

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMARI de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie



Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques.

Option : Biochimie Appliquée.

Thème :

Etude préliminaire de l'activité anti-inflammatoire des champignons endophytes foliaires d'*Urtica dioica*.

Réalisé par :

HAOUCHE Wissem

LOUNACI Siham

Soutenu le : 21/09/2023.

Devant les Jury :

Mme SENANI. N	Maître de conférences de classe A	Présidente.
Mme SALMI. D	Maitre de conférences de classe B	Promotrice.
Mme BEDOUHENE.S	Maître de conférences de classe A	Examinatrice.

Année universitaire : 2022/2023.



Remerciements

Au terme de ce travail

*Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tous d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir accordé santé, courage, volonté et surtout la patience pour accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Mme SALMI DJOUZA**, d'être promotrice de ce mémoire. Nous la remercions pour son encadrement de qualité, sa disponibilité, et pour la confiance qu'elle nous a accordée tout en nous laissant libre dans notre choix. Nous la remercions ainsi pour ses pertinents conseils, ses orientations et pour les efforts qu'elle avait consentis avec beaucoup de sympathie et de patience, ce qui nous a permis de mener à terme ce projet.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury, **Mme SENANI N.** et **Mme BEDOUHENE**. S pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.*

Nous tenons à remercier toute l'équipe de laboratoire de Microbiologie pour sa gentillesse, son aide, sa disponibilité tout au long de notre travail et surtout pour sa patience et ces conseils.

On tient à exprimer nos remerciements à tous les enseignants qui nous ont accompagnés durant tout le cursus universitaire.

A toute la promotion de master « Biochimie appliquée », année 2022-2023.

Enfin nous tenons à remercier gracieusement toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force et le courage d'aller jusqu'au bout.

A deux personnes les plus chers à mes yeux, je les remerciés pour leur sacrifices, soutien et leurs encouragements, merci cher PAPA, merci chère MAMAN

A mes adorables frères Aziz, Rafik, Youcef, Ferhat, Karim et Amirouche qui ont étaient toujours à mes côtés ;

A mes chères sœurs Dahbia et Seloua pour leur soutien ;

A mes belles sœurs Terkia, Selma et Souhila ;

A mes chères anges Mathys, Maelys, Anaïs, Manel, Nelya, et Mohammed Axel

A mes chers camarades Nouna, Lydia, Rachida, Hamida et Rezika pour leurs encouragements

A ma chère amie et binôme Wissem avec qui j'ai eu le plaisir de préparer ce modeste travail.

SIHAM

Dédicace

A MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

A mes chers frères : Saïd et Younes

A mes chères sœurs : Fatma et Razika

Merci, pour l'encouragement et le soutien moral, merci de m'avoir aidé lorsque j'avais besoin. Vous êtes toujours un cadeau dans ma vie. Saïd et Fatma même si vous n'êtes pas avec moi dans ces moments mais vous êtes toujours dans le cœur. Merci d'avoir été à mes côtés dans les moments difficiles et d'avoir partagé avec moi les moments de bonheur. Je vous aime mes chères

A MON BINOME Siham

Pour sa présence, son soutien et son aide permanent

A TOUTES MES AMIES

En souvenir de notre amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

A mes amis proches

Je vous remercie énormément pour votre soutien, vous m'avez toujours donné le courage pour continuer ce travail vous êtes toujours au fond de mon cœur et de ma pensée.

WISSEM

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des champignons endophytes du genre *Alternaria* foliaires d'*Urtica dioica*. Des extraits de plante d'ortie ont été également examinés pour déterminer leur pouvoir anti-inflammatoire.

L'*Urtica dioica* est une plante médicinale jouant un rôle important dans les soins de santé humaine grâce à leur utilisation variée en tant que médicaments traditionnels. Cette plante est capable de produire des molécules bioactives naturelles, qui possèdent une grande variété d'activités pharmacologiques, notamment antibactériennes, antifongiques, anti oxydantes, anti-inflammatoire. Des champignons endophytes foliaires d'ortie du genre *Alternaria*, qui possèdent les mêmes propriétés que leur plante hôte, ont été isolés pour l'étude de leur activité anti inflammatoire.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire a été réalisé sur des extraits d'ortie et sur des extraits fongiques, suivant un test de stabilité de la membrane érythrocytaire, qui a pour but d'induire une hémolyse des globules rouges par deux méthodes de stress, un stress salin provoqué par différentes concentrations de Na Cl, un stress thermique provoqué par la chaleur, et d'évaluer par la suite l'effet protecteur des extraits. La toxicité des extraits vis-à-vis les cellules érythrocytaires a été également évaluée.

Une analyse de l'activité anti inflammatoire contre l'hémolyse induite par la solution hypotonique ainsi que celle induite par la chaleur que ce soit pour les extraits fongiques ainsi que pour les extraits des feuilles d'ortie a été déterminée.

Les deux types d'extraits sont révélé pas toxiques d'après les résultats obtenus. L'extrait végétal a montré un effet protecteur des érythrocytes contre le stress osmotique, avec des pourcentages de protection très élevé pour toutes les concentrations d'extrait utilisées qui sont observé à la concentration saline de 0,5%, pour la concentration de 0,1% et 0,3% des pourcentages maximaux ont été observés à la forte concentration de l'extrait (6mg/ml) et qui sont respectivement de 37,67% et 44,28% pour 0,1 et 0,3% de Na cl. Pour l'extrait fongique, un pourcentage de protection maximal a été observé à la concentration saline de 0,5% pour la faible concentration de l'extrait qui est de 85,19%, pour les concentrations de 0,1 et 0,3 de faibles pourcentages ont été observés.

Pour le test de stress thermique, les deux extraits présentent une protection des érythrocytes avec des pourcentages plus élevés pour l'extrait végétal. L'extrait fongique présente un pourcentage maximal qui est de 18,57%, et qui est de 74,11% pour l'extrait végétal à forte concentration des extraits (6mg/ml).

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'extrait d'*Urtica dioica* présente une activité anti inflammatoire importante, avec une moindre activité observée chez les *Alternaria*. Pour cela, les feuilles d'ortie ainsi que les endophytes fongiques colonisant ces hôtes sont considérés comme étant une source importante de plusieurs médicaments anti-inflammatoires.

Mots clés : *Urtica d'ioica*, *Alternaria*, Activité anti-inflammatoire, Stabilité membranaire.

Abstract

The aim of this study was to evaluate the anti-inflammatory activity of endophytic fungi of the genus *Alternaria* foliar from *Urtica dioica* using an erythrocyte membrane stability assay inducing two types of stress: osmotic stress and thermal stress.

Urtica dioica is a medicinal plant playing an important role in human health care thanks to its varied use as a traditional medicine; as well as the endophytic fungi of the *Alternaria* genus extracted from this plant, which are capable of producing natural bioactive molecules. These molecules have a wide range of pharmacological activities, including antibacterial, antifungal, antioxidant and anti-inflammatory activity.

The study of anti-inflammatory activity was carried out on nettle extracts and fungal extracts, following an erythrocyte membrane stability test, which aims to induce hemolysis of red blood cells by two stress methods, salt stress induced by different concentrations of Na Cl, and thermal stress induced by heat, and to subsequently assess the protective effect of the extracts. The toxicity of the extracts to erythrocyte cells was also assessed.

Both types of extract were found to be non-toxic. The plant extract showed a protective effect on erythrocytes against osmotic stress, with very high percentages of protection for all extract concentrations used, which were observed at the 0.5% saline concentration, for the 0.1% and 0.3% concentration maximum percentages were observed at the high extract concentration (6mg/ml), which were 37.67% and 44.28% respectively for 0.1 and 0.3% NaCl. For the fungal extract, a maximum percentage of protection was observed at the 0.5% saline concentration for the low extract concentration of 85.19%, while low percentages were observed for the 0.1% and 0.3% concentrations.

For the heat stress test, both extracts showed erythrocyte protection, with higher percentages for the plant extract. The fungal extract showed a maximum percentage of 18.57%, while the plant extract showed a maximum percentage of 74.11% at high extract concentrations (6mg/ml).

In conclusion, our results suggest that *Urtica dioica* extract exhibits significant anti-inflammatory activity, with less activity observed in *Alternaria*. Nettle leaves and the fungal endophytes colonizing these hosts are therefore considered an important source of several anti-inflammatory drugs.

Key words: *Urtica dioica*, *Alternaria*, anti-inflammatory activity, membrane stability, toxicity.

SOMMAIRE

Sommaire

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION.....	01
1. Synthèse bibliographique.....	03
1-1. Champignons endophytes	03
1-1-1. Définition.....	03
1-1-2. Historique	04
1-1-3. Caractéristique générales	04
1-1-4. Modes de transmission	05
1-1-5. Classification des champignons endophytes	05
1-1-5-1. Endophytes clavicipitacés	06
1-1-5-2. Endophytes non clavicipitacés	06
1-1-6. Relation : plante hôte et champignons endophytes	08
1-1-7. Rôle physiologique et écologique des champignons endophytes.....	10
1-1-7-1. Tolérance au stress biotique	10
• Antibiose	10
• Résistance systémique induite.....	11
• Concurrence avec des agents pathogènes pour l'espace et les nutriments.....	11
• Résistance aux herbivores	12
1-1-7-2. Tolérance au stress abiotique.....	12

Sommaire

1-1-8. Applications des champignons endophytes	13
1-1-9. Activités biologiques des champignons endophytes	14
1-1-9-1. Activité anti microbienne	14
1-1-9-2. Activité anti oxydante	15
1-1-9-3. Activité anti cancéreuse	15
1-1-9-4. Activité anti virale	16
1-1-9-5. Activité immunosuppresseur	16
1-1-9-6. Activité anti-inflammatoire des champignons endophytes	17
1-2. Inflammation	20
1-2-1. Généralités	21
1-2-2. Types d'inflammation	21
1-2-2-1. Inflammation aigue	21
1-2-2-2. Inflammation chronique	23
1-2-3. Médiateurs chimiques de l'inflammation	24
1-2-4. Inflammation et stabilité de la membrane érythrocytaire	28
1-2-4-1. Molécules inflammatoires	29
• Saponine	29
• Mécanisme d'action de la saponine sur la membrane érythrocytaire	29
1-2-4-2. Médicaments anti-inflammatoires	30
• Aspirine	30
• Mécanisme d'action de l'Aspirine sur la membrane érythrocytaire	30
1-2-4-3. Tests de stabilité membranaire	32
2. Matériels et méthodes	34
2-1. Matériels	34

Sommaire

2-1-1. Appareillage.....	34
2-1-2. Produits chimiques	34
2-1-3. Milieux de culture.....	34
2-1-4. Matériel biologique.....	34
2-2. Méthodes.....	35
2-2-1. Préparation des extraits végétaux et fongiques.....	35
2-2-1-1. Extraits végétaux	35
2-2-1-2. Extraits fongiques	35
• Isolement des <i>Alternaria</i>	35
• Identification macro et microscopique	35
• Incubation.....	36
• Macération.....	36
• Concentration de l'extrait.....	36
2-2-2 . Tests d'hémolyse.....	38
2-2-2-1. Lavage des échantillons	38
2-2-2-2. Test de toxicité	38
2-2-2-3. Test au stress thermique	39
2-2-2-4. Test au stress osmotique.....	39
CNCLUSION.....	40
Références bibliographique.....	42

Annexes

Liste des abréviations

AA:	Acide arachidonique
ABA:	Acide abscissique
AINS:	Anti inflammatoire non-stéroïdien
AIS:	Anti inflammatoire stéroïdien
ATB :	Antibiotique
CC:	Béta-chemokine
COX:	Cyclo-oxygénase
DSE:	Darkseptateendophytes
PAMP:	Pathogen-associated molecular pattern
DAMP:	Damage associated molecular pattern
DPPH:	2, 2-diphényl 1-pyrcrilhydrazyle
GA:	Gibberline
GC:	Glucocorticoïde
hCMV:	Protéase de cytomégaloïvirus humain
HDAC2:	Histone désacétylase 2
H1N1:	Virus de la grippe A
IAA:	Acide indole acétique
5-LOX:	5-Lipoxygénase
LPS:	Lipopolysaccharide
MAPKs:	Mitogen-activated protein kinases
MCP-1:	Monocyte chemoattractant protein 1

NC:	Non-Clavipitacea
NF-KappaB:	Nuclear factor-kappa B
NO:	Nitric oxyde
6PAP:	6-n-pentyl-2H-pyran-2-one
PRR:	Pattern RecognitionReceptor
ROS:	Reactive oxygen species
TLR:	Toll-like receptor
TNF:	Tumor Necrosis Fcator
VIH:	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

N° des figures	Page
Figure 01 : Champignons endophytes (Filaments bleus) vivant dans l'espace intercellulaire des plantes	03
Figure 02: Mécanisme de transmission des endophytes par les graines	05
Figure 03: classification des endophytes selon la localisation des tissus colonisés.....	08
Figure 04 : Mécanismes et signes de l'inflammation.....	24
Figure 05: Mécanisme d'action des AINS	26
Figure 06 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	28
Figure 07 : Résumé des médiateurs et mécanismes pro et anti inflammatoires.....	29
Figure 08 : Mécanisme d'action de la Saponine sur la membrane érythrocytaire.....	30
Figure 09 : Mécanisme d'action de l'Aspirine sur la membrane érythrocytaire.....	31
Figure 10 : Mécanisme d'inhibition de la COX par l'Aspirine (Botting, 2010).....	32
Figure 11 : Protocole d'extraction de l'extrait végétal et fongique.....	33
Figure 12: Champignon endophyte du genre <i>Alternaria</i> isolé des feuilles d' <i>Urtica dioica</i> sur microscope optique (X400) et en culture sur milieu PDA	36
Figure 13: Pourcentage d'hémolyse en fonction de la concentration de l'extrait d'ortie ..	37
Figure 14 : Pourcentage d'hémolyse en fonction de la concentration de l'extrait fongique	38
Figure 15 : Pourcentage de protection des érythrocytes vis-à-vis d'un stress osmotique en fonction de la concentration de l'extrait d'ortie	39
Figure 16: Pourcentage de protection des érythrocytes vis-à-vis d'un stress osmotique en fonction de la concentration de l'extrait fongique.....	40
Figure 17: Pourcentage de protection des érythrocytes vis-à-vis d'un stress thermique en fonction de la concentration de l'extrait d'ortie	41

Figure 18 : Pourcentage de protection des érythrocytes vis-à-vis d'un stress thermique en fonction de la concentration de l'extrait fongique.....42

Liste des tableaux

N° des tableaux	Page
Tableau I : Critères symbiotique des différentes classes des endopytes	08
Tableau II : Métabolites secondaires de champignons endophytes et leurs activités biologiques	17
Tableau III : Métabolites anti-inflammatoires et leurs sources endophytiques.....	19
TableauIV : Métabolites secondaires et leurs activités anti-inflammatoires	20

Introduction

Introduction

Introduction

Les plantes médicinales jouent un rôle important dans les soins de santé humaine grâce à leur utilisation variée en tant que médicaments traditionnels. Ces dernières années, les aliments fonctionnels à base de plantes ont suscité un intérêt croissant pour la prévention de diverses maladies liées au mode de vie et d'autres complications telles que l'inflammation (Devkota et *al.*, 2022). Ces plantes sont colonisées par divers endophytes ; parmi eux les endophytes fongiques.

L'*Urtica dioica* est une plante utilisée dans la phytothérapie pour ses propriétés pharmacologiques variées qui sont anti-oxydantes, anti-microbiennes, anti-cancéreuses et anti-inflammatoires (kasouni et *al.*, 2021). Plusieurs études ont démontré le potentiel thérapeutique anti-inflammatoire représenté par l'ortie (Johnson et *al.*, 2013). Divers composés bioactifs ont été isolés à partir des feuilles d'ortie qui présente une puissante activité anti-inflammatoire (Devkota et *al.*, 2022).

Les champignons endophytes des plantes sont définis comme des champignons qui passent la totalité ou une partie de leur cycle de vie à coloniser de manière inter et/ou intracellulaire les tissus sains des plantes hôtes, ne provoquant généralement aucun symptôme apparent de maladie. Ils sont des composants importants des micro-écosystèmes végétaux. Ils ont été reconnus comme une source importante et nouvelle de produits bioactifs naturels ayant des applications potentielles dans l'agriculture, la médecine et l'industrie alimentaire (Zhao et *al.*, 2011). Actuellement, de nombreux rapports se concentrent sur l'application de champignons endophytes capables de produire des molécules bioactives précieuses (Yan et *al.*, 2019). Ces molécules possèdent une grande variété d'activités pharmacologiques, notamment antibactériennes, antifongiques, cytotoxiques, antioxydantes, antivirales et anti-inflammatoire (Pal et *al.*, 2020).

Ces endophytes forment des associations symbiotiques avec les plantes d'ortie et produisent souvent des composés protecteurs pour leurs hôtes, restent cependant l'un des groupes de micro-organismes les plus inexplorés pour leurs effets protecteurs contre l'inflammation (Harun et *al.*, 2015), ils produisent les mêmes molécules bioactives que leurs plantes hôtes. Ces substances naturelles sont utilisées pour la synthèse de médicaments anti-inflammatoire pour traiter les troubles liés à l'inflammation.

Introduction

La présente étude a pour objectif d'évaluer l'activité anti-inflammatoire des champignons endophytes foliaires d'*Urtica dioica*. L'étude de l'activité anti-inflammatoire est réalisée également en premier lieu sur des extraits d'ortie. Ce travail est devisé en deux parties ; une partie bibliographique qui va mettre l'accent sur l'étude des champignons endophytes d'une manière générale, qui permet de bien comprendre les caractéristiques, les rôles, et les activités biologiques de ces microorganismes, ensuite établir à la fin un lien entre les endophytes fongiques et la réaction inflammatoire. Une partie expérimentale qui va mettre en place les protocoles à suivre pour la réalisation de cet objectif ; le test suivi pour réaliser cette démarche est constitué principalement du test de stabilité de la membrane érythrocytaire qui a pour principe d'induire une hémolyse via l'application de deux types de stress : un stress osmotique et un stress thermique et évaluer l'effet protecteur de l'extrait végétal et fongique vis-à-vis ces deux types de stress. Cette étape est précédée par une étape d'isolement et d'identification d'un genre de champignon endophyte ainsi que la préparation des extraits végétaux.

Synthèse
bibliographique

1. Synthèse bibliographique

1-1. Champignons endophytes

Les endophytes végétaux sont étudiés depuis les années 1940 et ils sont connus pour leurs différentes interactions. Le mot endophyte signifie endon : à l'intérieur ; phyton: plante donc les endophytes sont des microorganismes qui résident dans les tissus vivants des plantes de manière intercellulaire sans causer ni de dommages ni de symptômes. L'utilisation du terme endophyte est surtout utilisée pour décrire la colonisation microbienne « asymptotique » des bactéries et de champignons. Il existe deux types d'endophytes : les endophytes bactériens et les endophytes fongiques (Selosse et Gibbert, 2011).

