REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE KASDI MERBAH, OUARGLA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

Projet de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme de

Licence

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Biochimie fondamentale et appliquée

Thème

Synthèse bibliographique sur l'activité immunomodulatrice des polysaccharides

Encadreur : Mr BOUAL Zakaria

Examinateur : Mme ANNOU.R

Présenté par :
BABAHAMOU Messaouda
KHELFAOUI Khaoula

Année universitaire 2013/2014

Remerciement

Nous remercions avant tout "le bon Dieu " tout puissant qui nous a accordé la volonté et la force d'accomplir ce modeste travail.

Nous adressons l'expression de notre gratitude à Mr. BOUAL Zakaria et Mlle BENAOUN Fatima pour leurs conseils, leurs remarques et pour leurs attentions particulières en dirigeants cette recherche, et nous remercions également notre examinatrice Mme ANNOU.R.

Nos vifs remerciement vont également à tous les enseignants du Département de Sciences Biologiques au sein de notre faculté et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'achèvement de ce mémoire.

Enfin, tout ceci n'aurait pas été possible sans le soutien de nos parents, tous les membres de nos familles ainsi que les amis, bien qu'ils l'ignorent sûrement. Nous espérons que ces quelques mots répareront cette erreur.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui grâce à l'aide de Dieu

Premièrement à ma précieuse mère Yamina celle-ci était mon support constant depuis mon jeune âge.

Et deuxièmement à mon cher père Omar qui m'encourageait toujours et me soutenait sa présence au prés de moi ne me laisse manqué de rien que Dieu me garde mon père et ma mère, je leurs souhaite longue vie et de bonne santé

Leurs satisfaction me conduit à ma réussite dans ma vie estudiantine.

Puis je dédie ce travail à

Mes chères sœurs : Samia, Saïda, Amel et Hadjer

À mes neveux : Ibtissam, Ismaïl, Isra, djhan, Zahra Oula, Ritadj, Dia dinn, Abou baker et le Petit prince Taki dinn.

Mon fiancé et partenaire de ma vie Med Amin BABZIZ

Mes frères : Med Nacer et Houssine

Mes chères amies: Asma, kaouthar, Nacira et Louiza

À tous mes oncles, mes tantes et mes cousins et mes voisins

À tous les membres de la famille BABAHAMOU

À mon amie et collègue de travail Khaoula KHELFAOUI

À tous mes professeurs particulièrement Mr Zakaria BOUAL et Melle Fatima BENAOUN

A Toutes mes collègues les étudiantes de la promotion : 3émé année licence Biochimie 2014

A tous qui m'aide pour accomplir ce modeste travail.

MESSAOUDA

Dédicace

À mes parents qui m'ont donné la naissance et la croyance religieuse
À ma mère SALIHA qui ne cesse de m'orienter.
À mon père MOHAMMED NACER qui m'a élevé, éduqué et m a donné les actes les plus nobles de la vie pour grandir dans un environnement sain.

À mes sœurs KAOUTHAR et MERIEM ARAFA.
À mes frères MOHAMMED ABD ELBASSET, AHMED MOUSSA et le petit prince MOHAMMED AMJAD
À tous les membres de la grande famille KHELFAOUI.
À mes chères cousine IMANE et RAMLA.
À mon binôme et amie de travail BABAHAMOU MESSAOUDA.
À tous mes professeurs particulièrement Mr ZAKARIA BOUAL et Melle Fatima BENAOUN

À mes chères amies AICHA, AIDA, NOUR ELHOUDA, SOUMAIA, SARA et ASMA.
À tous les collègues de près et de loin.
À tous ceux qui utilisent la science pour le bonheur et la prospérité de l'humanité.
Je dédie cet humble travail

KHAOULA

Liste des figures

N°	Titre	Page
1	Structure de l'acide hyaluronique, d'après NECAS *et al.* (2008)	**15**
2	Une Structures chimiques des unités répétées de différents polysaccharides zwitterioniques. Charges positives et négatives sont situées sur des résidus adjacents et forment plusieurs disaccharides zwitterioniques dans chaque ZPS. PS A1, PS A2, et PS B sont des capsules de *B. fragilis*. Sp 1 est la capsule de *S. pneumoniae* de type 1(TZIANABOS *et al.*, 2003).	**17**
3	Rôle paradoxal de Cellules T CD4+ activées par ZPS dans la modulation de la formation d'abcès. induction d'abcès ou de prévention dépend de l'endroit où les cellules T sont administrés, la présence de matières fécales stérile adjuvant, et le type de cytokines produites (Tzianabos *et al.*, 2003).	**19**
4	Interactions Lymphocytes T / APC. L'activation des lymphocytes T dépend généralement de deux signaux. Signal 1 est caractérisé par l'interaction du TCR sur les lymphocytes T avec le CMH de classe II sur des APCs. Pour que les cellules T à devenir pleinement activés, Signal 2 est nécessaire. Il s'agit d'une ligature de CD28 sur les lymphocytes T avec B7 sur les APC. L'activation des lymphocytes T mediées par ZPS nécessite à la fois des signaux et cela se traduit par la production de cytokines par les cellules T CD4+. Ces cytokines dérivées de cellules T jouent un rôle dans l'induction d'abcès et de la prévention du ZPS (TZIANABOS *et al.*, 2003).	**20**
5	Sp1 a précédemment montré pour être traités et présentés en utilisant la voie du CMH-II (1) aboutissant à la prolifération des cellules T (2). Il a éte démontré dans cette étude que Sp1 ne conduit pas à la formation de cellules de mémoire à B (3), ce qui pourrait être expliqué par BCR forte Sp1 induite réticulation favorisant une réponse extrafolliculaire et de génération de cellule de plasma (4) à l'épuisement de la mémoire B préexistant cellule (TRÜCK *et al.*, 2013).	**21**

Sommaire

Introduction 01

Chapitre I : Généralités

I.1.- Immunomodulation 02
I.2.- Facteurs immunomodulateurs 02
I.3.- Polysaccharides immunomodulateurs 03

Chapitre II : Polysaccharides immunomodulatrices d'origine végétale

II.1.- Polysaccharides d'*Angelica sinensis* 05
II.2.- Polysaccharides de *Salicornia herbacea* 05
II.3.- Polysaccharides de *Tanacetum vulgare-L* 06
II.4.- Polysaccharides de *Dendrobuim officinale* 07
II.5.- Polysaccharides du genre Echinacea 08
II.6.- Polysaccharides de l'*Alchornea cordifolia* 09

Chapitre III : Polysaccharides immunomodulatrices d'origine fongique

III.1.- Polysaccharides de *Ganoderma lucidum* 11
III.2.- Polysaccharides de *Cordyceps sinensis* 11
III.3.- Polysaccharides de *Lentinus edodes* 12
III.4.- Polysaccharides de *Sarcodon aspratus* 13
III.5.- Polysaccharides de *Coriolus versicolor* 14

Chapitre IV : Polysaccharides immunomodulatrices d'origine bactérienne

IV.1.- Acide hyaluronique 15
IV.2.- Lipopplysaccharide 15
IV.3.- Polysaccharides Zwitterionique 16

Conclusion 22

Introduction

Introduction

Au cours des 30 dernières années, de nombreux polysaccharides et complexes polysaccharide-protéine sont isolés à partir de champignons, les levures, les algues, les lichens et les plantes. Les activités biologiques de ces polysaccharides ont attiré une attention plus récemment dans les domaines biochimiques et médicales (ZHENG et *al*., 2005). il a démontré à présenter largement des activités pharmacologiques, y compris les effets généraux immunomodulateurs et antitumorales (KOUAKOU et *al*., 2013).

Les polysaccharides sont connus et exploités depuis de nombreuses années par l'industrie, à cause de leur abondance, leurs sources renouvelables, non-toxiques, biodégradables, et origine de plusieurs produits dérivés, après modifications chimiques et biochimiques (BOUAL, 2009).

Les polysaccharides ne sont pas seulement utilisés comme réserves énergétiques par les être vivants, mais également pour assurer de nombreuses fonctions biologiques, Ils représentent une classe très intéressante de produits actifs, et sont identifiés comme composés multifonctionnels, avec plusieurs activités pharmacologiques (BOUAL, 2009).

Le présent travail s'intéresse à la synthèse bibliographique sur les activités immunomodulatrices des polysaccharides effectué antérieurement. L'objectif de ce travail est de reconnaitre quelques polysaccharides de différentes origines, leurs activités immunomodulatrices et leurs mécanismes d'action.

La synthèse bibliographique se divise en quatre chapitres un premier chapitre présente des généralités sur l'immunomodulation, facteurs immunomodulateurs et les polysaccharides immunomodulatrices.

Un deuxième chapitre présente des polysaccharides isolés par des espèces d'origine végétale *Angelica sinensis*, *Salicornia herbacea*, *Tanacetum vulgare-L*, *Dendrobuim officinale*, Echinacea, *Alchornea cordifolia*. Un troisième chapitres présente des polysaccharides d'origine fongique *Ganoderma lucidum*, *Lentinula edodes*, *Cordyceps sinensis*, *Sarcodon aspratus*, *Coriolus versicolor* .Un quatrième chapitre présente des polysaccharides bactériens Acide hyaluronique, Lipopplysaccharide, Polysaccharides zwitterioniques. Et finalement une conclusion générale.

