



## Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de master académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologies Cellulaires et Moléculaires

Spécialité : Biochimie Appliquée

### Thème

**Evaluation in vitro de l'effet anticoagulant issu d'interaction  
d'ordre pharmacodynamique entre un médicament  
anticoagulant et extrait de plante médicinale.**

Présenté par :

**Aroua Djihane et Bougandora Khaoula**

Devant le jury :

**Président:** Mme Djemil R.

MCA. Univ. Abbès Laghrour - Khenchela-

**Rapporteur:** Mme Kara Ali W.

MCB Univ. Abbès Laghrour - Khenchela-

**Examinatrice:** Mme Boutarfa S.

MAA. Univ. Abbès Laghrour -Khenchela-

**Année universitaire : 2021/2022**

## Remerciement

*Tout d'abord, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance pour avoir permis à la mienne de suivre la bonne voie, celle de la foi et du savoir et pour nous avoir guidés et soutenus nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenant à remercier vivement notre promotrice Mme Kara Ali Wahiba, pour avoir accepté de nous encadrer et aussi pour l'effort fournis, pour ses encouragements constants, ses précieux conseils, son soutien et surtout pour sa qualité humaine, sa modestie, Sa disponibilité, tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Notre gratitude va aussi à tous les membres du jury qui, ont accepté de porter un jugement à ce mémoire;*

*A Madame Djemil Randa Maître de cof A à l'université de Khenchela pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider ce présent jury.*

*A Madame Boutarfa S, Maître-assistante A à l'université de Khenchela d'avoir accepté d'examiner notre travail.*

*On remercie tous les ingénieurs du laboratoire el Hama Khenchela (Bahya, Abd'Enour et Souad) et du laboratoire El hiKma (docteur ibtisseem, zyneb, et toutes l'équipe de laboroatre) pour leurs précieuse aide.*

*Un grand merci à tous ceux qui nous ont aidés de loin ou de près dans L'accomplissement de ce travail.*

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents pour leur soutien de toujours, leurs  
patience, leurs précieux conseils, ainsi que leur encouragement et  
la confiance qui m'ont toujours accordé.*

*A mon frère Mustafa*

*A mes sœurs Assia, Ilhem et Meriem*

*A mes cousines Imene, boutheina et Amina*

*Mme Kara ALI Wahiba, je vous remercie pour ses  
encouragements et pour avoir accepté de nous encadrer et aussi  
pour l'effort fournis*

*A tous mes chers amis(e) spécialement Amani, Chahinez, Merve,  
Wissem et à mon cher chat Unnie.*

*À mon binôme et ma Sœur Djihane qui partagée avec moi tous les  
moments de joie et de bonheur*

*À toute la famille Bougandora*

*À tout mes collègues de la promotion de Master II Biochimie*

*Appliquée de faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de  
l'Université Abbes Laghrour Khenchela et je leur souhaite  
beaucoup de réussite.*

*Khaoula*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail.*

*A mon père l'homme de ma vie, mon exemple éternel,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.*

*A ma mère la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la  
flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur que j'adore.*

*À mes beaux frères: Mohammed et Anis*

*A Mme Kara Ali Wahiba, je vous remercie pour ses  
encouragements et pour avoir accepté de nous encadrer et aussi pour l'effort  
fournis*

*À mon binome et ma Sœur khaoula qui partagée avec moi tous les  
moments de joie et de bonheur, je vous remercie pour votre amitié.*

*A mes très chères amis Assia, Amani, Selma, Marwa, Merve, Phahinez,  
&*

*À toute la famille Aroua.*

*À tout mes collègues de la promotion de Master II Biochimie  
Appliquée de faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de  
l'Université Abbes Laghrour Khenchela et je leur souhaite beaucoup  
de réussite.*

*Jiji*



## Table des matières

Remerciement	
Dédicaces	
Table des matières	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction .....	1

### Chapitre I. Revus bibliographique

<b>I. La coagulation .....</b>	<b>3</b>
I.1. Définition.....	3
I.2. Mécanisme de la coagulation.....	3
I.2.1. Mécanisme de la coagulation par le concept classique.....	4
I.2.1.1. Formation de prothrombinase.....	4
A. La voie exogène.....	4
B. La voie endogène.....	5
I.2.1.2. Formation de la thrombine.....	5
I.2.1.3. Formation de la fibrine.....	6
I.2.2. Mécanisme de la coagulation par le concept actuelle .....	6
I.2.2.1. Phase d'initiation.....	6
I.2.2.2. Phase d'amplification.....	7
I.2.2.3. Phase de propagation.....	7
I.3. La régulation de la coagulation.....	8
I.3.1. les inhibiteurs des facteurs de coagulation.....	8
I.4. les maladies de l'excès de la coagulation (la thrombose).....	9

I.4.1. La thrombose veineuse.....	9
I.4.1.1. Les signes et les complications.....	10
A. Les signes.....	10
B. Les complications.....	10
I.4.2. La thrombose artérielle.....	11
I.4.2.1. Les signes.....	11
<b>II. Les anticoagulants.....</b>	<b>12</b>
II.1. Définition.....	12
II.2. Les classes des anticoagulants.....	12
II.2.1. Les anticoagulants oraux.....	12
II.2.1.1. Les antis vitamine K (AVK).....	12
II.2.1.2. Les nouveaux anticoagulants oraux (AOD).....	13
II.2.2. Les anticoagulants injectables (l'héparine).....	14
II.2.2.1. L'héparine.....	14
II.3. Mode d'action des anticoagulants.....	15
<b>III. La phytothérapie.....</b>	<b>16</b>
III.1. Les métabolites secondaires.....	17
Les flavonoïdes.....	17
Les polyphénols.....	17
Les alcaloïdes.....	17
Les coumarines.....	18
<b>VI. Les plantes médicinales.....</b>	<b>18</b>
VI.1. La plante de « Matricaria recutita L ».....	18
VI.1.1. Description botanique de « Matricaria recutita L ».....	18
VI.1.2. Répartition géographique de « Matricaria recutita L ».....	19
VI.1.3. Classification de « Matricaria recutita L ».....	19
VI.1.4. Composition chimique de « Matricaria recutita L ».....	20

VI.1.5. Différentes applications biologiques de « <i>Matricaria recutita</i> L ».....	20
VI.1.5.1. Application dans la médecine traditionnelle.....	21
VI.1.5.2. Autre application.....	21
VI.1.6. Activités biologique de « <i>Matricaria recutita</i> L » .....	21
VI.2. La plante de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> » .....	23
VI.2.1. Description morphologique de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> » .....	23
VI.2.2. Répartition géographique de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> ».....	24
VI.2.3. Classification de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> ».....	24
VI.2.4. Compositions chimique de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> ».....	25
VI.2.5. Différentes applications de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> ».....	25
VI.2.5.1. Application dans la médecine traditionnelle.....	25
VI.2.5.1. Autre application.....	26
VI.2.6. Activités biologique de « <i>Glycyrrhiza glabra</i> ».....	26
IV.3. La plante de Le « <i>Zingiber officinale</i> ».....	27
IV.3.1. La description botanique de « <i>Zingiber officinale</i> ».....	27
IV.3.2. Classification de « <i>Zingiber officinale</i> ».....	28
IV.3.4. Répartition géographique de « <i>Zingiber officinale</i> ».....	28
IV.3.5. Composition chimique de « <i>Zingiber officinale</i> ».....	29
IV.3.6. Utilisation de Le « <i>Zingiber officinale</i> ».....	30
IV.3.6.1. Utilisation commercial.....	30
IV.3.6.2. Utilisation en médecine traditionnelle.....	30
IV.3.7. Activités biologiques de « <i>Zingiber officinale</i> ».....	30
IV.4. La plante de « <i>Mentha piperita</i> ».....	31
IV.4.1. Description botanique « <i>Mentha piperita</i> ».....	31
IV.4.2. Classification botanique de « <i>Mentha piperita</i> ».....	31
IV.4.3. Répartition géographique « <i>Mentha piperita</i> ».....	32
IV.4.4. Composition chimique « <i>Mentha piperita</i> ».....	32

IV.4.5. L'utilisation de « <i>Mentha piperita</i> ».....	33
IV.4.5.1. Utilisation commerciale .....	33
IV.4.5.2. Utilisation thérapeutique traditionnelle.....	33
IV.4.6. Activités biologiques de « <i>Mentha piperita</i> ».....	33
<b>V. Les interactions médicamenteuses.....</b>	<b>33</b>
V.1. Les interactions d'ordre galéniques .....	34
V.2. Les interactions d'ordre pharmacocinétique.....	34
V.2.1. Interactions médicamenteuses au niveau de l'absorption.....	35
V.2.2. Interactions médicamenteuses au niveau de la distribution.....	36
V.2.3. Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme.....	36
V.2.3.1. Induction des enzymes du métabolisme .....	37
V.2.3.2. Inhibition des enzymes du métabolisme .....	37
V.2.4. Interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination.....	37
V.3. Les interactions d'ordre pharmacodynamique.....	38
V.3.1. La synergie .....	38
V.3.1.1. Synergie additive .....	38
V.3.1.2. synergie potentialisatrice (renforçatrice) .....	38
V.3.2. Antagonisme .....	39
A. Antagonisme compétitif réversible .....	39
B. Antagonisme non compétitif .....	39
C. Antagonisme fonctionnel .....	39
<b>VI. Interaction entre plantes et anticoagulants .....</b>	<b>40</b>
VI.1. Interaction d'ordre pharmacocinétique entre plantes et anticoagulants .....	40
VI.2. Interaction d'ordre pharmacodynamique entre plantes et anticoagulants .....	42

## Chapitre II. Matériels et Méthodes

<b>I. Matériels</b> .....	43
I.1. Matériels biologiques.....	43
I.1.1. Matériel végétale.....	43
I.1.2. Echantillon du sang.....	43
I.2. Médicaments.....	43
I.3. Les réactifs chimiques.....	43
I.4. Les équipements.....	44
<b>II. Méthodes</b> .....	44
II.1. Préparation de l'extrait végétale .....	44
II.1.1. Extraction par décoction .....	44
II.1.2. Extraction par infusion.....	44
II.2. Le rendement d'extraction.....	45
II.3. Etude qualitative .....	46
II.3.1. Screening phytochimique.....	46
II.4. Etude quantitative.....	48
II.4.1. Dosage des flavonoïdes.....	48
II.4.2. Dosage des polyphénols totaux.....	49
II.5. Evaluation de l'activité anti coagulante <i>in vitro</i> .....	50
II.5.1. Préparation du pool plasmatique.....	51
II.5.1.1. Prélèvements.....	51
II.5.1.2. Préparation du pool plasmas.....	51
II.5.2. Evaluation de l'activité anti coagulante vis-à-vis la voie exogène.....	51
II.5.2.1. Le principe de l'essai de temps de Quick.....	52
II.5.2.2. Protocole expérimentale.....	52

II.5.3. Evaluation de l'activité anticoagulante vis-à-vis la voie endogène.....	52
II.5.3.1. Le Principe de l'essai de temps de Céphaline-kaolin.....	53
II.5.3.2. Protocole expérimentale.....	53
II.6. Evaluation de l'interaction de l'activité anticoagulante extraits médicament anticoagulant.....	53
II.6.1. TP ou TQ (temps de Quick).....	53
II.6.2. TCK (Céphaline Kaolin).....	53

### **Chapitre III. Résultats et discussions**

I. Rendement de l'extraction.....	55
II. Résultats de screening phytochimique.....	56
III. Résultats de l'étude quantitative .....	62
III.1. Dosage des flavonoïdes .....	62
III.2. Dosage des polyphénols .....	63
IV. Evaluation <i>-in vitro-</i> de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox .....	65
IV.1. Evaluation <i>-in vitro-</i> de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à- vis la voie exogène .....	65
IV.2. Evaluation <i>-in vitro-</i> de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à- vis la voie endogène.....	67
V. Type d'interaction entre les extraits des plantes médicinales et médicament anticoagulant...	68
<b>Conclusion et perspective .....</b>	<b>72</b>

### **Références bibliographique**

### **Résumés**

## Liste des abréviations

---

**ALCl<sub>3</sub>** : Chlorure d'aluminium

**AOD** : Les anticoagulants oraux directs

**AT** : Antithrombine

**AVC** : Accidents vasculaires cérébraux

**AVK** : Antivitamines K

**C°** : Degré Celsius.

**Ca<sup>2+</sup>** : Calcium

**CaCl<sub>2</sub>** : Chlorure de Calcium

**CN** : Contrôle négatif.

**CP** : Contrôle positif.

**DG. *glabra*** : Décoction *Glycyrrhiza glabra*

**DM. *piperita***: Décoction *Mentha piperita* L

**DM. *recutita*** : Décoction *Matricaria recutita* L

**DMSO** : Diméthyle Sulfoxyde

**DZ. *officinale***: Décoction *Zingiber officinale*

**FAD**: Food and Drug Administration

**FeCl<sub>3</sub>** : Chlorure de fer (III)

**FP3** : Facteur plaquettaire 3

**FT** : Facteur tissulaire

**G. *glabra*** : *Glycyrrhiza glabra*

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**: Acide sulfurique

**HBPM** : L'héparine de bas poids moléculaire

**HCl** : Acide Chlorhydrique

**HNF** : L'héparine non fractionné

**I<sub>2</sub>**: Diiode

**IG. *glabra*** : Infusion *Glycyrrhiza glabra*

## Liste des abréviations

---

**IM. piperita:** Infusion *Mentha piperita* L

**IM. Recutita :** Infusion *Matricaria recutita* L

**IZ. officinale:** Infusion *Zingiber officinale*

**KHPM:** Kininogène de haut PM

**KI :** Iodure de potassium.

**M. piperita:** *Mentha piperita* L

**M. recutita :** *Matricaria recutita* L

**Mg EAG / g E :** milligrammes équivalents d'acide gallique par grammes du poids d'extrait.

**Mg EQ / g E :** milligrammes équivalent de quercétine par gramme du poids d'extrait

**NACO :** Nouveaux anticoagulants oraux

**NH<sub>4</sub>OH:** Ammoniaque

**P1 :** poids de l'extrait.

**P2 :** poids de la matière végétale.

**PH :** Potentiel Hydrique

**PK :** Prékalllicréine

**TCK :** Temps de Céphaline Kaolin

**TFPI :** Tissus factor pathway inhibitor

**TP :** Taux Prothrombine

**TQ :** Temps de Quick

**Tr :** tour

**UI :** Unité International

**USA:** États-Unis

**UV :** Ultra Violet

**VII-TF :** Complexe facteur VIIa- thrombine

**Xa :** Facteur X actif

## Liste des abréviations

---

**Z. officinale:** *Zingiber officinale*

**ZPI :** Inhibiteur dépendant à la protéine Z

## Liste des figures

---

<b>Figure 01 :</b> Les étapes du mécanisme de coagulation selon le concept classique (Voie endogène et exogène).....	6
<b>Figure 02 :</b> Les étapes du mécanisme de coagulation selon le concept actuel.....	8
<b>Figure 03 :</b> Thrombose veineuse profonde (TVP).....	9
<b>Figure 04 :</b> Thrombose artérielle.....	11
<b>Figure 05:</b> Les cibles de chaque type d'un anticoagulant.....	16
<b>Figure 06 :</b> La plante <i>Matricaria recutita L.</i> .....	19
<b>Figure 07 :</b> La plante de <i>Glycyrrhiza glabra</i> (a) les fleurs (b) Les feuilles (c) les fruits.....	23
<b>Figure 08 :</b> La plante <i>Zingiber officinale</i> .....	28
<b>Figure 09 :</b> Production mondiale de gingembre par pays.....	29
<b>Figure 10 :</b> La plante <i>Mentha Piperita</i> .....	31
<b>Figure 11 :</b> Schéma représente les différentes étapes d'ordre pharmacocinétique.....	35
<b>Figure 12 :</b> Schéma montrant les différents types de la synergie.....	39
<b>Figure 13 :</b> Le mécanisme des interactions médicamenteuses par antagonisme compétitif réversible.....	40
<b>Figure 14 :</b> Schéma des étapes de l'extraction des plantes.....	45
<b>Figure 15 :</b> Coubre d'étalonnage de quercétine (mg E Q /g E).....	49
<b>Figure 16 :</b> Courbe d'étalonnage d'acide gallique (mg EAG / g E).....	50
<b>Figure 17 :</b> Photos de préparation du pool plasmatique.....	51
<b>Figure 18 :</b> Photos de test de thromboplastine.....	52
<b>Figure 19 :</b> Pourcentage de rendement de la décoction et de l'infusion des plantes médicinales étudiées.....	55

## Liste des figures

---

<b>Figure 20 :</b> Résultats de dosage des flavonoïdes dans les extraits de <i>M. recutita</i> (A), <i>G. glabra</i> (B) et <i>M. piperita</i> (C).....	62
<b>Figure 21 :</b> Résultats de dosage de polyphénols dans les extraits de <i>M. recutita</i> (A), <i>G. glabra</i> (B) et <i>M. piperita</i> (C.).....	64
<b>Figure 22:</b> Résultats de l'effet de décoction (A) et de l'infusion (B) sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie exogène.....	66
<b>Figure 23 :</b> Résultats de l'effet de décoction (A) et de l'infusion (B) sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie endogène.....	67

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 01</b> : Les différents facteurs de la coagulation.....	3
<b>Tableau 02</b> : Les Avantages et les inconvénients des HBPM et HNF.....	15
<b>Tableau 03</b> : Classification systématique de <i>Matricaria recutita L.</i> .....	19
<b>Tableau 04</b> : la composition chimique de <i>Matricaria recutita L.</i> .....	20
<b>Tableau 05</b> : Activité biologique des métabolites secondaires de <i>Matricaria recutita L.</i> .....	21
<b>Tableau 06</b> : Classification de <i>Glycyrrhiza glabra</i> .....	24
<b>Tableau 07</b> : Les compositions chimique de la plante ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ).....	25
<b>Tableau 08</b> : Les activités biologique des métabolites secondaire.....	26
<b>Tableau 09</b> : Classification de <i>Zingiber officinale</i> .....	28
<b>Tableau 10</b> : Les composants chimique de <i>Zingiber officinale</i> et leurs constituants.....	29
<b>Tableau 11</b> : Les activités biologiques de <i>Zingiber officinale</i> .....	30
<b>Tableau 12</b> : classification de la <i>Mentha piperita</i> .....	31
<b>Tableau 13</b> : les compositions chimiques de la <i>Mentha piperita</i> et leurs constituants.....	32
<b>Tableau 14</b> : les activités biologiques de la <i>Mentha piperita</i> .....	33
<b>Tableau 15</b> : Mécanisme et type d'interaction de quelques plantes médicinales interagissant avec les anticoagulants.....	41
<b>Tableau 16</b> : les différents tests phytochimique.....	46
<b>Tableau 17</b> : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante <i>M. recutita L.</i> .....	56
<b>Tableau 18</b> : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante <i>G. glabra</i> .....	57
<b>Tableau 19</b> : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante <i>Z. officinale</i> .....	59

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau 20</b> : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante <i>M. piperita L.</i> .....	60
<b>Tableau 21</b> : Type d'interaction entre anti coagulants(Lovenox) et les décoctions (A) et infusion (B) vis-à-vis de la voie exogène (TQ).....	68
<b>Tableau 22</b> : Type d'interaction entre anti coagulants(Lovenox) et les décoctions (A) et infusion (B) vis-à-vis de la voie endogène (TCK).....	69

# Introduction

---

## INTRODUCTION

Les plantes médicinales sont utilisées depuis des milliers d'années pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine, leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents. (Bouziane, 2017).

Certaines plantes interagissent avec les médicaments et sont susceptibles d'en modifier l'action ou l'efficacité du traitement. La méconnaissance des effets de certaines plantes sur des traitements concomitants peut être à l'origine d'accidents potentiellement graves, à cause de la modification de l'action ou de l'efficacité, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les antiépileptiques, les antiasthmatiques, les contraceptifs oraux et les anticoagulants, classe qui nous intéresse ici.

Les anticoagulants sont une grande famille de médicaments largement utilisés dans le traitement et la prévention des événements thromboemboliques artériels ou veineux. Ils visent à empêcher la formation de caillots, dans les vaisseaux sanguins (thrombose) et dans les cavités cardiaques, où ils risquent de causer une crise cardiaque (Marion, 2021). Ils peuvent être utilisés en préventif comme en curatif. (Rossi et Messa, 2015). Actuellement ils existent huit catégories de médicaments anticoagulants sur le marché avec 17 molécules différentes à savoir les héparines, le fondaparinux, le danaparoiide, la bivalirudine, le défibrotide, la protéine C, les anti- vitamines K (AVK) et enfin les anticoagulants oraux directs (AOD). (Site 1).

Les plantes peuvent interagir de plusieurs manières avec les anticoagulants en modifiant leurs actions. Les interactions peuvent être d'ordre pharmacodynamique comme ce le cas des plantes contenant de la vitamine K qui sont responsables d'un antagonisme d'action avec les AVK. Citons les plantes comme le thé, le persil et le soja qui peuvent être responsables d'une baisse d'efficacité des AVK. D'autre par ces interactions peuvent être d'ordre pharmacocinétique, où les plantes peuvent augmentés ou diminués l'action des anticoagulants en modifiant l'absorption, la fixation aux protéines plasmatiques, le métabolisme et l'élimination.

Le but de cette étude est basé sur l'évaluation *-in vitro-* de l'effet des décoctées et des infusions de quatre plantes médicinales (*Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*,

# Introduction

---

*Zingiber officinale*, *Mentha piperita* L) sur le mode d'action ou la pharmacodynamique d'un médicament anticoagulant (Lovenox) après une administration concomitante, pour ce faire nous avons fixé les objectifs suivants :

- La préparation de deux types d'extrait à savoir la décoction et l'infusion (deux formes largement utilisées dans la consommation des plantes médicinales au niveau domestique) ;
- Etudes phytochimique basé sur la mise en évidence des métabolites secondaires ainsi que une estimation de la quantité des flavonoïdes et des polyphénols dans les décoctées et les infusions;
- L'estimation de l'activité anticoagulante de l'interaction des extraits avec Lovenox à l'aide des deux testes chronométriques le temps de Quick (TQ) ou de prothrombine (TP) selon la voie exogène, et le Temps de Céphaline Kaolin (TCK) via la voie endogène.

## Chapitre 1.Revue bibliographique

### I. La coagulation

#### I.1. Définition

La coagulation est un cascade de réactions enzymatiques, qui font passer l'état physiologique du sang (plasma) d'un état liquide à un état gèle résistant (un caillot formé lors de l'hémostase primaire).

La coagulation sanguine se produit en raison de la conversion d'une protéine plasmatique soluble (fibrinogène) en un dérivé insoluble (fibrine) (Hamdi, 2012), qui provient du clivage enzymatique du fibrinogène par la thrombine (Benkirane et al, 2009), qui est l'enzyme principale de la coagulation, Le fibrine polymérise en un réseau fibreux organisé qui forme la charpente du caillot (bloque la lumière des vaisseaux sanguins dans l'état pathologique de la thrombose) (Hamdi, 2012).

#### I.2. Mécanisme de la coagulation

Des qu'il y a il blessure ou lésion de la paroi d'un vaisseau, les facteurs de coagulation sont activé de façon à former vaisseau de fibrine sur les lésions.

Il existe plusieurs facteurs de la coagulation (13 facteurs), sauvant dénommer par un numéro par fois par un nom (facteur I ou fibrinogène, II ou prothrombine). Le tableau ci-dessous montre les différents facteurs de la coagulation.