1-1-1. Définition

Les champignons endophytes sont un groupe de micro-organismes qui colonisent l'intérieur d'un organisme végétal de manière asymptotique (Crozet et Canard, 2016) comme l'indique la figure 1. Ils appartiennent aux ascomycètes mitosporique et méiosporique qui résident dans les tissus internes des plantes sous la couche épidermique (Jia *et al.*, 2016), ils sont également issus de *Dikarya* (*Ascomycota* ou *Basidiomycota*), et comprennent également quelques *Basidiomycota* (*Agaricomycotina*, *Pucciniomycotina*) ; (Rodriguez *et al.*, 2009). Ils présentent une large gamme d'hôtes et colonisent toutes les parties de la plante, les feuilles, les tiges et les racines, ces champignons ont un rôle bénéfique pour les plantes colonisées et protègent leurs hôtes contre les différentes maladies et favorisent leurs croissances, mais ils sont également capables de former des infections étendues (90%-100%) dans les plantes poussant dans des habitats soumis à un stress élevé (Rodriguez *et al.*, 2009).

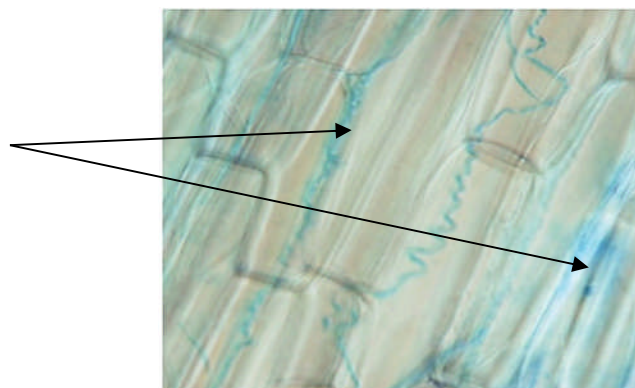


Figure1 : Champignons endophytes (Filaments bleus) vivant dans l'espace intercellulaire des plantes (SALIBA, 2015).

1-1-2. Historique

L'existence des endophytes fongiques est connue depuis la fin de 19^{ème} siècle mais c'est jusqu'au 20^{ème} siècle que ces micro-organismes ont attiré l'attention des chercheurs (Padhi et al., 2013). Le terme « endophyte » a été inventé en 1809 par Heinrich Freidrich Link qui définit tout organisme vivant à l'intérieur d'une plante. Sa définition a été destinée aux agents pathogènes en supposant que les plantes saines ne présentent pas de symbiotes internes (Padhi et al., 2013).

Le premier effort majeur pour isoler les endophytes a commencé en réponse à la maladie du ray-grass qui affectait le bétail en Nouvelle-Zélande. Des endophytes fongiques avaient déjà été observés sur l'herbe *Lolium perenne* à la fin des années 1800. Après avoir trouvé des bactéries et des champignons à l'intérieur de plantes saines par Galippe en 1887, il a mis l'hypothèse qu'ils pouvaient avoir un rôle bénéfique (De Mers, 2022). Parmi les premières publications décrivant les champignons endophytes était en 1904 par Freeman qui décrivait un champignon dans l'ivraie de Perse, une graminée annuelle. Entre 1930 et 1990 une série d'études a été effectuée sur des champignons endophytes asymptomatiques dans une large gamme de graminées (Padhi et al., 2013).

Des rapports sont disponibles sur les champignons de palmier, des plantes ligneuses dans les années 1990-2000 (Padhi et al., 2013).

1-1-3. Caractéristique générales

Les endophytes peuvent ne provoquer aucun signe de maladie, ils sont présents dans les tissus végétaux pendant tout ou une partie de leur cycle de vie. Les endophytes ont la capacité de coloniser les tissus internes des feuilles saines, pétioles, tiges, rameaux, écorces, racines, fruits, fleurs et graines sains, sans causer de dommage apparent ou d'infection pathogène à leurs hôtes. Ils constituent un groupe écologique et polyphylétique de champignons très divers (Fouda et al., 2015).

Ils sont des organismes hétérotrophes. Ils sont ubiquistes, ils ont été détectés dans pratiquement toutes les espèces de plantes. Une même espèce de champignon endophyte est capable de coloniser plusieurs hôtes différentes (Crozet et Canard, 2016), avec une estimation de 1 million d'espèces de champignons endophytes résidant dans les plantes et même dans les lichens (Padhi et al., 2013).

Les endophytes fongiques peuvent avoir un impact profond sur les communautés végétales, en augmentant la biomasse, en réduisant la consommation d'eau et en améliorant l'aptitude de la plante hôte en lui conférant une tolérance au stress dans des conditions extrêmes (Ikram *et al.*, 2019).

1-1-4. Modes de transmission

Les champignons hébergent dans les tissus des espèces de graminées. Ils colonisent des plantes au bénéfice de ces dernières, ils se propagent via les graines de leurs hôtes ; la transmission n'est pas parfaite : dans une population on trouve des plantes colonisées d'autres non. Ils croissent dans les tissus sans les endommager ni former des spores, leur mode de propagation est différent soit une transmission verticale, Ils colonisent donc directement les graines de leur hôte, c'est une transmission directe des parents à la descendance ; ou bien une transmission horizontale c'est-à-dire entre les individus (Sharma *et al.*, 2018). Ce mécanisme de transmission est représenté dans la figure suivante.

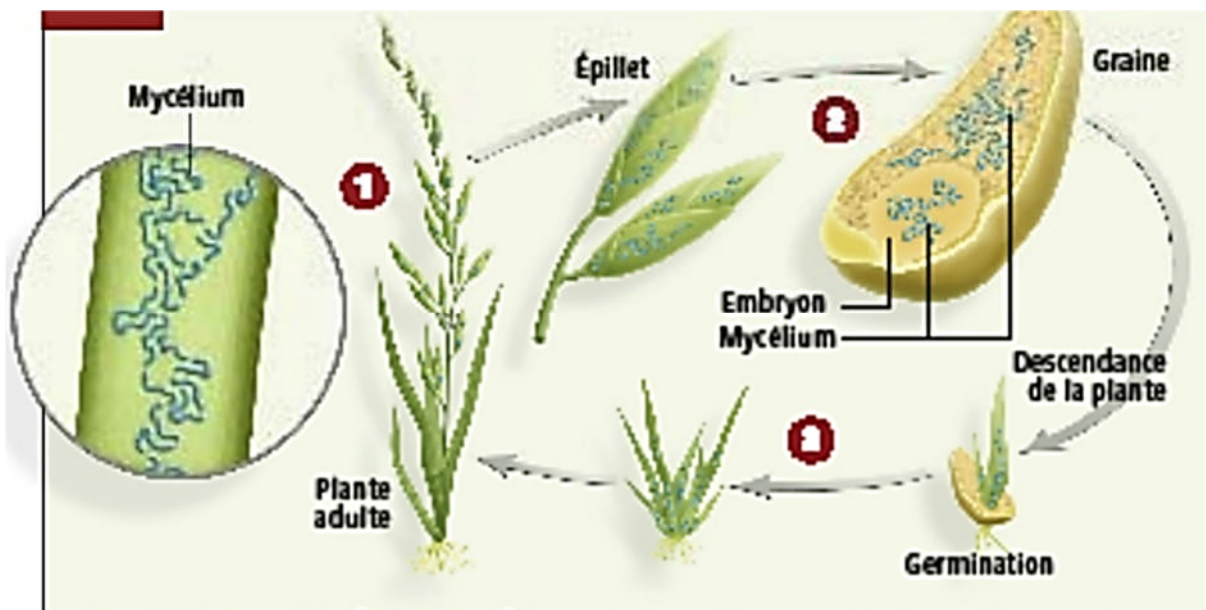


Figure 2 : Mécanisme de transmission des endophytes par les graines (Selosse et Gibert, 2011).

1-1-5. Classification des champignons endophytes

Les champignons endophytes ont été divisés en deux grands groupes qui représentent 4 classes selon les critères suivants : la famille de l'endophyte concerné, la localisation dans les tissus de l'hôte et le mode de transmission. Cela est démontré par le tableau I et la figure 3.

1-1-5-1. Endophytes clavicipitacés (Classe 1)

Ils sont constitués par les champignons appartenant à la famille des *Clavicipitaceae* (Ascomycota), qui regroupent des champignons essentiellement parasites de plantes, d'insectes ou autres (Crozet et Canard, 2016). La majorité des *Clavicipitaceae* sont connus pour le rôle de protection de leurs plantes hôtes. Les champignons endophytes de classe 1 sont responsables dans certaines conditions, d'une modification d'un caractère observable chez la plante hôte. Ils sont également responsables d'une interaction avec une ou plusieurs plantes voisines de la plante hôte par l'intermédiaire d'un agent chimique et présentent un indice sur une population d'animaux ou de microorganismes présent dans l'environnement colonisant l'hôte. L'évolution de la biotrophie et de l'endophytisme dans ce groupe dépend de leur efficacité à utiliser les nutriments disponibles de la plante hôte pour la croissance, réduire les capacités enzymatiques et d'augmenter la production de métabolites secondaires particuliers pour favoriser la relation symbiotique (Crozet et Canard, 2016).

1-1-5-2. Endophytes non clavicipitacés (Classe 2, 3, 4)

Les endophytes NC peuvent être différenciés en classes fonctionnelles sur la base des modes de colonisation des hôtes, du mécanisme de transmission entre les générations d'hôtes, des niveaux de biodiversité dans la plante et de la fonction écologique.

Les endophytes de classe 2 comprennent une diversité d'espèces qui sont tous issus de *Dikarya* (*Ascomycota* ou *Basidiomycota*). Ils présentent une large gamme d'hôtes et colonisent toutes les parties de la plante, les feuilles, les tiges et les racines (Rodriguez et al., 2009). La transmission est le plus souvent verticale, mais il y a parfois une transmission horizontale, leur région de transmission préférée est l'enveloppe des graines et/ou les rhizomes, avec une faible abondance dans la rhizosphère (Crozet et Canard, 2016). Les endophytes de classe 2 sont connus pour augmenter la biomasse des plantes dans des conditions de stress. De nombreux endophytes de classe 2 aident les plantes à se protéger contre les pathogènes fongiques, en produisant des métabolites secondaires, parasitisme fongique, ou en induisant une résistance systémique. La capacité des isolats d'endophytes de classe 2 à coloniser de manière asymptomatique et à s'adapter à l'habitat les différencie des autres classes (Sharma et al., 2018).

Les endophytes de classe 3 sont issus de *Dikarya*. Ils se distinguent facilement des autres classes en raison de leur présence dans les tissus aériens des plantes. Ils jouent divers

rôles écologiques qui semblent distincts de ceux des endophytes des classes 1 et 2, moins diversifiés. En outre, les endophytes de classe 3 ont montré leur capacité à faciliter la vie des plantes de nombreuses manières lorsqu'ils interagissent avec d'autres organismes présents dans la même plante, ils offrent une résistance accrue aux maladies et des changements dans la sensibilité à la sécheresse et à d'autres stress abiotiques (Sharma et al., 2018). Leur transmission est strictement horizontale, en particulier lorsque l'hôte est en sénescence : les champignons émergent et produisent des spores sexuées ou asexuées (Crozet et Canard, 2016).

Les endophytes de classe 4 sont appelées "*darkseptate endophytes*" (DSE). La caractéristique distinctive des endophytes de la classe 4 (DSE) est la présence d'une couleur sombrement mélanisée en tant que groupe fonctionnel et leur présence restreinte dans les racines des plantes. Parfois, des endophytes à pigmentation foncée appartenant à d'autres classes ont été confondus avec des DES par exemple, l'endophyte de classe 2 *C. protuberata* n'est pas un véritable DSE, car il colonise pratiquement toutes les parties de la plante (tige, feuilles, racines, couronne et tégument des graines), (Sharma et al., 2018). Leur mode de transmission est strictement horizontal, ils se reproduisent par reproduction asexuée principalement. Ils sont ubiquitaires, leur distribution est large et leur taux de colonisation est important. Ils présentent un effet sur l'acquisition des nutriments et sur la croissance de la plante. Ils permettent également de prévenir l'infection par les parasites phytopathogènes en minimisant la matière organique carbonée, le taux de mélanine produit par ces champignons est impliqué dans la production de métabolites secondaires toxiques pour les herbivores. Ils confèrent également une protection contre les dommages liés à la dessiccation et aux radiations, notamment les Ultra-Violets (Crozet et Canard, 2016).

Tableau I : Critères symbiotique des différentes classes des endophytes (Crozet et Canard, 2016).

Critères	Endophytesclavipitaceae	Endophytes non clavipitaceae		
	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Gamme d'hôtes	Etroite	Large	Large	Large
Tissus colonisés	Pousse et rhizome	Pousse, racine et rhizome	Pousse	Racine
Colonisation dans la plante	Très étendue	Très étendue	Limitée	Très étendue
Biodiversité dans la plante	Faible	Faible	Elevée	Inconnue
Transmission	Verticale et horizontale	Verticale et horizontale	Horizontale	Horizontale

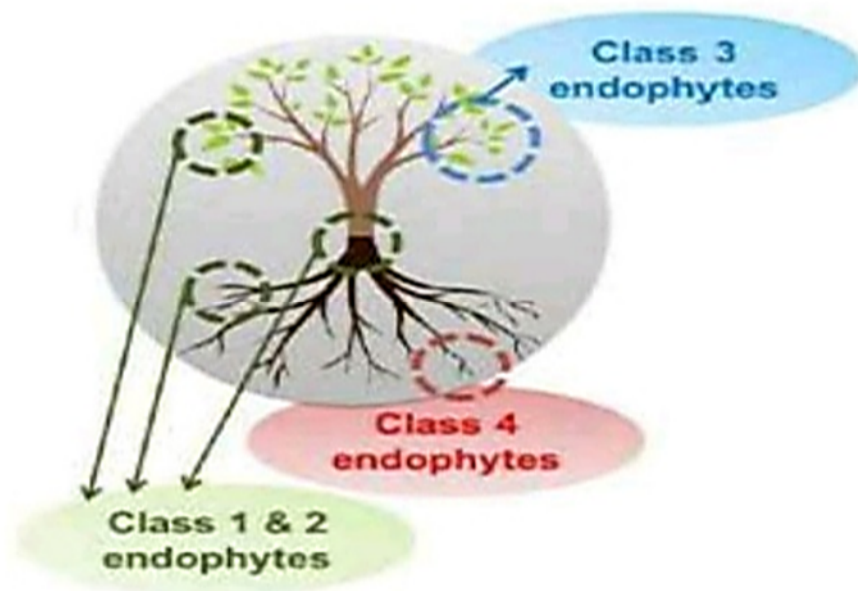


Figure 03 : Classification des endophytes selon la localisation des tissus colonisés (Kusari et al., 2012)

1-1-6. Relation plante hôte et champignons endophytes

Jusqu'aux années 1970 les endophytes sont considérés comme des êtres vivants neutres, ils ne présentent ni un effet bénéfique ni nocif pour l'hôte (Sharma et *al.*, 2018). La première trace d'association plante-endophyte est la découverte d'hyphes et de spores de champignons dans des tissus fossilisés des tiges et des feuilles de plantes datant de plus de 460 millions d'années. Cette découverte indique que la coévolution des champignons et des plantes pourrait avoir commencé à l'époque où les plantes sont apparues sur terre (Yan et *al.*, 2019).

Près d'un tiers d'espèces de graminées hébergent dans leurs tissus des champignons discrets et très avantageux, près de 20 à 30% hébergent naturellement des *Neotyphodium* (Selose et Gibert, 2011). Les champignons endophytes pénètrent dans la plante et tirent des nutriments de la plante puisqu'il n'est pas en contact avec l'environnement, en retour il favorise la germination des graines et synthétise certains métabolites qui assurent la survie de la plante hôte ce qui fait une véritable relation mutualiste (Patil et *al.*, 2016).

Plusieurs expériences ont démontré que le champignon procure à la plante qui l'héberge plusieurs avantages. Ainsi, les plantes endophytées tolèrent mieux différents facteurs de stress tels que le déficit hydrique, les excès de sel, la vie à l'ombre, les attaques de champignons pathogènes, ou les ultra-violets. Par ailleurs, il a été aussi découvert que les endophytes peuvent améliorer la reproduction de leur hôte. Enfin, ils sont de véritables usines chimiques, qui produisent plusieurs alcaloïdes (molécules toxiques), notamment les péramines ou les lolines, qui sont toxiques pour les insectes, qui du coup évitent les plantes endophytées. D'autres sont actifs contre les mammifères herbivores (Selose et Gibert, 2011).

D'autres expériences ont montré qu'ils avaient pour ancêtres des champignons pathogènes, nocifs pour les plantes qu'ils infectent. En effet, ils infectent la plante par le biais de leurs spores. Le mycélium du champignon prolifère dans la plante infectée, et la condamne à ne plus se reproduire : ils produisent des spores qui, une fois libérées, infectent de nouvelles plantes, à leur tour privé de descendance (Selose et Gibert, 2011).

Il existe des relations diverses entre les endophytes fongiques et leurs hôtes comprenant le mutualisme ou la symbiose et l'antagonisme. Ils produisent une abondance de substances essentielles qui possèdent un potentiel d'utilisation dans l'agriculture, l'industrie et la médecine comme étant des ATB, des antis cancéreux et des immunosuppresseurs (Padhi et

al., 2013). Les plantes hôtes fournissent des abris symbiotiques et d'autres facilités de prolifération, telles qu'un environnement adéquat à la croissance et la prolifération, un apport important en nutriments et une protection, pour permettre aux champignons d'achever leur cycle de vie en toute sécurité pendant la colonisation. En outre, les endophytes renforcent le système immunitaire des plantes en produisant une multitude de composés bioactifs (Alam et *al.*, 2021).

Les endophytes colonisent une large gamme d'hôtes, ils peuvent être isolés à partir de différentes plantes appartenant à diverses familles et classes, poussant dans des conditions écologiques et géographiques différentes, parmi ces plantes hôte on trouve l'*Urtica dioica* (Jalgaonwala et *al.*, 2011).

1-1-7. Rôle physiologique et écologique des champignons endophytes

Les champignons endophytes ont un rôle bénéfique pour les plantes colonisées et protègent leurs hôtes contre les différentes maladies, ils présentent un avantage d'avoir une plus grande efficacité contre les pathogènes et ne laissent aucun résidu toxique pour la plante contrairement aux produits chimiques (Ghorbanpour et *al.*, 2017). Ils offrent également une résistance aux stress biotique et abiotique et ils améliorent la croissance de leur plante hôte (Jia et *al.*, 2016). Parmi les champignons bénéfiques, les *Trichoderma spp.*, sont les agents de bio contrôle les plus largement utilisés contre un large spectre de pathogènes (Tan et Zou, 2001).