Chapitre I

Généralité

I.1.- Immunomodulation

On définit l'immunomodulation comme l'action des substances qui peuvent stimuler, supprimer ou moduler les composantes de système immunitaire inné ou adaptatif (AGARWAL, 1999). De point de vue médical l'immunomodulation se réfère à l'action entreprise par le médicament sur les processus qui guident le système de défense immunitaire à l'autorégulation (IAH, 2007).

I.2.- facteurs immuno-modulateurs

Les facteurs immuno-modulateurs ceux qui peuvent réguler le système immunitaire sont nombreux tel que polysaccharides, polyphénols, terpènes, acides gras, alcaloides, quinones, phenyl propanoides et les huiles essentiels (WANG et *al.*, 2013b).

Polyphénols

Les polyphénols sont des composés de bas poids moléculaire résultant du métabolisme secondaire des plantes, se sont des principales substances phytochimiques dans les fruits et légumes, et les principaux antioxydants dans notre alimentation. En effet, plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les polyphénols, tels que les flavonoïdes présentent des activités immunomodulatrices (PERCHE et *al.*, 2014).

Terpenes

Parmi les produits phytochimiques, qui ont des activités immunomodulatrices, les terpénoïdes. Il s'agit d'un groupe de composés qui présentent une pertinence biologique diverse. La plupart des terpénoïdes ont des structures multi-cycliques qui peuvent être considérés comme les terpènes modifiés, dans lequel des groupes méthyle sont déplacés ou supprimés, ou des atomes d'oxygène ajouté, différant l'une de l'autre dans les groupes fonctionnels, ainsi que dans leurs squelettes carbonés base chimique (KU et LIN., 2013).

Fructooligosaccharides

Les fructooligosaccharides soutiennent le système immunitaire intestinal (SII) en renforçant la fonction de la barrière intestinale. De plus, en augmentant les colonies de bifidobactéries, ils modulent différents paramètres de l'immunité incluant l'activation des lymphocytes et des macrophages, la production d'anticorps (IgA) et enfin accroissent la résistance aux infections par des organismes pathogènes (HOEBLER et *al.*, 2002).

Polysaccharides

Au cours des dernières années, de nombreux polysaccharides et des complexes protéines - polysaccharides isolés à partir de champignons, des algues, des lichens et les plantes médicinales, des polysaccharides naturels ont attiré beaucoup d'attention et se révèlent être prometteuses alternatives que des antioxydants avec de nombreux avantages thérapeutiques supplémentaires, notamment des propriétés immuno-modulateurs. Il est donc d'un grand intérêt pour enquêter sur des polysaccharides à base de plantes qui représentent une source illimitée de fournir des prestations de santé pour les humains, y compris le traitement des maladies dangereuses comme le cancer (ZHANG et *al.*, 2013).

L'on pense que les mécanismes impliqués dans ces effets sont dus à la modulation de l'immunité innée et, plus précisément, la fonction des macrophages. L'effet principal de polysaccharides végétaux est d'améliorer et / ou activer des réponses immunitaires des macrophages, ce qui conduit à une immunomodulation, une activité anti-tumorale, la cicatrisation des plaies et d'autres effets thérapeutiques. En outre, les polysaccharides microbiens botaniques et se lient à des récepteurs de surface ordinaires et induisent des réponses immunomodulatrices similaires dans les macrophages, ce qui suggère que les caractéristiques structurelles de polysaccharides évolutives conservées sont partagés entre ces organismes. Ainsi, l'évaluation des polysaccharides botanique offre une occasion unique pour la découverte de nouveaux agents thérapeutiques et adjuvants qui présentent des propriétés immunomodulatrices bénéfiques. (SCHEPETKIN et QUINN., 2006).

I.3.- Polysaccharides immunomodulateurs

Les polysaccharides immunomodulateurs sont des polysaccharides capables de stimuler simultanément les différentes composantes de système immunitaire. Ce qui leur confère différentes propriétés thérapeutique, notamment des propriétés antitumorales et anti-inflammatoires (SANCHEZ, 2006).

Les polysaccharides sont considérés comme des antigènes classiques. La plupart des polysaccharides bactériens induisent une immunité humorale qui se traduit par l'induction de faible affinité l'immunoglobuline M (IgM) et de certains anticorps IgG. Cette réponse est de courte durée, en raison de l'absence de l'aide des cellules T dans le développement de la mémoire immunologique et l'absence de réponse d'anticorps avec un commutateur dans la classe des IgM à IgG. On pense que l'incapacité des cellules présentatrices d'antigènes pour traiter les antigènes polysaccharidiques conduit à l'absence de l'aide des lymphocytes T, à la

différence de la réponse immunitaire induite par des antigènes protéiques, qui stimulent les réponses humorale et à médiation cellulaire à long terme. Les cellules présentatrices d'antigènes sont capables d'internaliser des antigènes protéiques, de dégrader les sous-unités peptidiques, et présenter ces sous-unités avec les grandes molécules d'histocompatibilité de classe II sur la surface cellulaire. Les cellules T reconnaissent ces antigènes et sont activés pour effectuer des fonctions effectrices à: fournir de l'aide des cellules T dans la production d'un anticorps spécifique des IgG par les cellules B ou agissant en tant que cellules cytotoxiques dans la lyse des cellules hôtes infectées (TZIANABOS., 2000).

Chapitre II

Polysaccharides immunomodulateurs d'origine végétale

II.1.- Polysaccharides d'*Angelica sinensis*

Angelica sinensis est une plante médicinale utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise, comme analgésique, contre la constipation, pour le traitement des troubles menstruels, aménorrhée, et la dysménorrhée. Ainsi, elle est utilisée comme tonique, hématopoïétique, laxative pour la constipation chronique des personnes âgées et un agent anti-inflammatoire depuis des milliers d'années. Elle est connue pour ces effets officinaux dans le traitement des problèmes gynécologiques qui ne sont pas généralement traitées avec des médicaments conventionnels. Actuellement, elle est utilisée comme agent anti tumoral et radioprotecteur et à activité immunorégulatrice (CHEN et *al.*, 2013).

Les polysaccharides isolés a partir Les racines d'*Angelica sinensis* renferment des polysaccharides acides et neutres. La fraction acide est constituée principalement de 25 % d'acide galacturonique, 0,44 % de mannose, 1% de rhamnose, 10,52% de glucose, 7,52% de galactose et 8,19 % d'arabinose (YANG et *al.*, 2007).

Les polysaccharides acides d'*Angelica sinensis* ont montré un effet immunomodulateur sur les macrophages. Ils stimulent les macrophages à produire l'oxyde nitrique (NO) par l'induction de l'expression du gène iNOS. Le traitement des macrophages avec des différentes concentrations des polysaccharides acides conduit à l'augmentation de l'activation des enzymes lysosomal, et la sécrétion de facteur de nécrose tumoral (TNF-α) par les macrophages.

En outre, les polysaccharides acides activent les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les macrophages via la présentation de récepteur TLR4, qui favorise la production de NO. L'activation est mediée par l'expression du récepteur sur la membrane (YANG et *al.*, 2007).

Aussi, le traitement des macrophages avec le polysaccharide acide d'*Angelica sinensis* diminue la secretion d'l'IL-4 et réduit les cellules de TCD8+. D'autre part, il augmente la sécrétion d'interleukine-12 (IL-12), IL-2, et le pourcentage des cellules TCD4+ (MINGLIANG et *al.*, 2012) .

II.2.- Polysaccharides de *Salicornia herbacea*

Salicornia herbacea L. est une plante herbacée annuelle de la famille des Chénopodiaceae qui pousse dans les hauts marais salés et champs de sel dans la plupart de l'Asie, d'Europe et des pays d'Afrique du Nord (ESSAIDI et *al.*, 2012).

Salicornia herbacea est utilisée dans la médecine populaire pour traiter une variété de maladies telles que la constipation, l'obésité, le diabète, l'asthme, l'arthrite et le cancer (LEE et *al.*, 2006). Ces dernières années, *Salicornia herbacea* est efficace dans l'amélioration de la réponse inflammatoire et dans la prévention de l'athérosclérose, de l'hypertension et des tumeurs (IM et *al*, 2006), elle a une activité immunomodulatrice, antimicrobienne et antihyperlipidémique (ESSAIDI et *al.*, 2012).

Les polysaccharides de *Salicornia herbacea L* sont de nature acide, constitué principalement de 66,66 % de galactose, 20 % de glucose et 13,33 % de mannose (IM et *al.*, 2006).