**Tableau 01** : les différents facteurs de la coagulation.

N°	Dénomination	Origine	Fonction
<b>I</b>	Fibrinogène -Fibrine (I activé)	Foie et plaquettes	Forme des caillots (fibrine).
<b>II</b>	Prothrombine	Foie	Active les facteurs I, V, VIII, XIII, protéine C, plaquette.
<b>III</b>	Facteur tissulaire		Active facteur VII
<b>IV</b>	Calcium	Plasma	Lien phospholipide_ facteur.
<b>V</b>	Proaccélélerine	Foie et plaquette	Accroît l'activité enzymatique de facteur Xa (cofacteur) (facteur instable).
<b>VI</b>	Accélélerine (ancien nom Facteur Va.	/	/

<b>VII</b>	Proconvertine	Foie	Active les facteurs IX, X (Facteurs stable).
<b>VIII</b>	Facteur Antihémophilique A	Foie	Augmente l'activité enzymatique de cofacteur Ixa
<b>IX</b>	Facteur Antihémophilique B	Foie	Active le facteur X.
<b>X</b>	Facteur Stuart Prower	Foie	Active le facteur II.
<b>XI</b>	Facteur rosenthal	Foie	Active les facteurs XII, IX et Prékallikréine.
<b>XII</b>	Facteur Hageman	Foie	Active Prékallikréine et fibrinolyse.
<b>XIII</b>	Facteur stabilisateur de la fibrine	Foie, moelle osseuse	Liaison covalente entre monomère de fibrine.
	Facteur de Von willebrand	Plaquette et cellules endothéliales des vaisseaux	Transporteur le facteur VIII, intermédiaire d'adhésion des plaquettes
	Kininogène de haut PM (KHPM)	/	Transport et fixation du XI et de prékallicréine (cofacteur).
	Prékallikréine	/	Active XII et scinde HMWK.

Les facteurs II, VII, IX, X sont dits Vitamino- K dépendant. (Pavic et Gérome, 2013).

## I.2.1. Mécanisme de la coagulation par le concept classique

Il dépend sur la formation de fibrine, à partir d'une protéine soluble (fibrinogène). Elle se déroule en 3 étapes :

### I.2.1.1. Formation de prothrombinase

Elle se fait par deux voies principales, la voie endogène et la voie exogène :

#### A. La voie exogène

Cette voie est appelée extrinsèque parce qu'une protéine tissulaire du facteur non plasmatique, appelée facteur tissulaire (FT)(Boutgourine, 2019), ou thromboplastine, et contenue à la surface des cellules autour des vaisseaux sanguins (Boukhlet, 2016) et déclenche la formation de prothrombine.

Le facteur tissulaire (exprimé par la plupart des tissus) est un mélange complexe de lipoprotéine et de phospholipide libérés de la surface des cellules endommagées.

En raison de la présence de  $Ca^{2+}$ , le facteur VII se lie au facteur tissulaire (la partie phospholipidique de la thromboplastine) pour former un complexe. (Gibout, 2014).

Le complexe facteur VIIa- thrombine (VII-TF) initie une série des réactions qui activent le facteur X en Xa (facteur X actif), qui se lie au facteur V en présence  $Ca^{2+}$  pour former l'enzyme active, la prothrombinase. (Hamdi, 2012).

## **B. La voie endogène**

Egalement connue sous le nom de voie intrinsèque, dans laquelle tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma sans apport externe. Cette voie est initiée en présence d'une surface électronégative. (Wahbi, 2014)

Elle débute par une phase de contact de coagulation qui ne nécessite pas de  $Ca^{2+}$ , constituée des facteurs XI, XII, de la prékallicréine (PK), VIII, Kininogène de haut poids moléculaire (KHPM). Cette voie est commencée en présence d'une surface endothélialisée et donc chargée négativement. (Boukhlet, 2016).

En présence du facteur KHPM et après que le facteur XII se lie à une surface et l'activer en XIIa.

Le facteur XIIa active le facteur XI en XIa (de façon rapide).

Le facteur XIa va lui-même activer le facteur IX en IXa.

Ensuite, en raison de présence de thrombine le facteur VIII est activé en VIIIa.

Forme un complexe appelée tenase en raison du facteur IXa et sont cofacteur VIIIa ainsi que du  $Ca^{2+}$  et du facteur plaquettaire 3 (FP3).

Le facteur IXa représente l'enzyme qui active le facteur X en Xa, qui forme un complexe avec le facteur V (active en Va par la thrombine) et forme la prothrombinase endogène en présence FP3 et de  $Ca^{2+}$ . (Wahbi, 2014 ; Boukhlet, 2016; Hamdi, 2012 ; Boutgourine, 2019).

### **I.2.1.2. Formation de la thrombine**

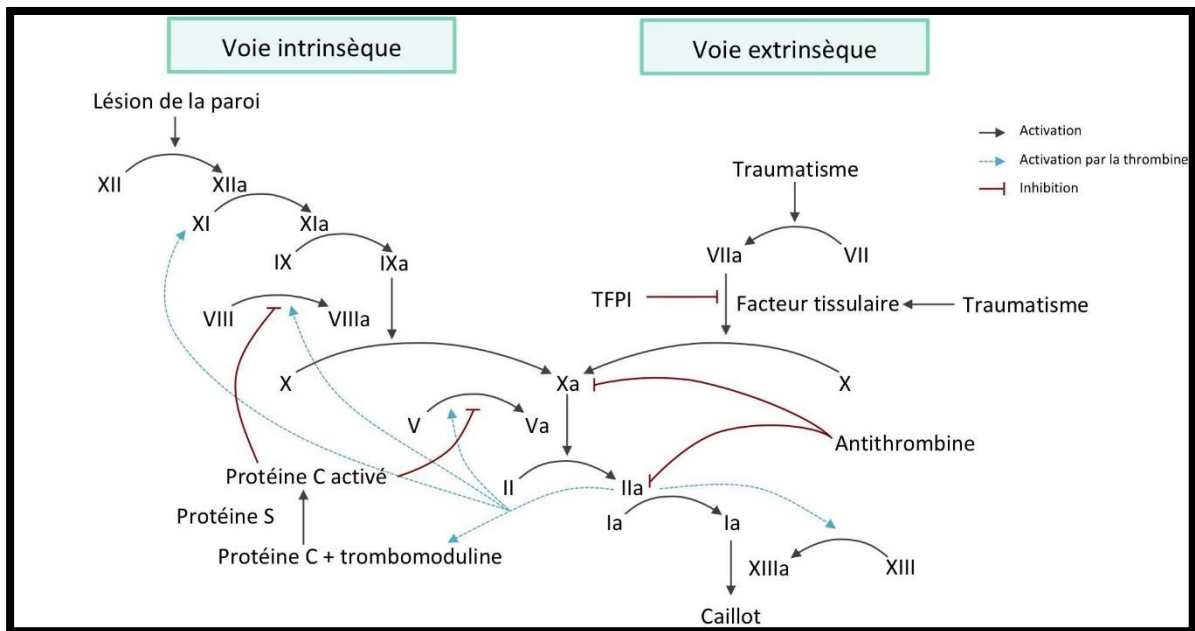
Une fois la prothrombinase formée, le complexe du facteur Xa, du facteur Va, du  $Ca^{2+}$  et des phospholipides plaquettaire, convertit la prothrombine en thrombine IIa. (Boutgourine, 2019).

**I.2.1.3. Formation de la fibrine**

La thrombine convertit le fibrinogène (soluble) en filaments de fibrine (monomères) en présence de Ca<sup>2+</sup>.

Les monomères de fibrine sont s'assemblent par des liaisons non covalentes. Ces monomères peuvent polymériser et former le premier réseau de fibrine soluble (polymère).(Boukhlet, 2016).

La thrombine active également le facteur XIII (facteur de stabilisation de fibrine), qui renforce et stabilise les filaments de fibrine convertissant les liaisons hydrogène fragiles en liaisons covalents stable pour former des caillots solides. (Hamdi, 2012).



**Figure 01 :** Les étapes du mécanisme de coagulation selon le concept classique (Voie endogène et exogène). (Site A)

**I.2.2. Mécanisme de la coagulation par le concept actuelle**

**I.2.2.1. Phase d'initiation**

Cette phase de coagulation commence lorsque le facteur tissulaire (FT) et exposé puis se lie au facteur VII qui est ensuite activé en VIIa pour former une complexe procoagulation (FT-VIIa) (Marlu, 2013). Le facteur VII est présent dans le plasma à l'état de

trace (Benkirane et al. 2009). Une fois formé, le complexe facteur VIIa-FT active les facteurs IX et X, qui se transforment en IXa et Xa.

La génération du facteur Xa conduit à la formation du complexe prothrombinase en présence F3P et de Ca<sup>2+</sup>.

La prothrombine permet de la conversion de prothrombine en thrombine (très faible quantité). (Boutgourine, 2019)

### **I.2.2.2. Phase d'amplification**

Après qu'une petite quantité de thrombine soit générée, cette dernière active les VIII, V, XI et les plaquettes. (Marlu, 2013).

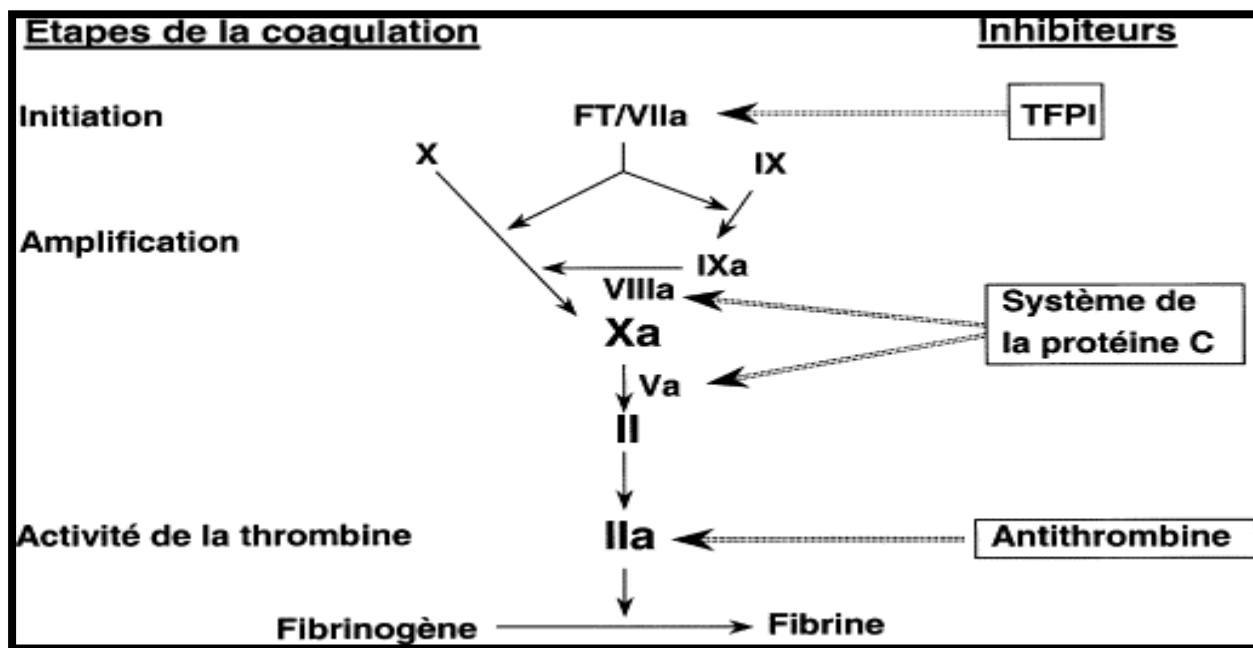
Le facteur IX activé par le facteur XIa à la surface des plaquettes activées ou par le complexe FT-VIIa.

Les plaquettes activées fixent les facteurs Va, IXa et VIIIa qui permet la formation du complexe VIIIa-IXa à la surface des plaquettes activées. (Boutgourine, 2019 ; Wahbi, 2014).

### **I.2.2.3. Phase de propagation**

Le complexe tenase (VIIIa-IXa) active le facteur X à la surface des plaquettes activées de façon supérieure à celle de l'activation par complexe (FT-VIIa). (Benkirane et al. 2009).

Le facteur Xa se lie au Va, convertissant la prothrombine en thrombine par le complexe prothrombinase, entraînant la génération des quantités importantes de thrombine « pic de thrombine » (Hoffman & Monroe, 2001). Ce dernier provoque la transformation du fibrinogène en fibrine, formant ainsi un caillot de fibrine stable.



**Figure 02** : Les étapes du mécanisme de coagulation selon le concept actuel. (Site B)

### I.3. La régulation de la coagulation

Le système de coagulation doit être maintenu en équilibre afin qu'il ne devienne pas excessif et ne bloque pas complètement les vaisseaux sanguins avec des caillots, de sorte que le plasma contient un certain nombre de système de régulation physiologique dont le rôle est de maintenir l'homéostasie de la coagulation.

#### I.3.1. les inhibiteurs des facteurs de coagulation

Les différents inhibiteurs des facteurs de coagulation sont mentionnés ci-dessous :

- l'antithrombine (AT): inhibe IIa, Xa.
- le cofacteur II de l'héparine : inhibe Iia.
- protéine C (est zymogène d'une sérine protéase) :inactive Va et VIIIa, vitamine K dépendante.
- protéine S : est le cofacteur de port C activée, vitamineKdépendante.
- TFPI (tissus factor pathawy inhibitor) : inhibe le complexe facteur tissulaire-facteur VIIa et Xa.
- inhibiteur dépendant à la protéine Z (ZPI) : inhibe X et XI. (Bouhadda).

## **I.4. les maladies de l'excès de la coagulation (la thrombose)**

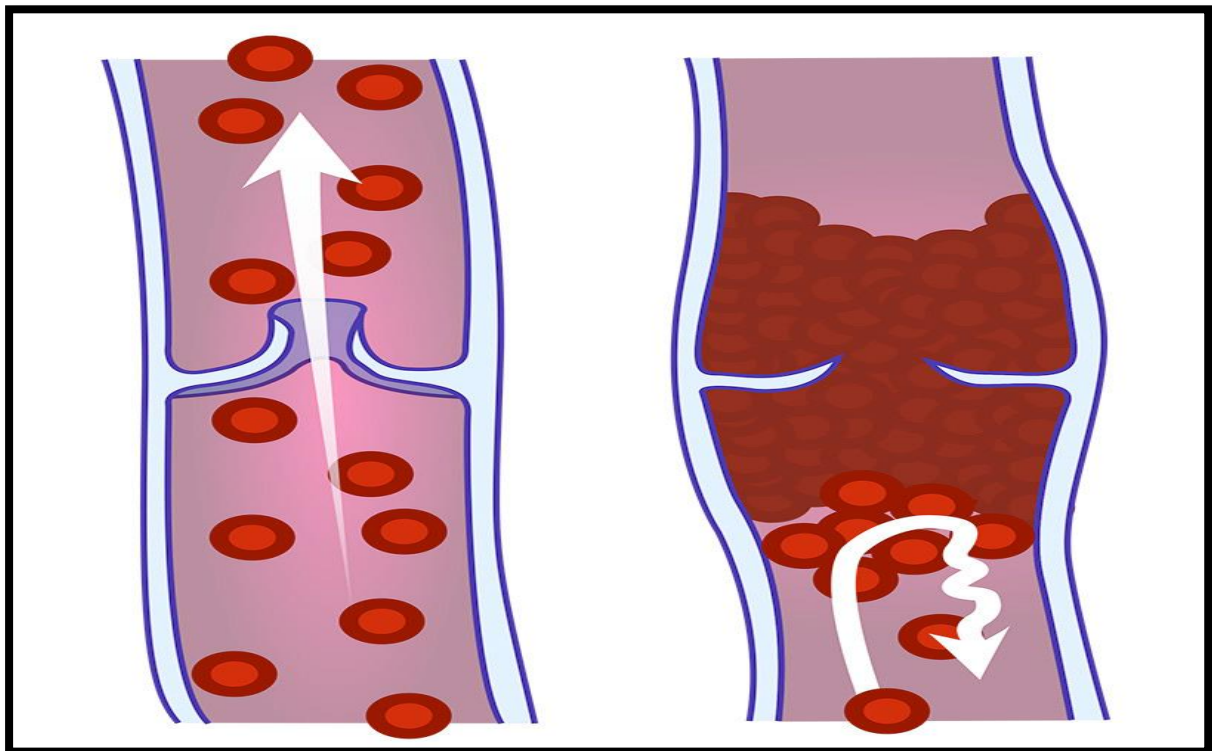
La thrombose correspond à la présence anormale d'un caillot sanguin, entraînant une occlusion partielle ou totale.

Cependant des caillots sanguins peuvent se former à l'intérieur des vaisseaux sanguins même en l'absence de caillots sanguins. Aucun dommage à la surface de la peau, ce phénomène est appelé thrombose, et un caillot, un thrombus. Dépend de sa taille et de son emplacement forme, il peut bloquer le flux sanguin ou réduire la quantité de sang circulant.

Une thrombose peut se former dans une veine (thrombose veineuse) ou artère (thrombose artérielle). (Aurélien, 2022).

### **I.4.1. La thrombose veineuse**

La thrombose veineuse profonde est la formation de caillots sanguins dans les jambes, les bras, l'abdomen et les veines de grand diamètre. La TVP peut survenir spontanément chez les personnes présentant des facteurs de risque. Ou à la suite d'une immobilisation prolongée, de lésions de la paroi veineuse. Tous ces facteurs augmentent le risque de formation de caillots dans les veines profondes. (Vidal l'intelligence médicale au service du soin, 2021).



**Figure 03 :** Thrombose veineuse profonde (TVP). (Site C).

#### I.4.1.1. Les signes et les complications

##### A. Les signes

- Douleur à la palpation de l'accès veineux profond
- Œdème de tout le membre inférieur
- Augmentation de la circonférence du mollet plus de 3cm\en face
- Œdème unilatéral prenant le godet
- Collatéraux veineux superficiels (en l'absence de varices). (Armand-Perroux et barrellier, 2008).

##### B. Les complications

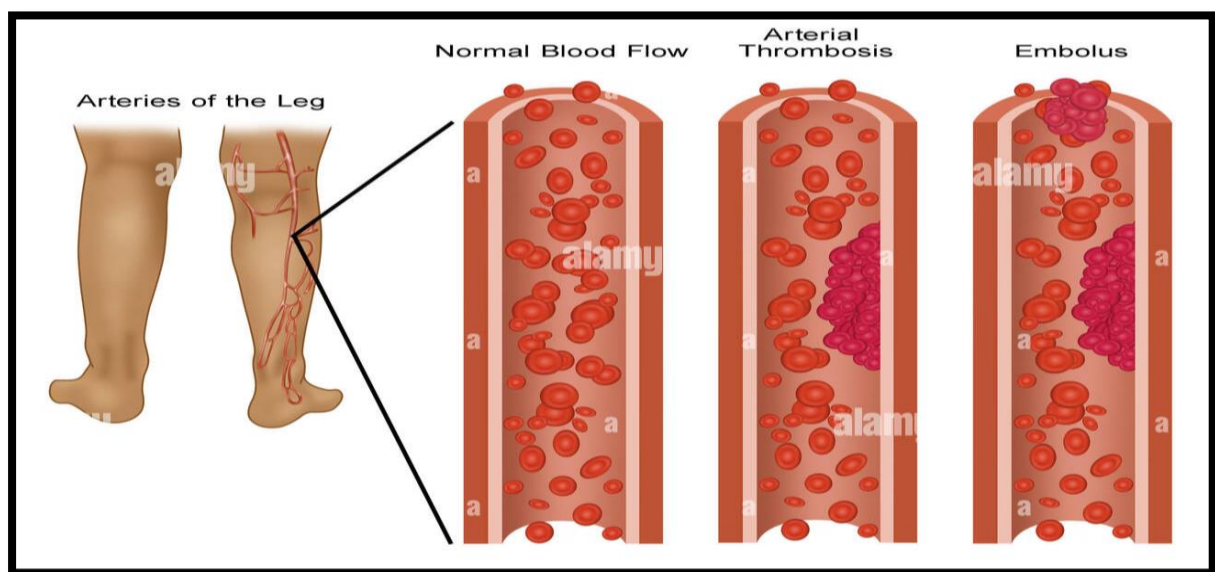
- **Régression** : la régression est la norme pour le traitement anticoagulant
- **Extension** : extension d'une zone adjacente à une veine pôle d'affaireDes complications embolique et une maladie post-phlébite surviennent
- **Poumons** : l'EP est une complication majeure important : dans50 %des cas, la maladie est détectée.

- **Maladie veineuse post-phlébitique** : ne l'expose pas à un risque important, ce qui complications dues à ses effets fonctionnels. Elle se manifeste par un œdème douloureux du membre affecté.

- **Récidive** : après l'arrêt du traitement, cela est possible. (Selmene et al, 2020).

#### I.4.2. La thrombose artérielle

La thrombose artérielle survient généralement après la rupture d'une plaque athérosclérose et, par le biais de thrombus à médiation plaquettaire, peut causer des lésions ischémiques, en particulier dans les tissus avec un lit vasculaire terminal. Le thrombus dans l'artère peut arrêter la circulation du sang ou se détacher et se loger dans une autre artère. Un blocage au niveau des artères du cœur ou du cerveau sont les conséquences possibles d'une thrombose artérielle. (Selmene et al, 2020).



**Figure 04** : Thrombose artérielle. (Site D)

##### I.4.2.1. Les signes

- Une douleur au membre souffrant.
- Une pâleur et une froideur du membre atteint.
- Une diminution de la mobilité du membre.
- Une douleur dans la poitrine.
- Une paralysie.

- Des convulsions.
- Des difficultés à parler (Selmene et al, 2020).

Les facteurs de risques pour les deux types de thromboses (Artérielle et veineuses) sont :

- Présence d'un cathéter central ou périphérique.
- Âge : nouveau-nés et adolescents.
- Obésité.
- Cancer actif sous traitement.
- Chirurgie : (ex : chirurgie du dos, du fémur, ect...).
- Tabagisme.
- Maladie inflammatoire chronique (ex : maladie de Kawasaki, arthrite rhumatoïde ; lupus érythémateux disséminé, etc.).
- Paralysie.
- Immobilisation prolongée.
- Syndrome néphrotique.
- Grossesse et post-partum. (CHU Sainte-Justine).

## II. Les anticoagulants

### II.1. Définition

Les anticoagulants sont des traitements utilisés sous étroite surveillance médicale (le plus anciennement utilisé dans les thromboses), pour prévenir la formation de caillots (ralentir la coagulation excessive du sang). Ils peuvent être divisés en deux groupes selon le mode d'administration (les anticoagulants oraux, les anticoagulants injectables). Ils sont potentiellement dangereux s'ils sont pris en excès, entraînant parfois un risque d'hémorragie mortelle. (Smaili, 2003 ; Djeradi et Hamiche, 2017).

### II.2. Les classes des anticoagulants

Il existe deux grandes classes d'anticoagulant :

- Les anticoagulants oraux.
- Les anticoagulants injectables.

#### II.2.1. Les anticoagulants oraux

Les anticoagulants oraux sont des médicaments qui administrés par la voie orale.

## II.2.1.1. Les antis vitamine K (AVK)

Les antivitamines K (AVK) sont des anticoagulants oraux (administrés par la voie orale), qui sont utilisés pour prévenir et traiter les troubles thromboemboliques (la thrombose veineuse et artérielle) (Serghini et al, 2012), en bloquant ou réduisant les effets de la vitamine K, qui est impliquée dans le processus de coagulation du sang.(Djeradi et Hamiche, 2017).

Les AVK sont des composés chimiques organique de faible poids moléculaire, dérivés de la 5 hydroxycoumarine. (Tout en évitant l'utilisation de dérivés de phénylindanedione en raison des ses complications). (Smaili, 2003 ; Jean et al, 1981).