1-1-7-1. Tolérance au stress biotique

Les endophytes fongiques ont la capacité de supprimer les maladies des plantes directement ou indirectement grâce à différents mécanismes (Ghorbanpour et *al.*, 2017).

- **Antibiose**

L'antibiose se manifeste par la production de divers composés antimicrobiens qui suppriment ou réduisent la croissance et /ou la prolifération des pathogènes. Ce phénomène a été observé chez divers champignons dont *Trichoderma* qui peut produire divers composés anti microbiens qui regroupent des enzymes dégradants les parois cellulaires du pathogène telles que : la cellulase, la xylanase et la pectinase, des composés volatiles tels que : 6-n-pentyl-2H-pyran-2-one (6PAP) et un certain nombre d'ATB tels que : la trichodermine, la gliovirine et la gliotoxine. Les endophytes fongiques produisent également divers métabolites

secondaires, dont certains présentent des propriétés antifongiques et antibactériennes qui inhibent la croissance et l'activité des agents pathogènes des plantes (Ghorbanpouretal.,2017).

- **Résistance systémique induite**

Les plantes présentent deux types de résistance : la résistance systémique acquise (RSA) et la résistance systémique induite (RSI), qui se distinguent par leurs voies biochimiques. Lorsque les plantes sont exposées à des pathogènes, des microbes non pathogènes et certains produits chimiques. La RSA est déclenchée par l'accumulation systémique de l'acide salicylique (une hormone végétale) et des protéines liées à la pathogénèse dans l'ensemble de la plante. L'acide salicylique active les gènes SAR et prépare les plantes à une future infection potentielle par une variété de pathogènes d'une manière rapide et efficace. La RSI quant à elle, est déclenché par des microbes non pathogènes qui activent les voies de l'acide jasmonique et de l'éthylène. La voie induite par le salicylate implique la production de protéines antifongiques liées à la pathogénèse, telles que les chitinases, les glucanases et les thaumatines ; tandis que la voie induite par le jasmonate implique la production d'enzymes oxydatives, telles que les peroxydases, les polyphénols oxydases et les lipoxygénases (Dara, 2019).

- **Concurrence avec des agents pathogènes pour l'espace et les nutriments**

Les champignons bénéfiques ont la capacité de priver les pathogènes de l'espace et les nutriments par la colonisation de l'habitat partagé, les tissus végétaux, la rhizosphère ou la phyllosphère. Les champignons bénéfiques doivent posséder des stratégies efficaces de colonisation des plantes, la *trichoderma* possède des stratégies bien développées et très diversifiées pour coloniser des milieux hétérogènes. Certaines souches de *Trichoderma* peuvent produire des sidérophores, qui sont des composés chélateurs du fer. En piégeant les ions ferriques de la niche commune, les espèces de *Trichoderma* peuvent inhiber la croissance et l'activité des pathogènes. C'est un exemple où l'épuisement d'un seul nutriment peut être un mécanisme fonctionnel de bio contrôle (Ghorbanpour et al., 2017).

Les champignons *Ectomycorhiziens* protègent les plantes contre les agents pathogènes des racines par des mécanismes tels que la formation d'une barrière physique à l'intérieur et autour des racines qui limite l'accès des pathogènes aux sites d'infection et aux photosynthèses. Une concurrence efficace pour les sites et les sources de carbone (telles que

le glucose et le fructose) a été proposée comme l'un des modes d'action des levures (*Cryptococcus laurentii* et *Sporobolomyces roseus*), (Ghorbanpour et al., 2017).

- **Résistance aux herbivores**

Les endophytes fongiques peuvent produire des substances toxiques pour les herbivores spécifiquement « les alcaloïdes » qui protègent ainsi les plantes de l'ingestion par les animaux. Il a été démontré que les champignons endophytes renforcent les réponses immunitaires des plantes hôtes contre les herbivores, par l'intermédiaire des phytohormones (Yan et al., 2019).

1-1-7-2. Tolérance au stress abiotique

Plusieurs études ont montré que les endophytes fongiques sont capables de protéger leur hôte contre les conditions de sécheresse, de la salinité et également contre les métaux, le rayonnement UV et les fluctuations de température. Les endophytes agissent biologiquement pour activer la réponse au stress plus rapidement et plus fortement que les plantes non symbiotiques (Jalgaonwala et al., 2011).

Les champignons endophytes aident les plantes à s'adapter au stress abiotique et promouvoir leur croissance par la synthèse d'hormones végétales telles que la gibberline (GA), les auxines, l'acide abscissique (ABA), la cytokine ou l'éthylène, par l'acquisition de nutriments notamment l'azote, le phosphore et le fer (Yan et al., 2019). La gibberline est un régulateur vital de la croissance des plantes, il joue un rôle important dans la germination des graines notamment dans le cas de stress salin, et il améliore l'absorption d'eau (Ikram et al., 2018).

Les endophytes tels que *Colletotrichum*, *Piriformo-sporaindica*, *Sebacina vermifera* et *Penicillium* ont suscité un intérêt particulier en raison de leur capacité à produire de métabolites secondaires. Il a été rapporté que *Cladosporium phaeospermum*, un endophyte fongique, libère de l'acide gibbérellique, qui stimule le développement des plantes de riz et de soja, également *Fusarium tricinctum* et *Alternaria Alternata* développent des dérivés de l'acide indole acétique qui favorisent le développement des plantes, les endophytes des racines de *P. indica* modulaient les phytohormones associées à la croissance et au développement de la plante hôte. Ils augmentent également l'absorption et la translocation des nutriments. Ceci est particulièrement important pour l'absorption du phosphore et de l'azote du sol (Omomowo et al., 2023).

Les endophytes favorisent la croissance de la plante via différents mécanismes tels que la production d'ATB, la diminution de la quantité de fer disponible pour les agents pathogènes et la synthèse d'enzymes, en fournissant des vitamines essentielles aux plantes et en augmentant la production d'acide indole acétique (IAA), (Sharma et *al.*, 2018), qui agit comme un promoteur de la croissance des plantes qui favorise à la fois l'élongation et la division des cellules, et il est essentiel pour la différenciation des tissus végétaux (Fouda et *al.*, 2015).

1-1-8. Applications des champignons endophytes

En raison des effets secondaires causés par les médicaments synthétiques pendant le traitement d'une maladie, la demande de médicaments naturels a augmenté dans le monde entier. Les champignons sont révélés être une source précieuse de produits naturels tels que la pénicilline découverte en 1929 (Gupta et *al.*, 2019). Dans le domaine médical, le Taxol qui est le premier médicament anticancéreux fongique d'une valeur d'un milliard de dollars cliniquement approuvé qui bloque la prolifération et la migration des cellules cancéreuses. D'autres composés biologiques tels que les antibactériens, les antifongiques, les antidiabétiques, les immunosuppresseurs, les antivirales, les antioxydants et les anti-inflammatoires, produites par les endophytes fongiques constituent des remèdes biologiques alternatifs pour plusieurs maladies humaines (Patil et *al.*, 2016 ; Ben Slama et *al.*, 2021).

Les médicaments d'origine végétale suscitent un regain d'intérêt car ils ont relativement peu ou pas d'effets secondaires. Tout au long de l'histoire, l'homme a utilisé des plantes et des médicaments d'origine végétale pour traiter toutes sortes de maladies. De nombreux autres exemples, tels que l'acide salicylique (Aspirine) et la Quinine ont également été dérivés de plantes médicinales (Patil et *al.*, 2016).

Les champignons endophytes sont utilisés dans l'industrie agricole pour la lutte biologique contre les agents pathogènes des plantes (Toghueo et Boyum, 2020). Leur utilisation à la place des produits chimiques présente des avantages comprenant l'amélioration de la croissance des plantes et l'augmentation de la résistance aux différents stress biologiques (Omomowo et *al.*, 2023). Les métabolites secondaires produits par les champignons bénéfiques jouent un rôle très intéressant dans la protection et l'amélioration de la qualité et du rendement des cultures agricoles (Ben Slama et *al.*, 2021).

Au niveau industriel, les enzymes extracellulaires sont les composés les plus courants et les plus recherchés à partir des extraits de champignons endophytes à des fins industrielles et / ou commerciales. Elles comprennent les chitinases, les cellulases, les amylases, les xylanases, les pectinases, les hydrolases, les protéases et les lipases, (Raghav et *al.*, 2022).

1- 1-9. Activités biologiques des champignons endophytes

1-1-9-1. Activité anti microbienne

Les infections résistantes aux traitements antimicrobiens entraînent souvent des séjours hospitaliers plus long, des couts médicaux plus élevés et une mortalité accrue. Par conséquent de nouveaux agents antimicrobiens sont en demande urgente pour le traitement de ces infections (Toghueo et Boyum, 2019).

Ce qui a poussé la recherche à l'exploitation des endophytes comme source naturel des agents antimicrobiens, par exemples les endophytes de *Terminalia spp* présentent une large gamme d'activités antimicrobiennes assurées par des extraits à activité antimicrobienne produits par les endophytes. Par exemple l'extrait brute d'acétate d'éthyle d'*Acremonium clerotigenum* isolé des feuilles de *T.bellirica* a montré une puissante activité anti microbienne contre les bactéries gramme positif (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) et les bactéries gramme négatif (*Escherchia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*). Le même extrait isolé à partir des espèces de *Pestalotiopsis* endophyte de *T.arjuna* et *T.chebula* a montré aussi une plus grande activité anti fongique contre *Alternaria carthami*, *Fusarium oxysporum* et *Macrophomina phaseolina*. Les extraits bruts obtenus à partir des champignons endophytes ont montré une activité anti microbienne considérable mais aussi une activité anti fongique très importante. Une étude plus approfondie sur les extraits puissants des champignons endophytes pourrait conduire à l'identification de métabolites possédant un potentiel de traitement anti microbien et anti fongique (Toghueo et Boyum, 2019).

Le fractionnement de ces extraits par un essai biologique a permis d'isoler l'altenuisine qui est utilisé pour le développement de nouveaux médicaments antifongiques, de l'acide isoocharinique, et de l'acide altenuique ainsi que du 2,5-diméthyl-7-aniline et du 2,5-diméthyl-7-hydroxychromone. Il a été démontré que certains champignons endophytes peuvent produire des composés volatils a activité antimicrobienne, par exemple le champignon endophyte *Muscodoralbus* produit des composés volatils dont le naphtalène et le 1,1-oxybis qui présentent une inhibition des bactéries et des champignons. Des composés organiques

volatils peuvent être aussi produits constitués d'esters d'acide propanoïque, 2-méthyl-(10) d'acide butanoïque, 2-méthyl-(11) et d'acide butanoïque, 3-méthyl-(12) (Toghueo et Boyum, 2019).

1-1-9-2. Activité anti oxydante

Les dommages oxydatifs et les radicaux libres sont associés à un certain nombre de maladies notamment la maladie d'Alzheimer, l'Athérosclérose et le diabète. Les antis oxydants sont donc nécessaires pour prévenir la toxicité due au stress oxydatif causé par les radicaux libres d'oxygène (Toghueo et Boyum, 2019).

L'isolement des extraits bruts d'acétate d'éthyle à partir des endophytes constitue une source naturelle importante d'antis oxydants, par exemple les extraits bruts des espèces de *Plestatotiopsis* endophytes de *T.arjuna* et *T.chebula* ont démontré une forte activité qui piège les radicaux libres, avec une forte inhibition de la peroxydation lipidique et de l'oxydation de l'eau. Le fractionnement de cet extrait brut permet d'obtenir des composés phénoliques semi-solides dont l'acide benzène propionique, 3, 5-bis (1, 1-diméthyléthyl) -4-hydroxy méthyl ester, l'acide ptérine-6-carboxylique et le 2, 6-ditert-butyl-4-phénol qui présentent une forte activité d'inhibition de la peroxydation lipidique. Également des extraits de *Diaporthesp.* De *T.mantaly* ont montré une activité de piégeage des radicaux libres. Il existe également d'autres composés tels que : l'acide ascorbique, l'acide génipinique et la 4-déoxybostrycine. D'autres extraits d'acétate d'éthyle isolés à partir de *Penicillium* de *T.chebula* possèdent la capacité de piéger le DPPH. L'extrait de méthylène constitue une source anti oxydante très importante. L'isopestacine exerce une activité anti oxydante en piégeant les radicaux libres superoxydes et hydroxy en solution (Toghueo et Boyum, 2019).

1-1-9-3. Activité anti cancéreuse

De nombreux efforts ont été mis en place pour le développement d'inhibiteurs potentiels pour le traitement du cancer. Dans le cadre de cette recherche de nouveaux composés anti cancéreux notamment les extraits d'acétate d'éthyle de *Penicillium thiolii* isolés à partir de *Terminalia chebula* présentent une inhibition de la croissance des lignées cellulaires du cancer du côlon. Cette activité anti cancéreuse est due principalement à la production de métabolites secondaires. Le diterpénoïde « taxol » présente plus d'intérêt dans l'industrie pharmaceutique en raison de son mode d'action spécifique par rapport aux autres agents anti cancéreux. Le taxol est un médicament approuvé pour le traitement de cancer du

poumon et de l'ovaire réfractaire, il a été isolé pour la première fois à partir de *Taxusbrevifolia* et d'autres plantes de la famille des *Taxus*. Les champignons endophytes peuvent également produire du Paclitaxel. Par exemple le champignon endophyte *Pestalotiopsis terminaliae* isolé à partir des feuilles fraîches et saines de *T.arjuna* peut produire du Taxol qui montre une activité cytotoxique contre les cellules suivantes : BT220, H116, Int 407, HL 251 et HLK 210 in vitro. Plusieurs autres champignons endophytes sont également capables de produire le Taxol y compris : l'endophyte *P.pausiceta* isolé à partir de *Cardiospermum helicacabum*, l'endophyte *Bartalinia robillardoides* trouvé dans *Aeglemarmelos* et l'endophyte *Phyllosticta spinarum* de *Platyclus orientalis*, (Toghueo et Boyum, 2019).

1-1-9-4. Activité anti virale

Il existe un besoin mondial de nouveaux composés anti viraux pour résoudre les problèmes de résistance aux médicaments. Les endophytes fongiques possèdent un pouvoir d'inhibition des virus par la stimulation de la production de molécules bioactifs, des composés anti viraux ont été isolés à partir des endophytes fongiques tels que : Podophyllotoxine, l'acide cytonique A et B, les séquoiatones et la cytosporone qui présentent une activité anti virale contre les virus tels que : le cytomégalovirus humain, le virus de la grippe A (H1N1) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), (Gupta et al., 2019).

De nombreux agents antiviraux ont été rapportés à partir de champignons endophytes, les acides cytoniques A et B ont été isolés à partir du champignon endophyte *Cytonaema sp.* Ces composés sont des inhibiteurs de la protéase du cytomégalovirus humain (hCMV) (Jalgaonwala et al., 2011).

1-1-9-5. Activité immunosuppresseur

Les médicaments immunosuppresseurs sont utilisés aujourd'hui pour prévenir le rejet de l'allogreffe chez les patients transplantés et dans les pays en voie de développement, dans un avenir proche, ils pourraient être utilisés pour traiter des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et les maladies insulino-dépendantes comme la polyarthrite rhumatoïde et le diabète insulino-dépendant (Gupta et al., 2019).

Un champignon endophyte, *Fusarium subglutinans*, isolé de *T. wilfordii*, produit le subglutinol A et B qui agissent comme des immunosuppresseurs (Padhi et al., 2013). Les chercheurs ont récemment découvert de nouveaux immunosuppresseurs à partir d'endophytes

fongiques tels que : la subglutinol A et B, Colutellin A, péniphénone et le polykétidebenzannulé. Une étude a montré que le subglutinol A bloque efficacement la prolifération des lymphocytes T, tandis que la colutellin A inhibe l'activation des cellules CD4 (Gupta et al, 2019). Le tableau II présente plusieurs sources endophytiques responsables de la libération de métabolites secondaires qui assurent les activités biologiques citées précédemment.

Tableau II : Métabolites secondaires de champignons endophytes et leurs activités biologiques (Tang-Chang Xu et al., 2021).

Métabolites secondaires	Champignon endophyte	Activité biologique
Dalienxanthone A	<i>Phomopsis</i> sp.	Cytotoxique
Paucinervin E	<i>P. amygdali</i>	Cytotoxique
12-O-Deacetylphomoxanthone A	<i>Phomopsis</i> sp. IM	Antimicrobienne
Dicerandrol C	<i>P. longicolla</i> S1B4	Antibactérienne
Phomopsichin C	<i>Phomopsis</i> sp. 33	Antioxydante
Phomochromone A	<i>Phomopsis</i> sp.	Antifongique
Lithocanol A	<i>P. lithocarpus</i> FS508	Cytotoxique
16-Acetoxyctosporone B	<i>Phomopsis</i> sp. YM 355364	Antifongique
5,50-Dimethoxybiphenyl-2,20-Diol	<i>P. longicolla</i> HL-2232	Antibactérienne
Betulinic acid	<i>Phomopsis</i> sp. SNB-LAPI-7-32 P	Antivirale
Phochrodine D	<i>Phomopsis</i> sp. 33	Antioxydante
Phomopsolidone B	<i>Phomopsis</i> sp. DC275	Phytotoxique
Diaporthelactone	<i>Phomopsis</i> sp. AI23	Antioxydante

1-1-9-6. Activité anti-inflammatoire des champignons endophytes

Les endophytes fongiques contribuent à la production de métabolites bioactifs possédant une grande variété d'activités biologiques, essentiellement l'activité anti-inflammatoire. A cet effet, les champignons sont considérés en tant qu'une source fonctionnelle, car ils sont riches en composés à activité anti-inflammatoire, qui montrent dans

plusieurs études, une activité anti inflammatoire très intéressante en raison de leur production de différentes molécules bioactives comme les polysaccharides, l'ergostérol et les polyphénols qui exercent une activité d'inhibition de la production de l'oxyde nitrique (NO) induite par le LPS (lipopolysaccharide) et IFN gamma chez les macrophages (Diallo, 2020).

Ces espèces fongiques produisent divers composés naturels anti inflammatoire à intérêt thérapeutique, visant à la production de médicaments pour le traitement des maladies inflammatoires (Cruz et *al.*, 2020). Plusieurs types de métabolites secondaires sont produit y compris : les alkaloides, les polyketides, les terpènes, terpénoïdes et les stéroïdes (voir annexes).