Les polysaccharides de *Salicornia herbacea* définit comme un immunomodulateur des macrophages. L'exposition des cellules RAW 246.7 aux polysaccharides de *Salicornia herbacea* provoque une augmentation de la production de l'oxide nitrique NO dans les macrophages, cette production médiée par l'expression de gène iNOS (LEE et *al., 2006),* polysaccharides de *Salicornea herbacea* stimulé les cellules RAW a produire de NO produite par les macrophage (IM et *al.*, 2006).

La combinaison de polysaccharides de *Salicornia herbacea* avec iFN active les cellules RAW pour produire des cytokines telles que le TNF et IL-1 et l'oxide nitrique NO (IM et *al.*, 2007) , Polysaccharides de *Salicornia herbacea* stimule les cellules RAW pour produire le TNF-α et IL-1B (IM et *al.*, 2006*).*

En outre, les polysaccharides de *Salicornia herbacea* induit la différenciation des cellules monocytaires aux macrophages, ils active directement les lymphocytes B et d'autre cellules de système immunitaire (IM et *al.*, 2007).

Le traitement des macrophages par polysaccharides de *Salicornia herbacea* induit de façon significative la production de NO et la transcription de iNOS par l'activation de facteur nucléaire-Kappa B NF-κB (LEE et *al.*, 2006).

II.3.-Polysaccharides isolés à partir de *Tanacetum vulgare-L*

Tanacetum vulgare-L ou Tanaise appartient à la famille des Asteraceae. Les extraits de cette plante sont utilisés largement en médecine traditionnelle pour traiter les rhumatismes, les ulcères, la fièvre et des troubles digestifs. Les composés isolés à partir de la tanaisie ont une activité antibactérienne et vermifuge aussi les flavonoïdes et les terpènoïdes isolés à partir de cette espèce sont montrés pour être biologiquement active (XIE et *al.*, 2007).

Les quatres fractions des polysaccharides isolés à partir d'extraits aqueux des fleurons de la tanaisie sont constitués principalement d'acide galacturonique, galactose, arabinose, et rhamnose (XIE et *al.,* 2007).

Les polysaccharides de tanaisie ont des effets sur le système immunitaire. Ils ont un effet sur l'activation des macrophages par l'amélioration de la production de l'oxygène (ROS), l'oxyde nitrique (ON) et le facteur de tumeur nécrose (TNF-α) comme un effet anti-tumorale et aussi l'activation du facteur nucléaire kB (NF-kB) dans THP-1 des monocytes humains, ces effets sont effectués par les fractions T-II à T-IV qui contient une structure arabinogalactane de type II (XIE et *al.,* 2007).

Les polysaccharides de tanaisie stimulent la fonction des neutrophiles humains en améliorant grandement des neutrophiles myéloperoxydase (MPO) de presse. En outre, les faibles moyens des fractions T-IV avait une activité de fixation du complément puissant, qui peut également contribuer aux propriétés anti-inflammatoires et qui guérissent d'extraits tanaisie. Dans l'ensemble, nos résultats fournissent une base moléculaire pour expliquer au moins une partie des effets thérapeutiques bénéfiques qui on peut nommés adjuvants immunothérapeutique de polysaccharides de tanaisie (XIE et *al.,* 2007).

II.4.-Polysaccharides de *Dendrobium officinale*

Dendrobium officinale, Orchidaceae, est une plante médicinale précieuse spécifié dans la pharmacopée chinoise. Pendant des milliers d'années, sa tige est utilisée comme une plante tonique dans la médecine traditionnelle pour le traitement de l'hépatite, l'asthme et les troubles immunologiques. au cours des dernières années, les peuples utilisent le jus de la tige de *Dendrobium officinale* pour produire des boissons et des liquides fonctionnels, ainsi que des capsules et des poudres fonctionnelles, ainsi que des capsules et des poudres fonctionnelles (XIA et *al.*, 2012).

Les polysaccharides de *Dendrobium officinale* (DOP) sont extraits à partir de la tige, le (DOP) brut est obtenu par l'extraction de l'eau et la précipitation de l'éthanol, et par la chromatographie échangeuse d'ions de DOP sur une colonne de DEAE-cellulose deux fractions sont nommés, *dendrobium officinale*-1 (DOP-1) et *Dendrobium officinale*-2 (DOP-2) (XIA et *al.*, 2012) .

L'analyse par l'HPLC montre que les principaux composants en monosaccharides de DOP sont le mannose, glucose, galactose et l'arabinose. Le DOP-1 est composé de 69.55% de mannose, 29.77% de glucose, 0.44% de galactose et 0.22% d'arabinose. Le DOP-2 est

composé de 69.55% de mannose, 27.55% de glucose, 2.66% de galactose et 0.44% d'arabinose (XIA et *al.*, 2012).

L'extrait de polysaccharides de *Dendrobium officinale* exerce des effets immunomodulateurs importantes sur la réponse immunitaire innée médiées par les lymphocytes de la rate, les cellules NK et les macrophages (XIA et *al.*, 2012).

La culture des splénocytes avec trois fractions des polysaccharides de *dendrobium officinale* stimule de manière significative la prolifération de splénocytes quoique la DOP-2 est le plus efficace, ainsi il augmente la cytotoxicité des cellules NK. Tandis que, DOP-1 montre une augmentation importante de lymphocytes Th1 liées de IL-2 (XIA et *al.*, 2012).

En plus, l'incubation des cellules RAW264.7 dans des plaques à 96 puits avec du PBS et diverses concentrations de DOP, DOP-1 et DOP-2 pendant 24 h augmentent l'activité phagocytaire de macrophages, en particulier à la forte concentration, et elles induisent la production de NO dans les macrophages, d'une manière dépendante de la dose (XIA et *al.*, 2012).

II.5.-Polysaccharides du genre *Echinaceae*

Les préparations de certaines plantes médicinales sont bien connues comme immunostimulants à base de plantes. Des études cliniques ont montré des effets bénéfiques des extraits de la partie aérienne d'*Echinaceae purpurea* dans le traitement du rhume. L'étude pharmacologique des polysaccharides et des glycoprotéines de l'Echinaceae ont démontré différentes activités immunomodulatrices (CLASSEN et *al.*, 2006).

Cette étude montre les influences de différents arabinogalactanes de protéines (AGPS) qui sont isolés à partir des racines d'*Echinacea pallida* (CLASSEN et *al.*, 2006).

CLASSEN et *al.*, (2006) ont montré que un arabinorhamnogalactane extrait des parties supérieures d'*Echinacea purpurea* stimule de manière significative la phagocytose dans le test de clairance du carbone. Ainsi, l'arabinogalactane (AG) extrait d'une culture cellulaire d'*Echinacea purpurea* stimule la phagocytose et la libération de TNF par des macrophages in vitro, et une étude pilote a suggéré que cette AG pourrait être efficace in vivo dans la réduction de leucopénie induite par la chimiothérapie (CLASSEN et *al.*, 2006).

Le polysaccharide de poid moléculaires de 410 000 Da extrait des racines d'*Echinacea pallida* induit la production de cytokines TNF-α, IL1, IL6 et l'augmentation de la prolifération des lymphocytes. Il montre ainsi une fonction immunostimulante médiée par l'activation des plaques de Peyer du système immunitaire intestinal (CLASSEN et *al.*, 2006).

II.6.-Polysaccharide d'*Alchornea cordifolia*

Alchornea cordifolia plante appartient à la famille des Euphorbiaceae qui est utilisée historiquement en Médecines complémentaires et alternatives sont utilisées dans le monde entier pour traiter de nombreuses maladies (KOUAKOU et *al.*, 2013).

Alchornea cordifolia est connu par de nombreux guérisseurs traditionnels comme une plante avec une variété de propriétés médicinales. Par exemple, les extraits obtenus par l'ébullition *Alchornea cordifolia* laissé dans l'eau sont utilisés comme un remède pour les ulcères d'estomac, les maladies vénériennes, la toux, les troubles bronchiques, le paludisme, la fièvre, les douleurs rhumatismales, les blessures, et les maux des dents. En outre, les propriétés anti-inflammatoires locales et systémiques de différents extraits d'Alchornea *cordifolia* ont validés dans récent études (KOUAKOU et *al.*, 2013).

La préparation la plus fréquemment utilisée dans cette analyse rapportée ethnopharmacologique c'est extraction à l'eau chaude (KOUAKOU et *al.*, 2013).

Les polysaccharides sont isolés à partir de feuilles d'*Alchornea cordifolia* qui sont solubles dans l'eau, ils ont été extrait et fractionnés par DEAE-cellulose, Diaion HP-20, et la Chromatographie d'exclusion de taille (KOUAKOU et *al.*, 2013).

Les polysaccharides d'*Alchornea cordifolia* ont fractionnés et analysés pour des propriétés immunomodulatrices potentiels chez la souris et des lignées cellulaires de monocytes / macrophages humains et de cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP) humaines (KOUAKOU et *al.*, 2013).