Les AVK contient deux grandes classes (commerciaux) :

- Les coumariniques : la wafrine ou Coumadine, l'acénocoumrol ou Sintrom et Minisintrom.
- Les dérivés de l'indanedione : la fluidione ou Préviscan. (Laredj et Bendjebour).

Ils ont plusieurs indications, parmi eux :

- Prévention et traitement des thromboses veineuses et profondes et de l'embolie pulmonaire.
- Traitement de thrombose murale, fibrillation auriculaire et de défibrillation.
- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies (trouble du rythme), et des infarctus du myocarde compliqués. (Zakin, 2012 ; Martin et Peter, 2004).

## II.2.1.2. Les nouveaux anticoagulants oraux (AOD)

Les anticoagulants oraux directs (AOD) anciennement appelés nouveaux anticoagulants oraux (NACO), a été introduits en France en 2008. Leur indication principale est la prévention des évènements thromboemboliques veineux en chirurgie du genou et de la hanche, puis révisée en 2011 en prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire avec un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire .

Trois molécules sont actuellement disponibles sur le marché :

- Les inhibiteurs du facteur anti-Xa : l'apixaban (ELIQUIS), le rivaroxaban (XARELTO).
- Un inhibiteur direct de la thrombine, le dabigatran (PRADAXA). (Journet, 2016).

### Dabigatran

Est le premier DOAC approuvé par la FDA américaine 2011 pour un usage clinique en France depuis juillet 2008.

C'est un inhibiteur non peptidique, réversible et compétitif des formes libres et liées de Thrombine (II) dans la cascade de la coagulation. (Berrezouk, 2021).

## **Le rivaroxaban**

C'était le deuxième DOAC approuvé par la FDA en 2011. Disponible en France depuis 2009. c'est un inhibiteur direct du Xa dans la cascade coagulation et inhibition de l'activité de la prothrombinase. (Berrezouk, 2021).

## **L'apixaban**

Etait le troisième DOAC approuvé par la FDA en 2012. Disponible en France depuis 2012. C'est un inhibiteur sélectif réversible facteur Xa libre et Xa lié au caillot, qui inhibe la prothrombinase. (Berrezouk, 2021).

Parmi les indications des trois molécules disponibles sont :

- Prévention primaire des événements thromboemboliques veineux chez les patients, ils ayant subi une intervention chirurgicale programmée pour une prothèse totale de hanche ou le genou.
- Prévention des accidents vasculaires cérébraux et des embolies systémiques chez les patients adultes. (Aurélien, 2014).

## **II.2.2. Les anticoagulants injectables (l'héparine)**

Les anticoagulants injectables comprennent principalement l'héparine de bas poids moléculaire, l'héparine standard ou non fractionnée ces médicaments empêchent la formation de caillots sanguins en bloquant la production de thrombine. Selon la substance, ils sont injectés par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Ils sont utilisés à faibles doses pour prévenir le risque de thrombose et à fortes doses pour traiter les thromboses veineuses avérées (phlébites ou embolies pulmonaires). Ils permettent une action rapide et une gestion dans un temps limité. (Vidal).

## II.2.2.1. L'héparine

L'héparine est un polysaccharide d'origine naturelle appartenant à la famille des glycosaminoglycans endogènes retrouvées dans les granulations basophiles des cellules mastocytaires et à la surface de l'endothélium vasculaire.

Pour l'utilisation thérapeutique, il y a deux formes :

- l'héparine non fractionnée (**HNF**) : est extraite de la muqueuse d'intestin de porc ou de poumon de bœuf et de poids moléculaire moyen de 15000Da. Elle a une action anticoagulante par l'intermédiaire d'une séquence spécifique penta saccharidique. (Haddad, 2020).
- l'héparine de bas poids moléculaire (**HBPM**) : le poids moléculaire d'environ 5000 Da, obtenue après traitement par procédé chimique ou enzymatique des chaînes de HNF, les HBPM sont actuellement plus utilisées que L'HNF en raison d'une meilleure efficacité, d'un taux plus stable dans le sang et des effets secondaires moins importants. (Haddad, 2020 ; Mathilde ,2022).

Les héparines sont administrées essentiellement dans la prévention des événements thromboemboliques, tels que les phlébites et embolies pulmonaires, lors d'une hospitalisation pour une maladie aiguë après une chirurgie orthopédique ou de cancer et lors d'une immobilisation prolongée, l'indication est plus rare ou alors sur une courte durée.(Mathilde, 2022).

Il Ya des avantages et des inconvénients se montre dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 02** : Les Avantages et les inconvénients des HBPM et HNF. (Benchekroun, 2010).

Types	Avantages	Inconvénients
<b>HBPM</b>	Rapidité d'action Disparition rapide de l'activité à l'arrêt du traitement Utilisable en cas d'insuffisance rénale	-corrélation dose-effet imprévisible. - fenêtre thérapeutique étroite. -risque de saignement de thrombopénie, d'ostéoporose augmentée.

<b>HNF</b>	-biodisponibilité >90%. -demi-vie plasmatique longue. Clairance prévisible. Très peu d'interactions médicamenteuses -diminution du coût de la phase aiguë	-problème de dosage en cas d'obésité -contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère et prudence en cas d'insuffisance modérée.
------------	---	--

### II.3. Mode d'action des anticoagulants

Les mécanismes d'action des anticoagulants varient selon leur cible. En fait, il existe trois modes d'action :

- Les inhibiteurs du cycle de régénération de la vitamine K au niveau d'hépatocyte des facteurs vitamine K dépendants (II, VII, IX et X) mais également des protéines C et S (ciblent la formation de prothrombine) par les antivitamines K. (Estelle, 2017 ; Matthieu, 2015).
- Les inhibiteurs de certains facteurs de coagulation (facteur IIa ou Xa), qui inhibent l'activité enzymatique des facteurs (et non leur synthèse comme les ANK) par les anticoagulants AOD. (Wahbi, 2014).
- L'augmentation de la vitesse de neutralisation de la thrombine par l'antithrombine III (inhibiteur spécifique de la thrombine) par Les anticoagulants injectables (Héparine). (Jean et al, 1981).

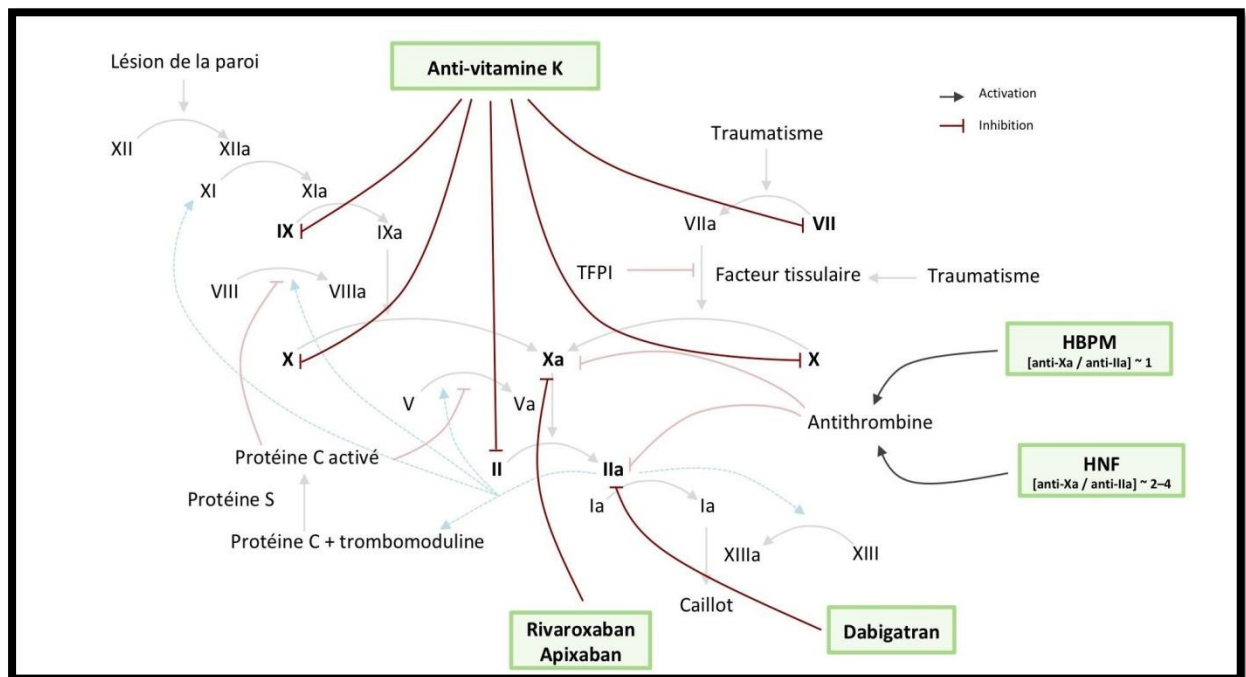


Figure05: Les cibles de chaque type d'un anticoagulant. (Site E)

### III. La phytothérapie

La phytothérapie provient de deux mots : « phyton » qui signifie plante, « thérapein » qui signifie soigner (traitement).

La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits des plantes et les principes actifs naturels (Sebai et Boudali,2012), et peut donc se définir comme étant une discipline allopathique visant à la prévention et au traitement de certains dysfonctionnements et / ou certains pathologies au moyen de plantes. (Jean-Yves, 2010).

La Phytothérapie recherche soulagement des symptômes basé sur des connaissances biochimique grâce à des principes actifs identifiés, testés cliniquement et contenus dans des plantes médicinales. Elle utilise des produits d'origine végétale obtenus par extraction et la présente comme n'importe quelle autre spécialité pharmaceutique.

#### III.1. Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires Sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes, et se répartissent en : polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes, coumarines.... (Zergui, 2017).

## Les flavonoïdes

Les flavonoïdes désignent un groupe très large de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols, considérés comme des pigments universels des plantes, généralement responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Se compose de deux cycles aromatiques (cycle A et B) et d'un cycle hétérocyclique contenant de l'oxygène (cycle C). Certaines plantes sont connues pour être riches en flavonoïdes : par exemple (le thé, les raisins, les oignons, les pommes, le cacao, les grenades, les groseilles, et même le café). Certains flavonoïdes protègent les plantes des bactéries, virus et moisissures. (Elbidi, 2016 ; Benguerba ; 2008).

## Les polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires présents dans toutes les plantes vasculaires, présents dans diverses parties des plantes supérieures (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, grains et bois), et sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques tels que la croissance cellulaire, l'enracinement, la germination et murissement des fruits. Leurs propriétés anti oxydantes suggèrent un intérêt dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Le thé, le café, et le cacao sont connus pour être riches en polyphénols. (Zergui, 2017 ; Vidal).

## Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques naturelles et azotées, présentes chez 20% des espèces végétales, aux propriétés basiques et propriétés thérapeutiques ou toxiques. Ils ont des structures très diverses et sont dérivés de différents acides aminés (hétérocyclique). Ils sont généralement produits dans les plantes sous forme de sels ou de bases libre ou combinaisons.

Les alcaloïdes agissent comme une défense contre les agents pathogènes des plantes en raison de leur puissante activité biologique et sont utilisés pour prévenir diverses maladies : cancer, maladies cardiovasculaires, infections virales et utilisée également comme sédatifs (leur effet sur les troubles nerveux). Ils peuvent être classés en trois types:

- Alcaloïdes vrais : ils dérivent des acides aminés, basique et contiennent l'azote dans l'hétérocycle.
- Pseudo-alcaloïdes : ils présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ils ne dérivent pas des acides aminés. (Ex : caféine).

• Proto-alcaloïdes : ce sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un système hétérocycliques, ils ont caractère basique. (Hajaj, 2017 ; Barek, 2021).

## Les coumarines

Les coumarines sont des substances naturelles, aromatique, présentes dans nombreuses espèce végétales, aux propriétés très diverses (propriétés anti-inflammatoires et analgésique, anti-œdémateuses). Ils sont capables de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyles et soigner les affections cutanées.(Djaoui et Messaoudene, 2017 ; Hajaj, 2017).

## IV. Les plantes médicinales

### IV.1. La plante de «*Matricaria recutita L*»

#### IV.1.1. La description botanique de «*Matricaria recutita L*»

L'étymologie de matricaire : Vient de matrix (la matrice) ou matricaria (la mère, la femme) par allusion aux vertus emménagogues (qui facilite les menstruations et soulage les douleurs de règles) de cette plante. (Djaoui et Messaoudene, 2017 ; Paula, 1999 ; Djoubani et al, 2017).

La *Matricariarecutita L* est une herbe annuelle, aromatique, avec odeur de camomille distincte et un goût amer. (Djoubani et al, 2017).

La tige, de 10 à 30 cm de haut, vert blanchâtre, à tige ramifiée et poilues. (Essaheli et Gouaich, 2020).

Elles portent des feuilles sessiles alternes divisées en folioles très courtes (bipennées ou tripennées), lobées et pointues, et des fleurs en grappes, en capitules simples au bout de rameaux (Djaoui et Messaoudene, 2017)de 2 à 2.5 cm de diamètre. (Essaheli et Gouaich, 2020). Fleurs blanches à l'extérieur et capitules jaunes à l'intérieur (C'est la partie utilisée en phytothérapie « après séchage »). (Djaoui et Messaoudene, 2017).

La *Matricariarecutita L* est connue sous les noms suivants :

Le nom en français « camomille allemande, camomille sauvage, camomille vraie, œil du soleil.», et le nom en anglais « german chamomile, roman chamomile», le nom en arabe « bâbûnaj(بابونج), lahiat el ouacif», le nom kabyle « wazdouz, aghdoubakii».



**Figure 06** : La plante *Matricaria recutita* L. (Site F)

#### IV.1.2. Répartition géographique de « *Matricaria recutita* L »

La *Matricaria recutita* L est originaire de la région méditerranéenne, de l'Europe de l'Est et du moyen orient et est largement distribuée dans toute l'Europe. Il pousse également en Inde, en Amérique du Nord et en Australie, du sud-ouest de l'Asie à l'Asie centrale.

Elle est particulièrement fréquente en Hongrie, en Croatie et en Afrique de Nord et de l'Ouest (Algérie, Maroc). (Djaoui et Messaoudene, 2017; Hajaj, 2017; Djoubani et al, 2017).

#### IV.1.3. Classification de « *Matricaria recutita* L »

Le tableau représente la systématique de la plante :(La sarl Myrtéa Formations).

**Tableau 03** : Classification systématique de *Matricaria recutita* L.

<b>Règne</b>	<i>Plantae</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Spermatophyta</i>
<b>Classe</b>	<i>Dicotylédones vraies</i>
<b>Sous-classe</b>	<i>Astéridées 3</i>
<b>Ordre</b>	<i>Asterales</i>
<b>Famille</b>	<i>Asteraceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Matricaria</i>
<b>Espèce</b>	<i>Matricaria recutita</i> L.

#### IV.1.4. Composition chimique de « *Matricaria recutita* L »

La *Matricaria recutita* L contient de nombreux composants chimique et biochimique (métabolite secondaire), le tableau ci-dessous résume ces différents composants.

Tableau 04 : La composition chimique de *Matricaria recutita* L.

Composés	Constituants	Références
Huiles essentielle (0.3 à 1.5 %)	Chamazulène, a-bisabolol, farnésines... - De couleur bleu indigo.	-Djaoui et Messaoudene, 2017. - La sarlMyrtéa Formations.
Flavonoïdes	Apigénine, cosntoside, luteolol, quercetol, hétérosidedechrysoeriol, hétérosidc de rutine, hétérosided'hyperoside.	-Djoubani et al, 2017 -Djaoui et Messaoudene, 2017.
Coumarines (0.1%)	Hernairine, l'esculetine.	-Djoubani et al 2017.
Lactones sesquiterpéniques	Matricine (principe amer)	- La sarlMyrtéa Formations.
Mucilages (3 à 10%)	Inuline	-Djaoui et Messaoudene, 2017.
Acide phynol	/	- La sarlMyrtéa Formations.
Glucosides	Acide anthémile	-Hajaj, 2017.
Alcools sesquiterpéniques cycliques (20à 50%)	α-bisabolol, oxydes de bisabolol A/B.	- Djaoui et Messaoudene, 2017.
Acides	Valérianique, Acétylénique, Salycilique	-Hajaj, 2017.
Autres	<b>Minéraux :</b> Calcium (C) Potassium (P) Soufre (S) <b>Oligo-élément :</b> Iode (I)	- Hajaj, 2017.

#### IV.1.5. Différentes applications biologiques de « *Matricaria recutita* L »

La *Matricaria recutita* L est connue comme plante médicinale depuis le moyen-âge, elle est utilisée dans la médecine traditionnelle ainsi que dans différents application biologique.

##### IV.1.5.1. Application dans la médecine traditionnelle

L'infusé et la poudre de capitules floraux de matricaire sont traditionnellement utilisés, comme :

- En usage interne ; Elle est comme stimulant digestif, carminatif et antiasthmatique, contre les maladies gastro-intestinales, anti diarrhées, anti tension nerveuse et irritabilité, contre les troubles de la menstruation, et les troubles du sommeil et dépressions nerveuses légères. Tonique de l'appétit avant les repas pour faciliter la dégitent après le repas,

calment des maux de tête, les douleurs diverses (comme, les maux de dents), Adoucissent les yeux et les paupières et traitement pour les rhumes. (Djoubani et al 2017 ; Pr. Fouraslé).

- En usage externe ou locale ; elle est employée pour, anti-inflammations et contre les irritations de la peau et conte traiter les plaies de guérison difficile et l'eczéma. (Djoubani et al 2017 ; Pr. Fouraslé).

#### IV.1.5.2. Autre application

##### • Cosmétique

En soin du visage, décoction fraîche pour un effet bonne mine, idéal pour les peaux ternes et fatiguées, utilisé dans les shampooings pour éclaircir et donner de la brillance aux cheveux, en Particulier blond, Eclaircissement de la peau et utilisée en parfumerie et en savonnerie. (La sarl Myrtéa Formations).

##### • Développement agricole

Cette espèce est un ajout important à la diversité végétale et contribue à enrichir les plantes médicinales du pays. (El Mokni et El Aouni, 2011).

#### IV.1.6. Activités biologique de « *Matricariarecutita L* »

La *Matricaria recutita L* biochimique très complexe de la camomille lui permet de traiter nombreuse troubles. Le tableau ci-dessous montre ces compositions :

**Tableau 05 :** Activité biologique des métabolites secondaires de *Matricariarecutita L*.

L'activité biologique	Les molécules attribuées dans l'activité	Références
Activité Anti-inflammatoire	Chamazulène, matricine, a-bisabolol flavonoïdes (Apigénine 7-(6-O-acétyl) Glucoside)	Djoubani et al, 2017
Activité Anti-thrombotique	Composés phénoliques, flavonoïdes	Boutaoui, 2012
Activité Antibactérienne	Les huiles essentielles (contre Staphylococcus), polyphénole (flavan-3-ols).	Djoubani et al, 2017

Activité Antifongique	Les huiles essentielles (contre Candida), coumarine	Fouraslé
Activité Antivirales	Les hiles essentiels	Fouraslé
Activité Anticancéreuse	Coumarine	Djoubani et al, 2017
Activité Anti-allergénique	Flavonoïde, poly phénol	Fouraslé
Activité Anti-ulcération	(-)-a- bisabolol	Djoubani et al, 2017
Activité Cardioprotectiveet Vasodilatoire	Poly phénol, flavonoïde	Djoubani et al, 2017
Activité Oxydant	Polyphénol.	Boutaoui, 2012
Activité Anti-migraineuse.	/	Djaoui et Messaoudene, 2017
Activité Carminative.	/	La sarlMyrtéa Formations
Activité Fébrifuge.	/	Djaoui et Messaoudene, 2017
Activité Emménagogue.	/	Boutaoui, 2012
Activité Anti-herpétique.	/	El Mihyaoui et al, 2022

## IV.2. La plante de « *Glycyrrhiza glabra* »

### IV.2.1. La description botanique de « *Glycyrrhiza glabra* »

La *Glycyrrhiza glabra* est une herbe sans poils, de 30cm à 2 m de haut, les liges en bois dressées et côtelées longitudinalement. Les feuilles sont relativement grandes (2 à 5 cm de long et 1 à 2.5 cm de large), ovales, obtuses et alternes. Elles sont constituées de 7 à 17 folioles, sont vert foncé et brillantes et lisses sur le devant, mais le dessous des feuilles est

couvert de poils sécrétoires collants qui donnent aux feuilles un aspect collant. Base du pétiole légèrement renflée. Les fleurs, généralement bleues, peuvent être plus ou moins violacées. Elles sont relativement petites (10 à 13 mm de longueur) et regroupées en grand nombre (20 à 30 fleurs) en grappes allongées. Les branches fleuries sont plus courtes que les feuilles.

La *Glycyrrhiza glabra* possède un gros rhizome ligneux, brun rougeâtre à l'extérieur (gris-brun) et jaune pâle à l'intérieur, d'où naissent plusieurs racines de la taille d'un doigt (5 à 20 mm de diamètre), ainsi que des tiges ramifiées, arrondies et inclinées par la suite. Les racines sont généralement peu ramifiées. Les stolons peuvent atteindre des profondeurs de plus d'un mètre. Les rhizomes tracent, couvrant le vaste espace, Les fruits sont des petites gousses plates et ovales contenant 6 graines en forme de rein. Ils aiment les sols légers, meubles et profonds. (La sarl myratéa formations ; Delphine, 2009 ; Dilekh et Messoudi, 2020).

- La plante est connue sous les noms suivants : le nom local « arqessous. (عرق السوس) », le nom français « réglisse », le nom anglais « liquoriceroot ». (Chouitah, 2011-2012).



(a)

(b)

(c)

**Figure 07** : La plante de *Glycyrrhiza glabra* (a) les fleurs (b) Les feuilles (c) les fruits.

(Site G)

#### IV.2.2. Répartition géographique de « *Glycyrrhiza glabra* »

Il s'agit principalement de la région méditerranéenne, du centre et du sud de la Russie, d'Anatolie, d'Iran, du Turkestan, de Syrie et d'Asie du sud-ouest (Chine). En Europe, notamment sur la côté espagnole, en Calabre et en Sicile en Italie, en Angleterre (Yorkshire), en France et en Allemagne. Ils existent aussi aux États-Unis.

Les variétés de réglisse :

- *Glycyrrhiza glabra* (var-*typica*) : de la région méditerranéenne à l’Afghanistan.
- *Glycyrrhiza glabra* (var-*violacea*) : principalement de l’Iran.
- *Glycyrrhiza glabra* (var-*glandulifera*) : d’Europe de l’Est et de Russie.
- *Glycyrrhiza foetida* Desf : dans la Mitidja et dans les wilayas d’Ain Defla et d’Oran (Algérie). (Chouitah, 2012).