Plusieurs sources endophytiques ont été isolées à partir de divers plantes hôtes et qui sont à l'origine de plusieurs composés anti-inflammatoires ; parmi ces composés, l'alternariol isolé à partir de *Phomopsis* sp un endophyte fongique de *Senna spectabilis*, l'ergoflavin isolé à partir de *Ascomycetes* sp un endophyte fongique de *Mimosopselengi*, Conioxanthone A isolé à partir de *Penicillium* sp. ZJSY2 un endophyte fongique de *Sonneratiaaapetala*, comme l'indique le tableau III.

Le processus inflammatoire contribue à la libération de cytokines pro- inflammatoires telles que IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, INF- γ , TNF- α . D'autre part, celles qui suppriment l'expression de ces cytokines, telles que l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, l'IFN- α sont des cytokines anti-inflammatoires qui sont libérées par des champignons endophytes. Les PG, et les cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2) sont à l'origine des principaux troubles liés à l'inflammation, il existe des agents anti-inflammatoires qui sont responsables de l'inhibition de ces deux enzymes tels que la Botryosphaerin B et Botryoisocoumarin A qui sont également sécrétés par divers endophytes fongiques. Les ROS comme les superoxydes, les anions hydroxyles et le peroxyde d'hydrogène sont des facteurs qui déclenchent l'inflammation et sont responsables de plusieurs maladies inflammatoires ; divers métabolites secondaires présentent une activité d'inhibition des ROS tels que l'Alternariol et la Cytochalasin J (Pal et *al.*, 2020), comme l'indique le tableau IV.

Parmi ces champignons endophytes, le genre *Alternaria*. C'est un endophyte fongique qui est classé parmi les *Deuteromycetes Dematicaceae*, formant un mycélium cloisonné brun. Il se multiplie de manière asexuée. Ce sont des dictyospores : conidies piriformes, à la base élargie avec des septa transversaux, obliques et longitudinaux en nombre variable. Ils sont phylogénétiquement proche de nombreuses espèces phytopathogènes. Il regroupe plus de 100 espèces ubiquitaires largement répandues dans les sols, la végétation, l'air ou les aliments (Calmes, 2012). La première espèce du genre *Alternaria*, *A. tenuis*, a été décrite à partir de

matériel végétal mort par Nees von Esenbeck en 1816 (DeMers, 2022). Les espèces d'*Alternaria* sont associées à une grande variété de substrats, y compris les graines, les plantes, les produits agricoles, les animaux, le sol et l'atmosphère (Eram et al., 2018).

Ces espèces sont classées parmi les champignons imparfaits appartenant à l'embranchement des Ascomycètes des Hyphomycètes (Meena et Samal, 2019). Ils sont largement répandus dans de nombreuses cultures destinées à l'alimentation humaine et animale, ainsi que dans les matières organiques en décomposition et dans le sol (Wang et al., 2014). Les *Alternaria* produisent divers métabolites bioactifs, qui ont attiré l'attention de nombreux chercheurs, qui possèdent un large éventail d'activités biologiques, y compris l'activité anti oxydante, l'activité anti virale, l'activité anti cancéreuse et essentiellement l'activité anti inflammatoire (Zheng et al., 2012). Plusieurs études ont permis d'isoler plusieurs composés bioactifs à partir d'une espèce endophytique l'*Alternaria sp* dont les benzofuranes tels que les alternabenzofuranes A et B, les sesquiterpénoïdes tels que les alternaterpénoïdes A et B, des polykétides connus, tels que l'isobenzofuranone A, l'acide isochracinique (Chen et al., 2020).

Tableau III : Métabolites anti-inflammatoires et leurs sources endophytiques (Pal et *al.*, 2020).

Composés anti inflammatoires	Source endophytique	Plante hôte
1,2 seco-trypacidin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Rumex patientia</i>
1-O-methyl emodin	<i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Gaeumannomycesp.</i>	<i>Rumex patientia</i> , <i>Phragmites communis</i>
Alternariol	<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Senna spectabilis</i>
Asperimide C	<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Surianamaritima L.</i>
Botryoisocoumarin A	<i>Botryosphaeria</i> sp. KcF6	<i>Kandeliacandel</i>
Chaetomugulin E	<i>Wikstroemia uva-ursi</i>	<i>Chaetomiumglobosum</i>
Conioxanthone A	<i>Penicillium sp.</i> ZJSY2	<i>Sonneratiaapetala</i>
Palmaerones A	<i>Lachnumpalmae</i>	<i>Przewalskiatangutica</i>
Periconianone A	<i>Periconia</i> sp.	<i>Annonasamuricata</i>
β -sitosterol	<i>Gaeumannomycesp.</i>	<i>Phragmites communis</i>
Terrusnolides A	<i>Aspergillus sp.</i>	<i>Tripterygiumwilfordii</i> (
Trypacidin	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Rumex patientia</i>
Ergoflavin	<i>Ascomycetes</i> sp.	<i>Mimosopselengi</i>

Tableau IV : Métabolites secondaires et leurs activités anti-inflammatoires (Pal et *al.*, 2020).

Métabolites secondaires	Activité anti-inflammatoire
11-epichaetomugilin I	Inhibition de la production du NO
1-methoxy-3-methylcarbazole	Inhibition du NO, PGE-2, TNF- α , IL-1 β , IL-6, et l'IL-10
1,2 seco-trypacidin	Inhibition de l'IL-6
5,7-dimethoxy-4-phenylcoumarin	Inhibition du NO, PGE2, TNF- α , IL-6, IL-1, et la COX-2
8-methoxy naphthalene-1,7-diol	Inhibition du NO et de l'IL-6
Alternariol	Inhibition des ROS
Botryoisocoumarin A	Inhibition de la COX-2
ChaetoglobosinFex	Inhibition du TNF- α , IL-6, <u>MCP-1</u> , et <u>MAPKs</u>
Conioxanthone A	Inhibition des lymphocytes
Corynesidone A	Inhibition du NO et du TNF- α
Fusaristerol A	Inhibition de la 5-lipoxygénase (5-LOX)
Koninginin E	Inhibition de la Phospholipase A2
Terrusnolides A	Inhibition de l'IL-1 β , TNF- α , le NO
Xylariphilone	Inhibition du TNF- α , l'IL-6, et l'IL-12 p40
Herbarin	Inhibition du TNF- α et de l'IL-6
Asperteretal C	Inhibition du NO
Botryosphaerin B	Inhibition de la COX-2
Andasperfumin	Inhibition de l'IL-6
Trypacidin	Inhibition de l'IL-6
Terrusnolides D	Inhibition de l'IL-1 β , TNF- α , et le NO
Koninginin F	Inhibition de la Phospholipase A2
Fusaristerol B	Inhibition de la 5-LOX
Dichlorodiaportintone	Inhibition du NO
Cytochalasin J	Inhibition des ROS

1-2. Inflammation

L'émergence des maladies inflammatoires a orienté les scientifiques à la recherche de médicaments anti-inflammatoires naturels qui présentent peu ou pas d'effets secondaires. Selon plusieurs recherches qui ont approuvés que les champignons endophytes soient de véritables substances thérapeutiques qui inhibent les différents mécanismes de la réaction inflammatoire.

1-2-1. Généralités

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par divers facteurs, notamment des agents pathogènes, des cellules endommagées et des composés toxiques, en favorisant la réparation et la guérison des tissus (Furman et *al.*, 2020). Elle est qualifiée comme étant une réponse homéostatique des tissus (Júnior et *al.*, 2016). Elle fait partie du mécanisme de défense innée de l'organisme, ce mécanisme est dite non spécifique et immédiat (Hannoodie et Nasuruddin, 2022).

Elle constitue un mécanisme de défense qui est vital pour la santé. Au niveau des tissus, l'inflammation se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction qui résultent de la dilatation des vaisseaux sanguins (Chen et *al.*, 2018). Ce processus se caractérise par une dilatation vasculaire, une perméabilité accrue des capillaires, une augmentation du flux sanguin et le recrutement de leucocytes. Les neutrophiles polynucléaires sont parmi les premiers leucocytes à s'accumuler dans le site enflammé. Ces cellules jouent un rôle crucial en tant que première ligne de défense du système immunitaire inné en raison de leur capacité de phagocytose (Freire et Van Dyke, 2013).

L'exposition à des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) et à des motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) entraîne l'activation des cellules de la lignée monocyte macrophage, ce qui provoque l'expression de protéines proactives entraînant l'expression de gènes pro-inflammatoires et l'inhibition de l'expression de gènes anti-inflammatoires. Le recrutement des cellules immunitaires est assuré par la production de cytokines, de chimiokines et d'autres substances chimiques, par diverses voies de signalisation intracellulaire en particulier : Nuclear factor-kappa B (NF-KB) (M. Bennett et *al.*, 2018).

1-2-2. Types d'inflammation

1-2-2-1. Inflammation aigue

L'inflammation aigue est une réponse adaptative immédiate avec une spécificité limitée (Hannoodee et Nasuruddin, 2022). Elle se classe dans la catégorie des processus inflammatoires rapides, qui durent quelques heures, voire quelques jours (Watsona et *al.*, 2018).

Elle est déclenchée par des facteurs exogènes, tels que les agents pathogènes. Elle se caractérise par des rougeurs, des gonflements, de la fièvre et des douleurs (Suzuki, 2019), comme l'indique la figure 4.

C'est une réaction inflammatoire exogène dite non spécifique car elle ne met pas en jeu les cellules immunologiques compétentes (lymphocytes). Elle concerne les affections liées aux premières rencontres, bactéries, virus, parasites, tissus et cellules endommagées. Ce type d'inflammation est initié par la reconnaissance de l'agent étranger, ce qui entraîne une vasodilatation des vaisseaux qui est induite par des composants plasmatiques qui activent des systèmes protéolytiques. Ce processus aboutit à l'activation des cellules endothéliales qui migrent par la suite vers le tissu infecté pour la libération des médiateurs participant à la phagocytose. Ce mécanisme se termine par la réparation du tissu blessé et la mémorisation de l'agent étranger (Marie et *al.*, 1998).

Elle se caractérise également par le recrutement de fluides et de protéines plasmatiques (Iwalewa et *al.*, 2007), et des médiateurs solubles comme les cytokines, les chimiokines pour favoriser la migration des neutrophiles et des macrophages qui font partie de l'immunité innée naturelle vers la zone de l'inflammation (Hannoodee et Nasuruddin, 2022). De nombreux autres médiateurs sont impliqués dans l'initiation de la cascade de processus inflammatoire aigu, le premier groupe de médiateur est constitué des récepteurs de type péage Toll-like receptor (TLR), qui sont des protéines membranaires présentes à la surface des cellules du système immunitaire innée comme les macrophages et les cellules dendritiques qui peuvent reconnaître les PAMPs et les DAMPs. Le second groupe de médiateurs est les médiateurs de l'acide arachidonique (AA), qui constitue la membrane des cellules de l'organisme qui peut être activé par des inducteurs tels qu'une infection ou une lésion tissulaire. Le troisième groupe est les mastocytes, ces cellules seront activées par des lésions tissulaires (Hannoodee et Nasuruddin, 2022).

Les réponses immunitaires aiguës nécessitent une régulation à la hausse de divers leucocytes, qui devraient ensuite être régulés à la baisse une fois le processus terminé (Watsona et *al.*, 2018).

1-2-2-2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique aura lieu lorsque l'organisme n'a pas su éliminer l'agent étranger qui entraîne une destruction tissulaire (Marie et *al.*, 1998), qui provoque le dysfonctionnement irréversible des organes (Suzuki, 2019), et de l'accumulation des protéines pro-inflammatoires (Watsona et *al.*, 2018). Elle peut être causée aussi par les maladies auto-immunes, un défaut des cellules responsables de la médiation de l'inflammation ou une exposition à un faible niveau d'un irritant particulier ou un corps étranger (Pahwa et *al.*, 2023).

L'inflammation chronique dure plus longtemps, elle se manifeste par la présence des cellules immunitaires notamment les lymphocytes, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles et les fibroblastes, ce qui entraîne une nécrose des tissus. L'inflammation chronique persistante augmente le développement des maladies dégénératives comme l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, et les maladies cardiaques (Iwalewa et *al.*, 2007). La plupart des caractéristiques de l'inflammation aiguë persistent à mesure que l'inflammation devient chronique, notamment la vasodilatation, l'augmentation du débit sanguin et la migration de neutrophiles dans les tissus infectés, ce qui est représenté dans la figure 4. Ce type d'inflammation se caractérise par l'infiltration des cellules inflammatoires primaires telles que les macrophages, les lymphocytes et les plasmocytes dans le site tissulaire, produisant des cytokines inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1) et le Tumor Necrosis Factor (TNF-alpha), ces cytokines stimulent la production des sélectines et des intégrines qui stimulent à leur tour le chimiotactisme et la diapédèse des leucocytes en circulation, des facteurs de croissance et des enzymes, contribuant ainsi à la progression des lésions tissulaires et à la réparation secondaire. Les macrophages tissulaires et les cellules dendritiques (DC) permettent la phagocytose de l'agent étranger. Les leucocytes qui se trouvent dans le site local de la lésion, ils sont activés par diverses cytokines et chimiokines sécrétées par les macrophages et les DC, les leucocytes activés libèrent à leur tour des cytokines et des médiateurs de l'inflammation. Les neutrophiles détruisent également l'antigène par phagocytose, la libération des espèces réactives d'oxygène (ROS) et de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF alpha (Pahwa et *al.*, 2023).

Ce type d'inflammation est déclenché par des substances libérées d'une manière endogène suite à des lésions tissulaires qui se lient aux récepteurs dites Pattern Recognition Receptor (PRR) du système immunitaire inné pour induire une inflammation chronique. Elle se caractérise par une acquisition beaucoup plus longue et de faible intensité d'agents inflammatoires dans les tissus (Suzuki, 2019).

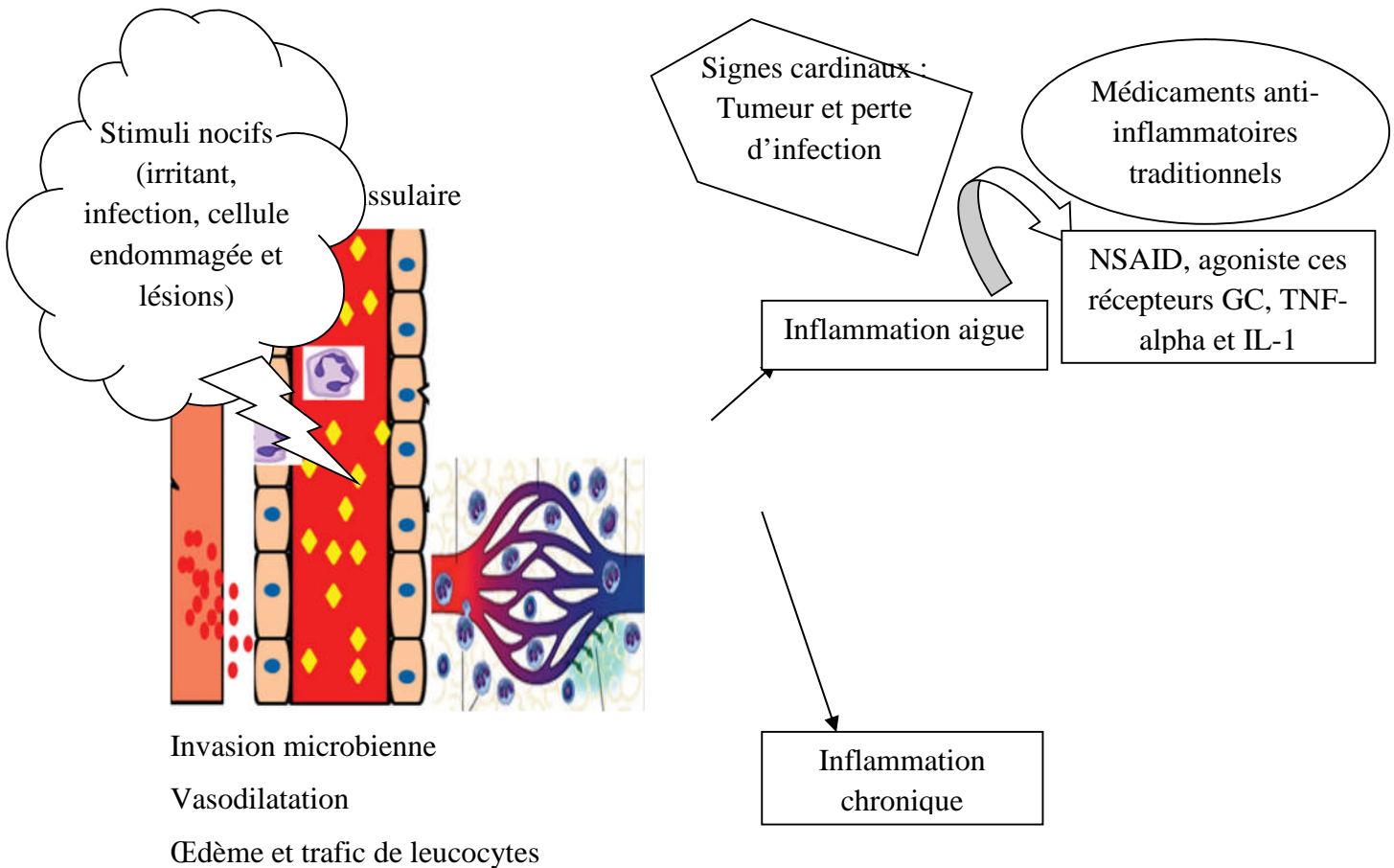


Figure 4 : Mécanismes et signes de l'inflammation (Ingawale et Mandlik, 2020).

1-2-3. Médiateurs chimiques de l'inflammation

L'inflammation est un processus en plusieurs étapes, dont il est actuellement reconnu qu'il est dû à une accumulation de leucocytes, de mastocytes et de plaquettes qui libèrent divers types de médiateurs lipidiques (eicosanoïdes), de protéines (cytokines et chimiokines) et de médiateurs gazeux (oxyde nitrique, monoxyde de carbone, espèces réactives de l'oxygène (Fioranelli et *al.*, 2021).

1-2-3-1. Complément

Les compléments sont un ensemble de protéines qui interagissent entre elles pour créer une cascade (Hannood ,2022). Le complément est l'un des premiers médiateurs activés dans l'initiation de l'inflammation dans l'ensemble de l'organisme. Cette voie peut constituer la première réponse cytotoxique à l'invasion tout en initiant le recrutement de leucocytes et des changements vasculaires. Le complément fait partie du système immunitaire humoral et se compose de plusieurs éléments qui, lorsqu'ils sont activés généralement par clivage, interagissent pour former des enzymes ou fonctionnent comme des protéines de liaison. L'activation intra vasculaire du complément est déclenchée par divers agents, notamment les complexes antigènes-anticorps, les produits bactériens et les toxines (Juhn MD et *al.*, 2008).