Six fractions de polysaccharides d' *Alchornea cordifolia* sont isolées, contenant des Fractions de type II arabinogalactane ont une activité immunomodulatrice puissant Particulièrement, la fraction de parent AP-UA et de ses sous-fraction de poids moléculaire élevé AP-AU1 (moyenne M a été estimée à 39,5 kDa) induit la production de NO et de cytokines [interleukine (IL)-1β, -6, -10, facteur de nécrose tumorale (TNF)-α, et de granulocytes et de macrophages, facteur stimulant les colonies (GM-CSF)] dans des cellules mononucléaires de sang périphérique humain et des lignées cellulaires de monocytes /

macrophages humaines et murines in vitro. En outre, le traitement par la phosphorylation induite par AP-AU1 de Akt2, p38δ /p38γ, p70S6K1, RSK2, et mTOR, ainsi la stimulation de l'activité de transcription NF-kB (KOUAKOU et *al.*, 2013).

Chapitre III

Polysaccharides immunomodulateurs d'origine fongique

III.1.- Polysaccharides de *Ganoderma lucidum*

Ganoderma lucidum est un champignon médicinal, appelé "Lingzhi". En Chine, est l'un des plus connues champignons dans la médecine traditionnelle chinoise, il est utilisé en Chine et de nombreux pays asiatiques comme un remède à promouvoir la santé et la longévité (SHI et *al.*, 2014). Aujourd'hui, les polysaccharides extraits de *Ganoderma lucidum* sont encore utilisés pour traiter des affections comme l'ulcère gastrique, l'hépatite chronique, la néphrite, l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'arthrite, l'insomnie, la bronchite, l'asthme, l'artériosclérose, la leucopénie, le diabète et l'anorexie (WANG et *al.*, 2013a). La recherche pharmaceutique moderne montre que *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLPL) a des effets physiologiques, y compris un fort antioxydant, immunomodulateur, et des activités anti-tumorales (SHI et *al.*, 2014).

Les polysaccharides de *Ganoderma lucidum* (GLPL) sont extrait à partir des fruits de *Ganoderma lucidum* fermenté, à l'aide d'ultrasons (SHI et *al.*, 2014), ils constitué d'une chaine linaire de (1-3)-β-D-glucane (WANG et *al.*, 2013a).

Les GLPLs jouent un rôle important dans la modulation de l'immunité, l'exposition des macrophages RAW 264.7 aux GLPL stimulent la prolifération de ces derniers, augmentent la phagocytose des cellules RAW 264.7 et ils inhibent la prolifération des cellules cancéreuses (SHI et *al.*, 2014).

D'autre part, le traitement des macrophages avec différentes concentration de GLPL stimulent la production de NO d'une manière dépendante à la dose (SHI et *al.*, 2014).

III.2.- Polysaccharides de *Cordyceps sinensis*

Cordyceps sinensis, un tonique prestigieux très utilisé en Chine depuis des siècles, est une forme particulière de champignon avec le corps de fruits fongique formée sur une larve d'insecte. il montre une large gamme d'effets sur la santé et également est prescrite pour le traitement du cancer en médecine traditionnelle chinoise (WANG et *al.*, 2011).

Un polysaccharide acide, désigné SPEA-1, est fractionné de l'exopolysaccharide produite par un champignon *Cordyceps sinensis* dans la culture du mycélium. La structure moléculaire de la SPEA -1 est élucidée et caractérisé par des analyses spectrales et chromatographiques, et par dérivatisation par oxydation au periodate, la dégradation de Smith et la méthylation. SPEA -1 est composé de 88.88% du glucopyranose et 11.12% d'acide pyrano-glucuronique plus une trace de mannose, a un poids moléculaire moyen d'environ 36

kDa. SPEA - 1 a un squelette linéaire de (1→3) lié à des résidus α- D- Glc*p* avec deux ramifications, α-D-Glc*p* et α-D- Glc. A., attachés à la chaîne glycosidique principale par (1→6) à chaque septième unité du α-D- Glc*p* (WANG et *al*., 2011).

L'augmentation de la concentration SPEA -1, de 25 à 250 µg / ml dans la culture de cellules macrophages RAW 264,7, conduit à une augmentation de l' IL- 10, mais une baisse notable dans les trois autres cytokines, TNF -α, IL- 1β et IL -6 . IL-10 agit comme une cytokine anti -inflammatoire et les trois autres comme cytokines inflammatoires. Ces effets dépendants de la concentration sur les différentes cytokines peuvent être expliquées en tant que SPEA -1 induite à la fois les (TNF -α, IL- 1β et IL-6) inflammatoire et les cytokines anti-inflammatoires (IL- 10) , à des concentrations relativement faibles et , à des concentrations plus élevées, le niveau plus élevé d' anti- inflammatoire IL -10 libéré à partir des cellules peut exercer un effet négatif sur la sécrétion de cytokines inflammatoires .Ceci implique que SPEA -1 a une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice (WANG et *al*., 2011).

III.3.-Polysaccharide de *Lentinus edodes*

Les champignons récemment deviennent attirer comme des aliments (physiologiquement fonctionnels) et en tant que matériau de base pour le développement de médicaments (ZHENG et *al*., 2005).

Le polysaccharide L-II est isolé et purifié à partir de la fructification de corps du *Lentinus edodes*, qui est composée de D-glucopyranose et a une masse moléculaire de 2,03 x 10^5 Da .Lentinan est un β -1, 3, -D-glucane avec un poids moléculaire de 400 000 à 800 000 Da (ZHENG et *al*., 2005).

Les mécanismes de l'inhibition de la tumeur ne sont pas clair. L'amélioration ou la potentialisation des mécanismes de défense de l'hôte sont reconnu comme un moyen possible d'inhibition de la croissance tumorale sans nuire à l'hôte. Des évaluations des effets du polysaccharide L-II isolé de *Lentinus edodes* sur des souris portant une tumeur. Dialyse avec un tube de dialyse pendant 48 h. Un seul pic est apparu. Après congélation, sa fraction correspondante était de la poudre blanche (polysaccharide L-II). le polysaccharide L-II est endotoxine libre avec limule amébocyte lysat (LAL) (ZHENG et *al*., 2005).

Une évaluation des effets du polysaccharide L-II sur la réponse immunitaire cellulaire de sarcomes 180 portées par souris. Les souris sont traitées avec trois doses du polysaccharide L- II (1, 5, et 10 mg / kg de poids corporel) pendant 10 jours. Le poids de la tumeur , de la rate et du poids relatif du thymus(le poids relatif du rate et du thymus sont indice important pour l'immunité non spécifique) , hypersensibilité de type retardé (DTH) ,

la phagocytose des macrophages , la prolifération de splénocytes sont étudiés . les Concentrations de nécrose tumorale facteur alpha (TNF- α), l'interféron -gamma (IFN- γ) et l'interleukine-2 (IL-2) dans le sérum des souris sont mesurés dans les groupes témoins et de polysaccharides (ZHENG et *al.*, 2005).

A la dose de 1, 5 et 10 mg / kg, une augmentation significative ($p<0.05$) dans la rate et le poids relatif du thymus, DTH, la phagocytose des macrophages est observée, ainsi qu'une diminution significative de la formation de tumeurs. La concentration de TNF –α, IFN- γ dans le sérum sont augmentés de façon significative dans le groupe de polysaccharides par rapport au groupe de contrôle du modèle, mais pas d'IL-2. IFN- γ est une molécule immunorégulatrice importante. Il induit la production de cellules T, active les macrophages, et réglemente de cellules Th1 et Th2. TNF-α et IFN-γ peuvent améliorer la capacité immunorégulatrice chaque un vers la tumeur. Il a été constaté que L-II peut induire l'IL-2 et de TNF-α in vitro au niveau de la transcription de la protéine. Le polysaccharide L-II peut induire l'augmentation de la production de NO chez les macrophages péritonéaux (ZHENG et *al.*, 2005).

En outre, le polysaccharide L - II peut augmenter la production de NO à partir d'une dose de 1 mg/l (L'effet du polysaccharide L-II progressivement augmentée entre des concentrations de 1 et 10 mg / l). L-II stimule aussi l'activité de la catalase dans les macrophages (ZHENG et *al.*, 2005).

Les résultats de ces évaluations ont démontré l'activité anti-tumorale de la polysaccharide L-II sur sarcome 180 des souris transplantées, cette activité est médiée par immunomodulation dans l'induction de cellules T et les réponses du système immunitaire dépendante des macrophages (ZHENG et *al.*, 2005).

III.4.-Polysaccharide de *Sarcodon aspratus*

Sarcodon aspratus appelé aussi « patte de tigre noire » est un champignon médicinal comestible, il utilisé pour abaisser le taux de cholestérols, la relaxation des muscles et la circulation sanguine (MIZUNO et *al.*, 2000).

Fucogalactane, le polysaccharide de *Sarcodon aspratus* est obtenue par l'isolement en sépharose 6B et la chromatographie sur colonne de DEAE-Sépharose CL-6B (MIZUNO et *al.*, 2000).

L'analyse de fucogalactane par chromatographie en phase gazeux et spectrométrie de masse permet de connaitre les constituants de ce polysaccharide. Ces constituants sont : β-galactose et un fucose qui se trouvent en alternance (MIZUNO et *al.*, 2000).