**IV.2.3. Classification de « *Glycyrrhiza glabra* »**

La systématique présentée dans le tableau ci-dessous : (Ghedira et Goetz et al, 2010)

**Tableau 06:** Classification de *Glycyrrhizaglabra*

<b>Règne</b>	<i>Plantae</i>
<b>Sous-règne</b>	<i>Trachiobionta</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Magnoliophyta</i>
<b>Sous-embranchement</b>	<i>Magnoliophytina</i>
<b>Classe</b>	<i>Magnoliopsida</i>
<b>Sous-classe</b>	<i>Rosidae</i>
<b>Ordre</b>	<i>Fabales</i>
<b>Famille</b>	<i>Fabaceae</i>
<b>Genre</b>	<i>Glycyrrhiza</i> L
<b>Espèce</b>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>

**IV.2.4. Compositions chimique de «*Glycyrrhiza glabra* »**

Les compositions chimiques de la *Glycyrrhiza glabra* est très variété :

**Tableau 07:**les compositions chimique de la plante (*Glycyrrhiza glabra*).

<b>Compositions</b>	<b>Constituants</b>	<b>Références</b>
Saponosides triterpéniques	Glycyrrizine( sels de potassium, de calcium et de magnesium), l’acide glycyrrhétique, acide glabrinique.	Dilekh et mzssaoudi, 2020
Flavonoïdes	Flavones, chalcones, isoflavones, coumestanes...	Bouriquat, 2020
Coumarines	Dérivés de 2H-11benzopyrane-2-one.	Dilekh et mzssaoudi, 2020

	Glabocoumarines, glycycomarines (glycyrrhizauralensis).	
Sucre	Glucose, saccharose, amidon.	La sarlmyratéa formations
Huiles essentielles	/	
Composées Volatils aromatique	Anéthol, estragole, eugénol, carvacrol, linalol, fenchone, cyméne, nthujone...	Bouriquat, 2020
Autre composants	-acide amines. - gommés. - résines. -graisses et substances amères.	La sarlmyratéa formations

## IV.2.5. Différentes applications de « *Glycyrrhiza glabra* »

La *Glycyrrhiza glabra* est utilisée en nombreuse domaine, telle que :

### IV.2.5.1. Application dans la médecine traditionnelle

Dans la médecine traditionnelle, elle est généralement utilisée contre toux sèche, inflammation du rhino-pharynx, infections respiratoire virales, Inflammation des muqueuses gastriques et intestinales, maladie de crohn, colite ulcéreuse. Contre les Troubles digestifs (lenteur digestive, ballonnements, flatulences, éructations, mauvaise haleine, constipation, diarrhée suite à une gastro-entérite ou une intoxication alimentaire), contre les fatigue chroniques, burn-out, anti allergies, anti inflammatoire, contre les maladies auto-immunes et l'anémie. (La sarlmyratéa formations ; Dilekh et mzssaoudi, 2020).

### IV.1.5.2. Autre application

- **Cosmétique**

Utilisée essentiellement pour son action blanchissante et dans des produits destinés aux peaux sensibles (protection de la peau). (Site 2).

## IV.1.6. Activités biologique de « *Glycyrrhiza glabra* »

Les activités biologiques de la *Glycyrrhiza glabra* sont mentionnées dans le tableau ci-dessous:

**Tableau 08:** les activités biologique des métabolites secondaire.

Activité biologique	Les molécules attribuées dans l'activité	Références
Activité Anti-inflammatoire des yeux	Glycyrrhizineate de sodium.	Dastagir et Rizvi 2016
Activité Antitussives	Sapanoside (glycyrrizine).	; La sarlmyratéa formations
Activité Expectorative	La glycyrrizine.	; La sarlmyratéa formations
Activités Anti-ulcèreuse et Antispasmodique	Carbenoxolone, sel sodique de l'ester succinique de glycyrrizine.	Delphine, 2009
Activités Antidyslipidémique	Fructose	Delphine, 2009
Activité Antinéoplasiqu	Acide glycyrrhétinique	Dastagir et Rizvi 2016

## IV.3. La plante de Le « *Zingiber officinale* »

*Le Zingiber officinale* est l'une des épices les plus connues et des plus populaires.

### IV.3.1. La description botanique de « *Zingiber officinale* »

*Le Zingiber officinale* est une plante tropicale herbacée vivace atteignant jusqu'à 90 Cm de hauteur en culture, poussant dans les régions ensoleillées et humides, appartenant à la famille *Zingiberaceae*. (bouraoui et azzouk, 2020).

*Le Zingiber officinale* est constitué de deux parties : la partie souterraine, appelée le rhizome, est noueuse et branchue et la partie aérienne est formée de feuilles et d'une tige d'environ un mètre de hauteur .Le rhizome, dont la pulpe est jaune à l'intérieur, sert de réserve à la plante et assure sa survie. Les feuilles sont alternes, lancéolées et odorantes et

les fleurs sont de couleur jaune avec une lèvre rouge. Les fruits renferment des graines noires peu nombreuses. *Zingiber officinales* multiple et se reproduit donc plutôt grâce à la division de son rhizome. Il lui faut un temps humide, chaud et ensoleillé pour croître, c'est pourquoi on le trouve généralement dans les pays tropicaux.

Sur le marché, le *Zingiber officinales* présente sous deux formes, le blanc (pelé) et le noir (Non pelé). Son nom populaire au Maghreb est «Skendjbir» une déformation de «Zandjabil, زنجبيل» qui est la forme arabisée de «Singabera» son nom «Pâli» (langue ancienne de L'Inde), son nom en français «Gingembre», son nom en anglais «Ginger».(bouraoui et azzouk, 2020 et Boumazouna et Guennad,2017).

Le *Zingiber officinale* préfère un climat de 19-28°C et 70-90% d'humidité, avec des conditions d'irrigation et pluviales idéales. Pour une plantation réussie, le gingembre a besoin de précipitations modérées de la plantation à la germination des racines.

Le *Zingiber officinale* prospère dans un sol bien drainé et un sol riche en humus est le meilleur pour sa production. (Sakhraoui et Taguia, 2021).



**Figure 08 :** La plante *Zingiber officinale*. (Site H)

### IV.3.2. Classification de « *Zingiber officinale* »

La systématique présentée dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 09 :** classification de *Zingiber officinale* (Gigon, 2012 et Faivre et Lejeune et Staub et Goetz, 2006)

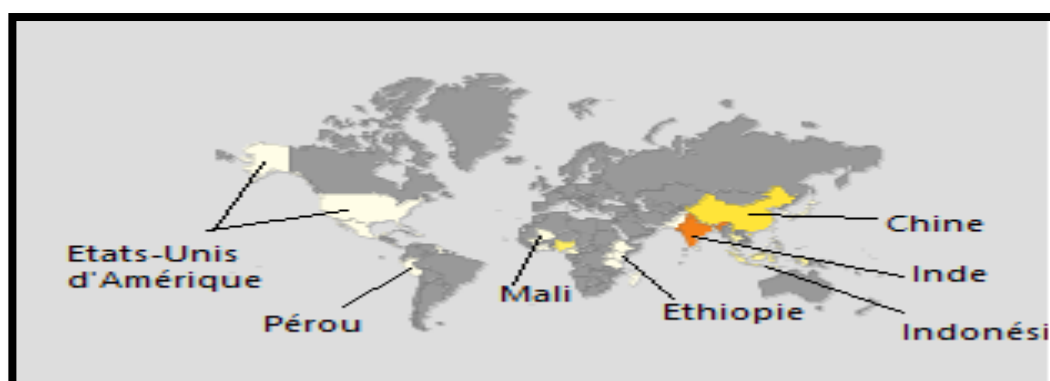
<b>Règne</b>	<i>Plantae</i>
<b>Sous règne</b>	<i>Trachéobionta</i>

<b>Division</b>	<i>Angiospermes (ou Magnoliophyta)</i>
<b>Classe</b>	<i>Liliopsida (ou Monocotylédones)</i>
<b>Sous classe</b>	<i>Zingibéridéés</i>
<b>Ordre</b>	<i>Zingiberales (ou Scitaminales)</i>
<b>Famille</b>	<i>Zingibéracées</i>
<b>Sous famille</b>	<i>Zingibéroïdes</i>
<b>Espèce</b>	<i>Zingiber officinale</i>
<b>Genre</b>	<i>Zingiber</i>

#### IV.3.3. Répartition géographique de « *Zingiber officinale* »

*Le Zingiber officinale* est une plante adaptée à la culture dans les régions tropicales et subtropicales. Il pousse bien dans des conditions chaudes et humides au-dessus de 1500mètres d'altitude, son origine elle s'étend jusqu'à l'Inde en tant que premier producteur mondial.

*Le Zingiber officinale* pousse en Chine, au Népal, aux États-Unis, au Bangladesh, à Taïwan, en Jamaïque, au Nigeria et dans d'autres parties du monde. C'est une plante qui épuise beaucoup le sol. Il est cultivé surtout en Inde, principal pays producteur (plus de 50%)...mais aussi au Sri Lanka, en Chine, au Japon, en Jamaïque, au Nigéria, en Amérique du Sud, en Australie. Dans les pays producteurs, les rhizomes sont consommés à l'état frais. (Ethiba, 2017).



**Figure 09** : Production mondiale de gingembre par pays. (Site I)

#### IV.3.4. Composition chimique de « *Zingiber officinale* »

Le *Zingiber officinale* riche en Amidon (60%), protéines, graisses (10%), des vitamines (vit C, vit B9, vit B6, vit B2), des minéraux (calcium, potassium, magnésium, fer, phosphore), Shogaol, paradol et zigérone.(Hadjar et Benhsana, 2017 ; bouraoui et azzouk, 2020).

Le *Zingiber officinale* riche en plusieurs métabolites secondaires, présents dans le tableau ci-dessus :

**Tableau10** : les composants chimiques de *Zingiber officinale* et leurs constituants

Composants	Constituants	Références
Huiles essentielle 1-3%	Zingiberène, curcumine, citral, linalol, Oléorésine...	bouraoui et azzouk, 2020
Flavonoïdes	Quercitine, rutine, fisetine, morine	bouraoui et azzouk, 2020
Acides phénoliques	Acide gallique, acide ferulique acide vanillique	bouraoui et azzouk, 2020

#### IV.3.5. Utilisation de Le « *Zingiber officinale* »

##### IV.3.5.1. Utilisation commercial

Le *Zingiber officinale* utilisé en pâtisserie pour parfumer biscuits et gâteaux et le gingembre sec, en poudre, est employé pour parfumer le pain d'épices et d'autre recette. (Hadjar et Benhsana, 2017).

Le *Zingiber officinale* est couramment utilisé dans des préparations pharmaceutiques sous différents formes galéniques (capsule, pommade, comprimé, pansement et infusion). (Hammoudi et Fekiri, 2021).

##### IV.3.5.2. Utilisation en médecine traditionnelle

Le *Zingiber officinale* utilisé dans le domainemédicinales, aide à se débarrasser des gaz intestinaux, combat l'insuffisance biliaire et pancréatique, Stimulel'appétit, soulage les problèmes de circulation. Réduit la fièvre, arrêter les saignements, C'est un aliment qui

combat le cancer. (Hadjar et Benhsana, 2017) et pour certaines maladies telles que la maladie d'Alzheimer, l'anxiété, les allergies, le vieillissement, l'alcoolisme, le choléra, le syndrome du côlon irritable .... Et peut être utilisé comme carminatifs, diurétiques et antiémétiques. (Sakhraoui et Taguia, 2021).

#### IV.3.6. Activités biologiques de « *Zingiber officinale* »

Les activités biologiques montrées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 11** : les activités biologiques de *Zingiber officinale*.

Activités biologiques	Composants chimiques	Référencés
Activité anti-inflammatoire	Gingérol, le shogaol, le paradol et la zingérone.	BouraietAzzouk, 2018
Activité antioxydante	gingérol, shogol	BouraietAzzouk, 2018
Activité antidiabétique	shogaol, gingérol,	SakhraouietTaguia 2021
Activité antimicrobienne	Gingérol	BouraietAzzouk, 2018

#### IV.4. La plante de « *Mentha piperita* »

La *Mentha piperita* est un hybride issu d'un croisement spontané entre la plante aquatique menthe et la *Mentha piperita*, En raison des huiles essentielles contenues dans ses feuilles, son nom latin (piperita) doit son nom à son goût poivré et froid caractéristique. C'est une plante sauvage, plante herbacée vivace, appartenant à la grande famille des lamiacées, produisant souvent des huiles essentielles, largement diffusées dans le monde entier. (Bouedja, 2017).

##### IV.4.1. Description botanique « *Mentha piperita* »

Les plantes de *Mentha piperita* sont rampantes et contient des tiges ascendantes quadrangulaires qui peuvent jusqu'à 1.20 m, feuilles opposées, ovales, à angle aigu, dentées, habituellement beau vert, souvent ridé, parfois duveteux, de a une odeur caractéristique forte et facilement reconnaissable.(Bouedja, 2017).



**Figure 10** : La plante *Mentha piperita*. (Site J)

#### IV.4.2. Classification botanique de « *Mentha piperita* »

Le tableau ci-dessous représente la systématique de la plante.

**Tableau 12:** classification de la *Mentha piperita* (oukhenniche et zouakou, 2018).

<b>Règne</b>	<i>Plantea</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Spermaphytes</i>
<b>Sous embranchement</b>	<i>Angiospermes</i>
<b>Classe</b>	<i>Dicotylédones</i>
<b>Sous classe</b>	<i>Gamopétales</i>
<b>Ordre</b>	<i>Sympétales</i>
<b>Famille</b>	<i>Lamiacées</i>
<b>Genre</b>	<i>Menthe</i>
<b>Espèce</b>	<i>Mentha piperait</i>

#### IV.4.3. Répartition géographique « *Mentha piperita* »

La *Mentha piperita* pousse en Europe, en Asie en Afrique du Nord et en Amérique du Nord .hybride de menthe aquatique et de menthe vert, elle préfère les sols humides et frais ou, à l'inverse, les sols secs, cela dépend vraiment des espèces. Elle planter dans un endroit ensoleillé. Elle lui faut un sol drainant, fertile, frais riche en calcaire et argile, un PH entre 6 et 7,se reproduit par stolons.(Boudedja, 2017).

#### IV.4.4. Composition chimique « *Mentha piperita* »

La *Mentha piperita* constitué plusieurs métabolites secondaires, présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 13** : les compositions chimiques de la *Mentha piperita* et leurs constituants

(Oukhenniche et Zouakou, 2018).

Compositions chimiques	Constituants
<b>Huiles essentielles</b>	Menthol (29-50%) Menthone (16-25%) L'acétate de menthyle pas plus de (5%) L'isomethone (10-15%) Menthofurane Limonène (3.5-14%) Cinéole (1.8%)
<b>Flavonoïdes</b>	lutéolme, menthoside
<b>Caroténoïdes</b>	/
<b>Tanins</b>	/
<b>Acide rosmarinique</b>	/

#### IV.4.5. L'utilisation de « *Mentha piperita* »

##### IV.4.5.1. Utilisation commerciale

La *Mentha piperita* est importante en utilisation industrielle comme aromatisant aussi bien pour les produits médicamenteux que pour ceux de la parapharmacie et de l'hygiène .l'industrie agro-alimentaire est le principale consommateur : liquoristerie (liqueur, sodas, sirops à diluer) confiserie (bonbon et sucre cuits, pâtes à mâcher chocolat) l'industrie de tabacs et la parfumerie .90 % de la production mondiale d'essence de *Mentha piperita* est produite par les USA.

##### IV.4.5.2. Utilisation thérapeutique traditionnelle

La *Mentha piperita* est excellente pour le système digestif, elle stimule la sécrétion des sucs digestifs et de la bile, et décontracte les muscles intestinaux. Elle atténue nausées,

ballonnements et colites. Son action antispasmodique sur le colon est efficace en cas de diarrhée, comme en cas de constipation.

Elle est utilisée pour soulager les maux de tête, traite les parasites de la peau (démangeaisons cutanées). Elle traite l'inflammation des voies respiratoires et de la muqueuse buccale, soulage les symptômes du rhume et de la toux, les douleurs rhumatismales musculaires, et névralgiques. (Korichi, 2007).

#### **IV.4.6. Activités biologiques de « *Mentha piperita* »**

**Tableau 14:** les activités biologiques de la *Mentha piperita*

<b>Activités biologiques</b>	<b>Références</b>
Activité anti-oxydante	Belaidi et Belaouedj, 2018
Activité antimicrobienne	Belaidi et Belaouedj, 2018
Activité antifongique	Belaidi et Belaouedj, 2018

### **V. Les interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses définissent comme une modification des effets d'un médicament par un autre médicament ou par une substance donnée (Jadi, 2010). Cette modification peut être recherchée pour favoriser l'efficacité thérapeutique, mais dans de nombreux cas elle est également risquée et conduit à une efficacité thérapeutique réduite voire à des effets indésirables. (Daoudi, 2018).

Ces interactions ont trois mécanismes principaux : interactions médicamenteuses d'origine galénique, les interactions pharmacocinétiques et les interactions pharmacodynamiques.

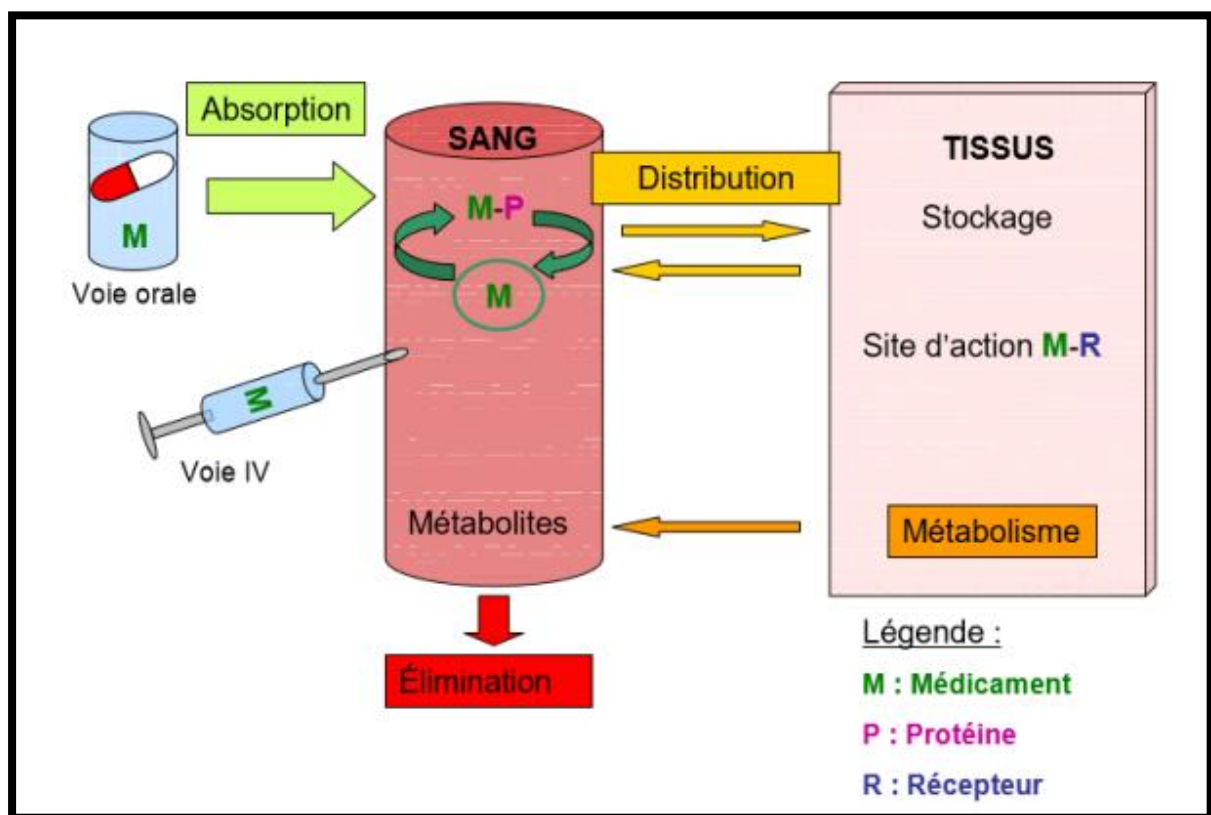
#### **V.1. Les interactions d'ordre galéniques**

Les interactions d'origines galéniques sont liées à une incompatibilité physico-chimique après mélange de deux médicaments.

Ils provoquent des précipitations et peuvent également provoquer des réactions chimiques invisibles (pH inapproprié, dénaturation des substances à un traitement inefficaces). (Kara Ali, 2021).

## V.2. Les interactions d'ordre pharmacocinétique

Les interactions médicamenteuses de type pharmacocinétique sont définies comme des modifications du devenir du médicament dans l'organisme par un autre médicament, ils peuvent survenir à une ou plusieurs étapes de la pharmacocinétique ( figure 11 ) : Absorption ,Distribution, Métabolisme ,Élimination .Les interactions pharmacocinétiques entraînent une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques ou tissulaires des médicaments, entraînant principalement des modifications de l'intensité de l'activité pharmacologique. (Daoudi, 2018)



**Figure 11** : Schéma représente les différentes étapes d'ordre pharmacocinétique. (Site K)

En cas d'augmentation de concentration du médicament, l'effet augmentera, ce qui peut parfois entraîner des effets toxique, et la diminution de la concentration peut entraîner une diminution ou disparition de l'effet thérapeutique du médicament.(Kara Ali, 2021)

### V.2.1. Interactions médicamenteuses au niveau de l'absorption

L'absorption correspond à l'entrée d'un médicament (ou des médicaments) depuis son site d'administration à la circulation sanguine générale, au travers des membranes biologiques. (Bourguignon, 2009).

Le passage du premier médicament peut être altéré par le second médicament. Deux types d'interactions sont possibles : elles modifient la vitesse d'absorption ou la quantité de médicament absorbé.

Si l'absorption chute de manière significative, Concentrations plasmatiques inférieures aux concentrations thérapeutiques. Parmi les facteurs d'interaction, on peut citer :

**A. Les chélateurs** : la cholestyramine fixe et retarde la digestion et l'absorption des tétracyclines et les sels de calcium ou de fer forment un composé insoluble qui n'est pas absorbé. (Kara Ali W).

**B. Modifications du pH gastrique ou intestinal** : ex : les antiacides entravent l'absorption de nombreux médicaments : AVK, tétracyclines, fer. ... (Tout médicament qui abaisse le pH augmentera l'absorption des médicaments faiblement acides). (Guerza).

**C. Des modifications de la motilité gastro-intestinale** peuvent perturber la durée de présence du médicament dans la muqueuse, par accélération ou ralentissement de gastro-intestinale modifiant ainsi la quantité résorbée comme exemple :

Accélération de la vidange gastrique d'un médicament diminuant ainsi leur quantité résorbée dans le plasma par la Métoprolol ;

Ralentissement de la vidange gastrique d'un médicament augmentant ainsi leur quantité résorbée dans le plasma par l'atropine et l'antispasmodiques. (Guerza).

## V.2.2. Interactions médicamenteuses au niveau de la distribution

La phase de distribution correspond à la liaison et la diffusion du médicament dans le sang, par des protéines plasmatiques (albumine, alpha glycoprotéine, LDL ...). (Bourguignon, 2009).

La rapidité de la distribution dépend également des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature du tissu considéré. (Hamitouche ,2021).

Un médicament circule dans le sang sous deux formes : une forme inactive, qui se lie aux protéines plasmatiques ; et une forme libre (pharmacologiquement active).

En cas d'administration conjointe de deux médicaments, le deuxième médicament entre en compétition avec le premier médicament pour occuper le même site de liaison sur la protéine

plasmatique (c'est le déplacement de la liaison protéique de médicament 1 par le médicament 2), qui peut être toxique pour le patient. (Tulkens et Spinewine, 2002).

### **V.2.3. Interactions médicamenteuses au niveau du métabolisme**

Le métabolisme correspond à l'ensemble de toutes les transformations du médicament par l'organisme. De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments (foie, rein, poumon et intestin...) (Bourguignon, 2009), mais le principal site de métabolisme est le foie, qui essentiellement réalisée par des réactions impliquant des enzymes, peuvent apparaître des interactions entre des médicaments métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques, soit sous forme d'induction, soit sous forme d'inhibition. (Bourguignon, 2009).