1-2-3-2-Cytokines pro- inflammatoires

Les cytokines sont des protéines glycosylées de faible poids moléculaire, pléiotropes et redondantes. Ce sont des protéines de signalisation qui jouent un rôle important dans la communication intracellulaire en réponse à de nombreux stimulus et des cellules cibles. Cette famille de médiateurs comprend de nombreuses molécules telles que : les interleukines et les TNF, principalement l'IL-1 bêta, l'IL-6 et le TNF alpha, qui sont responsables de l'activation des cellules endothéliales et la réparation tissulaire. Cette famille regroupe aussi les interférons (IFN) (FEBVRE-JAMES, 2019). Les cellules inflammatoires y compris les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes utilisent les cytokines pour coordonner toutes les étapes de la réponse inflammatoire. Différentes cytokines sont impliquées dans les stades précoces et tardifs de l'inflammation, principalement, IL1, IL2, IL8, et TNF- α (Juhn MD et *al.*, 2008). Les cytokines produites pendant l'inflammation contribuent également au processus de réparation d'une blessure. Cependant, les mêmes cytokines qui orchestrent l'infiltration des neutrophiles pour lutter contre l'infection sont responsables du remodelage des tissus et de la détérioration des organes lorsqu'elles sont produites de manière chronique. L'inflammation chronique détruit les articulations, la capacité d'échange gazeux du tissu pulmonaire, la perméabilité de l'artère et la capacité d'absorption de l'air (Dinarello, 2010).

L'IL-1 β est libérée principalement par les monocytes et les macrophages ainsi que par des cellules non immunes comme les fibroblastes et les cellules endothéliales, lors de lésions cellulaires, d'infections, d'invasions et d'inflammations. Ces cytokines sont des médiateurs de la maladie et sont donc des cibles pour les thérapies anti-cytokines (Zhang et *al.*, 2007).

1-2-3-3. Chimiokines

Les chimiokines sont une famille de petites protéines structurellement similaires, dont le rôle principal est de stimuler le chimiotactisme des leucocytes. Il existe 2 familles de chimiokines, les chimiokines α -chemokine (CXC) et les chimiokines β -chemokine (CC). Les chimiokines CXC comprennent l'IL-8 et sont chimiotactiques pour les neutrophiles. Les chimiokines CC sont chimiotactiques pour les monocytes et des lymphocytes (Juhn MD et *al.*, 2008).

1-2-3-4. Cytokines anti-inflammatoires

L'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13, le transforming growth factor (TGF- β) et l'interféron alpha (IFN- α), constituent un groupe majeur de cytokines anti-inflammatoires. Elles possèdent la capacité d'inhiber l'IL-1, 6 et 8 et le TNF α . Le blocage de l'activité des cytokines pro-inflammatoires IL-1, TNF, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 ou IL-23 réduit l'inflammation et supprime des voies spécifiques qui activent les lymphocytes T, le blocage de l'IL-32 et de l'IL-33 peut également être utile pour traiter l'inflammation et l'allergie. Les chimiokines sont également des cytokines, et les antagonistes des récepteurs de chimiokines à petites molécules ont été utilisés pour traiter la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire auto-immune de l'intestin. Les chimiokines favorisent la migration des cellules immunitaires, mais elles affectent également l'angiogenèse et l'activité du système immunitaire. (FEBVRE-JAMES, 2019).

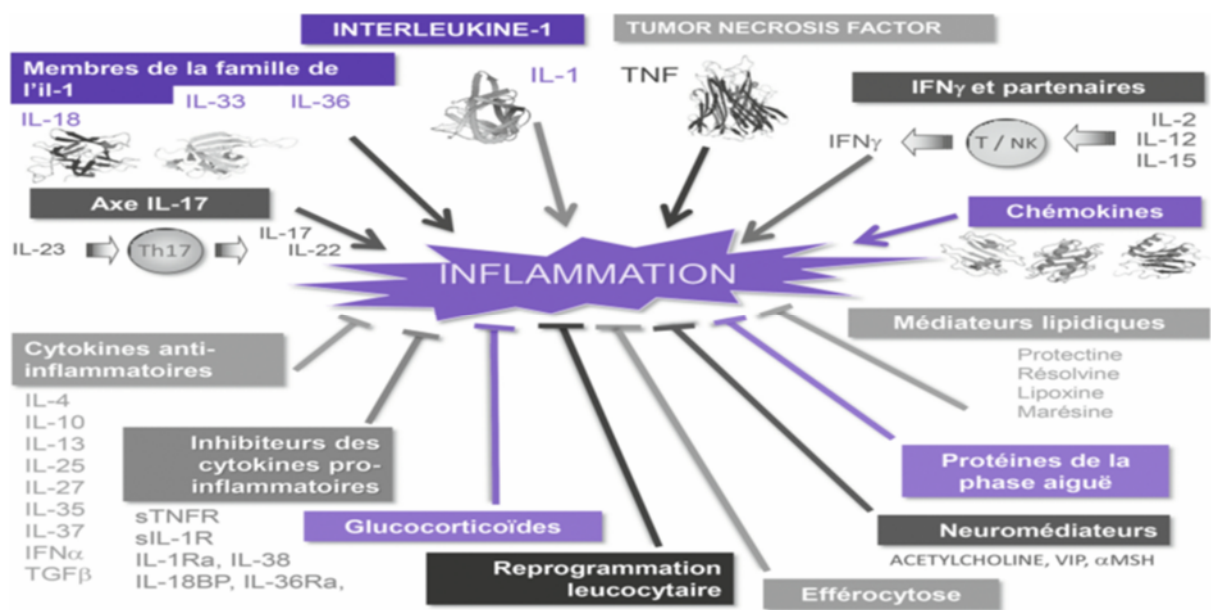


Figure 7 : Résumé des médiateurs et mécanismes pro et anti inflammatoires (Cavaillon).

1.2.4. Inflammation et stabilité de la membrane érythrocytaire

Il a été démontré que pendant l'inflammation, les érythrocytes peuvent subir des altérations biochimiques et biophysiques. Les changements biochimiques peuvent être considérés comme des perturbations de l'arrangement moléculaire de la membrane plasmique et de la fonction érythrocytaire, tandis que les changements biophysiques sont des modifications de la structure générale et de la morphologie érythrocytaire, se traduisant par des changements dans la mécanique érythrocytaire. En général, les molécules inflammatoires interagissent avec les membranes érythrocytaires, ce qui entraîne des modifications structurelles. Les articles publiés dans ce thème de recherche ont élucidé la façon dont l'inflammation et l'infection jouent un rôle dans l'altération du métabolisme, de la mécanique et de la fonction des érythrocytes (Bester et *al.*,2022).

L'inflammation entraîne des modifications des protéines et des lipides situés dans la membrane plasmique des érythrocytes (Bester et *al.*,2022). Les phospholipides constituent la majorité des lipides de la membrane érythrocytaire, avec le glycérophospholipide (GPL), la phosphatidylcholine (PC), et le sphingolipide sphingomyéline (SM) qui dominent la membrane externe de la bicouche lipidique. La phospholipase sécrétoire (sPLA2) et la sphingomyélinase (sMase) catalyse les GPL en lisophospholipides (LPL) et des acides gras, et de la SM en céramide et en choline. Les lipides générés suite à l'activité des deux lipases sont impliqués dans la pathologie de l'inflammation (Dinkla et *al.*,2016).

Les hémocytes sont l'une des principales cibles des ROS produits par les neutrophiles à la suite d'une explosion respiratoire dans l'inflammation. Lorsque les neutrophiles sont activés par les bactéries et leurs composants constitutifs, une série de dérivés toxiques de l'oxygène, tels que l'O₂, le NO, le ClO, le H₂O₂ et l'ONOO, est produite. Les dommages causés aux érythrocytes, par exemple par l'hémolyse induite par une blessure thermique, peuvent également être provoqués par l'activation des neutrophiles (OLCHOWIK et *al.*,2012). La production excessive d'espèces réactives d'oxygène (ROS) entraîne des endothéliales, par la peroxydation de la membrane lipidique et /ou la fragmentation de l'ADN, pouvant conduire à l'apoptose cellulaire. Les ROS influencent la déformabilité des GR dans l'inflammation, ils peuvent entraîner la dégénérescence des protéines dans les GR *in vitro*, en particulier les protéines membranaires telles que la bande 3 et la spectrine (Niemela et *al.*,2022).

Le NO est un médiateur libéré par les cellules endothéliales vasculaires et agit principalement comme un vasodilatateur. De petites quantités de NO sont présentes dans le

sang dans des conditions physiologiques, mais au cours de l'inflammation sa concentration peut augmenter. Plusieurs expériences *in vitro* ont montré une diminution de l'organisation des GR en présence de quantité excessive du NO (Niemela et *al.*, 2022).

1.2.4.1. Molécules inflammatoires

- **La saponine**

Les saponines sont des glycosides tensioactifs provenant de différentes plantes et d'organismes marins et sont subdivisées en glycosides triterpénoïdes et stéroïdes en fonction de la nature de leur aglycone (ou sapogénine). Les saponines sont associées à différentes propriétés : la formation de mousse en solution aqueuse, l'émulsification, l'activité et les propriétés antimicrobiennes, antiparasitaires, anticancéreuses et l'activité hémolytique (Carolin de Groot, Christel C. Müller-Goymann, 2016).

L'aglycone des saponines triterpéniques est constitué d'un squelette en C30, tandis que l'aglycone stéroïdien est constitué d'un squelette en C27, subdivisé en types spirostane et furostane. La différence entre les deux types d'aglycone stéroïdienne la chaîne latérale reliée à un spirocétal dans les saponines spirostanes. Des progrès ont été accomplis lorsqu'il a été démontré que l'effet hémolytique doit être attribué à l'aglycone de la saponine. Cette conclusion a été tirée du fait que toutes les sapogénines en elles-mêmes sont fortement hémolytiques et que des modifications mineures dans la composition de la partie aglyconique de la saponine peuvent avoir des effets considérables sur le pouvoir hémolytique des saponines et des sapogénines correspondantes (SECTAL et *al.*, 1973).

- **Mécanisme d'action de la saponine sur la membrane érythrocytaire**

Le processus d'hémolyse est résumé en deux étapes : dans un premier temps la saponine est liée aux érythrocytes et dans un second temps l'hydrolyse se produit ce qui entraîne l'activité hémolytique de l'aglycone. Avant que l'hémolyse se produise l'hydrolyse de la saponine par une glycosidase membranaire appropriée est susceptible de se produire (Baumann et *al.*, 1999).

Les saponines sont largement utilisées pour rendre la membrane plasmique des cellules perméable, ce qui permet aux petites molécules et aux macromolécules d'entrer dans le cytoplasme ou d'en sortir. Lorsque des érythrocytes sont incubés avec de la saponine dans un tampon isotonique, la membrane devient perméable à l'hémoglobine. En particulier, les saponines stéroïdiennes et triterpéniques avec une seule chaîne de sucre en C3 ont une forte

activité hémolytique. Les lésions membranaires apparaissent comme des "trous" dans la membrane au microscope. On pense que les molécules de saponine forment des complexes insolubles avec le cholestérol membranaire, ce qui entraîne une modification de l'arrangement du cholestérol, ou que les micelles saponine-cholestérol perturbent la bicouche lipidique. Segal et Milo-Goldstein (1978) ont constaté que le cholestérol ne sert pas de site de liaison spécifique pour les saponines dans les érythrocytes, "mais une diminution de son niveau affecte la susceptibilité par le biais de changements structurels dans la membrane". Winter (1994) a proposé que les saponines favorisent l'hémolyse en augmentant le transport de l'eau par le canal aquaporine plutôt qu'en agissant sur la phase lipidique. L'interaction des globules rouges avec la saponine provoque une perturbation de la bicouche lipidique et l'agrégation des molécules de la bande 3. L'interaction des protéines du cytosquelette avec les protéines transmembranaires participe à la restriction des canaux ioniques ou des molécules d'adhésion à des régions spécialisées des cellules. La perméabilisation par la saponine peut abolir la distribution limitée des protéines membranaires intégrales par agrégation (Baumann et *al.*,1999). Le mécanisme d'action de la saponine sur la membrane érythrocytaire est montré dans la figure ci-dessous.

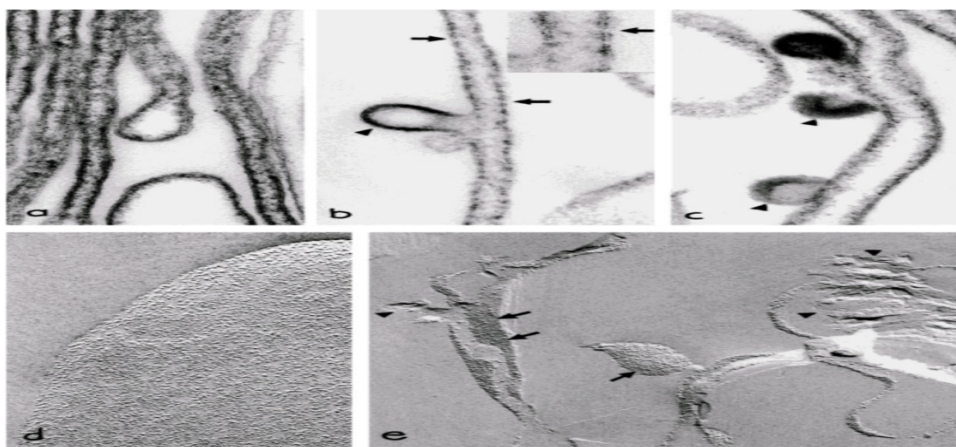


Figure 8 : Mécanisme d'action de la saponine sur la membrane érythrocytaire (Baumann et *al.*,1999).

1.2.4.2. Médicaments anti-inflammatoires

- **Aspirine**

L'Aspirine (Acide acétylsalicylique) est un anti-inflammatoire non stéroïdien très efficace dans le traitement de l'inflammation et d'autres problèmes de santé, il est utilisé depuis l'antiquité pour ses effets analgésiques et anti-inflammatoires (Belhomme et *al.*,

2017).c'est un inhibiteur irréversible des enzymes COX (prostaglandines-endoperoxyde synthase) qui produisent les précurseurs des prostaglandines et des thromboxanes (Hybiak et al., 2019).

- **Mécanisme d'action de l'Aspirine sur la membrane érythrocytaire**

Des études récentes ont montré que les propriétés pharmacologiques de l'aspirine étaient dues à la diminution de la production de prostaglandine par inhibition de l'enzyme cyclooxygénase (COX).

L'enzyme cyclooxygénase (COX) ou prostaglandine endoperoxyde synthase, convertit l'acide arachidonique en intermédiaires endoperoxydes instables PGG₂ et PGH₂, ces derniers sont métabolisés en prostaglandines stables PGE₂, PGF₂ alpha et PGD₂, ainsi qu'en prostanoïdes instables, la prostacycline et le thromboxane A₂. L'aspirine empêche la production de toutes ces prostaglandines (Botting, 2010). Ce mécanisme est présenté dans la figure suivante.

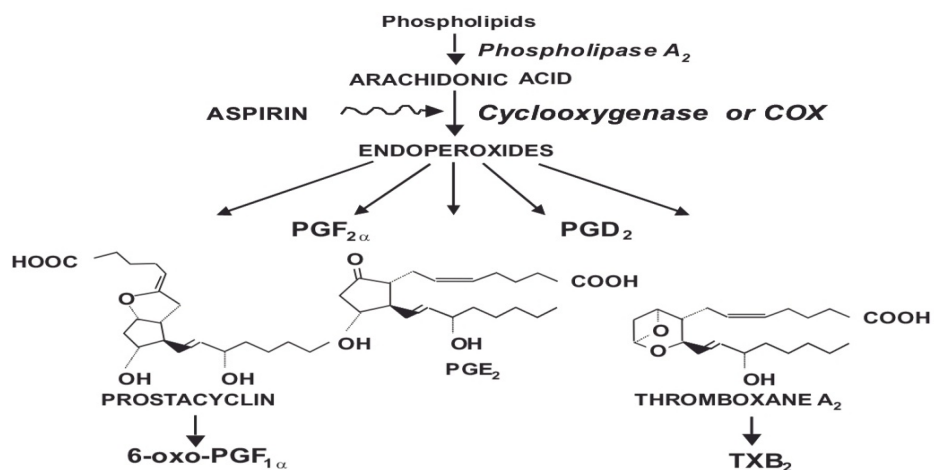


Figure 9 : Mécanisme d'action de l'Aspirine sur la membrane érythrocytaire (Botting, 2010).

Picot, Loll et Garavito ont déterminé la structure tridimensionnelle de la COX. Il s'agit d'une enzyme homodimérique qui s'intègre dans un seul feuillet de la bicouche lipidique de la membrane cellulaire. Cette enzyme bi fonctionnelle comprend trois unités de repliement indépendantes : un domaine similaire au facteur de croissance épidermique, un motif de liaison à la membrane et un domaine enzymatique. Les sites d'activité de la peroxydase et de la cyclooxygénase sont adjacents mais distincts dans l'espace. Trois des hélices de la structure forment un canal d'entrée vers le site actif et leur insertion dans la membrane permet à l'acide arachidonique d'accéder à l'intérieur de la bicouche.

Le site actif de la COX est un long canal hydrophobe et Picot et *al* ont montré que la plupart des médicaments de type aspirine, comme le flurbiprofène, inhibent la COX en excluant l'arachidonate de la partie supérieure du canal. La tyrosine (Tyr) 385 et la sérine (Ser) 530 sont situées à l'apex du long site actif. La tyrosine 385 forme un radical tyrosyle, absorbe l'hydrogène du côté pro-S du carbone 13 de l'acide arachidonique et crée un radical arachidonyle activé qui subit la réaction de cyclisation/oxygénation qui aboutit à la formation d'endoperoxydes instables. L'aspirine inhibe la COX par acétylation du groupe hydroxyle de Ser 530, empêchant ainsi l'accès de l'acide arachidonique à Tyr 385 par encombrement stérique. Cette liaison covalente entraîne une inhibition irréversible de la COX, contrairement à l'action inhibitrice réversible d'autres AINS. Loll et ses collègues ont également émis l'hypothèse que le groupement salicylate de l'aspirine ou de l'acide salicylique se lie avec une faible affinité à un second site de liaison situé en dessous de Ser 530 (probablement au site de liaison du carboxylate, l'arginine (Arg)120). Ils ont suggéré que l'acide carboxylique de l'aspirine se lie d'abord à l'Arg120, qui est situé près de l'ouverture du canal catalytique, puis à l'Arg120, qui est situé près de l'ouverture du canal catalytique, puis à l'Arg120 qui est situé près de l'ouverture du canal catalytique, suivi de la liaison covalente du groupe acétyle à Ser 530 (Botting, 2010). La figure suivante montre le mécanisme d'inhibition de la COX par l'Aspirine.