Le traitement des macrophages par le fucogalactane et l'incubation à 378°C provoque une augmentation dans la production de TNF-α d'une manière dépendante à la dose, et une augmentation dans la production de NO (MIZUNO et *al.*, 2000).

III.5.-Polysaccharides de *Coriolus versicolor*

Coriolus versicolor (Trametes versicolor), le champignon de la détérioration blanche trouvée dans le monde entier, c'est un champignon médicinal avec une large gamme d'applications (LIN et *al.*, 2008). Dans la médecine traditionnelle, ils sont utilisés pour dissiper la chaleur, et l'élimination des toxines, ainsi le renforcement physique et augmentation de l'énergie et de l'esprit, et améliorer la fonction immunitaire de l'hôte (CHU et HO, 2002).

Dans la pratique clinique de la médecine traditionnelle chinoise, *Coriolus versicolor* est souvent indiquée pour les divers types de cancers, l'hépatite chronique, et les infections des voies respiratoires supérieures, urinaire, et du tube digestif (CHU et HO, 2002).

Les polysaccharides peptides de *Coriolus versicolor* contiennent des liaisons glucosidiques α-1,4 et β- 1, 3 dans leurs fractions polysaccharidiques, le D-glucose, arabinose et rhamnose sont les principaux monosaccharides présents (CUI et CHISTI, 2003).

Le traitement des cellules RAW264.7 par les polysaccarides peptides augmentent la production de NO, d'IL-1b et la quantité de TNF-α (CHU et HO, 2002).

Chapitre IV

Polysaccharides immunomodulateurs d'origine Bactérienne

IV.1.- Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique **(**HA) est un biopolysacharide de haut poids moléculaire, découvert en 1934 (NECAS et *al.*, 2008), il est obtenue par fermentation des bactéries de streptocoque et diverses étapes de traitement (dilution, filtration, précipitation ethanolique) (MATHIEU, 2011).

L'acide hyaluronique appartenant a la famille des glycosaminoglycanes, ils est compose de dimères d'acide glucuronique et de N-acetyl-glucosamine liées alternativement par des liaisons glycosidiques β(1-3) et β(1-4) (Fig. 1) (NECAS et *al.*, 2008).

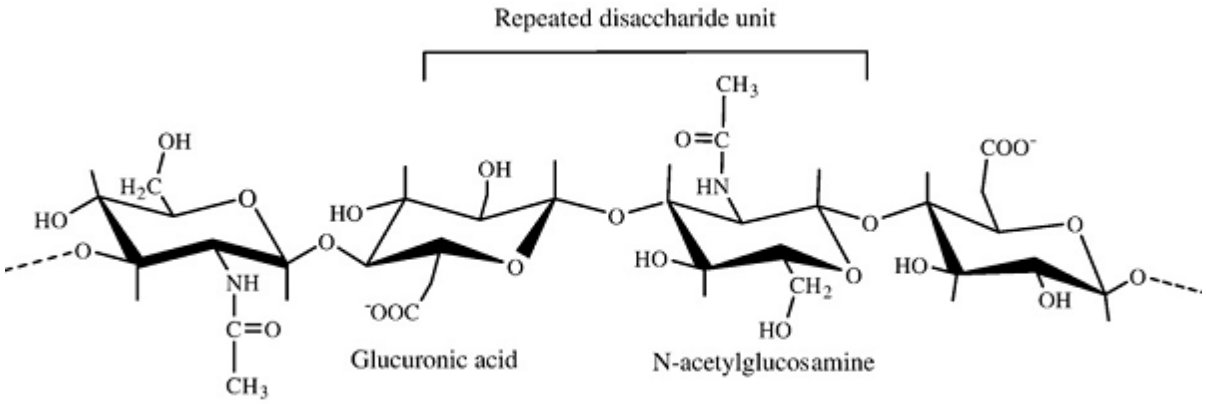

Figure 1 - Structure de l'acide hyaluronique, d'après NECAS et *al.* (2008)

La modulation du système immunitaire est acceptée par l'intermédiaire de la liaison d'acide hyaluronique (HA) au récepteur de CD44 sur les cellules (TZIANABOS, 2000).

Cette interaction récepteur-ligand est critique dans la régulation de la communication intercellulaire et extravasation des leucocytes (TZIANABOS, 2000).

L'activation des cellules T par la signalisation du récepteur des lymphocytes T induit l'activation de CD44 et l'adhérence primaire de CD44-dépendante et l'extravasation des cellules T activées à des sites d'inflammation, ce qui suggère que les interactions HA-CD44 conduisent au développement de cellules T dans l'inflammation chronique (TZIANABOS, 2000).

IV.2.-Lipopolysaccharides

Les lipopolysaccharides (LPS) sont ancré dans le feuillet externe de la membrane externe des bactéries à Gram négatif (CAZALIS, 2009). Il se compose de deux parties qui

présentent des propriétés biologiques différentes, la partie lipidique (lipide A) et la partie polysaccharidique (polysaccharide O) (CAZALIS, 2009).

Le lipopolysaccharide joue un rôle important dans l'immunité inné, il se fixe dans le plasma à une protéine ou LPS-binding protein (LBP) et le complexe LPS-LBP se lie à CD14, aboutissant à l'activation monocytaire et à la sécrétion de cytokines (BERTON et *al.*, 2001).

L'activation des macrophages par les LPS induit à la production de TNF-α (BERTON et *al.*, 2001).

IV.3.- polysaccharides zwitterioniques (ZPSs)

Les polysaccharides capsulaires isolés à partir de bactéries pathogènes sont constitués généralement d'un grand nombre d'unités de répétition de 1 à 8 ou plusieurs monosaccharides (TZIANABOS et *al.*, 2003).

Plusieurs polysaccharides zwitterioniques immunomodulateurs (ZPSs) ont identifiés à partir de différentes espèces bactériennes, y compris PS A1 et PS B de *Bacteroides fragilis* de souche 9343, PS A2 de *Bacteroides fragilis* 638, et la capsule polysaccharidique de Type 1 *Streptococcus pneumoniae* (SP1) (Fig. 2). Bien qu'ils partagent des propriétés biologiques similaires, ces ZPSs ont des structures très différentes de produits chimiques (Fig. 2). PS A1 est composé d'une unité de répétition de tétrasaccharide ramifié avec trois monosaccharides dans la chaîne principale du polymère et un résidu de la chaîne latérale. Le motif récurrent de PS A1 a la séquence suivante: [→3)-βD-Gal*p*-(1→3)-α-D-Sug*p* (1→4) [βD-Gal*f* - (1→3)]-αD-Gal*p* NAc-(1→], où Sug est le 2-acétamido-4-amino-2, 4,6-trideoxygalactose A. pyruvate substituant avec des portées de configuration R O-4 et O-6 du résidu βD-galactopyranosyl. PS B contient un motif d'hexasaccharide récurrent avec trois résidus sur le squelette du polymère et trois sucres formant la chaîne latérale. La séquence de son unité de répétition est le suivant: [→3)-βD-Qui*p*NAc- (1→4) [α-LFuc*p*- (1→2)-βD-Gal*p*A- (1→3)-βD-Glc*p*NAc-(1→3)] - αD-Gal*p*-(1→4)-αL-Qui*p*NAc- (1→].Le résidu N-acétyl-β-D-glucopyranosyl est substitué en O-4 avec une 2 – aminoethylphosphonate. PS A2 contient une ramification d'unités pentasaccharide répétitives ayant la séquence suivante: [→3)-αD-AATP-(1→2)-αD-Hep*p*NAc-(1→3)-αD-Man*p* NAc-(1→4) [a-L-Fuc*p* - (1→2)]-βD-ADG*p*A-(1→]. AAT est le 2-amino-4-acétamido-2, 4,6-trideoxygalactose et ADG dénote 4-acétamido-4,6-dideoxyglucose. Hep NAc est la N-acétyl-manno-hepatose, qui porte un substituant de l'acide 3-hydroxybutanoïque d'O-6. Sp1 est un polymère simple avec un motif de trisaccharide linéaire récurrent avec la séquence de [→3)-αD-Gal*p*.A (1→3)-αD-Sug*p*-(1→4)-αD-Gal*p*.A-(→1], où Sug dénote le même 2-acétamido-4-amino-2, 4,6-trideoxygalactose que celle en PS A1 (TZIANABOS et *al.*, 2003).