**V.2.3.1. Induction des enzymes du métabolisme :** De nombreux médicaments connus sous le nom d'inducteurs enzymatiques ont la capacité de stimuler l'activité des microsomes hépatiques en augmentant la synthèse des enzymes hépatiques, qui vont accélérer leur propre métabolisme ou celui des médicaments pris conjointement, Cela entraîne une diminution de la concentration plasmatique du médicament métabolisé, entraînant une réduction de son activité thérapeutique ou son inefficacité, c'est-à-dire l'évitement du traitement. Comme le catabolisme accru de contraceptif oral (oestroprogestatif) et le développement de grossesses (rend inefficace la pilule) chez les patientes traitées par la rifampicine. (Kara Ali, 2021).

**V.2.3.2. Inhibition des enzymes du métabolisme :** Certains médicaments inhibent les enzymes de biotransformation des autres médicaments. Le problème le plus répandu est donc celui de l'inhibition compétitive, qui se manifeste rapidement, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques, entraînant des effets indésirables toxiques associés à un surdosage du deuxième médicament. (Tulkens et Spinewine, 2002).

### **V.2.4. Interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination**

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de l'organisme, Elle est assurée par divers organes : le rein, le foie et les poumons.

Les interactions médicamenteuses au niveau de l'élimination apparaissent principalement au niveau de l'élimination rénale. Deux médicaments peuvent entrer en compétition pour être éliminés prioritairement. Le premier médicament peut faciliter ou empêcher l'élimination de deuxième médicament lors des deux étapes de l'élimination rénale : la filtration

glomérulaire et surtout la sécrétion tubulaire active (compétition pour des transporteurs). C'est le cas par exemple de la réduction d'élimination des sulfamides hypoglycémiantes associés à certains anti-inflammatoires.

### **V.3. Les interactions d'ordre pharmacodynamique**

Elles correspondent à l'effet combiné d'un médicament A associé à un médicament B, aboutissant à une synergie d'action, ou à un antagonisme.

#### **V.3.1. La synergie :**

Dans la synergie l'effet d'un médicament peut être augmenté en administrant un autre

##### **V.3.1.1. Synergie additive :**

Lorsque les effets de deux médicaments s'additionnent arithmétiquement, parle d'addition complète, et lorsque les effets sont partiellement additionnés, parle d'addition partielle ; (Site 3).

Il existe deux types de synergie ; synergie additive complète et partielle :

**A.** La synergie additive complète : elle est dite aussi synergie parfaite ou de sommation, quand les effets des 2 médicaments s'ajoutent totalement et l'action observée égale à la somme des 2 actions partielles.

Exemple : l'association salbutamol/terbutaline par stimulation des récepteurs  $\beta$  adrénergiques des bronches entraînant une bronchodilatation ;

**B.** La synergie additive partielle : si les deux constituants de l'association agissent sur les mêmes récepteurs, dans le cas de la synergie compétitive, il y a synergie à certaines doses et antagonisme à d'autres doses

Exemple : les alcaloïdes de l'ergot de seigle qui sont hypertenseurs par vasoconstriction à faible dose et adrénolytiques  $\alpha$  à posologie plus élevée peuvent être considérés comme des agonistes partiels. (Site 3).

##### **V.3.1.2. synergie potentialisatrice (renforçatrice)**

Dans la synergie potentialisatrice l'effet des deux médicaments administrés simultanément est supérieur à la somme des effets des médicaments administrés séparément (l'effet

thérapeutique global  $>$  l'effet du premier médicament + l'effet du deuxième médicament). Il existe deux types de la synergie potentialisatrice ;

- La synergie potentialisatrice indirecte : elle supprime une fonction antagoniste.

-La synergie potentialisatrice directe : lorsque les deux médicaments agissent dans le même sens, mais par des mécanismes différents. (Kara Ali, 2021).

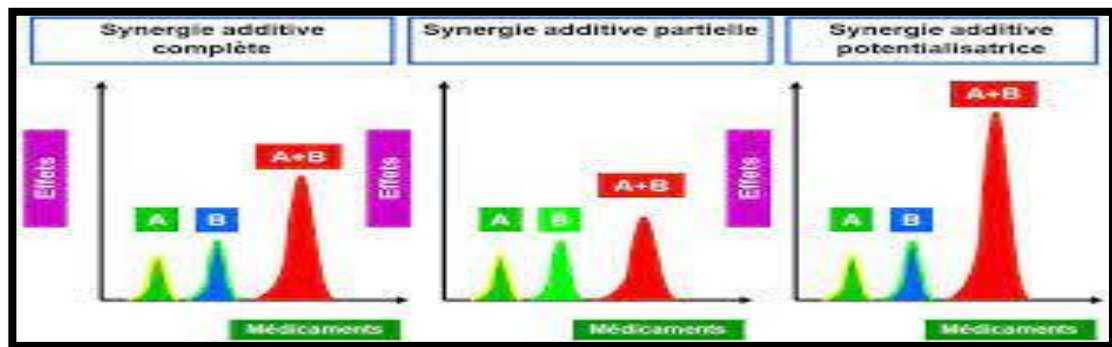


Figure 12 : Schéma montrant les différents types de la synergie. (Site L)

### V.3.2. Antagonisme

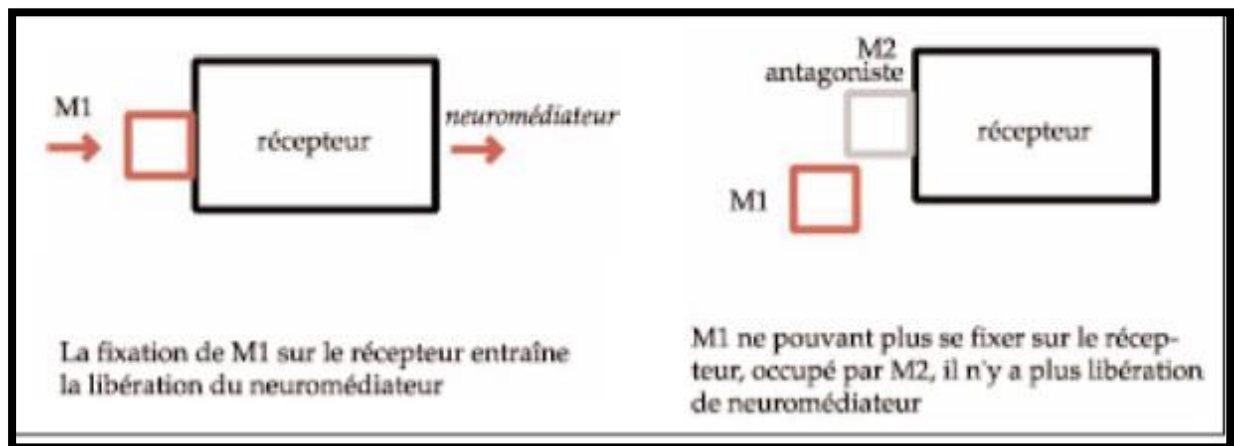
L'antagonisme implique généralement deux substrats liés au même récepteur ; dans ce cas, la molécule ayant le plus d'affinité va se lier et empêcher l'action de la deuxième molécule. Dans des situations d'intoxication médicamenteuse ou d'inhibition de ligands endogènes, ce mécanisme peut conduire à une interaction médicamenteuse désiré ou volontaire. (Marie,2013)

Il en existe trois types d'antagonisme :

**A. Antagonisme compétitif réversible** : la molécule médicamenteuse et son antagoniste la même cible cellulaire, cependant l'antagoniste n'entraîne pas de réponse en se fixant sur la cible, sa fixation est réversible car l'augmentation de leur concentration entraîne l'effet pharmacologique recherché.

**B. Antagonisme non compétitif** : ou l'agoniste et l'antagoniste se fixent sur le même récepteur mais au niveau de sites différents. Cette interaction est non surmontable par une forte concentration en agoniste

**B. Antagonisme fonctionnel** : les antagonistes modifient un paramètre biologique dans un sens opposé en agissant sur des récepteurs différents. (Kara Ali, 2021).



**Figure 13 :** Le mécanisme des interactions médicamenteuses par antagonisme compétitif réversible. (Kara Ali, 2021).

## VI. Interaction entre plantes et anticoagulants

Les plantes peuvent interagir de plusieurs manières avec les médicaments anticoagulants soit dans les étapes de la pharmacodynamique ou de la pharmacocinétique. Ils peuvent influencer directement sur l'hémostase et/ou modifier l'action des antithrombotiques. (Tableau 15)

### VI.1. Interaction d'ordre pharmacocinétique entre plantes et anticoagulants

Les plantes peuvent augmenter ou diminuer l'effet des anticoagulants par interaction avec l'un des étapes de la pharmacocinétique en modifiant leurs concentrations sanguines. Ceci est possible en modifiant l'absorption, la fixation aux protéines plasmatiques, le métabolisme et l'élimination du médicament. Citons comme exemple :

- Les plantes ayant un effet inhibiteur possible à CYP450 2C9 (enzyme hépatique entre en jeu dans le métabolisme des anticoagulants de type AVK) comme le pamplemousse, chardon-marie, échinacée, eucalyptus et le trèfle rouge pourraient, conduire à un surdosage par augmentation de la demi-vie d'élimination, et donc à une augmentation de leur activité anticoagulante. Les inducteurs enzymatiques comme le millepertuis peuvent au contraire diminuer l'efficacité du traitement par anticoagulant oral, augmentant ainsi le risque thrombogène chez le patient ;
- Les salicylates contenus dans certaines plantes comme le saule, reine des prés et bouleau sont responsables d'une interaction au niveau de la distribution par déplacement de la fraction des AVK liée à l'albumine (protéine plasmatique impliquée dans la fixation, le

transport et la diffusion de certains médicaments) entraînant ainsi l'augmentation de leur effet pharmacologique.

## VI.2. Interaction d'ordre pharmacodynamique entre plantes et anticoagulants

De nombreuses plantes modifient le mécanisme d'action des anticoagulants dans l'étape de la pharmacodynamique au niveau des cibles de ces médicaments. Citons comme exemple :

- Les plantes contenant de la vitamine K sont responsables d'un antagonisme d'action avec les AVK. Citons les aliments à feuilles vertes comme le chou et les épinards, et les plantes comme le thé, la luzerne, le persil, l'ortie, le plantain, le soja. Ces plantes peuvent être responsables d'une baisse d'efficacité des AVK.
- Les composants coumariniques de certaines plantes (mélilot, marronnier, la flouve odorante, etc...) ayant des propriétés pharmacologiques communes aux agents AVK ;
- Les salicylates contenus dans certaines plantes (saule, reine des prés, bouleau, peuplier) possèdent également un effet anti-agrégant plaquettaire par inhibition de la cyclo-oxygénase plaquettaire ;

**Tableau 15:** Mécanisme et type d'interaction de quelques plantes médicinales interagissant avec les anticoagulants

Plante médicinale	Mécanisme d'interaction	Type d'interaction	Références
<i>Allium sativum</i>	- Diminution des concentrations sanguines de warfarine.	Pharmacocinétique	Brazier et Levine, 2003
<i>Borago officinalis</i>	- Augmentation du temps de coagulation par L'acide $\gamma$ -linoléique présent dans l'huile de graines Qui est un précurseur d'une prostaglandine (PGE1) impliquée dans l'inhibition des mécanismes de l'agrégation plaquettaire	Pharmacocinétique	Fleurentin, 2008
<i>Barosmabetulina</i>	- Augmentation de l'effet des anticoagulants	pharmacodynamique	Fetrow et Avila, 1999
<i>Betula alba</i> <i>Betula pubescens</i>	Déplacement de la warfarine de ses sites de	Pharmacodynamique	Patel et Gohil, 2008

	liaison protéique au niveau des cibles par le salicylate de méthyle contenu dans la plante		
<i>Apiumgraveolens</i>	- diminution de l'effet des AVK a cause de la présence de vitamine K dans la plante -Augmentation du risque de saignement par la potentialisation de l'effet de la warfarine. -Inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'apigénine contenue dans la plante	Pharmacodynamique	-Miller, 1998 -Heck et al, 2000 - Teng, et al, 1985
<i>Filipendulaulmaria</i>	- inhibition de l'agrégation plaquettaire	Pharmacodynamique	Fleurentin, 2007
<i>Allium cepa</i>	- augmentation le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine.	pharmacodynamique	-Heck et al, 2000
<i>genre Onothena</i>	- inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'acide $\gamma$ -linoléinique	pharmacodynamique	Guivernau et al, 1994
<i>Capsicumfrutescens</i>	-Augmentation des effets de la warfarine et les risques de saignement inhibition de l'agrégation plaquettaire par la capsaïcine qui est un alkaloïde (composant actif du piment)	pharmacodynamique	-Wang et al, 1984 -Heck et al, 2000
<i>Salviamiltiorrhiza Bunge</i>	Augmentation des effets anticoagulants de la warfarine par l'augmentation de leur concentration plasmatique initiale et la diminution de leur élimination	pharmacocinétique	Tsung et Cheng, 1999

**Chapitre II. Matériels et Méthodes**

La partie pratique, ayant pour objet l'évaluation *in vitro* de l'effet anticoagulant issu d'interaction d'ordre pharmacodynamique entre un médicament anticoagulant(Lovenox) et les extraits de type décoction et infusion des plantes médicinales(*Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Mentha piperita L*).Le travail expérimental a été réalisé au niveau de laboratoire de Biochimie, faculté des sciences de la nature et de la vie à l'Université Abbes Laghrour –Khenchela, Algérie et laboratoire d'analyse médicale « El Hikma » Khenchela, Algérie.

**I. Matériels****I.1. Matériels biologiques****I.1.1. Matériel végétale**

Les plantes médicinales utilisées dans le présent travail (*Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Mentha piperita L*) ont été fournies par un herboriste. Elles ont été mixées par un broyeur afin d'obtenir des petites particules de taille 1-2 cm.

**I.1.2. Echantillon du sang**

Afin de réaliser l'activité anticoagulantes des extraits, le sang a été prélevé à partir des 10 personnes saines et ce, dans le but de préparer le pool plasmatique dépaquetés.

**I.2. Médicaments**

Le médicament anticoagulant « Lovenox» de concentration 2000 UI a été utilisé comme contrôle positif pour l'activité anticoagulante.

**I.3. Les réactifs chimiques**

Plusieurs produits chimiques et réactifs ont été utilisés:

ALCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, HCl, réactif de Wagner, KI, I<sub>2</sub>, acétate de sodium, chloroforme, acide sulfurique, acide acétique, alcool absolu, réactif de fehling, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, NH<sub>4</sub>OH, carbonate de Sodium, folin-Ciocalteu, réactif d'analyse (Vanilline), diméthyle Sulfoxide (DMSO), TP (Thromboplastine), TCK (R1 : céphaline Kaolin, R2 : CaCl<sub>3</sub>).

### I.4. Les équipements

Bain marie (MEMMERT), Vortex (VELP), Balance analytique avec chambre de pesé (OHAUS), Balance (KERN PCB), Chambre d'observation UV « 254/365 nm» (VILBER LOURMAT), Réfrigérateurs (LIEBHERR), plaque chauffante (SCIOLOGEX), Etuve universelle de 5 à 220°C avec ventilation (MEMMERT), centrifugeuses (BIOBASE BIODUSTRY « SHANDONG» Co, Lid), BIO SOLEA 2 – coagulomètre 2 canaux (BIOLABO diagnostics), Agitateur magnétique (SCIOLOGEX), Spectrophotomètre (Spectrum SP-UV 2005), pompe de filtration (KAIF LAB LABOPORT), Rota vapeur (HAHNVAPOR), lyophilisateur (CHRIST) et broyeur.

## II. Méthodes

### II.1. Préparation de l'extrait végétale

Les parties aériennes des plantes (feuilles, tiges...) ont été broyées dans un broyeur pour. Les poudres obtenues ont été ensuite conservées dans des flacons, en verre fermés afin de procéder à l'étape de l'extraction par deux méthodes (décoction et l'infusion)

#### II.1.1. Extraction par décoction

Cette méthode consiste à verser 50 ml de l'eau distillée dans un bécher et mettre sur la plaque chauffante jusqu'à l'ébullition puis plonger 5g de la poudre de chaque plante et à maintenir l'ébullition sur la plaque chauffante pendant 30 min. Après refroidissement et filtration, le filtrat a été concentré dans un évaporateur rotatif sous vide à 50°C. L'extrait a ensuite été mis à l'épreuve à 46°C pendant 24 heures. Les poudres résultantes ont été pelées et stockées dans un flacon stérile et hermétiquement fermé. (Bohoui et Florence et N'guessan, 2018).

#### II.1.2. Extraction par infusion

Cette méthode consiste à verser 50 ml de l'eau distillée dans un bécher et mettre sur la plaque chauffante jusqu'à l'ébullition puis plonger 5g de la poudre de chaque plante et laisser l'ensemble pendant 30 min. Après filtration, le filtrat a été concentré dans un évaporateur rotatif à 50°C sous vide. L'extrait a ensuite été mis à l'étuve à 46°C pendant 24 heures. Les poudres résultantes ont été pelées et stockées dans un flacon stérile et hermétiquement fermé. (Bohoui et Florence et N'guessan, 2018).

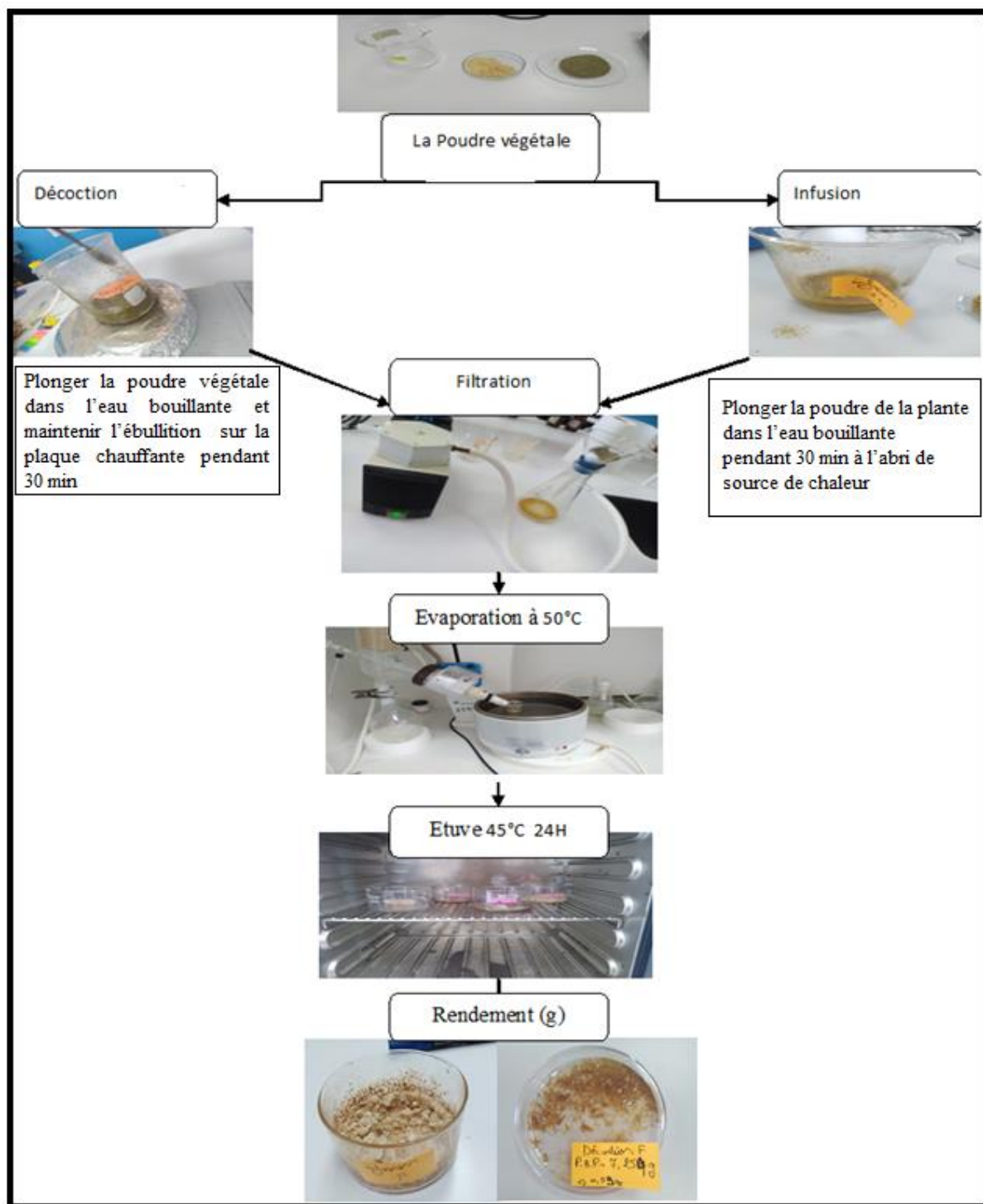


Figure 14: Schéma des étapes d'extraction des plantes

## II.2. Le rendement d'extraction

Le rendement des extraits est le rapport entre le poids de l'extrait sec et le poids de la plante en poudre utilisée. Il est exprimé en pourcentage selon la formule suivante

$$R(\%) = (P1/P2) \times 100$$

**P1** : poids de l'extrait.

**P2** : poids de la matière végétale.

### II.3. Etude qualitative

#### II.3.1. Screening phytochimique

Le screening phytochimique, est une méthode qualitative permet de rechercher et détecter les différentes classes des métabolites secondaires dans les plantes

Le tableau ci-dessus montre les différents tests phytochimiques

**Tableau 16** : les différents tests phytochimique

Métabolites	Méthode	Résultats attendues	Références
Flavonoïdes	5 ml extrait +quelques gouttes d'AlCl <sub>3</sub> (1%)	Apparition d'une couleur jaune	(Edeaga et Okwu Et Mbaebie, 2005)
Polyphénols	2 ml extrait + quelques gouttes de FeCl <sub>3</sub> à 2%	Apparition d'une couleur bleue-noirâtre ou vert foncé	(Bourmada et Chaabana, 2021).
Alcaloïdes	Extrait + 5 ml d'HCl (2N) au résidu. -chauffer dans un bain marie –filtrer le mélange -Ajouter le réactif de Wagner (2g de KI et 1.27 d'I <sub>2</sub> solubilisé dans 100 ml d'eau distillée)	La présence de turbidité ou de précipitation	(Benmahdi, 2001)
Tanins totaux	2 ml de la solution d'extrait + 2à3 gouttes de la solution de FeCl <sub>3</sub> à 2%	Apparition d'une coloration bleue-noire et un précipité après quelques minutes	Karumi et Onyeyili Et Ogugbuaja, 2004
Tanins galliques	5 ml de l'extrait + 2g	Apparition d'une	(Edeaga et Okwu

	d'acétate de sodium et quelques gouttes de FeCl <sub>3</sub>	coloration Bleu foncé.	Et Mbaebie, 2005)
Saponosides	Test 1 : 5 ml d'extrait ont été bien mélangé avec 10 ml d'eau distillée pendant 2 min Test 2 : 5 ml de l'extrait ont été mélangé avec 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré	La formation d'une mousse persistante après 15 min confirme la présence des saponosides.	(Bourmada et Chaabana, 2021).
Composés réducteurs	1 ml de l'extrait + 5 ml d'acide acétique contenant des traces de FeCl <sub>3</sub> + 5 ml d'acide sulfurique contenant des traces de FeCl <sub>3</sub>	La formation de deux phases, une colorée en brun rouge (acide acétique) et la deuxième en bleu-vert (acide sulfurique).	(Edeaga et Okwu Et Mbaebie, 2005)
Anthocyanes	5 ml de l'extrait + quelques gouttes de HCl	Apparition d'une couleur rouge	Karumi et Onyeyili Et Ogugbuaja, 2004
Iridoides	2 ml de l'extrait + quelques gouttes d'HCL Chauffer sur plaque chauffante quelques minutes	Apparition d'une couleur bleu	Karumi et Onyeyili Et Ogugbuaja, 2004
Mucilages	1 ml d'infusé + 5 ml d'alcool absolu pendant 10 min	Formation d'un précipité	Karumi et Onyeyili Et Ogugbuaja, 2004
Sucres réducteurs	5 ml d'extrait + 5 ml de réactif de Fehling	Formation d'un précipité rouge brique	(Edeaga et Okwu Et Mbaebie, 2005)

	Le mélange a été chauffé dans un bain-Marie pendant 3 min		
Caroténoïdes	10 ml d'extrait + 3 ml d'HCl et 3 ml de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Apparition d'une couleur Vert bleu	(Edeaga et Okwu Et Mbaebie, 2005)
Coumarines	Introduire 5 ml d'extrait dans un tube, ajouter 0.5 ml de NH <sub>4</sub> OH à 10%, mélanger et observer sous UV à 366nm.	Apparition une fluorescence intense indique la présence des coumarines.	(Bourmada et Chaabana, 2021).