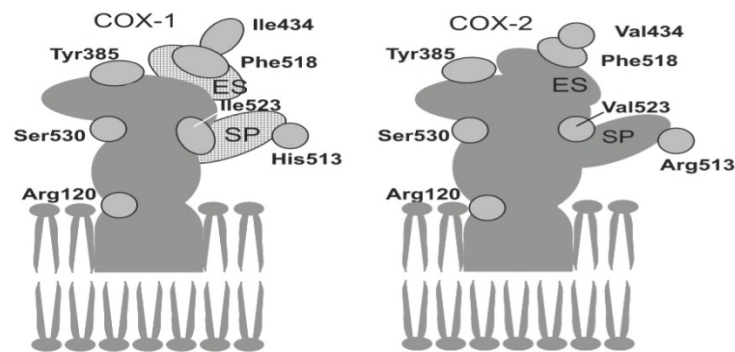


Figure 10: Mécanisme d'inhibition de la COX par l'Aspirine (Botting, 2010).

1.2.4.3. Tests de stabilité membranaire

La stabilisation des membranes érythrocytaire est un mécanisme supplémentaire de l'effet anti-inflammatoire des extraits fongiques. La libération du contenu lysosomal des neutrophiles pourrait être inhibée sur les sites d'inflammation pour stabiliser la membrane (Yesmin et *al.*,2020).

La solution hypotonique a un effet hémolytique. L'hémolyse survient lorsqu'il y a une accumulation excessive de liquide dans les cellules, ce qui entraîne une rupture de la membrane du globule rouge. Lorsque la membrane du globule rouge est endommagée, elle rend la cellule plus susceptible de subir des dommages secondaires. Ces dommages sont provoqués par la peroxydation lipidique induite par les radicaux libres. La fuite des protéines sériques et des fluides dans les tissus peut être évitée par la stabilisation de la membrane. Ce processus est déclenché par des intermédiaires inflammatoires qui augmentent la perméabilité de la membrane. L'extrait fongique pourrait stabiliser la membrane des GR en empêchant la décharge d'enzymes lytiques et d'autres médiateurs inflammatoires actifs (Yesmin et *al.*,2020).

Cependant, un certain nombre d'études ont montré que les flavonoïdes et une série d'autres composés végétaux ont des effets analgésiques et anti-inflammatoires en raison de leur capacité à stabiliser les membranes dans divers modèles expérimentaux. Il a également été démontré que les extraits de champignons endophytes contiennent des flavonoïdes tels que le kaempférol, la quercétine et l'acide p-coumarique. La production de radicaux libres, tels que les peroxydes lipidiques et les superoxydes, serait responsable de la déstabilisation des membranes cellulaires. Les flavonoïdes et autres composés phénoliques agiraient comme des piègeurs efficaces de radicaux libres (Ranasinghe et *al.*,2012).

*Matériel et
méthodes*

Matériels et méthodes

2. Matériels et méthodes

Les différents protocoles réalisés dans cette étude ont été menés au niveau du laboratoire de recherche en biochimie analytique et biotechnologie (LABAB) de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

2-1. Matériels

2-1-1. Appareillage

- Centrifugeuse réfrigérée (max 28000xg ; SIGMA3-16PK) (2) ;
- Microscope optique (hund WETZLAR) (1) ;
- Spectrophotomètre UV-visible, (SHIMADZU) (2) ;
- Rota vapeur (Stuart) (1) ;
- Etuve (MEMMERI) (1);
- Bain marie (Memmert) ;
- Autoclave (Pb international) ;
- Vortex (BIOBLOCK SCIENTIFIC) ;
- Plaque chauffante ;
- Congélateur (DIRECT Freeze) ;
- Plaque chauffante (SANO clav)

2-1-2. Produits chimiques ; L'Acétate d'éthyle, le Chlorure de Sodium, le Glucose, l'Agar, la Saponine, l'Aspirine.

2-1-3. Milieux de culture

- Potato Dextrose Agar (PDA) ;

2-1-4. Matériel biologique

- Les feuilles d'Ortie (*Urtica dioïca*) ;
- Un champignon endophyte du genre *Alternaria* ;

Matériels et méthodes

2-2. Méthodes

2-2-1. Préparation des extraits végétaux et fongiques

2-2-1-1. Extraits végétaux

Les feuilles d'*Urtica dioïca* ont été récoltées en janvier 2015 par Mme Salmi dans la région de Larbaa Nath Irathen (36° 38' 12'' Nord, 4° 12' 24'' Est), située à 30 Km à l'est de Tizi-Ouzou (centre de l'Algérie), à 937m d'altitude. Les feuilles ont été lavées puis séchées dans une étuve à 40°C ; après séchage elles ont été broyées.

Une étape de macération des feuilles a été effectuée pour la préparation des extraits végétaux ; dans de l'eau distillée (20 g de poudre séchée dans 200 ml d'eau distillée) mis sous agitation vigoureuse à l'aide d'un agitateur magnétique à température ambiante pendant 24h. Le filtrat d'eau récupéré a été congelé et lyophilisé dans un lyophilisateur à une pression de 5mHg à 50°C. Les extraits de feuilles d'ortie ont été conservés à -20°C jusqu'à l'utilisation.

2-2-1-2. Extraits fongiques

- **Isolement du champignon endophyte**

Un nombre de feuilles d'*Urtica dioïca* ont été sélectionné pour l'isolement des champignons endophytes par une méthode de stérilisation superficielle des feuilles dans un bain d'éthanol à 96%, dans le but d'élimination des microorganismes épiphytes. Après l'étape de stérilisation, les feuilles ont été mise en culture dans des boites de pétrie contenant le milieu PDA. Les champignons endophytes formant des colonies, ont été isolés ; purifiés et conservés sur milieu PDA a 4°C.

- **Identification macro et microscopique**

L'identification macroscopique est basée sur différentes caractéristiques culturaux ; dont la pigmentation et/ou le diamètre de la colonie, ainsi que la vitesse de la croissance.

Les endophytes fongique sont été également examinés au microscope optique pour la détermination du mécanisme de production des spores ainsi que les caractéristiques des spores en se basant sur la morphologie des hyphes, la présence ou l'absence de septations, la couleur et la forme des spores et le regroupement des conidies.

Matériels et méthodes

- **Incubation**

Les boîtes de pétrie contenant le milieu PDA ont été cultivées à 28°C pendant 18 jours pour induire un stress aux champignons afin de produire des métabolites secondaires.

- **Macération**

Après 18 jours de culture, le contenu des boîtes a été récupéré (extraits de champignons + Gélose PDA) pour extraire les métabolites secondaires libérés dans le milieu extra et intracellulaires. Ensuite, un écrasement du mélange extrait a été réalisé afin de faciliter la macération.

Dans un bicher contenant 200ml de l'acétate d'éthyle ainsi que le mélange extrait a été mis sous agitation pendant 24h. Le lendemain, il a été récupéré puis filtré et le filtrat obtenu a été réparti dans des flacons qui ont été conservés à 4°C.

- **Concentration de l'extrait**

Le filtrat a été récupéré puis évaporé à l'aide d'un rota vapeur à 60°C pendant une trentaine de minutes pour bien évaporer le solvant et garder l'extrait qui a été récupéré puis étuvé pour bien évaporer le reste du solvant.

L'extrait a été récupéré puis solubilisé à l'aide de l'eau physiologique, et a été gardé dans un tube à essai à 4°C.

Matériels et méthodes

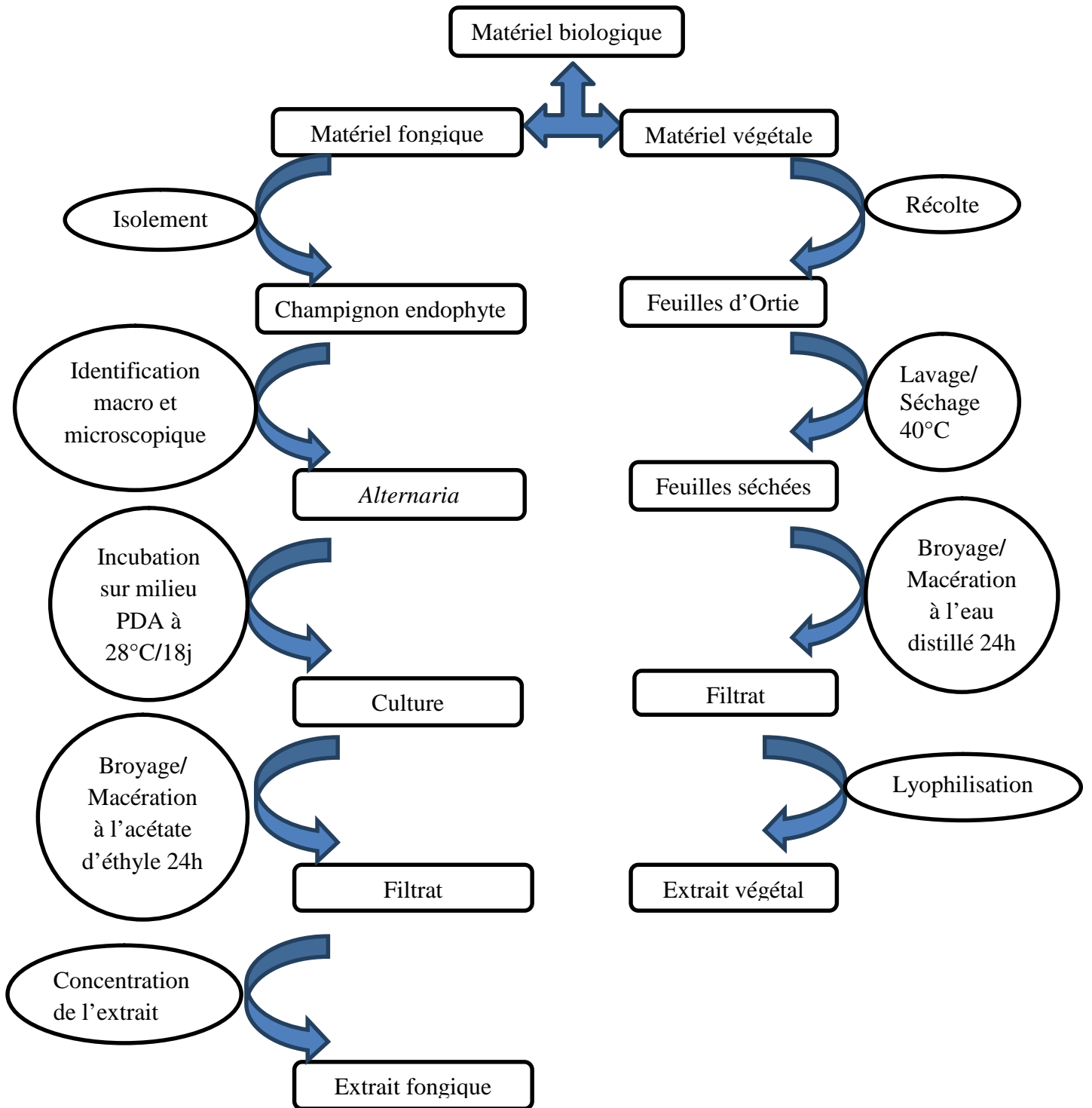


Figure11 : Diagramme résumant le protocole d'extraction de l'extrait végétal et fongique.

Matériels et méthodes

2-2-2. Test d'hémolyse

L'activité de la stabilité membranaire de l'extrait a été évaluée en induisant une hémolyse érythrocytaire par une solution hypotonique et par la chaleur, elle a pour but d'induire une hémolyse des globules rouges et provoquer la désorganisation des membranes érythrocytaires et puis la libération de l'hémoglobine.

Le sang a été prélevé puis collecté dans des tubes EDTA et/ou héparine puis centrifugé à 2000tr par minute pendant 5min à 4°C. Pour récupérer le culot, le sérum doit être éliminé. Un certain volume d'eau physiologique qui est égale au volume du sérum éliminé a été ajouté au culot pour le solubiliser puis a été centrifugé à 2000 tr par min pendant 5 min à 4°C. Le lavage avec de l'eau physiologique a été répété 3 fois avec des centrifugations entre chaque lavage à 2000tr par min pendant 5min à 4°C. Le culot du dernier lavage lui a été rajouté le même volume d'eau physiologique ; les tubes du sang après lavage ont été conservés à 4°C pendant maximum 4 jours.

2-2-2-1. Test de toxicité

Ce test a pour but d'évaluer le comportement des extraits vis-à-vis des cellules érythrocytaires et savoir si nos extraits sont dangereux, s'ils avaient produit des mycotoxines ou pas en suivant le protocole décrit par SPARGET *al*, (2004) modifié.

50µl d'extrait à différentes concentrations ainsi que de la saponine (Témoin+) ont été mélangés avec 1,95 ml du sang à 5% solubilisé dans de l'eau physiologique que ce soit pour l'extrait ou pour la saponine, puis ils ont été incubés sous agitation pendant 1h et centrifugés pendant 5 min à 4°C puis les DO ont été mesurées à 540nm pour enfin calculer le pourcentage d'hémolyse comme suit :

$$\% \text{ d'hémolyse} = (\text{DO échantillon} - \text{DO Témoins-} / \text{DO Témoins +}) \times 100.$$

2-2-2-2. Test au stress thermique

L'étude de l'activité protectrice de l'extrait vis-à-vis de l'hémolyse induite par la chaleur est réalisée selon le protocole décrit par SAKAT *et al*, (2010).

1ml d'extrait à différentes concentrations ainsi que de l'aspirine ont été mélangés avec 1 ml du sang à 2% solubilisé dans de l'eau physiologique que ce soit pour l'extrait ou pour l'aspirine, puis ils ont été pré-incubés sous agitation pendant 30min à 37°C puis incubés

Matériels et méthodes

pendant 30min dans un bain marie à 60°C et refroidis a l'eau de robinet, et ils ont été centrifugés pendant 5 min à 4°C. L'absorbance du surnageant a été mesurées a 540nm pour enfin calculer le pourcentage d'inhibition d'hémolyse à l'aide de l'équation suivante :

$$\% \text{ de protection} = (1 - (\text{DO échantillon} / \text{DO contrôle})) \times 100.$$

2-2-2-3. Test au stress osmotique

L'étude de l'effet protecteur de l'extrait vis-à-vis de l'hémolyse induite par la solution hypotonique est réalisée selon le protocole décrit par FREITAS *et al*, (2008).

1ml d'extrait à différentes concentrations a été mélangé avec 40 µl du sang, puis ils ont été incubés sous agitation pendant 1h à 37°C, et ils ont été centrifugés pendant 5 min à 4°C puis les DO ont été mesurés à 540nm.

Le pourcentage de protection contre l'hémolyse induite par la solution hypotonique a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Pourcentage d'inhibition d'hémolyse} = (\text{DO1} - \text{DO2} / \text{DO1}) \times 100.$$

Où : DO1= DO des GR + solution hypotonique (T+)

Conclusión

Conclusion

Conclusion

Le présent travail a pour objectif l'étude de l'activité anti-inflammatoire des champignons endophytes foliaires d'*Urtica dioica* du genre *Alternaria* par l'utilisation d'un test de stabilité de la membrane érythrocytaire en induisant deux types de stress provoquant des hémolyses des cellules érythrocytaires soit par un stress hypotonique ou un stress thermique.

Lors de cette étude, en premier lieu nous avons testé la toxicité des extraits fongique et végétal après les avoir isoler, identifier et concentrer par un test préliminaire pour évaluer le comportement des extraits vis-à-vis des cellules érythrocytaires ; celui-ci a révélé la non toxicité des extraits donc ils ne présentent pas un effet hémolytique, les pourcentages d'hémolyse trouvés dans le cas de présence de nos extraits sont très inférieurs à ceux de groupe témoin (saponine).

En second lieu, nous nous sommes intéressés à la stabilisation des membranes érythrocytaires. Celle-ci a été déterminée par le test de stabilisation des érythrocytes vis-à-vis d'un stress osmotique où l'extrait végétal présente un effet protecteur contre l'hémolyse plus important que le pouvoir protecteur présenté par l'extrait fongique contre l'hémolyse induite par un stress hypotonique.

D'autre part, nous nous sommes basés sur un autre test qui étudie l'effet protecteur des extraits contre l'hémolyse des cellules érythrocytaires induite par un stress thermique, ou on a remarqué un effet protecteur de l'extrait végétal plus puissant que celui de l'extrait fongique.

Les résultats obtenus lors de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits végétal et fongique contre les différents stress appliqués montrent que les extraits étudiés peuvent être de véritables substances anti-inflammatoires.

Plusieurs autres recherches doivent être réalisées pour mieux comprendre l'interaction plante endophyte et la production de métabolites secondaires. La méthode d'isolement et de purification de métabolites secondaires, est un facteur majeur qui affecte leurs activités biologiques. Il est nécessaire donc de construire un système de culture approprié pour une meilleure production. Les endophytes fongiques peuvent être cultivés par fermentation en milieu liquide ou en milieu solide, car les champignons sont les micro-organismes idéaux pour la fermentation, qui est une méthode de culture continue et bénéfique, et produit plus rapidement la biomasse mycélienne et des métabolites bioactifs. Plusieurs autres paramètres

Conclusion

doivent être optimisés, dont le pH et la température, pour une augmentation de la production globale de biomolécules. Dans l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de nos extraits, la recherche de la dose thérapeutique qui induit un effet optimal et présente une activité anti-inflammatoire importante, est une étape supplémentaire et nécessaire qui doit être effectuée pour confirmer et justifier les résultats obtenus.

En perspectives, plusieurs autres études, plus approfondies et plus accomplies peuvent compléter notre travail, en incluant l'identification des métabolites secondaires produites par les champignons endophytes, l'identification moléculaire des champignons et la comparaison entre les métabolites produits par les champignons et celles produites par la plante, des analyses statistiques doivent être effectués pour confirmer les résultats obtenus.