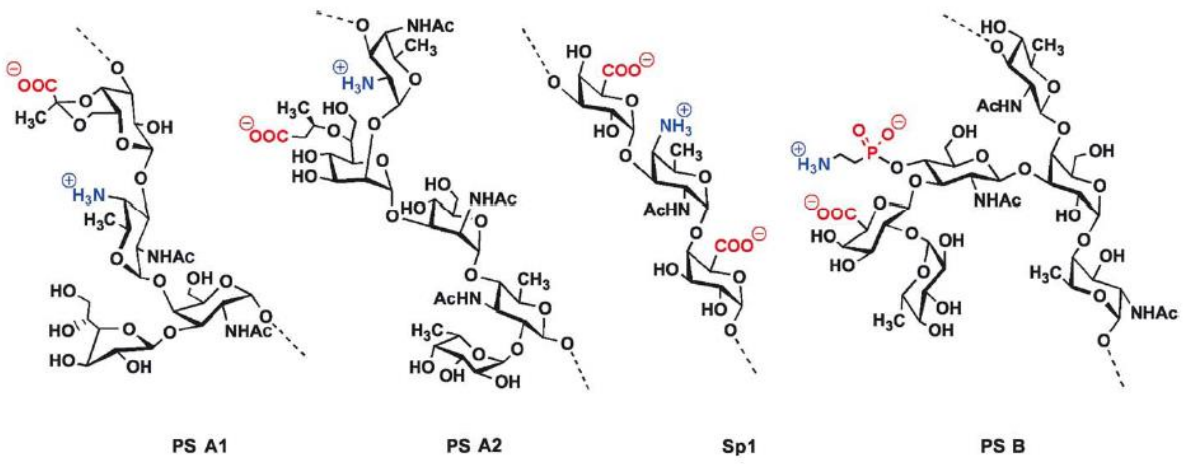

Figure 2 - Une Structures chimiques des unités répétées de différents polysaccharides zwitterioniques. Charges positives et négatives sont situées sur des résidus adjacents et forment plusieurs disaccharides zwitterioniques dans chaque ZPS. PS A1, PS A2, et PS B sont des capsules de *B. fragilis*. Sp 1 est la capsule de *S. pneumoniae* de type 1(TZIANABOS et *al*., 2003).

Ce n'est pas une liste complète des ZPSs, qui existent dans la nature comme plusieurs autres espèces bactériennes synthétisent des polymères qui ont un motif de charge zwitterionique. Cependant, il ya relativement peu de polysaccharides bactériens qui possèdent un motif de charge zwitterionique. Compréhension de la base structurelle pour les propriétés immunologiques uniques de ces ZPSs nécessaire un examen détaillé de leurs structures. Malgré la différence de leurs compositions chimiques et des séquences monosaccharides, PS A1, PS A2, Sp1 et PS B partagent une caractéristique structurelle frappant, c'est à dire qu'ils sont zwittérioniques qui affichent une forte densité de charges positives et négatives. PS A1, PS A2, et Sp1 effectuent chargées positivement des groupes amino et carboxylate chargés négativement, tandis que PS B contient des amines chargés positivement et négativement des groupes carboxylate et phosphonate chargé. Comme motif de charge zwitterionique est partagée par tous ces ZPSs mais est généralement rare chez les PS naturel, il est logique de la raison que les frais jouent un rôle essentiel dans la fonction immunologique de ces ZPSs (TZIANABOS et *al*., 2003).

Cette hypothèse est étayée par plusieurs études dans lequel la conversion chimique de groupes chargés de composants neutres (par exemple, la conversion des amines à la N-acétyl et carboxyle aux groupes hydroxyméthyl) élimine l'activité de ces ZPSs . Ces résultats

révèlent l'importance vitale de charges moléculaires de ZPSs à leur fonction immunologique (TZIANABOS et *al*., 2003).

Les ZPSs ont un rôle dans la maladie clinique considérés comme molécules biologiques importantes émanent de l'étude du rôle des bactéries anaérobies, en particulier *Bacteroides fragilis,* dans la pathogenèse de la septicémie intra-abdominale. Des études cliniques ont démontré que *Bacteroides fragilis* est la principale souche de la formation d'abcès associé à une septicémie intra-abdominale dans la formation d'abcès humaines, est une réponse de l'hôte à l'infection bactérienne classique, et est une cause de morbidité grave et peut être fatale chez certains patients. La haute fréquence de la formation d'abcès clinique associée à *B. fragilis* est réfléchie par la capacité singulière de ce micro-organisme pour induire la formation d'un abcès dans un modèle de rat de la septicémie intra-abdominale (TZIANABOS et *al*., 2003).

Les polysaccharides bactériens sont considérés comme des antigènes T-indépendants classiques, une série d'études sur la réponse de l'hôte à ZPS a démontré que les cellules T CD4+ sont essentielles dans la pathogenèse de formation d'un abcès intra-abdominal par une variété d'abcès induisant de bactérie. L'épuisement des lymphocytes T ou pour l'administration à des animaux de CTLA4Ig, une molécule qui inhibe l'activation des lymphocytes T par blocage de la costimulation du voie CD28-B7, se traduit par l'abrogation de la formation d'abcès intra-abdominal après provocation avec différentes bactéries pathogènes telles que *S. aureus, B. fragilis,* ou un combinaison d'*Enterococcus faecium* et *B. distasonis*. Un mécanisme effecteur commun nécessitant une activation des cellules T semble être essentiel pour abcès induction par un large éventail de bactéries pathogènes .D'autres données suggèrent que ZPSs interagir directement avec les cellules T de promouvoir la formation d'abcès. Plusieurs ZPS ont montrés pour activer les cellules T CD4+ à la fois in vitro et in vivo (Fig. 3) (TZIANABOS et *al*., 2003).

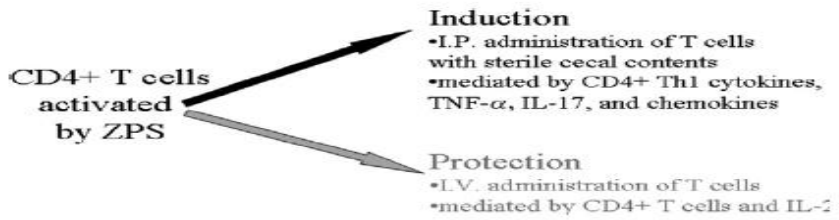

Figure 3- Rôle paradoxal de Cellules T CD4+ activées par ZPS dans la modulation de la formation d'abcès. induction d'abcès ou de prévention dépend de l'endroit où les cellules T sont administrés, la présence de matières fécales stérile adjuvant, et le type de cytokines produites (TZIANABOS et *al.*, 2003).

L'observation que les ZPSs activent les cellules T pousser l'enquête sur l'interaction des cellules T / ZPS. Les études structurales et immunochimiques rigoureuses d'abord déterminé que cette activité était spécifique pour la structure ZPS et non les protéines contaminants ou peptides. Le ZPSs spécifiquement activent les cellules T CD4+ et pas CD8 à ces essais. Il a également montré que l'altération chimique du motif de charge zwitterionique soit positive ou négative, mais pas zwitterionique, abrogé la capacité de ZPS pour activer les cellules T. (TZIANABOS et *al.*, 2003).

Une étude plus approfondie de conditions requises pour l'activation des cellules T par ZPS porté sur le rôle de la classe II du CMH-TCR (signal 1), ainsi que les interactions aussi bien que l'interaction de cellules T CD28-B7 de la voie de costimulation (signal 2). Les deux signaux sont nécessaires pour l'activation des cellules T par des antigènes protéiques conventionnels et sont présentés dans la Fig. 4. L'activation des cellules T médiée par ZPS nécessite l'implication du récepteur de la cellule T αβ (TCR) depuis l'addition d'anticorps spécifiques pour ce ligand inhibe l'activation des lymphocytes T par ZPS. Une analyse plus poussée du rôle de la voie de costimulation de CD28-B7 présente l'interaction de CD28 présent sur les lymphocytes T avec le B7 ligand CD86 (B7-2) sur les APCs médiateur d'activation des cellules T par ZPS (TZIANABOS et *al.*, 2003).

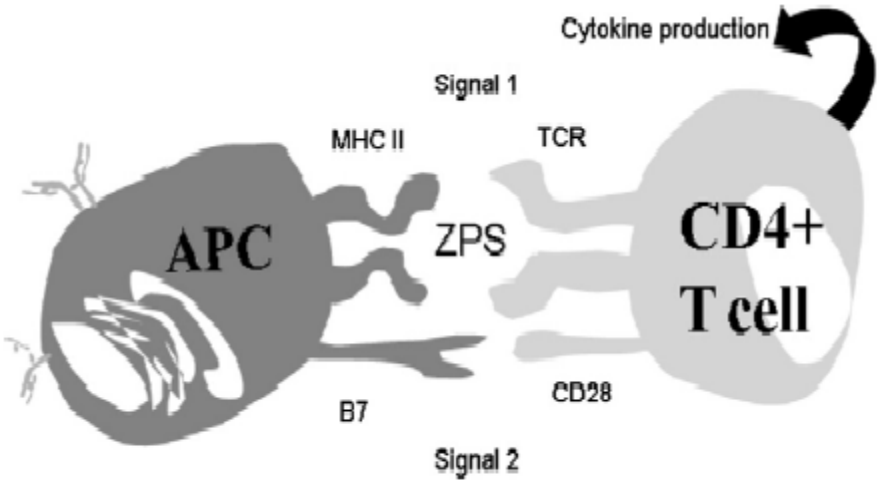

Figure 4- Interactions Lymphocytes T / APC. L'activation des lymphocytes T dépend généralement de deux signaux. Signal 1 est caractérisé par l'interaction du TCR sur les lymphocytes T avec le CMH de classe II sur des APCs. Pour que les cellules T à devenir pleinement activés, Signal 2 est nécessaire. Il s'agit d'une ligature de CD28 sur les lymphocytes T avec B7 sur les APC. L'activation des lymphocytes T mediées par ZPS nécessite à la fois des signaux et cela se traduit par la production de cytokines par les cellules T CD4+. Ces cytokines dérivées de cellules T jouent un rôle dans l'induction d'abcès et de la prévention du ZPS (TZIANABOS et *al.*, 2003).