### II.4. Etude quantitative

#### II.4.1. Dosage des flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes dans la décoction et l'infusion des plantes *Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale* et *Mentha piperita La* été quantifiés par la méthode du trichlorure d'aluminium de (Boharun et al .,1996) . Le principe de dosage est basé sur la formation d'un complexe entre trichlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) et les flavonoïdes. 1 ml de chaque extrait (préparés dans l'eau distillé a été ajouté à 1 ml de la solution d'AlCl<sub>3</sub> (2 %, dans l'eau distillée). Après 10 minutes d'incubation, l'absorbance a été lue à 430 nm. Un blanc échantillon est préparé en remplaçant AlCl<sub>3</sub> par le méthanol (1 ml extrait + 1ml l'eau distillée). La concentration des flavonoïdes dans les extraits a été calculée à partir d'une courbe d'étalonnage  $y = ax + b$  établie avec la quercétine à différentes concentrations (0-40 µg / ml, chacune a été préparée dans le méthanol) pratiquée dans les mêmes conditions opératoires que les extraits servira à la quantification des flavonoïdes (figure 15). La teneur en flavonoïdes à été exprimé en milligrammes équivalent de quercétine par gramme du poids d'extrait (mg EQ / g E).

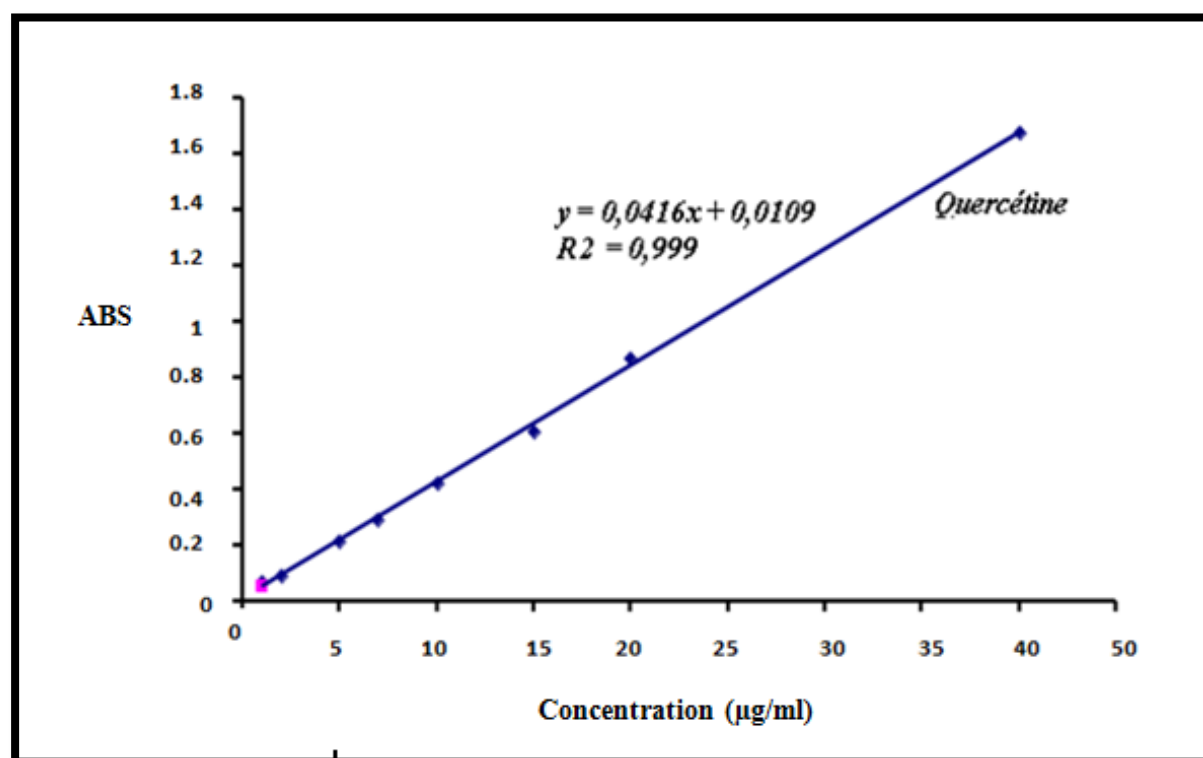


Figure 15 : Courbe d'étalonnage de quercétine (mg E Q /g E)

#### II.4.2. Dosage des polyphénols totaux

L'estimation de la teneur en polyphénols totaux de la décoction et de l'infusion des plantes *Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale* et *Mentha piperita L* ont été réalisées en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu (constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H3PW12O40) et d'acide phosphomolybdique (H3PMO12O40) par une méthode de dosage spectrophotométrique (Singleton et Rossi, 1965). Cette technique est basée sur le principe de réduction de Folin-Ciocalteu, lors de l'oxydation des phénols. La coloration bleue produite est proportionnelle à la teneur en phénols totaux et possède une absorption maximum à 760 nm.

Brièvement, 0,3 ml de chaque extrait (dilués dans l'eau distillée) a été ajouté à 1,5 ml de Folin-Ciocalteu dilué (1 :10) et 1,13 ml de carbonate de sodium (7,5%). Après 90 min d'incubation dans l'obscurité minutes et à température ambiante et, l'absorbance a été lue à 760 nm. La concentration des polyphénols totaux a été calculée à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique (0-0,2 mg / ml)

(Figure 16) et exprimée en milligrammes équivalents d'acide gallique par grammes du poids d'extrait.

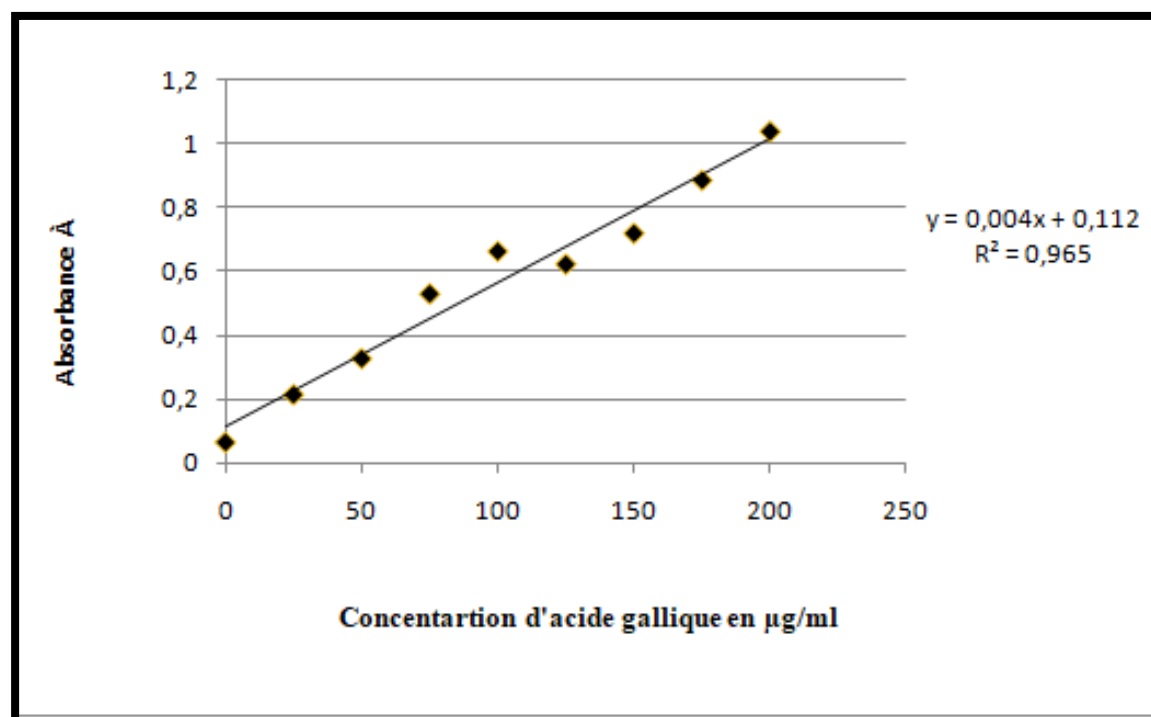


Figure 16: Courbe d'étalonnage d'acide gallique (mg EAG / g E)

## II.5. Evaluation de l'activité anticoagulante *in vitro*

L'activité anticoagulante des extraits ainsi que l'évaluation de type d'interaction d'ordre pharmacodynamique entre les extraits et le médicament anticoagulant (Lovenox) a été évaluée *in vitro* vis-à-vis les deux voies de la coagulation (la voie endogène et la voie exogène) sur un pool des plasmas normaux dépaquettes et à l'aide de deux tests chronométrique, le test de temps de Céphaline-Kaolin et le test de temps de Quick (TQ). (Rouba, 2012).

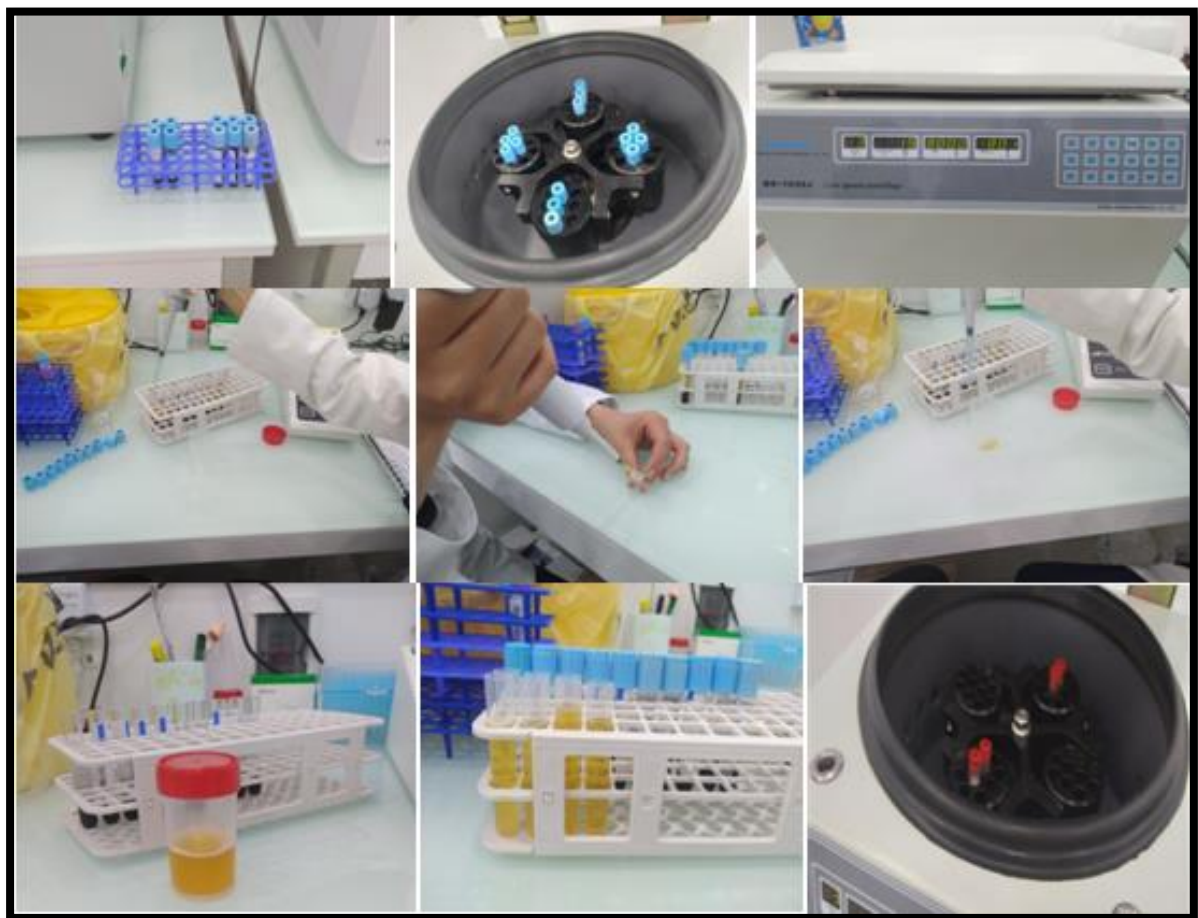
### II.5.1. Préparation du pool plasmatique

#### II.5.1.1. Prélèvements

Le sang de 10 sujets volontaires adultes sains non traités a été prélevé par ponction veineuse dans des tubes contenant une solution anticoagulante de citrate de sodium à 3.2% à raison de 1 volume pour 3 volumes du sang.

### II.5.1.2. Préparation du pool plasmas

Centrifuger chaque tube à 2500g, 15 mn à 15 °. Décanter le plasma dans des tubes en plastique, puis Mesurer le TP et le TCK le plus rapidement possible sur chaque plasma décanté. Eliminer les plasmas dont le TP et/ou le TCK sont en dehors de l'intervalle de normalité du laboratoire et Mélanger les plasmas qui remplissent les critères de normalité, après on a Mesuré le TP et le TCK sur le pool plasmatique frais et Centrifuger le pool plasmatique une deuxième fois à 2500 g, 20 mn, Décanter et répartir rapidement le pool en aliquotes de 1 ml dans des tubes, inscrire la date, à la fin placer immédiatement à  $-20^{\circ}\text{C}$  pendant une semaine.



**Figure 17 :** Photos de préparation du pool plasmatique.

### II.5.2. Evaluation de l'activité anti coagulante vis-à-vis la voie exogène

L'activité anticoagulante des extraits vis-à-vis la voie exogène de la coagulation a été déterminé en utilisant le test de temps de Quick ou de taux de prothrombine (TP), un test qui explore les facteurs II, V, VII et X de la voie extrinsèque et la voie

commune de la coagulation. La technique originale a été décrite par Quick en 1935 (Rouba, 2012).

### II.5.2.1. Le principe de l'essai de temps de Quick

Le principe de l'essai a été basé sur la mesure du temps de coagulation (en second) à 37°C en présence de thromboplastine tissulaire et de calcium. Ce test reflète l'activité des facteurs II (prothrombine), V (Proaccéléline) VII (Proconvertine), X (Facteur de Stuart) et du fibrinogène.

### II.5.2.2. Protocole expérimentale

L'effet de décoction et de l'infusion des plantes (*Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Mentha piperita L*) sur la voie exogène de la coagulation a été évalué selon les étapes suivantes; 10 µl de chaque extrait préparé dans le DMSO ont été additionné à 90 µl du plasma standard, le mélange a été incubé à 37 °C durant 15 min.

Après l'incubation, la coagulation a été déclenchée par l'addition de 200 µl de thromboplastine pré incubé à 37 °C pendant 15 min. Le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot a été alors mesuré à l'aide de BIO SOLEA 2 – coagulomètre 2 canaux



**Figure 18:** Photos de test de thromboplastine.

### II.5.3. Evaluation de l'activité anticoagulante vis-à-vis la voie endogène

L'évaluation de l'activité anticoagulante des extraits vis-à-vis la voie endogène de la coagulation a été réalisée en utilisant le temps de céphaline-kaolin ou le temps de thromboplastine partielle activé, un test qui permet d'explorer l'activité des facteurs II, V, VIII, IX, X, XIII de la voie endogène et la voie commune de la coagulation.

### II.5.3.1. Le Principe de l'essai de temps de céphaline-kaolin

Le temps de céphaline-kaolin est un test global qui explore la coagulation intrinsèque consiste à déterminer le temps (en second) de coagulation d'un plasma à 37°C en présence d'un substitut plaquettaire et un activateur.

Ce test explore l'ensemble des facteurs de la voie intrinsèque à l'exception des facteurs plaquettaires.

### II.5.3.2. Protocole expérimentale

L'effet de l'extrait sur la voie endogène de la coagulation a été évalué selon les étapes suivantes : 10 µl de l'extrait préparé dans le DMSO ont été additionné à 90 µl du plasma pauvre en plaquettes qui est ensuite incubé à 37 °C durant 15 min. Après l'incubation, 100 µl d'une solution de céphaline Kaolin ont été additionnés puis le mélange est réincubé à 37 °C pendant 3 min et la coagulation est alors déclenchée par l'addition de 100 µl d'une solution aqueuse de 0,025 M CaCl<sub>2</sub>. Le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot a été alors mesuré à l'aide du BIO SOLEA 2 – coagulomètre 2 canaux.

## II.6. Evaluation de l'interaction de l'activité anticoagulante extraite médicament anticoagulant

### II.6.1. TP ou TQ (temps de Quick)

L'effet de l'interaction de l'extrait avec le médicament anticoagulant (Lovenox) sur la voie exogène de la coagulation a été évalué selon les étapes suivantes ; 5 µl de l'extrait préparé dans le DMSO et 5µl de lovenox ont été additionné à 90 µl du plasma standard, le mélange a été incubé à 37 °C durant 15 min.

Après l'incubation, la coagulation a été déclenchée par l'addition de 200 µl de thromboplastine pré- incubé à 37 °C pendant 15 min. Le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot a été alors mesuré à l'aide du BIO SOLEA 2 – coagulomètre 2 canaux.

### II.6.2. TCK (Céphaline Kaolin)

L'effet de l'interaction de l'extrait avec le médicament anticoagulant (Lovenox) sur la voie endogène de la coagulation a été évalué selon les étapes suivantes : 05 µl de l'extrait préparé dans le DMSO, 5µl de Lovenox ont été additionné à 90 µl du plasma

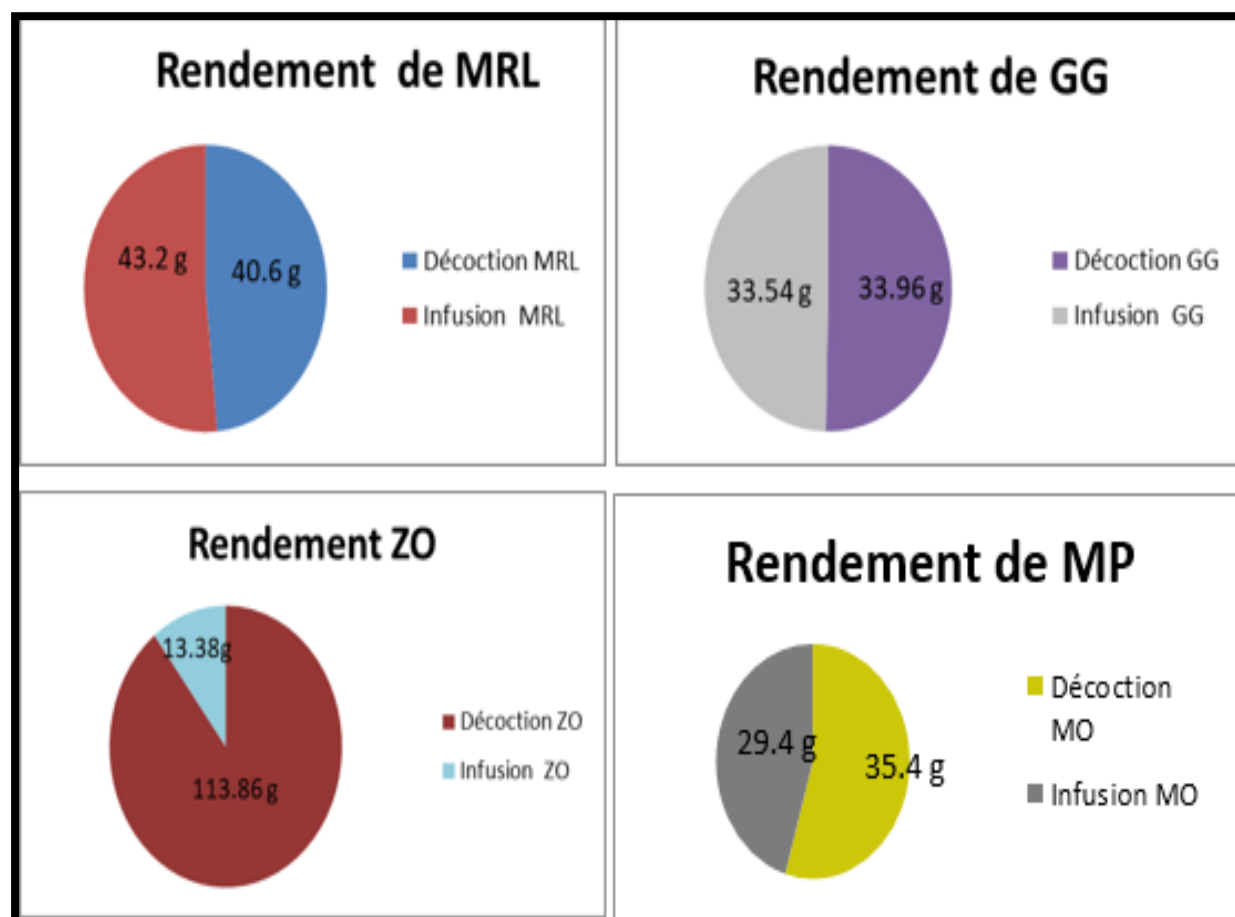
pauvre en plaquettes qui est ensuite incubé à 37 °C durant 15 min. Après l'incubation, 100 µl d'une solution de céphaline Kaolin ont été additionnés puis le mélange est réincubé à 37 °C pendant 3 min et la coagulation est alors déclenchée par l'addition de 100 µl d'une solution aqueuse de 0,025 M CaCl<sub>2</sub>. Le temps qui s'écoule jusqu'à la formation du caillot a été alors mesuré à l'aide du BIO SOLEA 2 – coagulomètre 2 canaux.

## Chapitre III. Résultats et discussions

## I. Rendement de l'extraction

Le rendement a été calculé par rapport au poids sec de la poudre végétale et exprimé en pourcentage (%) selon l'équation suivante :

$$\text{Rendement d'extraction} = (\text{masse d'extrait} / \text{masse de la poudre végétale}) * 100.$$



**Figure 19** : Pourcentage de rendement de la décoction et de l'infusion des plantes médicinales étudiées

Les résultats obtenus révèlent que les rendements des décoctées et des infusions sont très proches pour les deux plantes *M. recutita* (40.6 contre 43.2 g) et *G. glabra* (33.96 contre 33.54 g) respectivement. Tandis que le rendement des décoctées (113.86 et 35.4 g) est supérieur au rendement des infusions (13.38 et 29.4 g) respectivement pour les deux plantes *Z. officinale* et *M. piperita*.

## II. Résultats de screening phytochimique

Afin de rechercher la composition chimique des décoctées et des infusions de chaque, nous avons effectué un screening phytochimique par la mise en évidence d'un ensemble des réactions de caractérisation de quelques métabolites secondaires à savoir: les flavonoïdes, les polyphénols, les alcaloïdes, les tanins, les saponosides, les composés réducteurs, les anthocyanes, les irridoides, les mucilages, les sucres réducteurs et les caroténoïdes.