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- AmrHamzaFouda.,Saad El-Din Hassan., Ahmed Mohamed Eid et Emad El-Din Ewais. (2015). Biotechnological applications of fungal endophytes associated with medicinal plant *Asclepiassinaica* (Bioss.). *Annals of agriculture science.*, 60(1): 95-104.
- AndéolSénéquier-Crozet et Benjamin Canard. (2016).Les champignons endophytes impact sur les écosystèmes et production de molécules d'intérêt thérapeutique. UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES, FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE.
- Asmaa Mahana., Hala M. Hammod., Mona M. G. Saad., Mohamed M. Radwan., Mahmoud A. ElSohly., Doaa A. Ghareeb., Fathallah M. Harraz et EmanShawky. (2023). Bio-guided isolation of potential anti-inflammatoryconstituents of someendophytesisolatedfrom the leaves of ground cherry (*Physalis pruinosa* L.) via exvivo and in-silico studies. *BMC ComplementaryMedicine and Therapies.*, 23(103) : 1-17.
- Athanasia I. Kasouni., Theodoros G. Chatzimitakos., Constantine D. Stalikas., TheoniTrangas., Alexandra Papoudou-Bai et Anastassios N. Troganis. (2021). The UnexploredWound Healing Activity of *Urticadioica* L. Extract: An In Vitro and In Vivo Study. *Molecules.*, 26(6248) : 1-20.
- AzzemeHarun., SharmiliVidyadaran., Siong Meng Lim., Anthony L J Cole et KalavathyRamasamy. (2015). Malaysianendophyticfungalextracts-induced anti-inflammation in Lipopolysaccharide-activated BV-2 microgliaisassociatedwithattenuation of NO production and, IL-6 and TNF- α expression. *BMC Complementary and Alternative Medicine.*, 15(166) : 1-9.
- Baumann, E., Stoya, G., Völkner, A., Richter, W., Lemke, C., & Linss, W. (2000).Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure. *Actahistochemica*, 102(1), 21-35.
- BeenaAlam., Jùnwén Li., QúnGeˇ., MueenAlam Khan., Juwu Gong., ShahidMehmood., YoulùYuán et Wàнкуí Gong. (2021). Endophytic Fungi: From Symbiosis to Secondary Metabolite Communications or Vice Versa?
- Benoit Calmes. (2012). REPONSES ADAPTATIVES D'ALTERNARIA BRASSICICOLA AU STRESS OXYDATIF LORS DE L'INTERACTION AVEC

Références bibliographiques

- LES BRASSICACEES. Rôle du métabolisme du mannitol et des Glutathion-S-transférases. Biologie végétale. Université d'Angers, 2011. Français.
- Cai-Juan Zheng., Chang-Lun Shao., Zhi-Yong Guo., Jian-Feng Chen., Dong-Sheng Deng., Kai-Lin Yang., Yi-Yan Chen., Xiu-Mei Fu., Zhi-Gang She., Yong-Cheng Lin.; et Chang-Yun Wang. (2012). Bioactive Hydroanthraquinones and Anthraquinone Dimers from a Soft Coral-Derived *Alternaria* sp. Fungus.
 - Carolin de Groot et Christel C. Müller-Goymann. (2016). Saponin Interactions with Model Membrane Systems – Langmuir Monolayer Studies, Hemolysis and Formation of ISCOMs. *Planta Med.*
 - Charles A. Dinarello. (2010). Anti-inflammatory Agents: Present and Future. *Cell.* 140(6): 935–950.
 - Chenchen Guo., Li Zhang., Qianqian Zhao., Manfred Beckmann., Helen Phillips., Huizhen Meng., Chonghui Mo., Luis A. J. Mur et Wei He. (2022). Host-Species Variation and Environment Influence Endophyte Symbiosis and Mycotoxin Levels in Chinese *Oxytropis* Species. *Toxins.*, 14(181) : 1-16.
 - Chinaza Godswill Awuchi., Erick Nyakundi Ondari., Chukwuka U. Ogbonna., Anjani K. Upadhyay., Katarzyna Baran., Charles Odilichukwu R. Okpala., Małgorzata Korzeniowska et Raquel P.F. Guiné. (2021). Mycotoxins Affecting Animals, Foods, Humans, and Plants: Types, Occurrence, Toxicities, Action Mechanisms, Prevention, and Detoxification Strategies—A Revisit. *Foods.*, 10(1279) :1-48.
 - Chi-Ying Li., Ching-Chia Chang., Yi-Hong Tsai., Mohamed El-Shazly., Chin-Chung Wu., Shih Wei Wang., Tsong-Long Hwang., Chien-Kei Wei., Judith Hohmann., Zih-Jie Yang., Yuan-Bin Cheng., Yan-Chang Wu et Fang-Rong Chang. (2020). Anti-inflammatory, Antiplatelet Aggregation, and Antiangiogenesis Polyketides from *Epicoccum sorghinum*: Toward an Understating of Its Biological Activities and Potential Applications. *ACS Omega.*, 11092–11099.
 - Chongshan Dai., Erjie Tian., Zhihui Hao., Shusheng Tang., Zhanhui Wang., Gaurav Sharma., Haiyang Jiang et Jianzhong Shen. (2022). Aflatoxin B1 Toxicity and Protective Effects of Curcumin: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Antioxidants* 11(2031): 1-23.

Références bibliographiques

- DaniyaEram., ManojkumarArthikala., GovindappaMelappaet Gustavo Santoyo. (2018). *Alternariaspecies*: endophytic fungi as alternative sources of bioactive compounds. *Italian Journal of Mycology.*, 47: 40-54.
- David Furman ., Judith Campisi., Eric Verdin., Pedro Carrera-Bastos., Sasha Targ., Claudio Franceschi., Luigi Ferrucci., Derek W. Gilroy., AlessioFasano., Gary W. Miller., Andrew H. Miller., Alberto Mantovani., Cornelia M. Weyand., NirBarzilai., Jorg J. Goronzy., Thomas A. Rando., Rita B. Effros., Alejandro Lucia., Nicole Kleinstreuer et George M. Slavich. (2020). Chronic inflammation in the etiology of diseaseacross the life span. *Nat Med. Authormanuscript.*, 25(12): 1822–1832.
- Deepa K. IngawaleetSatish K. Mandlik. (2020). New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.*, 0892-3973 : 1-15
- DivyangiRaghav., Anupam Jyoti1., Arif Jamal Siddiqui et JuhiSaxena. (2022). Plant-associated endophytic fungi as potential bio-factories for extracellular enzymes: Progress, Challenges and Strain improvement with precision approaches. *J Appl Microbiol.*,133:287–310.
- Douglas Bosco Aidoo., Daniels Konja., Isaac TabiriHenneh et Martins Ekor. (2021). Protective Effect of BergaptenagainstHuman Erythrocyte Hemolysis and ProteinDenaturation In Vitro. *International Journal of Inflammation.*, 2021 :1-7.
- Eckehard Baumann, Gudrun Stoya, Andreas Volkner, Walter Richter, Cornelius Lemke et Werner Linss. (1999).Hemolysis of human erythrocytes with saponin affects the membrane structure. *acta histochem.*, 102 : 21-35.
- E. O. Iwalewa., L. J. McGaw., V. Naidoo et J. N. Eloff. (2007). Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South Africanoriginused to treat pain and inflammatory conditions. *African Journal of Biotechnology.*, 6 (25) : 2868-2885.
- EWA OLCHOWIK, KAROL LOTKOWSKI, SAIDMUKHTAR MAVLYANOV, NODIRA ABDULLAJANOVA, MAKSIM IONOV, MARIA BRYSEWSKA et MARIA ZAMARAEVA. (2012).STABILIZATION OF ERYTHROCYTES AGAINST OXIDATIVE AND HYPOTONIC STRESS BY TANNINS ISOLATED FROM SUMAC LEAVES (*Rhus typhina* L.) AND GRAPE SEEDS (*Vitis vinifera* L.). *CELLULAR & MOLECULAR BIOLOGY LETTERS.*,17 : 333-348.

Références bibliographiques

- Fedia Ben Mefteh., Amal Daoud., Ali ChenariBouket., BathiniThissera., Yamina Kadri., Hafsa Cherif-Silini., ManalEshellli., Faizah N. Alenezi., Armelle Vallat., TomaszOszako., AdelKadri., José María Ros-García., Mostafa E. Rateb., NejiGharsallah et LassaadBelbahri. (2018). Date Palm Trees Root-Derived Endophytes as Fungal Cell Factories for Diverse Bioactive Metabolites. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(1986) : 1-22.
- Francoise Russo-Marie., André Peltier et Barbara Polla. (1998). L'inflammation. John Libbey EUROTEXT., 2-7420-0117-4 : 1-565.
- Houda Ben Slama., Ali ChenariBouket., Faizah N. Alenezi., ZeinabPourhassan ., PatrycjaGolińska., Tomasz Oszako et LassaadBelbahri. (2021). Potentials of Endophytic Fungi in the Biosynthesis of Versatile Secondary Metabolites and Enzymes. *Forests* 12 (1784): 1-13.
- Jacqueline Santos Cruz., Carla Amaral da Silva et LidilhoneHamerski. (2020). Natural Products from Endophytic Fungi Associated with Rubiaceae Species. *J. Fungi.*, 6(128) :1-26.
- Janette Bester , Albe Carina Swanepoel et Ursula Windberger. (2022). Editorial: Pathological Changes in Erythrocytes During Inflammation and Infection . *Frontiers in Physiology .*, 13(943114) : 1-2.
- Jeanette M. Bennett., Glenn Reeves., George E Billman et Joachim P. Sturmborg. (2018). Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to all Types of Challenges: Implication for Understanding and Managing "the Epidemic " of Chronic Diseases. *Frontiers in Medicine.*, 5(316) : 1-30.
- J.-M. Cavaillon. Réponses cellulaires et immunologiques à l'agression.
- José Oswaldo de Oliveira Júnior., Caio Sander Andrade Portella Junior et Cláudia Panossian Cohen. (2016). Inflammatory mediators of neuropathic pain. *Rev Dor. São Paulo.*, 17(1):35-42.
- Jun-Ming Zhang, MSc, MD et Jianxiong An, MSc, MD. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *Int Anesthesiol Clin manuscript .*, 45(2): 27–37.
- J. Zhao, T. Shan, Y. Mou and L. Zhou. (2011). Plant-Derived Bioactive Compounds Produced by Endophytic Fungi. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.*, 11 : 159-168.
- Katsuhiko Suzuki. (2019). Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules.*, 9 (223): 1-11

Références bibliographiques

- Kendra Sih PharmD et Ran D. Goldman MD FRCPC. (2016). Administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens aux enfants ayant des antécédents de sibilance. *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien.*, 62 : 434-436.
- Kusari S., Pandey S.P., et Spitteller M. (2013). Untapped mutualistic paradigms linking host plant and endophytic fungal production of similar bioactive secondary metabolites. *Phytochem.*, 91 :81-87.
- Laxmipriya Padhi., Yugal Kishore Mohanta et Sujogya Kumar Panda. (2013). Endophytic fungi with great promises. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research.*, 3 (3) : 152-170.
- Lu Yan., Jing Zhu., Xixi Zhao., Junling Shi., Chunmei Jiang et Dongyan Shao. (2019). Beneficial effects of endophytic fungal colonization on plants. *Appl Microbiol Biotechnol.*, : 1-14.
- Malgorzata A. Gil., Michael Caniga., Janice D. Woodhouse., Joseph Eckman., Hyun-Hee Lee., Michael Salmon., John Naber., Valerie T. Hamilton., Raquel S. Sevilla., Kimberly Bettano., Joel Klappenbach., Lily Moy., Craig C. Correll., Francois G. Gervais., Phieng Siliphaivanh., Weisheng Zhang., Jie Zhang-Hoover., Robbie L. McLeod et Milenko Cicmil. (2014). Anti-inflammatory actions of Chemoattractant Receptor-homologous molecule expressed on Th2 by the antagonist MK-7246 in a novel rat model of *Alternaria alternata* elicited pulmonary inflammation. *European Journal of Pharmacology.*, 743 : 106–116.
- Manju Sharma., Rekha Kansalet Dinesh Singh. (2018). Endophytic Microorganisms: Their Role in Plant Growth and Crop Improvement. *Crop Improvement through Microbial Biotechnology.*, 391-413.
- Mansour Ghorbanpour., Mahtab Omidvari., Payman Abbaszadeh-Dahaji., Reza Omidvaret Khalil Kariman. (2017). Mechanisms underlying the protective effects of beneficial fungi against plant diseases. *Biological Control.*, YBCON 3680: 1-35
- Mara De Mers. (2022). *Alternaria alternata* as endophyte and pathogen. *Microbiology.*, 168 (001153) :1-15.
- Marc-André Selosse et Anais Gibert. (2011). Des champignons qui dopent les plantes. *La Recherche.*, 457 :72-75.
- Marcelo O. Freire et Thomas E. Van Dyke. (2014). Natural resolution of inflammation. *Periodontol 2000. Author manuscript.*, 63(1): 149–164.

Références bibliographiques

- Mariana V.de Freitas., Rita de Cassia M. Netto., Juliana C. da Costa Huss., Tatiana Maria T. de Souza., Junia O. Costa., Cynthia B. Fermino et Nilson Penha-Silva.(2007). Influence of aqueous crude extracts of medicinal plants on the osmotic stability of human erythrocytes. *Toxicology in vitro.*, 22 : 219-224.
- Marie FEBVRE-JAMES. (2019). Effets régulateurs du ruxolitinib sur l'expression de marqueurs de l'inflammation et de protéines de détoxication des médicaments. L'université RENNES 1, Biologie Santé Spécialité : Sciences Pharmaceutiques.
- Massimo Fioranelli., Maria Grazia Rocchia., Dana Flavin et Linda Cota. (2021). Regulation of Inflammatory Reaction in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(5277) : 1-13.
- Moualek Idir . (2017). Activités biologiques de l'extrait aqueux de feuilles d'Arbutus unedo de la région de Tizi-Ouzou. Université Mouloud MAMERI de Tizi Ouzou, faculte des sciences biologiques et des sciences agronomiques departement de biochimie-microbiologie.
- Min Jia., Ling Chen., Hai-Liang Xin., Cheng-JianZheng., Khalid Rahman., Ting Han et Lu-Ping Qin. (2016). A Friendly Relationship between Endophytic Fungi and Medicinal Plants: A systematic Review. *Front. Microbiol.* 7(906) :1-14.
- Muhammad Ikram., Niaz Ali., Gul Jan., Farzana Gul Jan et Naeem Khan. (2019). Endophytic Fungal Diversity and their Interaction with Plants for Agriculture Sustainability Under Stressful Condition. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture.*, 10(0): 1-9.
- Mukesh Meena et Swarnmala Samal. (2019). *Alternaria* host-specific (HSTs) toxins: An overview of chemical characterization, target sites, regulation and their toxic effects. *Toxicology Reports.*, 6: 745–758.
- Nathan Watson., Bo Dingb., Xiaoxia Zhub., and Robert D. Frisina. (2018). Chronic Inflammation - Inflammaging – in the Ageing Cochlea: A Novel Target for Future Presbycusis Therapy. *Ageing Res Rev.*, 40:42–148.
- Onni Niemelä , Anni S. Halkola, Aini Bloigu, Risto Bloigu, Ulla Nivukoski, Heidi Pohjasniemi et Johanna Kultti. (2022). Blood Cell Responses Following Heavy Alcohol Consumption Coincide with Changes in Acute Phase Reactants of Inflammation, Indices of Hemolysis and Immune Responses to Ethanol Metabolites. *Int. J. Mol. Sci.*, 23 (512738) :1-11.

Références bibliographiques

- Pahwa R, Goyal A et Jialal L. (2023).
- Piotr Duchnowicz., RadosławPilarski., JaromirMichałowicz et BożenaBukowska. (2021).Changes in Human Erythrocyte Membrane Exposed to Aqueous and EthanolicExtractsfromUncariatomentosa. *Molecules.*, 26(3189) : 1-15.
- PragyaParamita Pal., AmeerBashaShaiket A. Sajeli Begum. (2020). Prospective Leads from Endophytic Fungi for Anti-Inflammatory Drug Discovery. *Planta Med.*,86: 941–959
- Priyanga Ranasinghe, Pathmasiri Ranasinghe, W. P. Kaushalya M. Abeysekera, G. A. SirimalPremakumara, Yashasvi S. Perera, Padmalal Gurugama et Saman B. Gunatilake .(2012). In vitro erythrocyte membrane stabilization properties of *Carica papaya* L. leaf extracts. *Pharmacognosy Research* Vol 4 (4) :196-202.
- R. J. Rodriguez., J. F. White Jr., A. E. Arnold et R. S. Redman. (2009). Fungalendophytes: diversity and functional roles. *New Phytologist.*, 182(2): 314-330.
- Ravindra H. Patil., Mohini P. Patil et VijayLaxminarayanMaheshwari. (2016).Bioactive Secondary Metabolites FromEndophytic Fungi: A Review of Biotechnological Production and Their Potential Applications. *Studies in Natural Products Chemistry.*, 49: 189-205.
- Regina M. Botting. (2010).Vane’s discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacological Repports.*, 62 : 518-525.
- Ruby ErachJalgaonwala., BhavnaVishwasMohiteetRaghunathTotaramMahajan. (2011). Areview: Natural productsfrom plant associatedendophyticfungi. *J. Microbiol. Biotech. Res.*, 1 (2):21-32.
- Rufin Marie KouipouToghueo et Fabrice FekamBoyom. (2019).Endophytic Fungi from *Terminalia*Species: A Comprehensive Review. *J. Fungi.*, 5(43): 1-20.
- R. X. Tan et W. X. Zou. (2001). Endophytes: a rich source of functional metabolites. *Nat. Prod. Rep.*, 18: 448–459.
- Sally Hannoodee et Dian N. Nasuruddin. (2022). Acute InflammatoryResponse_
- SACHIN S SAKAT, ARCHANA R JUVKAR ET MANOJ N GAMBHIRE. (2009). IN-VITRO ANTIOXIDANT AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF MENTHANOL EXTRACT OF *OXALIS CORNICULATA* LINN. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.*, 2(1) : 146-155.

Références bibliographiques

- Salmi Djouza. (2021). Isolement et identification de champignons endophytes foliaires d'*Urtica Dioica* L. et étude de leurs activités biologiques. Université Mouloud MAMERI de Tizi Ouzou, faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques département de biochimie-microbiologie.
- Samina Yesmin , Arkajyoti Paul, Tarannum Naz, A. B. M. Atiqur Rahman, Sarkar Farhana Akhter, Mir Imam Ibne Wahed, Talha Bin Emran et Shafayet Ahmed Siddiqui.(2022). Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of ethanolic root extract of Choi (Piper chaba). *Clinical Phytoscience* 6(59) : 1-10.
- Steven K. Juhn, MD., Min-Kyo Jung, MD., Mark D. Hoffman, MD., Brian R. Drew, MD., Diego A. Preciado., MD Nicholas J. Sausen, BS Timothy T.K. Jung, MD., Bo Hyung Kim, MD., Sang-Yoo Park, MD., Jizhen Lin, MD., Frank G. Ondrey, MD., David R. Mains et BS Tina Huang, MD. (2008). The Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Otitis Media and Sequelae. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.*, 1 (3): 117-138.
- Shubhpriya Gupta., Preeti Chaturvedi., Manoj G Kulkarni et Johannes Van Staden. (2019). A critical review on exploiting the pharmaceutical potential of plant endophytic fungi. *Journal Pre-proof, Biotechnology Advances.*, JBA 107462: 1-123.
- Sip Dinkla , Lucas T. van Eijk, Beate Fuchs, Jürgen Schiller, Irma Joosten, Roland Brock, Peter Pickkers et Giel J.C.G.M. Bosman (2016). Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane . *BBA Clinical.*, 5 :186-192 .
- Surendra K. Dara. (2019). Non-Entomopathogenic Roles of Entomopathogenic Fungi in Promoting Plant Health and Growth. *Insects.*, 10(277): 1-9.
- Sparg, S.G., Light, M.E., Van Staden, J. (2004) Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology.* 94: 219-243.
- Tang-Chang Xu., Yi-Han Lu., Jun-Fei Wang., Zhi-Qiang Song., Ya-Ge Hou., Si-Si Liu., Chuan-Sheng Liu et Shao-Hua Wu. (2021). Bioactive Secondary Metabolites of the Genus *Diaporthe* and Anamorph *Phomopsis* from Terrestrial and Marine Habitats and Endophytes: 2010–2019. *Microorganisms.*, 9(217): 1-50.
- Tamara Fonseca Bastos Santos., Cleoni dos Santos Carvalho., Mônica Aparecida de Almeida., Tiago Palladino Delforno et Iolanda Cristina Silveira Duarte. (2020).