Contrairement à d'autres sérotypes de pneumocoques, qui sont pensés pour être des antigènes T-indépendants, de polysaccharide de *Streptococcus pneumoniae* type 1 (SP1) est un polysaccharide zwitterionique (ZPS) (TRÜCK et *al.*, 2013).

Il a montré précédemment pour être traités et présentés par des cellules présentatrices de l'antigène en utilisant la voie du CMH-II, ce qui conduit à la prolifération des cellules T induite par Sp1, une caractéristique de la réponse immunitaire thymo-dépendant. Il est utilisé des cellules mononucléées du sang périphérique provenant adultes inscrits dans un essai clinique randomisé pour étudier les réponses des cellules B mémoire suite à l' immunisation avec le vaccin à base de polysaccharides de capsule des pneumocoque de type (23-valent). L'administration de ce sérotype 1 vaccin contenant aboutir à l'épuisement de sérotype 1 cellules B mémoire pré-existants spécifiques de l'antigène par rapport au scénario de référence. Ce résultat indique que cette ZPS n'est pas transformé par un mécanisme classique de TD à l'intérieur de la voie du CMH-II. Alors qu'il a montré que les ZPSs de *Streptococcus*

pneumoniae type 1 n'induit pas la formation des cellules B mémoire humaines (Fig. 5) (TRÜCK et *al.*, 2013).

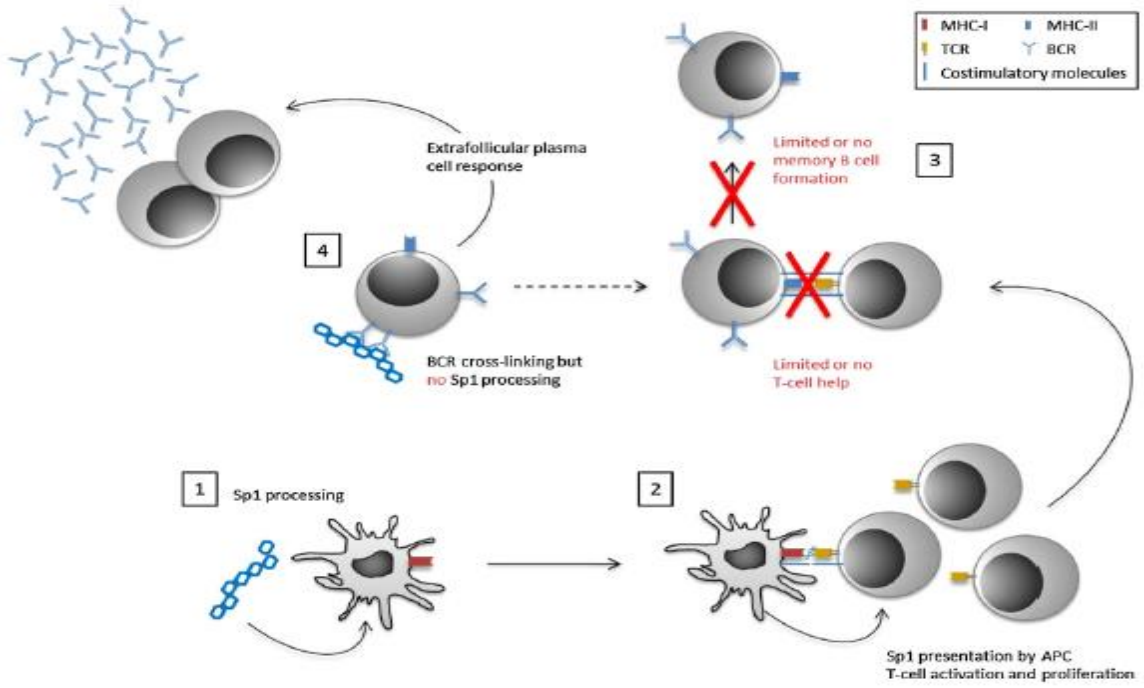

Figure 5- Sp1 a précédemment montré pour être traités et présentés en utilisant la voie du CMH-II (1) aboutissant à la prolifération des cellules T (2). Il a démontré dans cette étude que Sp1 ne conduit pas à la formation de cellules de mémoire à B (3), ce qui pourrait être expliqué par BCR forte Sp1 induite réticulation favorisant une réponse extrafolliculaire et de génération de cellule de plasma (4) à l'épuisement de la mémoire B préexistant cellule (TRÜCK et *al.*, 2013).

Conclusion

CONCLUSION

Les polysaccharides sont des macromolécules bioactifs largement répondus dans le monde, on les trouve partout et sous plusieurs formes, ils sont utilisés dans plusieurs domaines à cause de leurs caractéristiques et leurs propriétés spécifiques. Certains polysaccharides ont des activités immunomodulatrices par l'effet de leurs capacités à stimuler, moduler ou inhiber les composantes de système immunitaire inné ou adaptatif.

Les polysaccharides immunomodulateurs d'origine végétale, fongique ou bactérienne activent les macrophages pour produire des cytokines telles que TNF et IL et l'oxyde nitrique (NO), ils exercent des effets importantes sur la réponse immunitaire innée mediées par les lymphocytes de la rate, les cellules NK et les macrophages d'une manière dépendante à la dose.

Malgré les recherches avancées sur ses polysaccharides, les études restent encore très peu en comparant leurs grands nombres. Il sera intéressant donc d'identifier et de caractériser de nouveaux activités immunomodulatrices des polysaccharides surtout ceux d'origines des plantes, afin d'augmenter l'utilisation des remèdes naturelles dans les domaines médicaux et alimentaires.

Références bibliographiques

AGARWAL S.S. et SING V. K., 1999- Immunomodulators: A Review of Studies on Indian Medicinal Plants and Synthetic Peptid. Pinsa, vol. 65:179-204.

BERTON C., BERNARD C., 2001- Département d'Anesthésie-Réanimation. Hôpital Lariboisière de Paris, vol. : 606.

BOUAL Z., 2009- Contribution à l'étude des polysaccharides de quelques plantes spontanées à caractère médicinal de la région de Ghardaïa (Sahara septentrional Est Algérien). Mémoire En vue de l'obtention du Diplôme de MAGISTER en Biologie Option: Biochimie et Analyse des Bio-produits. Université kasdi Merbah –Ouargla : p 106.

CAZALIS J., 2009- modèle ex-vivo de sang complet: Propriétés immunomodulatrices des tétracyclines et différence de réponse entre patients atteints de parodontite et sujets. Sains. Thèse en vue de l'obtention du grade de maitre ès sciences de l'Université Laval de Québec : 117p.

CHEN X P., LI W., XIA X.F., ZHANG L. L. et LIU, C. X., 2013- Phytochemical and pharmacological studies on Radix *Angelica sinensis*. Chinese journal of natural medicines, vol.6: 0577−0587.

CHU K. K. et HO S. S., 2002- *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. The journal of clinical pharmacology, vol. 42: 976.

CLASSEN B., THUDE S., BLASCEK W., WACK M., BODINET C., 2006- Immunomodulatory effects of arabinogalactan-proteins from Baptisia and Echinacea: Phytomedicine, vol.13: 688–694.

CUI J. et CHISTI Y., 2003- Polysaccharopeptides of Coriolus versicolor: physiological activity, uses, and production. Biotechnology advances, vol. 21: 109– 122.

ESSAIDI I., BRAHMI Z., SNOUSSI A., BEN HAJ KOUBAIER H., CASABIANCA H., ABE N., EL Omri A., CHAABOUNI M. M. et BOUZOUITA N., 2013- Phytochemical investigation of Tunisian Salicornia herbacea L., antioxidant, antimicrobial and cytochrome P450 (CYPs) inhibitory activities of its methanol extract. Food control, vol.32: 125-133.

HOEBLER, C., MICHEL, C., MESLIN, J. C., VABRE, S., GAUDIER, E., et CHERBUT, C., 2002- Effet de la fermentation des fructo-oligosides sur la distribution des mucines et l'épaisseur du gel de mucus. Nutr Clin Metab 16 (Suppl 1), 19S.

IAH, 2007- international academy for homotoxicology.

IM S. A., KIM K. et LEE C. K., 2006- Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Salicornia herbacea. International immunopharmacology, vol. 6: 1451-1458.