Les résultats de l'examen phytochimique sont indiqués dans les tableaux suivants:

**Tableau17:** Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante *M. recutita L*

La plante	Métabolite secondaire	Type d'extraction	Résultats		
<i>Matricaria recutita L</i>	Les flavonoïdes	-Décoction	+++		
		-Infusion	+++		
	Les polyphénols	-Décoction	++		
		-Infusion	+++		
	Les alcaloïdes	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les tanins totaux	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les tanins galliques	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les saponosides	-Décoction	Test 1	Test 2	
		-Infusion	-	+++	+++
	Les composés réducteurs	-Décoction	+++	++	
		-Infusion	-		
	Les anthocyanes	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les irridoides	-Décoction	-		

		-Infusion	-
	Les mucilages	-Décoction	++
		-Infusion	+++
	Les sucres réducteurs	-Décoction	+++
		-Infusion	+++
	Les caroténoïdes	-Décoction	-
		-Infusion	-
	Les coumarines	-Décoction	+++
-Infusion		-	

Note : (-) : test négatif ; (+) : test faiblement positif ; (++) : test positif ; (+++) test fortement positif.

Nous avons observé la présence des Flavonoïdes, polyphénols, saponosides, composés réducteurs, mucilages, sucre réducteurs, coumarines dans l'extrait de *Matricaria recutita L*, ainsi que l'absence des alcaloïdes, tanins totaux, tanins galliques, les anthocyanes, les irridoides, les caroténoïdes. Les résultats des tests ci-dessus pour les flavonoïdes, les alcaloïdes, les polyphénols, les saponines et les anthocyanes) sont homologues a ceux trouvés par (Hajaj, 2017).

La présence de ces métabolites secondaires justifier l'utilisation de *Matricaria recutita L* comme anti-thrombotique, anti-inflammatoire, antioxydant, antiallergique, anti bactérienne... (Hajaj, 2017).

**Tableau 18** : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante *G. glabra*.

La plante	Métabolite secondaire	Type d'extraction	Résultats
<i>Glycyrrhiza glabra.</i>	Les flavonoïdes	-Décoction	+++
		-Infusion	+++
	Les polyphénols	-Décoction	+++
		-Infusion	-
	Les alcaloïdes	-Décoction	-
		-Infusion	-

Les tanins totaux	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les tanins galliques	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les saponosides	-Décoction	Test1 -	Tes2 +
	-Infusion	-	-
Les composés réducteurs	-Décoction	-	
	-Infusion	+++	
Les anthocyanes	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les irridoides	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les mucilages	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les sucres réducteurs	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les caroténoïdes	-Décoction	-	
	-Infusion	-	
Les coumarines	-Décoction	+++	
	-Infusion	+++	

Note : (-):test négatif ; (+) test faiblement positif ; (++) : test positif ; (+++) : test fortement positif.

Nous avons observé la présence des flavonoïdes, polyphénols, saponines (test 2), composés réducteurs, coumarines dans l'extrait de *Glycyrrhiza glabra*, ainsi que l'absence des alcaloïdes, tanins (totaux et gallique), saponines (test 1), les anthocyanes, les irridoides, les mucilages, les sucres réducteurs et les caroténoïdes.

Tableau 19 : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante *Z. officinale*

La plante	Métabolite secondaire	Type d'extraction	Résultats	
<i>Zingiber officinale</i>	Les flavonoïdes	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les polyphénols	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les alcaloïdes	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les tanins totaux	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les tanins galliques	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les saponosides	-Décoction	Test 1	Test 2
		-Infusion	-	+++
	Les composés réducteurs	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les anthocyanes	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les irridoides	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les mucilages	-Décoction	-	
		-Infusion	+++	
	Les sucres réducteurs	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les caroténoïdes	-Décoction	-	
		-Infusion	-	
	Les coumarines	-Décoction	+++	
		-Infusion	+++	

Note : (-) : test négatif ; (+) : test faiblement positif ; (++) : test positif ; (+++) : test fortement positif.

Nous avons observé la présence des flavonoïdes, saponosides (test 2), les mucilages et les coumarines dans les deux extraits de *Z. officinale*, ainsi que l'absence des polyphénols, saponosides (test 1), composés réducteurs, sucres réducteurs, alcaloïdes, tanins totaux, tanins galliques, les anthocyanes, irridoides, et caroténoïdes.

**Tableau 20** : Résultats de criblage phytochimique de la décoction et de l'infusion de la plante *M. piperita L*

La plante	Métabolite secondaire	Type d'extraction	Résultats		
<i>Mentha piperita L</i>	Les flavonoïdes	-Décoction	+++		
		-Infusion	+++		
	Les polyphénols	-Décoction	+++		
		-Infusion	+++		
	Les alcaloïdes	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les tanins totaux	-Décoction	+++		
		-Infusion	+++		
	Les tanins galliques	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les saponosides	-Décoction	Teste 1	Test 2	
		-Infusion	-	+++	
	Les composés réducteurs	-Décoction	-	+++	
		-Infusion	-	+++	
	Les anthocyanes	-Décoction	++		
		-Infusion	++		
	Les irridoides	-Décoction	-		
		-Infusion	-		
	Les mucilages	-Décoction	+++		

	<b>Les sucres réducteurs</b>	-Infusion	++
		-Décoction	+++
		-Infusion	+++
	<b>Les caroténoïdes</b>	-Décoction	-
		-Infusion	-
	<b>Les coumarines</b>	-Décoction	++
		-Infusion	+++

Note : (-) : test négatif ; (+) : test faiblement positif ; (++) : test positif ; (+++) : test fortement positif.

Nous avons observé la présence des flavonoïdes, des polyphénols, des tanins totaux, des saponosides (test 2), des coumarines, des composés réducteurs, des anthocyanes, des mucilages et des sucres réducteurs dans les deux extraits de *M. piperita*, ainsi que l'absence des alcaloïdes, des saponosides (test1), des tanins galliques, des irridoides et des caroténoïdes.

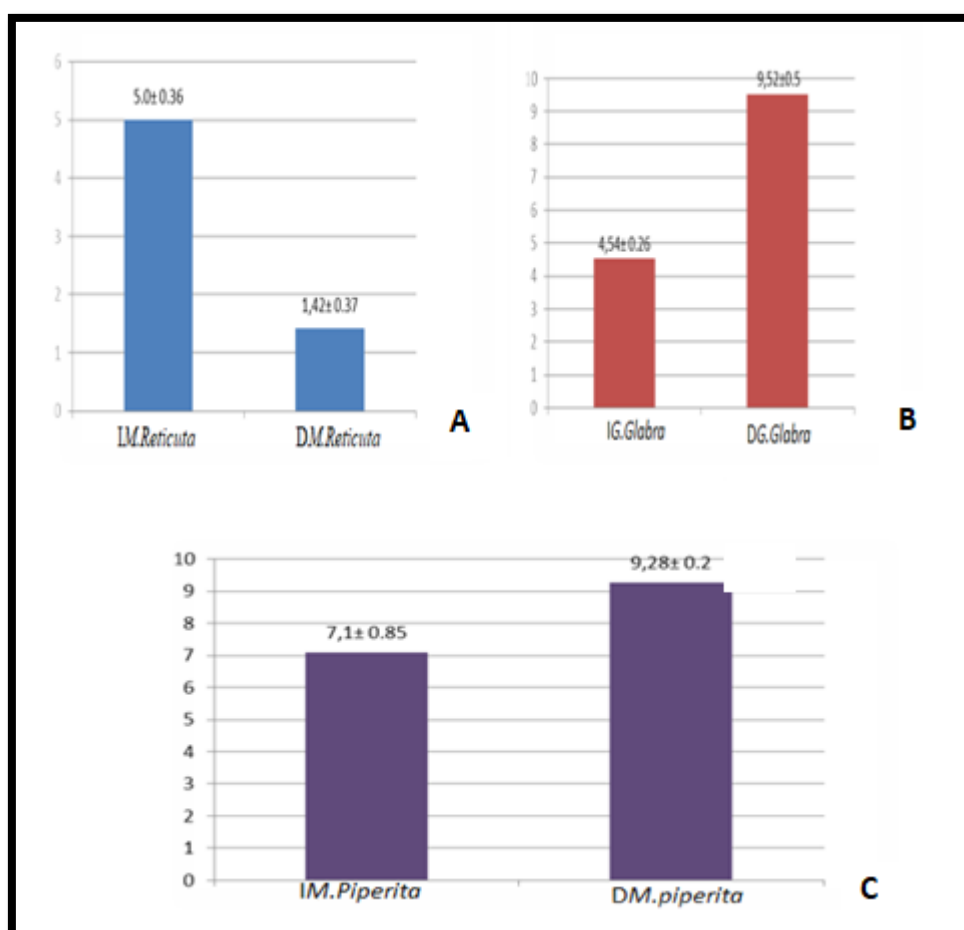
Les résultats de criblage phytochimique dans les quatre plantes médicinales étudiées (tableau 17, 18, 19 et 20) ne révèlent pas une différence dans la composition en métabolites secondaires des extraits par rapport aux méthodes d'extraction.

Ainsi selon la littérature plusieurs paramètres à savoir géographiques, physicochimiques ou biologiques peuvent affecter les types des métabolites secondaires dans les extraits à savoir : différence dans le site de récolte, l'environnement de la plante, la lumière, la saison, le type de sols, la période de récolte, le patrimoine génétique, la procédure d'extraction utilisée, la partie de la plante étudiée ou leurs produits phytochimiques (Malik, 2012 ; Sujana, 2013 ; Akhtar, 2015).

## III. Résultats de l'étude quantitative

## III.1. Dosage des flavonoïdes

Un dosage spectrophotométrie avec du trichlorure d'aluminium a été effectués dans les décoctions et les infusions de *M. recutita*, *G. glabra*, et *M. piperita* afin de déterminer la teneur en flavonoïdes .une courbe d'étalonnage a été tracée pour cet objectif, établie avec la quercétine à différentes concentration. Les quantités des flavonoïdes correspondantes ont été rapportées en équivalent milligramme de quercétine par gramme d'extrait et déterminés par l'équation :  $Y = 0,0416x + 0,0109$



**Figure 20 :** Résultats de dosage des flavonoïdes dans les extraits de *M. recutita* (A), *G. glabra*(B) et *M. piperita* (C)

Les résultats des teneurs en flavonoïdes sont exprimés en moyenne  $\pm$ SD, n=3.

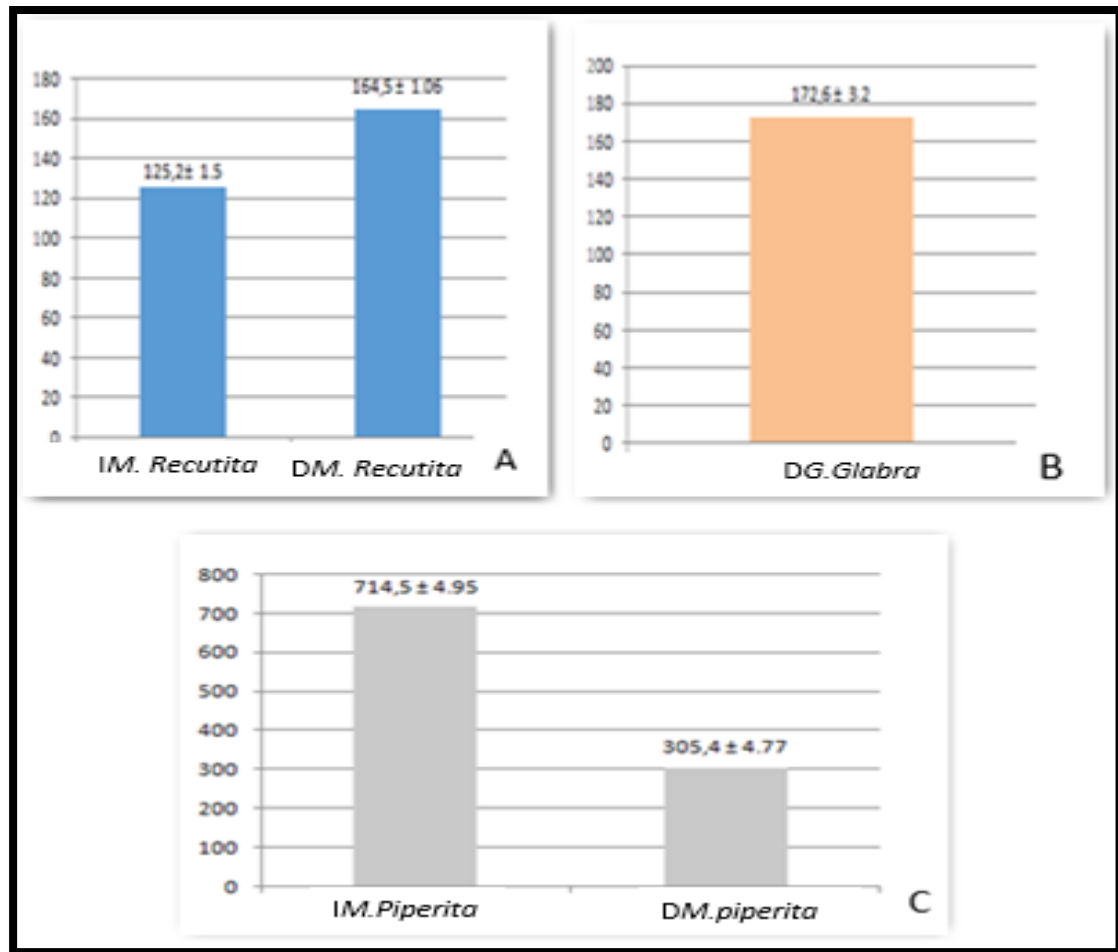
Les résultats obtenus dans la figure 18 Montrent que la teneur en flavonoïdes dans la décoction et l'infusion des trois plantes sont (5 et 1.42 mg EQ/g E), (4.54 et 9.52 mg EQ/g E) et de (7.1 et 9.28 mg EQ/g E) respectivement pour *Matricaria recutita*, *Glycyrrhiza glabra*, et *Mentha piperita*.

A partir de ces résultats, nous avons observé des teneurs faibles en flavonoïdes dans les deux extraits

Une étude réalisée par (Pacôme et al, 2018) sur les feuilles de deux espèces de plantes médicinales : *Azadirachta indica* et *Psidium mguajava* montre des faibles teneurs en flavonoïdes dans trois extraits aqueux (Décoction, infusion et macération aqueuse) qui sont presque similaires à ceux obtenus dans la présente étude.

### III.2. Dosage des polyphénols

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué selon la méthode de Folin-Ciocalteu's. Une courbe d'étalonnage a été tracée pour cet objectif, établie avec l'acide gallique comme standard à différentes concentrations. L'absorbance a été lue dans une longueur d'onde de 760 nm. Les quantités des polyphénols correspondantes ont été rapportées en équivalent milligramme d'acide gallique par gramme des extraits et déterminées par l'équation  $Y = 0,004x + 0,112$ .



**Figure 21:** Résultats de dosage de polyphénols dans les extraits de *M. recutita* (A), *G. glabra*(B) et *M. piperita* (C)

Les teneurs en polyphénols totaux obtenus par les deux méthodes d'extraction, révèlent que l'infusée de *Mentha piperita* est le plus riche en polyphénols (714.5 mg AG/g E) contre (305.4 mg AG/gE) pour le décoctée, suivi par la décoctée de *Glycyrrhiza glabra* soit en moyenne de (172.6 mg AG/gE dans la) puis *Matricaria recutita* qui montre des valeurs de (164.5et 125.2 mg AG/gE) respectivement pour la décoctée et l'infusée.

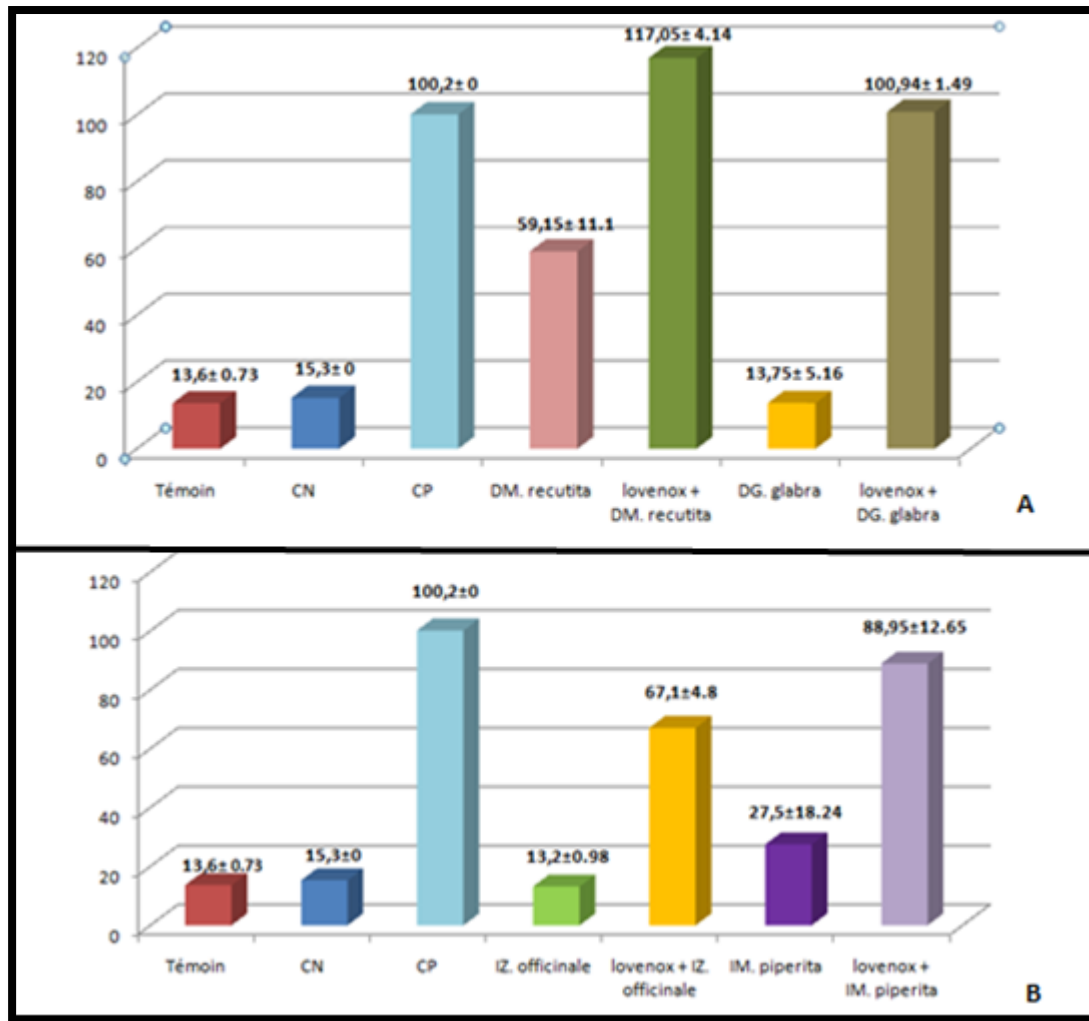
Les résultats de la recherche quantitative montrent que la proportion de polyphénols est nettement supérieure à celle des flavonoïdes, ce qui indique que les polyphénols présents dans l'extrait ne sont pas tous des flavonoïdes, et qu'il peut y avoir d'autres polyphénols, comme les tanins, qui ont été mis en évidence dans le screening phytochimique. (EdeagaH.O,OkwuD. E, Mbaebie BO.2005).

**IV. Evaluation *-in vitro-* de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox**

L'estimation *-in vitro-* de l'effet des décoctées et des infusions de quatre plantes médicinales (*M. recutita*, *G. glabra*, *Z. officinale* et *M. piperita*) sur l'action de l'anticoagulant (Lovenox) à l'aide des deux testes chronométriques, le temps de Quick (TQ) ou de Prothrombine (TP) via la voie exogène et le Temps de Céphaline Kaolin (TCK) via la voie endogène.

**IV.1. Evaluation de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie exogène**

L'effet de décoction et de l'infusion sur l'activité anticoagulante de Lovenox de la voie extrinsèque a été évalué à l'aide du test de temps de Quick (TQ), qui explore les voies extrinsèque (VII) et commune (X, V, II, fibrinogène) de la coagulation sanguine. Les résultats sont présentés dans la figure (22).



**Figure 22** : Résultats de l'effet de décoction (A) et de l'infusion (B) sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie exogène

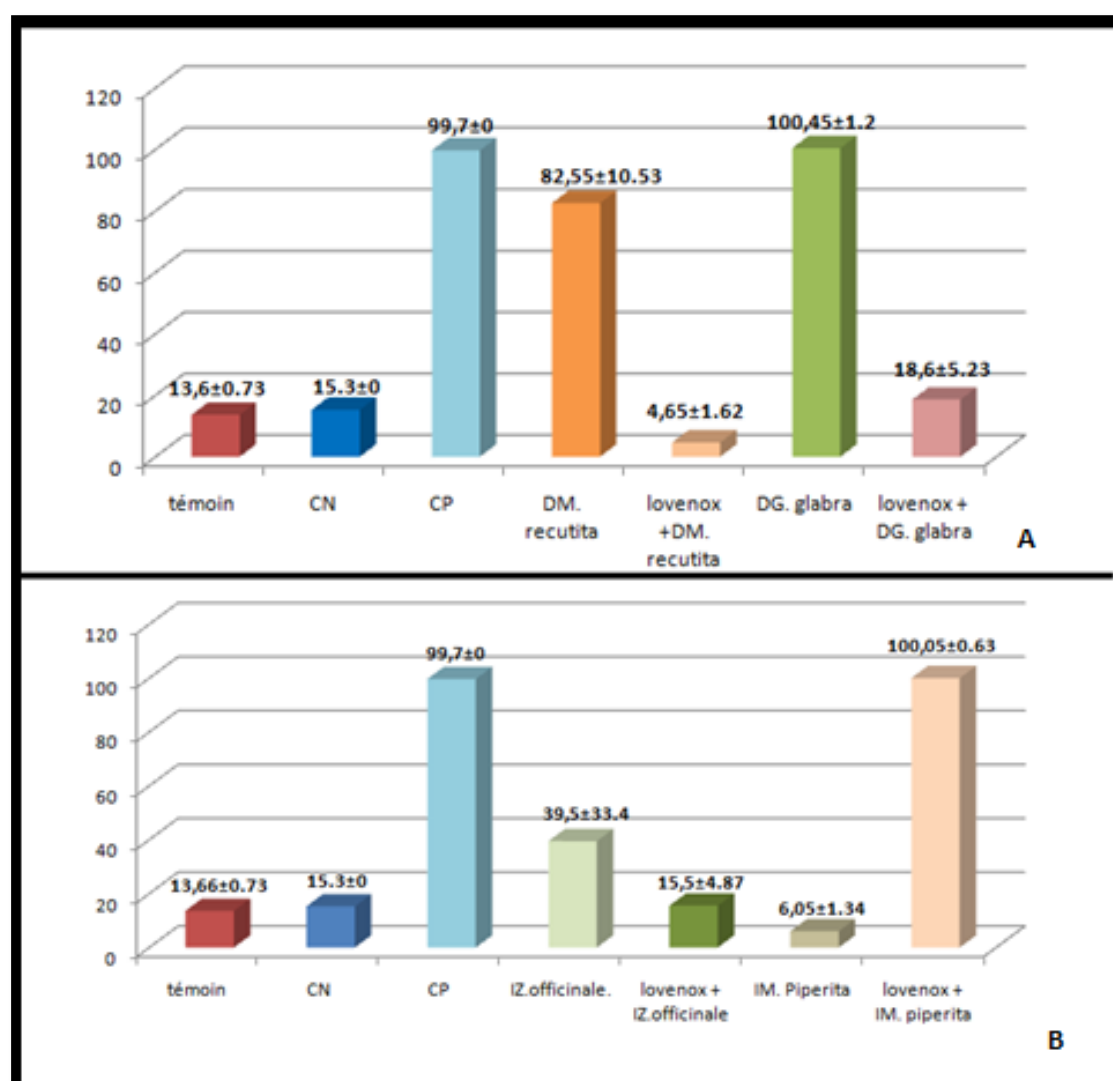
Les résultats d'activité anticoagulante sont présentés sur cette figure, avec témoin négatif (15,33s) et témoin (13,6s).

