiation Factor 2 alpha
EMA : European Medicines Agency
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase
FDA : Food and Drug Administration
GG : Glycyrrhiza glabra
GRP-78 : Glucose-Regulated Protein 78
HSC : Hematopoietic Stem Cell
IFN-γ : Interferon gamma
IgA / IgE / IgG / IgM : Immunoglobulines A, E, G, M
IL : Interleukine (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10…)
ILC : Innate Lymphoid Cell
iNOS : Inducible Nitric Oxide Synthase
JAK/STAT : Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
MDSCs : Myeloid-Derived Suppressor Cells
MHC / CMH : Major Histocompatibility Complex / Complexe Majeur d'Histocompatibilité
mAb : Monoclonal Antibodies
MMP-1 : Matrix Metalloproteinase-1
NF-κB : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK : Natural Killer
NLR : NOD-Like Receptors
NO : Nitric Oxide
PARP : Poly (ADP-ribose) Polymerase
PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns
PD-1 / PD-L1 : Programmed Death-1 / Programmed Death-Ligand 1
PGE2 : Prostaglandin E2
PI3K/Akt/mTOR : Voies de signalisation intracellulaires
PKA : Protein Kinase A

PLA2 : Phospholipase A2
PRR : Pattern Recognition Receptors
RLR : RIG-I-Like Receptors
ROS : Reactive Oxygen Species
STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3
TCR : T Cell Receptor
Th1 / Th2 / Th17 / Treg : Sous-types de lymphocytes T auxiliaires
TLR : Toll-Like Receptors
TLR-2 / TLR-4 : Toll-Like Receptor 2 et 4
TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha
TME : Tumor Microenvironment
TV : Thymus vulgaris
WS : Withania somnifera
XBP-1s : X-box binding protein 1 (forme activée/spliced)

ملخص

تُعد المناعة التكيفية أداة علاجية استراتيجية تهدف إلى تعديل الاستجابةالمناعية وفقًا لحالة المريض، وتُستخدم على نطاق واسع في علاج العديد من الأمراضمثل أمراض المناعة الذاتية، ورفض الطعوم، والسرطان، وفيروس نقص المناعة البشرية(VIH)، والحساسية. وترتكز هذه المقاربة على آليات متنوعة تشمل التثبيط المناعي،والتحفيز المناعي، أو إحداث التحمل المناعي، وذلك من خلال استهداف مسارات خلوية رئيسية مثل JAK/STAT و NF-κBوMAPK، باستخدام أدوية بيولوجية مثل مضاداتTNF ،ومضاداتIL-6 ، ومثبطات .JAK وفي السياق ذاته، تقدم الطب التقليدي وعلم النباتاتالطبية بدائل طبيعية فعّالة عبر مجموعة من النباتات الطبية ذات الخصائص المناعيةالمثبتة. وتشمل هذه النباتات: الزعتر(Thymus vulgaris) ، العرقسوس(Glycyrrhizaglabra) ، الإشيناسيا (Echinacea purpurea)، الأشواغاندا(Withania somnifera) ،الكركم، والجينسنغ، والتي تؤثر على كل من المناعة الفطرية والمكتسبة من خلال تنظيمإنتاج السيتوكينات، وتعزيز البلعمة، وضبط مستقبلات الخلايا والعمليات الالتهابية.

وتُعزى هذه الفعالية إلى مركباتها النشطة بيولوجيًا مثل الثيمول، والجليسيريزين،والوذافرين A، والكركمين، والجينسينوسيدات، التي تتميز بخصائص مضادة للأكسدة والالتهاب والسرطان. وتشير النتائج إلى أن الدمج المدروس بين العلاج المناعي الحديث والعلاج بالنباتات الطبية قد يفتح آفاقًا جديدة ومبتكرة في مجال تنظيم الجهاز المناعي وتحسين نتائجه العلاجية، مع تقليل الآثار الجانبية المصاحبة للعلاجات التقليدية

Résumé :

L’immunomodulation, définie comme l’ajustement ciblé de la réponse immunitaire, constitue une approche thérapeutique stratégique dans la prise en charge de nombreuses pathologies, telles que les maladies auto-immunes, les rejets de greffe, les cancers, le VIH et les allergies. Elle repose sur des mécanismes d’immunosuppression, d’immunostimulation ou d’induction de tolérance, en ciblant des voies cellulaires clés comme JAK/STAT, NF-κB ou MAPK, à l’aide d’agents biologiques (anti-TNF, anti-IL-6, inhibiteurs de JAK) ou de petites molécules. Parallèlement, la médecine traditionnelle et la phytothérapie offrent des alternatives naturelles à travers des plantes médicinales dotées de propriétés immunomodulatrices avérées. Des espèces comme Thymus vulgaris,Glycyrrhiza glabra, Echinacea purpurea, Withania somnifera, le curcuma ou le ginseng agissent sur l’immunité innée et adaptative en modulant la production de cytokines, la phagocytose, l’expression des récepteurs cellulaires et les réponses inflammatoires. Leurs composés bioactifs (thymol, glycyrrhizine,withaférine A, curcumine, ginsénosides…) présentent des effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti tumoraux prometteurs. L’intégration rationnelle de ces plantes dans les stratégies cliniques pourrait renforcer ou compléter les traitements conventionnels, tout en réduisant les effets secondaires. Ces résultats suggèrent que la synergie entre immunothérapie moderne et phytothérapie ouvre des perspectives innovantes dans la régulation du système immunitaire.

Summary :

Immunomodulation, defined as the targeted adjustment of the immune response, represents astrategic therapeutic approach in managing numerous conditions such as autoimmune diseases, transplant rejection, cancer, HIV, and allergies. It relies on mechanisms of immunosuppression, immunostimulation, or tolerance induction, by targeting key cellular pathways such as JAK/STAT, NF-κB, or MAPK,using biological agents (anti-TNF, anti-IL-6, JAK inhibitors) or small molecules. At the same time, traditional medicine and phytotherapy offer natural alternatives through medicinal plants with proven immunomodulatory properties. Species such as Thymus vulgaris,Glycyrrhiza glabra, Echinacea purpurea, Withania somnifera, turmeric, and ginseng act on both innate and adaptive immunity by modulating cytokineproduction, phagocytosis, cell receptor expression, and inflammatory responses.

Their bioactive compounds (thymol, glycyrrhizin, withaferin A, curcumin, ginsenosides…)exhibit promising antioxidant, anti-inflammatory, and antitumor effects. The rational integration of these plants into clinical strategies could enhance orcomplement conventional treatments while reducing side effects. These findings suggest that the synergy between modern