IM S. A., LEE Y. R., Lee Y. H., OH S. T., GERELCHULUUN T., KIM B. H., KIM Y., YUN Y. P., SONG S. et LEE C. K., 2007- Synergistic activation of monocytes by polysaccharides isolated from *Salicornia herbacea* and interferon-γ. Journal of ethnopharmacology, vol.111: 365-370.

induce immunomodulation in healthy well-nourished humans: Clinical Nutrition, vol. 33: 130-135.

KOUAKOU K., SCHEPETKIN I A., YAPI A., KIRPOTINA L.N., JUTILA M.A., QUINN M.T., 2013- Immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Alchornea cordifolia: Journal of Ethnopharmacology, vol .146:232-242.

KU C-M et LIN J-Y., 2013-Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine

KU C-M et LIN J-Y., 2013-Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine

LEE K. Y., LEE M. H., CHANG I. Y., YOON S. P., LIMA D. Y. et JEAN Y. J., 2006- Macrophage activation by polysaccharide fraction isolated from *Salicornia herbacea*. Journal of ethnopharmacology, vol.103: 372-378.

LIN F., LAI Y., YU H., CHEN N., CHANG C., LO H. et HSU T., 2008- Effects of *Lycium barbarum* extract on production and immunomodulatory activity of the extracellular polysaccharopeptides from submerged fermentation culture of *Coriolus versicolor*. Food Chemistry, vol. 110: 446–453.

MARCOTULLIO M. C., 2011- *Sarcodon* Mushrooms: Biologically Active Metabolites. Thèse en vue de l'obtention de grade Professeur, Université de Perugia de Italie: p90.

MINGLIANG J., ZHAO K., HUANG Q., XU C. et SHANG P., 2012- Isolation, structure and bioactivities of the polysaccharides from Angelica sinensis (Oliv.) .Diels: review. Carbohydrate Polymers, vol. 89: 713-722.

MIZUNO M., SHIOMI Y., MINATO k., KAWAKAMI S., ASHIDA H. et TSUCHIDA H., 2000- Fucogalactan isolated from *Sarcodon aspratus* elicits release of tumor necrosis factor-α and nitric oxide from murine macrophages. Immunopharmacology, vol. 46: 113-121.

PERCHE O., GAUDUCHON J. V., MORAND C., DUBRAY C., MAZUR A., VASSON M-P., 2014- Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not primary splenocytes: Food Chemistry, vol. 141: 1104-1113.

SANCHEZ M P., 2006- Polysaccharides ayant une activite immunomodulatrice chez les champignons indigènes du Québec. Thèse de doctorat de l'Université Laval de Québec : 119p.

SCHEPETKIN I. A ET QUINN M. T., 2006- Botanical polysaccharides: Macrophage immunomodulation and therapeutic potential: International Immunopharmacology Review, vol. 6: 317-333.

SHI M., YANG Y., HU X. et ZHANG Z., 2014- Effect of ultrasonic extraction conditions on antioxidative and immunomodulatory activities of a *Ganoderma lucidum* polysaccharide originated from fermented soybean curd residue: Food chemistry, vol.155: 50-56.

TRÜCK J., LAZARUS R., CLUTTERBUCK E. A., BOWMAN J., KIBWANA E., BATEMAN E. A. L. et POLLARD A. J., 2013- The zwitterionic type I Streptococcus pneumoniae polysaccharide does not induce memory B cell formation in humans: Immunobiology,vol .218: 368– 372.

TZIANABOS A.O., 2000- Polysaccharide Immunomodulators as Therapeutic Agents: Structural Aspects and Biologic Function.CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, vol. 13: 523–533.

WANG Z-M., PENG X., LEE K-L.D., TANG J.C-O., CHEUNG P.C-K., WUB J-Y., 2011- Structural characterisation and immunomodulatory property of an acidic polysaccharide from mycelial culture of Cordyceps sinensis fungus Cs-HK1: Food Chemistry , vol.125: 637–643.

WANG J., WANG Y., LIU X., YUAN Y. et YUE T., 2013a- Free radical scavenging and immunomodulatory activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides derivatives. Carbohydrate Polymers, vol.91: 33-38.

WANG Q., HAIXUE K., YANG S., YANPING S., JIAN F., RUI G., KELVIN C., 2013b- Review Naturally derived anti-inflammatory compounds from Chinese medicinal plants. Journal of Ethnopharmacology, vol.46: 9-39.

XIA L., LIU X., GUO H., ZHANG H., ZHU J. et REN F., 2012- Partial characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides from the stem of Dendrobium officinale (Tiepishihu) in vitro. Journal of functional foods, vol.4: 294-301.

XIE G., SCHEPETKIN I A., QUINN M .T., 2007- Immunomodulatory activity of acidic polysaccharides isolated from Tanacetum vulgare L: International Immunopharmacology ,vol.7: 1639–1650.

YANG X., ZHAO Y., WANG H. et MEI Q., 2007- Macrophage Activation by an Acidic Polysaccharide Isolated from Angelica Sinensis (Oliv.) Diels. Journal of biochemistry and molecular biology, vol.40: 636-643.

ZHANG L ., KOYYALAMUDI S. R., JEONG S. C., REDDY N., BAILEY A T., LONGVAH T., 2013- Immunomodulatory activities of polysaccharides isolated fromTaxillus chinensis and Uncaria rhyncophylla: Carbohydrate Polymers, vol. 98: 1458- 1465.

ZHENG R., JIE S., HANCHUAN D., MOUCHENG W.,2005- Characterization and immunomodulating activities of polysaccharide from Lentinus edodes: International Immunopharmacology, vol.5:811-820.

RESUME

Les polysaccharides sont des macromolécules à base des plantes, champignons ou des bactéries, certaines d'eux ayant des activités immunomodulateurs.

Dans ce travail, nous présentons les activités de certains polysaccharides immunomodulteurs. Tous les polysaccharides immunomodulateurs quelque soit leurs origines stimulent des macrophages à produire l'oxyde nitrique. Les polysaccharides des plantes sont largement utilisés dans la médicine chinoise traditionnelle, ils stimulent d'une manière dépendante à la dose la production d'oxyde nitrique (NO) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) par les macrophages et induisent à la production des différentes cytokines notamment l'IL-1 et l'IL-2 , d'autres polysaccharides immunomodulateurs comme ceux de la plante de *Dendrobium officinale* (DOP) sont constitués de trois fractions le DOP brut, DOP-1 et DOP-2 ont les mêmes fonctionnement mais avec efficacité divers d'une fraction à l'autre.

Les polysaccharides immunomodulateurs fongiques et bactériens sont utilisés comme un remède à promouvoir la santé, ils ont des activités immunomodulatrices similaires à d'autres activités des polysaccharides végétales, cependant ceux de *Ganoderma lucidum* ont la capacité à inhiber la prolifération des cellules cancéreuses et ceux de *lentinus edodes* induisent à la production des cellules T et règlent les cellule Th1 et Th2, ainsi que les polysaccharides zwitterioniques de divers bactéries ont un rôle dans l'activation de T CD4.

Mots clés : polysaccharides, immunomodulation, macrophages, stimulation.

ABSTRACT

Polysaccharides are macromolecules originated from vegetable, mushrooms or bacterium's, some of them having immunomodulatory activities. In this work, we present the activities of some polysaccharides immunomodulator.

All polysaccharides immunomodulator whatever their origin stimulate macrophages to produce nitric oxide, plants polysaccharides such as *Angelica sinensis* and *Tanacetum vulgare-L* are widely used in traditional Chinese medicine; they stimulate the production of nitric oxide (NO) and tumor necrosis factor (TNF) by macrophages in a dose-dependent manner and they induce the production of various cytokines including IL-1 and the IL-2, other polysaccharides such as those of *Dendrobium officinale* plant (DOP) consist of three fractions, crude DOP, DOP-1 and DOP-2 which have the same function but with different efficiency of a fraction to another. Fungal and bacterial polysaccharides are used as a remedy to promote health; they have similar immunomodulatory activities to other activities of vegetable polysaccharides, while those of *Ganoderma lucidum* have the capacity to inhibit proliferation of cancer cells and those of *lentinud edodes* induce T cell production and regulate the Th1 and Th2 cells, and zwitterionic polysaccharides of various bacteria have a role in the activation of T CD4.

Keywords: polysaccharide, immunomodulator, macrophage, stimulation.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى إبراز الأنشطة المناعية لبعض متعددات السكريات المعدلة للمناعة ذات أصل نباتي، فطري وبكتيري.

تعمل متعددات السكريات المعدلة للمناعة النباتية الفطرية و البكتيرية على تحفيز البالعات على إنتاج أكسيد النيتريك ، عامل نخر الورم و مختلف السيتوكينات كالأنترلوكين 1 و الأنترلوكين 2 ، كما أن بعض متعددات السكريات الفطرية تساعد على إنتاج الخلايا التائية و ضبط الخلايا التائية المساعدة 1 و الخلايا التائية المساعدة 2.

الكلمات المفتاحية: متعدد السكريات ، البالعات ، معدل مناعي ، تحفيز .