Références bibliographiques

Endophytic fungi isolated from Brazilian medicinal plants as potential producers of antioxidants and their relations with anti-inflammatory activity. 3 Biotech., 10(223) :1-8.

Annexes

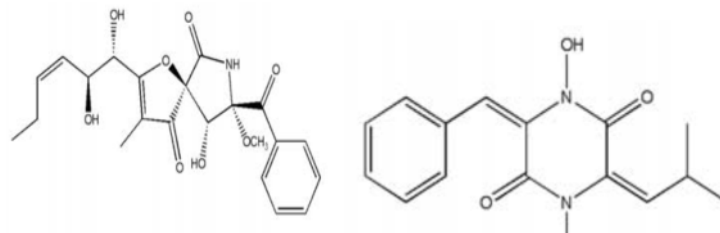
Annexes

1-Certains composés des champignons endophytes à activité anti inflammatoire

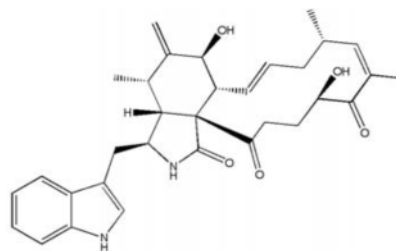
1-1-Alcaloïdes

Il s'agit d'une classe de métabolites secondaires hétérogène caractérisée par la présence d'une fonction basique azotée généralement incluse dans un hétérocycle. Les alcaloïdes sont majoritairement dérivés des acides aminés. Ils proviennent du métabolisme de l'ornithine, de la lysine, de la phénylalanine, de la tyrosine, du tryptophane, de l'arginine, de la proline, de l'acide anthranilique et de l'histidine (Crozet et Canard, 2016).

Les alcaloïdes sont largement répandus dans diverses familles du règne végétal et possèdent généralement des propriétés biologiques variées. Les alcaloïdes, y compris, pseurotine A (1), 3-méthylcarbazole, 1-méthoxy-3-méthylcarbazole, lansai C (2), diaporisoindoles A-B, chaetoglobosin Fex (3), et diaporindène A-D, présentent une activité anti inflammatoire très efficace contre diverses cibles, NO, PGE-2, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , et IL-1 α . La pseurotine présente une activité anti inflammatoire indirecte en supprimant les facteurs pro inflammatoire induite par le LPS, (Pal et al., 2020).



(1) (2)



(3)

Figure : Structure de certains alcaloïdes anti-inflammatoires.

Annexes

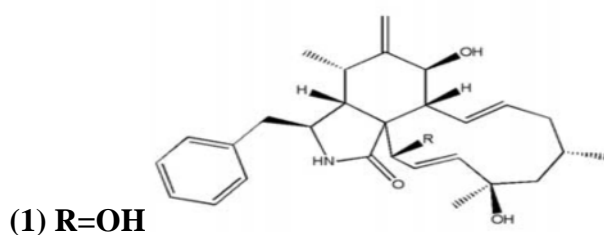
1-2-Polyketides

Les polykétides sont les métabolites secondaires les plus fréquentes chez les champignons. Dans ces organismes, ils sont synthétisés par des polycétides synthases de type I. La synthèse des polycétides s'apparente à celle des acides gras. Elle consiste en la condensation d'unité acétylCoA et malonylCoA conduisant à des chaînes carbonées longues, de taille variable (Crozet et Canard, 2016).

Cette classe de composés comprend les coumarines, les isocoumarines, α -pyrones, chromanones, quinones, anthrones, glycosides (Rustamova et al., 2020), xanthonnes, chromones, benzofuranones, phénols, oblongolides et polykétides non classifiés.

1-2-1- Les cytochlasanes

Représentent un groupe de métabolites secondaires, hybrides d'acides aminés parmi la famille des polyketides. Quatre dérivés du cytochalsan (cytochalsine J (1) et H (2) yamchaetoglobosin A et phomopchalsine C provenant de sources fongiques endophytiques ont été signalés, qui présente une puissante activité anti-inflammatoire. Ces composés sont responsables de l'inhibition de la production des NO et des ROS, La phomopchalsine C a été identifiée comme l'inhibiteur le plus actif de la production de NO dans les cellules brutes induites par le LPS (Pal et al., 2020).



(2) R=OCOCH₃

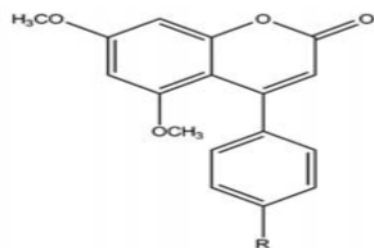
Figure : Structure de certains composés Cythoclasanes.

1-2-2-Coumarines

Les coumarines sont des molécules possédant un noyau de base qui est le benzo- α -pyrone. Ces composés possédant une activité anti-inflammatoire comprennent la 5,7-diméthoxy-4-phényl-coumarine (1), la 5,7-diméthoxy-4-p-méthoxyl phényl coumarine (2), dichlorodiaportintone (3), desmétyldichlorodiaportintone (4), desmétyldichlorodiaportintone, dichlorodiaportintone, et palmaérones A et E. Ces composés sont très efficaces contre des cibles

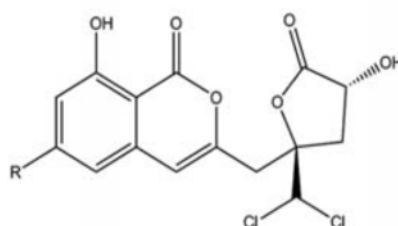
Annexes

telles qu'IL-6, IL-1 β , TNF- α , NO, COX-2 et l'enzyme iNOS dans les cellules stimulées par le LPS.(Pal et al., 2020)



(1) -R=OCH₃

(2) -R=H



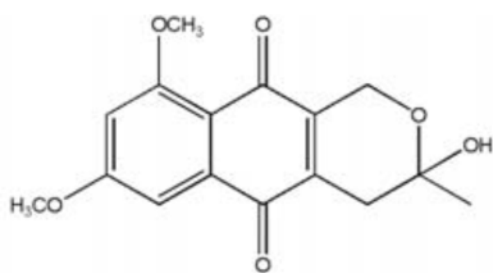
(3) -R=OCH₃

(4) -R=OH

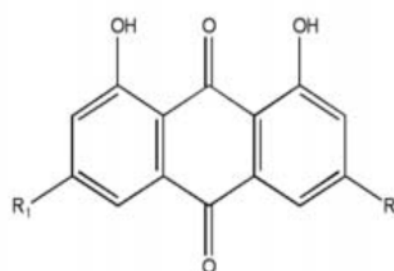
Figure : Structure de certains composés (coumarines) anti-inflammatoires.

1-2-3-Anthraquinones, quinones

Les quinones sont des dérivées de composés aromatiques tels que le benzène ou le naphtalène, et sont des molécules bioactives naturelles avec des dicétones cycliques insaturés. Parmi les composés efficaces, citons l'herbarine (1), le 1-Ométhyl-6-O-(α -D-ribofuranosyl)-émودية, 1-O-méthylemodine, et chrysophanol (2). Ces dérivés se sont révélés être des inhibiteurs efficaces du TNF- α et de l'IL-6, et du NO stimulés par le LPS (Pal et *al.*, 2020).



(1)



(2) -R=H R₂-CH₃

Figure : Structure de certains composés Anthraquinones, quinones.

1-2-4-Xanthone et Xanthènes

Cette classe de métabolite constitue un groupe de composés qui sont des hétérocycles oxygénés. La plupart des xanthonés sont des esters mono- ou polyméthylés sous forme de glycosides. Quatre composés ont été isolés à partir des champignons endophytes, ergoflavine,

Annexes

conioxanthone A (1), sydownin A (2) et pinselin. Ils sont très actifs contre le TNF-alpha et l'IL-6 dans les monocytes humains induits par le LPS (Pal et *al.*, 2020)

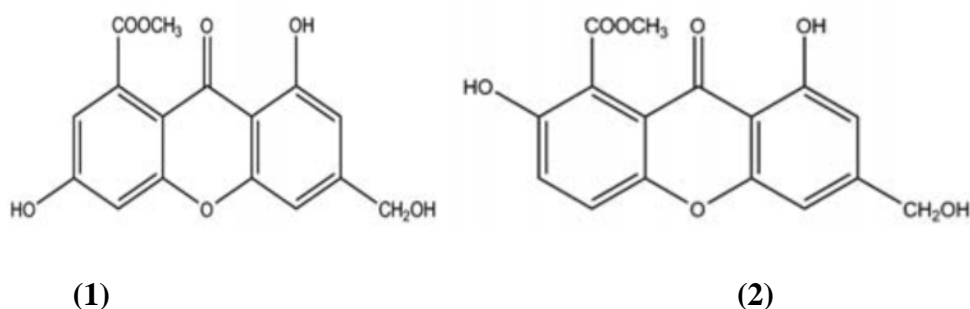


Figure : Structure de certains composés Xanthone et Xanthènes.

1-2-5- Glycosides

Les glycosides dérivés d'endophytes sont les suivants : xylapapuside A (1) , stemphol C (2), stemphol D , cordycepiamideB , 4',7-dihydroxy-6-méthoxyisoflavone-7-O-(4''-Ométhyl)-4',7-dihydroxy-6-méthoxyisoflavone-7-O-(4''-Ométhyl)- β -D-glucopyranoside , 4',5,7-trihydroxyisoflavone-7-O-(4''-O-méthyl)- β -D-glucopyranoside , 4',7-dihydroxyisoflavone-7-O-(4''-O-méthyl)- β -D-glucopyranoside , et Cordycepiamides.(Pal et *al.*, 2020)

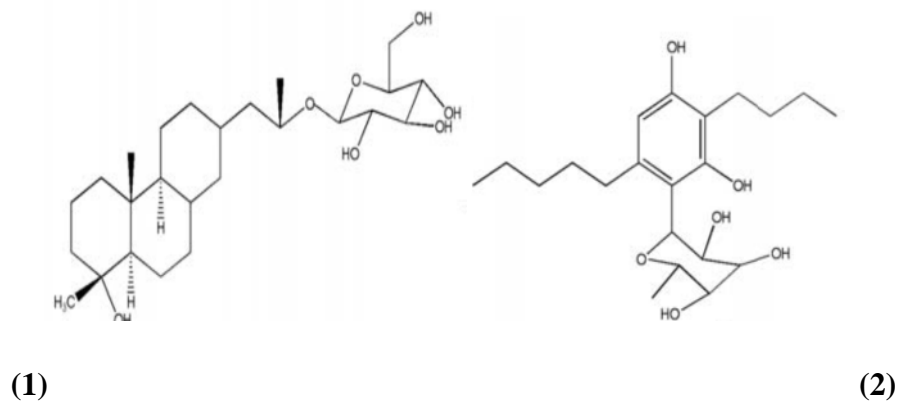


Figure : Structure de certains Glycosides.

1-2-6- Lactones

Deux composés lactones ont été isolés à partir de champignons endophytes à activité anti inflammatoire à savoir le phomol (1), et lasiodiplactone A, qui présente une activité d'inhibition de NO induite par le LPS. Les buténolides sont des γ -lactones insaturées également connues sous le nom de dérivés du furane. Ils sont apparus comme une classe majeure de composés possédant des effets

Annexes

d'activité anti inflammatoire. Plusieurs composés ont été signalés de divers champignons endophytes, dont l'asperétal A (2), l'asperétal C, le butyrolactone I, et le butyrolactone. Les composés possèdent une activité AI in vitro contre les sécrétions d'IL-1, de TNF- α , et les sécrétions de NO (Pal et al., 2020).

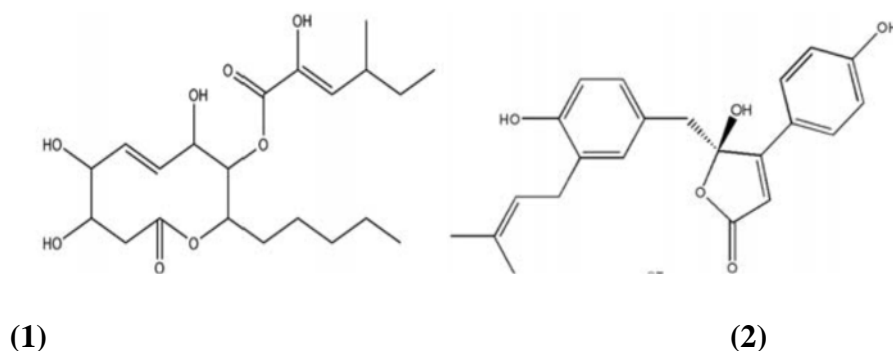


Figure : Structure de certains composés Lactones.

1-3-Terpènes et Terpénoïdes

Les terpènes sont une classe d'hydrocarbures produits à partir d'Isopentyl PyroPhosphate (IPP). Leur squelette carboné est composé de plusieurs unités isoprènes (diène 35 Composé de 5 carbones). Les terpénoïdes ont des structures analogues aux terpènes (structure isoprène multiple de 5 carbones) mais ne sont pas des hydrocarbures. Ils possèdent des atomes d'oxygènes donnant lieu à des groupements alcools ou cétones par exemple (Crozet et Canard, 2016). Ils regroupent les sesquiterpenes/sesquiterpenoids, diterpenes/diterpenoids, triterpenoids, and meroterpenoids (Rustamova et al., 2020).

Les sesquiterpènes et sesquiterpénoïdes sont révélés parmi les composés possédant une activité anti-inflammatoire très importante. Les composés comprenaient xylarénones C, D, F et G, periconianone A (1) et B (2), le glomérémophilane A, C et D, le cyclonérodiol B, 1 α -isopropyl-4 α , 8-dimethylspiro[4.5]dec-8-ene-2 β , 7 α -diol et le pestaloporinate B, en inhibent la production du NO et des ROS induite par le LPS dans les cellules BV2 de la microglie de souris (Pal et al., 2020). Il existe aussi les Diterpenoïdes de la famille des terpénoïdes, qui comprennent divers composés, la Libertellenone J C et T, et la Pedinophyllol Ket L (Xuet al., 2017).

Annexes

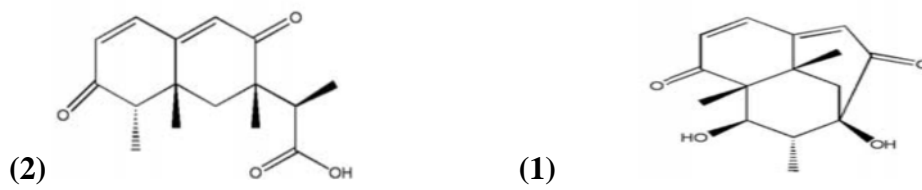


Figure : Structure de certains composés Terpènes et Terpénoides.

1-4-Stéroïdes

Les stéroïdes sont une classe de métabolites secondaires contenant du cyclopentanoperhydrophénanthrène comme noyau de base. Ils regroupent d'ergostérol- 3-O- β -D-glucopyranoside, 5 α , 8 α -epidioxyergosta 6,22-dien-3 β -ol, 3 β , 5 α -dihydroxy-6 β -méthoxy ergosta-7,22-diene, phomopsterone (1), β -sitosterol (2) et β -sitosterone (3). Ces composés présentent une forte inhibition de la production du NO et de l'IL-6.(Pal et al., 2020).Les dérivés de l'ergostérol pourraient être des composés de premier plan pour le développement d'agents inhibiteurs de la 5-LOX pour traiter divers troubles inflammatoire (Rustamova et al., 2020).

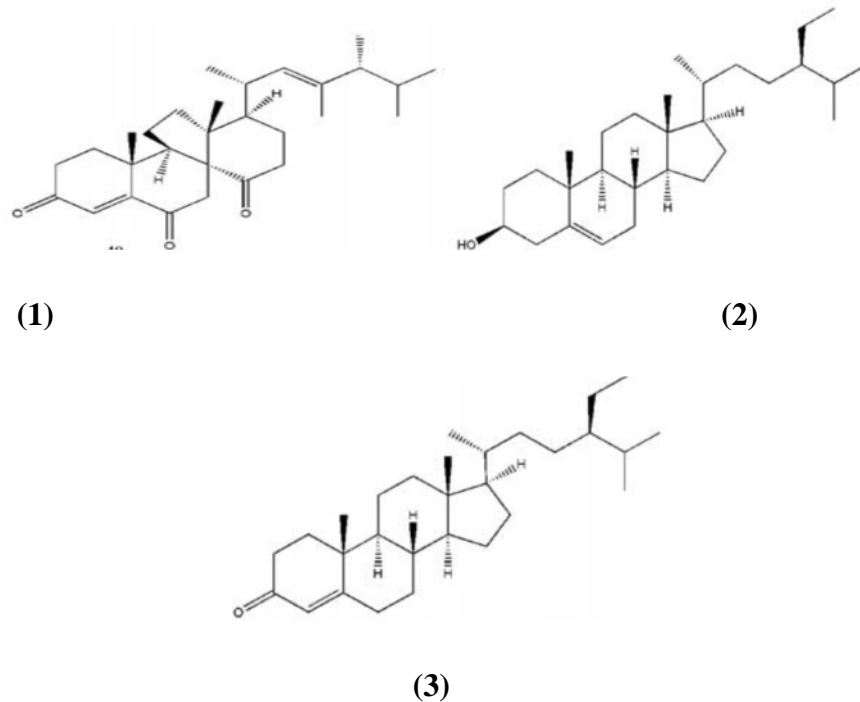


Figure :Structure de certains composés Stéroïdes.