Les résultats de l'effet de l'infusion (A) et de décoction (B) sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie exogène et selon le test de TQ ont montrés que les infusions de *Z. officinale*, *M. piperita* et le décocté de *M. recutita* diminuent le temps de la coagulation. Alors que le décocté de *G. glabra* exhibe avec le « Lovenox » une augmentation partielle du temps de la coagulation (100.94 s ) par rapport du temps de décoction (seule) qui est de 100.2 s ou de Lovenox (seule) qui est de 13.75 s.

Par conséquent, l'EDMRL a une activité anticoagulante significative vis-à-vis la voie exogène, alors que l'EDGG n'a pas d'activité anticoagulante significative vis-à-vis la voie exogène.

**IV.2. Evaluation de l'effet des extraits sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie endogène**

L'effet de décoction et de l'infusion sur l'activité anticoagulante de Lovenox de la voie intrinsèque, qui est activée par l'exposition du facteur XII au Kaolin, a été évalué à l'aide du test du temps de thromboplastine partielle (TCK) au kaolin. Cette interaction induit l'activation du facteur XII, entraînant l'activation séquentielle des facteurs XI, IX, X et de la thrombine.



**Figure 23 :** Résultats de l'effet de décoction (A) et de l'infusion (B) sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voie endogène

L'effet de décoction et de l'infusion sur l'activité anticoagulante de Lovenox vis-à-vis la voie endogène et selon le test de TCK révèlent que les décoctés de *M. recutita*, *G. glabra* et l'infusion de *Z. officinale* diminuent le temps de la coagulation tandis une synergie additive partielle a été remarque par l'utilisation de l'infusion de *Z. officinale*.

#### V. Type d'interaction entre les extraits des plantes médicinales et médicament anticoagulant

**Tableau 21 :** Type d'interaction entre anti coagulants(Lovenox) et les décoctions (A) et infusion (B) vis-à-vis de la voie exogène (TQ)

Les extraits des plantes.	TQ (TP)					Effet
	Témoin	Control négatif (DMSO)	Control positif (lovenox)	EXT	Combinaison lovenox + EXT	
<b>Décoction <i>M.recutita</i></b>	13.6	15.3	100.2	59.15	117.05	<b>La synergie additive partielle</b>
<b>Décoction <i>G.glabra</i></b>	13.6	15.3	100.2	13.75	100.94	<b>La synergie additive partielle</b>
<b>La synergie additive partielle :</b> Synergique partielle : l'effet des deux agents est inférieur à la somme des effets des médicaments simultanément.						

**A**

Les extraits des plantes.	TQ (TP)					Effet
	Témoin	Control négatif (DMSO)	Control positif (lovenox)	EXT	Combinaison lovenox + EXT	
<b>Infusion <i>Z.officinale</i></b>	13.6	15.3	100.2	13.2	67.1	<b>Antagonisme</b>
<b>Infusion <i>M.piperita</i></b>	13.6	15.3	100.2	27.5	88.95	<b>Antagonisme</b>
<b>Antagoniste :</b> l'effet simultané de deux médicaments entraîne l'inhibition partielle (diminution) ou totale (annulation) de l'action de l'un d'eux.						

**B**

la *Matricaria recutita L* parmi les plantes pouvant potentiellement augmenter le risque de saignement ou potentialiser les effets de la warfarine (un médicament anticoagulant) (Heck et al., 2000) , et ce risque de saignement est, en théorie, du fait des composants coumariniques de la plante.

Il est donc recommandé l'éducation des patients traités par anticoagulants sur le risque dû à l'utilisation conjointe de *Matricaria recutita L.* (Segal et Pilote, 2006).

La *G. glabra* possède des propriétés inhibitrices de la thrombine (Mauricio et al., 1997). Un extrait de racine a montré des propriétés inhibitrices sur l'acétyltransférase du lyso PAF (Facteur d'activation plaquettaire) (Nagumo et al., 1999). Une autre étude indique que l'isoliquiritigénine, un flavonoïde isolé de la racine de *Glycyrrhiza glabra*, possède une activité antiagrégante plaquettaire comparable à celle de l'aspirine, *in vitro* en plus d'un effet antioxydant et améliorant le métabolisme énergétique cérébral (Zhan et Yang, 2006). On déconseillera la prise de *Glycyrrhiza glabra* chez un patient traité par anticoagulothérapie, du fait de la très possible potentialisation de son effet.

**Tableau 22 :** Type d'interaction entre anti coagulants(Lovenox) et les décoctions (A) et infusion (B) vis-à-vis de la voie endogène (TCK)

Les extraits des plantes.	TCK					Effet
	Témoin	Control négatif (DMSO)	Control positif (lovenox)	EXT	Combinaison lovenox + EXT	
Décoction <i>M.reticuta</i>	13.6	15.3	99.7	82.55	4.65	Antagoniste
Décoction <i>G.glabra</i>	13.6	15.3	99.7	100.45	18.6	Antagoniste

Antagoniste : l'effet simultané de deux médicaments entraîne l'inhibition partielle (diminution) ou totale (annulation) de l'action de l'un d'eux.

**A**

Les extraits des plantes.	TCK					Effet
	Témoin	Control négatif (DMSO)	Control positif (lovenox)	EXT	Combinaison lovenox + EXT	
Infusion <i>Z.officinale</i>	13.6	15.3	99.7	39.5	15.5	Antagoniste
Infusion <i>M.piperita</i>	13.6	15.3	99.7	6.05	100.05	La synergie additive partielle

La synergie additive partielle : l'effet des deux agents est inférieur à la somme des effets des médicaments simultanément;  
Antagoniste : l'effet simultané de deux médicaments entraîne l'inhibition partielle (diminution) ou totale (annulation) de l'action de l'un d'eux.

**B**

*Matricaria recutita L* peut augmenter le risque de saignement ou potentialiser l'effet de la warfarine, un médicament anticoagulant, chez les plantes (Heck et al., 2000), et ce risque de saignement est théoriquement dû au composant coumarinique des plantes.

Par conséquent, Il est donc recommandé l'éducation des patients traités par anticoagulants sur le risque dû à l'utilisation conjointe de *Matricaria recutita L*. (Segal et Pilote, 2006).

*Glycyrrhiza glabra* a des propriétés inhibitrices de la thrombine (Mauricio et al., 1997). L'extrait de racine a montré des propriétés inhibitrices contre l'acétyltransférase hémolytique PAF (facteur d'activation des plaquettes) (Nagumo et al., 1999). Une autre étude a montré que l'isoliquiritigénine, un flavonoïde isolé de la racine de réglisse, a une activité antiplaquettaire *in vitro* comparable à l'aspirine, en plus d'effets antioxydants et d'un métabolisme énergétique cérébral amélioré (Zhan et al. Yang, 2006).

On déconseille la prise de *Glycyrrhiza glabra* chez un patient traité par anticoagulothérapie, du fait de la très possible potentialisation de son effet.

Selon une étude antérieure, un extrait de *la Mentha piperita* inhibe l'activité du CYP 2C9 *in vitro*. Avec une concentration de 20 g/mL, l'activité est de 85 %, 53 % pour 100 g/mL et 4 % pour 500 g/ml. Cette iso forme du cytochrome P450 est responsable du métabolisme des anticoagulants de type warfarine, on peut donc s'attendre à une évaluation *in vivo* de l'effet d'un AVK par *Mentha x piperita*. Cependant, aucune interaction n'a été observée chez l'homme. En conclusion, malgré l'absence de preuve d'interaction, la prudence s'impose lors de l'utilisation de menthe poivrée chez les patients traités par AVK.(Neu, 2011).

Une étude clinique sur douze sujets sains a démontré que *le Zingiber officinale* consommé aux doses recommandées n'affectait pas significativement la coagulation ni n'influeait significativement sur la cinétique de warfarine. (Neu, 2011).

## Conclusion et perspectives

---

### Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses, Cependant la méconnaissance de leurs effets sur des traitements concomitants peut être à l'origine des réactions indésirables potentiellement graves, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anticoagulants.

Dans le but de contrecarrer la modification de l'action des anticoagulant par certaines plantes médicinales en cas d'administration simultanée, nous avons conçu à étudier l'effet de l'infusion et de la décoction de quatre plante médicinale (*M. recutita L*, *G. glabra*, *Z. officinale* et *M. piperita*) largement utilisées en médecine traditionnelles sur l'efficacité thérapeutique des anticoagulant en déterminant le type d'interaction d'ordre pharmacodynamique.

Il nous semble important de débiter notre travail par le criblage phytochimique des plantes. Nos résultats montrent que ces plantes sont riches en plusieurs métabolites secondaires, Ces métabolites sont connus pour leurs diverses propriétés biologiques, contribuant ainsi à leur utilisation comme médicaments en médecine traditionnelle.

Les résultats obtenus ont montré l'effet anticoagulant de nos extraits *-in vitro-* vis-à-vis les deux voies de la coagulation. Il est intéressant de noter que l'évaluation de l'activité anticoagulante *in vitro* du médicament anticoagulant –Lovenox- et l'un des deux extraits (décoction ou infusion) de ces plantes au même temps peut affecter les deux paramètres de l'évaluation de la coagulation (TQ et TCK) via les deux voies (exogène et endogène).

De plus, on arrive à conclure qu'il est important que les professionnels de santé aient une bonne compréhension des composés affectant l'effet thérapeutique des anticoagulants pour aider les patients à bénéficier d'un traitement optimal en termes d'efficacité et de sécurité. En général, une mauvaise observance et la méconnaissance des effets des plantes médicinales (pharmacovigilance) sur le traitement par les anticoagulants sont des facteurs de risque d'échec thérapeutique soit par la suppression (antagonisme) ou l'augmentation de l'effet (sur dosage).

Ce travail reste préliminaire et plus superficielle, donc, il nécessite d'autres travaux Approfondies pour mieux se focaliser sur les types de l'interaction d'ordre pharmacodynamique entre le médicament anticoagulant et la plante médicinale. Même des études à l'échelle moléculaire sont essentielles afin de déterminer, d'une part les métabolites

## Conclusion et perspectives

---

de ces plantes qui peuvent être responsables de tels interactions et d'autre part, le mécanisme absolu de l'interaction.

## Référence bibliographique

---

- Amara N. (2019)**. Activité antimicrobienne des extraits phénoliques de *Juniperus phoenicea* et *Glycyrrhiza glabra*. Mémoire de Master en Microbiologie fondamentale. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. 14. 45. 46 p.
- Armand A, Barrellier T. (2008)** .la thrombose veineuse : quoi de neuf ?. Dans : El sevier Masson France .17.739 p.
- Aurélié A. (2014)**. Les nouveaux anticoagulants oraux Enquête sur leur délivrance à l'officine. Thèse en Pharmacie. Université de Lorraine 2014.faculté de pharmacie.19.36.48. p.
- Akhtar N, Ihsan-ul-Haq, Bushara M. (2015)**.Phytochemical analysis and comprehensive evaluation of antimicrobial and antioxydant properties of 61 medicinal plant species. Arabian journal of Chemistry.
- Aurélié B. (2022)**.thrombose : symptômes. Covid, urgence, qu'est-ce que c'est ? .Dans : Le journal des femmes sante.
- Benmahdi A. (2001)**. Identification des Principes actifs des extraits des plantes médicinales, Phytochimie. 11 p.
- Boharun T, Gressier B, Trotin F, et al. (1996)**. Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *ArzneimForsch / Drug Res*, 1.6p.
- Bouriquat M. (2020)**. La réglisse : principales propriétés et utilisations. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université Clermont Auvergne UFR de pharmacie. 22 p.
- Bourmada M, Chaabana K. (2021)**. L'investigation- in vitro- de l'effet de la polythérapie sur des bactéries pathogènes présentant le phénotype multi –drogue résistance (MDR). Mémoire de master en Microbiologie appliquée. Université Abbes Laghrour -Khenchela. 64. 47 p.
- Bouzouita K. (2016)**. Phytovigilance : Enquête auprès des pharmaciens officinaux d'Oujda.Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Mohamed V-Rabat. 53 p.
- Brazier C, Levine A. (2003)**. Drug-herb interaction among commonly used conventional medicines: a compendium for health care professionals. *Am J Ther*.10(3). 163p.

## Référence bibliographique

---

- Barek S. (2021)**. Etude phytochimique et biologique d'extraits de deux plantes médicinales Genistasahara et *Glycyrrhiza glabra*. Thèse de Doctorat En Biochimie. Université AboubekrBelkaïd –Tlemcen. 19. 20 p.
- Benguerba A. (2008)**. Etude phytochimique et le phase butanol que de l'espèce *Inulacrithmoides L.* En chimie organique. Université menteur Constantine.5.6p.
- Benkirane S, Benjelloun I, Najimi H, et al. (2009)**.Concept actuel de la coagulation. Dans. Maroc Medical. 31(2). 288. 291 p.
- Berrezouk M. (2021)**.La place des anticoagulants directs dans la chirurgie vasculaire. Thèse N : 431 pour le diplôme de Docteur en Médecine .Université Mohamed V de Tabata. Faculté de médecine et de pharmacie-Rabat.51p.
- Bohoui G, Florence N, N'guessan J. (2018)**. Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales : Azadirachtaindica et Psidium. Research Gate dans le journal de la société d'ouest Africaine de Chimie, 46 : 50(58).51 p.
- Boudjedja S. (2017)**. Etude comparative des caractéristiques physicochimiques de deux huiles essentielles (*Salviaofficinalis*, *Menthapiperita*).en génétique et amélioration des plantes.Université Mouloud ammeri de Tizi-Ouzou.21p.
- Boukhlet H. (2016)**. La coagulation intervasculaire disséminée : Actualités physiopathologique, Diagnostiques et thérapeutique. Thèse N° : 35de doctorat en pharmacie. Université Mohamed V-RABAT. 8.10 p.
- Bourguignon L. (2009)**.Modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique et techniquesde simulation appliquée à l'évaluation de stratégies thérapeutiques en infectiologie. Thèse dedoctorat. Université Claude Bernard Lyon.1. 26 p.
- Bourguignon N. (2017)**. Modélisation pharmacocinétique - pharmacodynamique de lafludrocotisone par approche de population. Thèse de doctorale Biologie-Santé. Université deRENNES 1. 21. 31 p.
- Bourmada M, Chaabana K. (2021)**.L'investigation- in vitro- de l'effet de lapolythérapie sur des bactéries pathogènesprésentant le phénotype multi -drogue résistance (MDR). Mémoire de master en Microbiologie appliquée. Université Abbes Laghrour-Khenchela. 64. 47 p.

## Référence bibliographique

---

- Boutaoui N. (2012).** Recherche et détermination structurale de métabolites secondaires de *Matricaria Chamomilla* (Asteraceae) Etude de la phase acétate d'éthyle. Mémoire de Magister en Chimie Organique. Université Constantine 1. 27. 31 p.
- Benchekroun N. (2010).** Héparines et héparinoïdes : données de littérature. Thèse N : 38, en pharmacie. Université Mohamed V. Faculté de médecine et de pharmacie- Rabat. 39.44p.
- Bouhadda.** Hémostase primaire et secondaire.3.4 p.
- Boutgourine M. (2019).**Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. Thèse N°15.Faculté de médecine et pharmacie. Université Cadi Ayyad- Marrakech. 15.16.17 p.
- Bouziane Z. (2017).** Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d'Azail (Tlemcen –Algérie). Université Aboubakar Belkaïd-Telemcen.1 p.
- Chouitah O. (2012).** Composition chimique et activité antibactérienne des huiles essentielles des feuilles de *Glycyrrhiza glabra* L. Thèse de doctorat Es-sciences. Université d'Oran.1.13 p.
- Delphine C. (2009).** Contribution a l'étude de la réglisse (*Glycyrrhiza Glabra L*) : ses utilisations thérapeutiques et alimentaires. Thèse de Docteur en Pharmacie. Faculté de pharmacie. Université Henri Poincaré- NANCY1. 20.22. 46.49 p.
- Debbeche K. Guennich. A (2019).**Evaluation de l'activité antioxydante et anticoagulante des polyphénols du *Curcuma longa* L. Mémoire de Master en Biotechnologie Végétale. Universitaire Abdelhafid Boussouf-Mila. 72. 77 p.
- Dilekh F, Messaoudi I. (2020).** Etude de quelques activités biologiques de glycyrrhizin extrait de la plante médicinale *Glycyrrhizaglabra L.* de deux régions. Mémoire de Master en Biochimie appliquée. Université Mohamed Khider – Biskra. 6.7.8. 9 p.
- Djoubani K, Hamadouche N, Boudraa O. (2017).** Evaluation du pouvoir antimicrobien de plusieurs extraits Polyphénolique de deux espèces végétales *Chamaemelumnobile L.* et *Matricariachamomilla L.* Mémoire de Master en Biotechnologie Microbienne. Université M'Hamed Bougara –Boumerdés. 4.5.10.11.12 p.
- Daoudi M. (2018).**Interactions médicamenteuses des grandes classes thérapeutiques etexemples de cas cliniques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohamed V- Rabat.5.6p.

## Référence bibliographique

---

- Dastagir G, Rizvi M. (2016).** Glycyrrhizaglabra L. (Liquorice). Review. 29(5). 1730. 1731.1732 p.
- Djaoui L, Messaoudene W. (2017).** Exploitation de la filière des quatre (4) plantes médicinales (Fenugrec, Camomille, Eucalyptus, Thym) à des fins thérapeutiques. Mémoire de Master en Sciences Biologiques. Université Mouloud Mammeri -TIZI OUZOU. 23. 24. 26. 27p.
- Djeradi W, Hamiche H. (2017).** Surveillance des patients sous Anti vitamine K. mémoire de Professionnel de fin d'étude Infirmier de Santé Publique. Institut National de Formation Supérieure Paramédicale-Batna. 12.13 p.
- Edeaga O, Okwu E, Mbaebie O. (2005).** Phytochemicalconstituents of somenigerianmedicinal plant (2016) cours : Structure et activites des substances naturelles. Université Ferhat Abbas de Sétif. 70 p.
- El Mihyaoui A, Joaquim G, SaoulajanC, et al. (2022).** Chamomile (*Matricariachamomilla L.*): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. LIFE. (12). 479 p.
- El Mokni R, El Aouni M. (2011).** Découverte de la grande camomille, *Tanacetumparthenium (Asteraceae)* pour la flore de Tunisie: un adventice naturalisé. ResearchGate. (21). 302 p.
- EL-Haoud H, Boufellous M, Berrani A, et al. (2018).**Screening phytochimique d'une plante médicinale :*Menthaspicata L.* American Journal of InnovativeResearch and Applied Sciences. 228 p.
- Essaheli A, Gouaich A. (2020).** Effets biologiques de la camomille romaine *Chamaemelumnobile L.* Mémoire de Master en Science Alimentaires, Spécialité: Nutrition et pathologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. 4.5.6 p.
- Estelle R. (2017).** Accidents hémorragiques sévères sous association de traitements anti thrombotiques : Étude épidémiologique rétrospective chez des patients hospitalisés à Longjumeau, Groupe Hospitalier Nord Essonne. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université Paris Diderot. Faculté de médecine. Paris 7. 11 p.

## Référence bibliographique

---

- Elbidi A. (2016).** Screening phytochimique de quelques plantes steppiques ArtemisiaCampestris et TeucriumPolium de la région de El Hamel wilaya de M'Sila. Chimie Organique Appliquée. Université Ziane Achour de Djelfa. Faculté des Science et de la technologie.13p.
- Fetrow W, Avila R. (1999).**Professional's handbook of complementary & alternative medicines. 1st ed. Springhouse, Springhouse Corp.
- Fouraslé I.** La Camomille. *Matricaria recutita (L.)*.Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse. 6.7 p.
- Fleurentin J. (2007).** Les plantes qui nous soignent.Editions Ouest-France. 192 p.
- Fleurentin J. (2008).** Plantes médicinales. Editions Ouest-France. 192 p.
- Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. (2010).** *Glycyrrhizaglabra L.* (Fabaceae) Réglisse. Phytothérapie. (8). 185-190 p.
- Gibout M. (2014).** La coagulation et ses enjeux : état des lieux sur les traitements actuels et sur l'accompagnement à l'officine rendu possible par les entretiens pharmaceutiques. Thèse N° 45 de Doctorat en pharmacie. Université Bordeaux 2 U.F.R des sciences pharmaceutiques. 26.27.29 p.
- Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. (1994).** Clinical and experimental study on the long- term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. ProstaglandinsLeukotEssentFattyAcids. 51(5):311-6 p.
- Guerza.** Cours pour la sixième année médecine Maitre de conférences B en anesthésieréanimation Module Thérapeutique. Université Mustapha Benboulaïd Batna.2. 3p.
- Heck M, DeWitt A, LukesL. (2000).**Potentialinteractions between alternative therapies and warfarin. Am J Health Syst Pharm. 57(13).7.1221 p.
- Haddad M. (2020).** Thrombopénie induite par l'héparine de type 2 : bases biologiques et diagnostiques, étude rétrospective des modalités diagnostiques et thérapeutiques, et évaluation d'un nouveau kit de diagnostic fonctionnel. Thèse en pharmacie .université Grenobole Alpes UFR de pharmacie de Grenobole. 19p.

## Référence bibliographique

---

- Hajaj G (2017).** Screening biochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de *Matricaria chamomille L* et de l'*Ormenismixta L*. Thèse de Doctorat. Université Mohamed V Faculté de médecine – Rabat. 7.9.17. 114 p.
- Hamdi D. (2012).** Exploration de la coagulation par le TP et le TCK. (Etude comparative entre la méthode manuelle et sur automate).Mémoire professionnel de fin d'études (Laborantin diplômé d'état). Institut national de formation supérieure. 4.7.9.11 p.
- Heck M. DeWitt A. Lukes L. (2000).**Potential interactions between alternative therapies and warfarin. Am J Health Syst Pharm. 57(13). 1221-7 p.
- Hoffman M, Monroe M. (2001).** A Cell-based Model of Hemostasis. ThrombHaemost Article in Thrombosis and Haemostasis(80). 960 p.
- Jadi S. (2010).**Interactions médicamenteuses : enquête auprès des officines deCasablanca.Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohamed V-RABAT. 27 p.
- Jean B, Jean-Paul L, Bruno V, et al. (1981).** Abrégé d'Hématologie. MASSON 5eme édition corrigée. Paris New York Barcelone Milan Rio de Janeiro. 336. 337 p.
- Jean-Yves C. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincaré, NANCY 1, Faculté de pharmacie. 22 p.
- Journet C. (2016).**Les anticoagulants oraux directs : Quelle la prise en charge en 2016 ? Thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire. Université Claude Bernard-Lyon.IUFR d'odontologie.24p.
- Kara Ali W.** polycopie en pharmacologie-toxicologie.D estiné aux étudiants de «3 ème année licence biochimie.2.3.6 p.
- Karumi Y, Onyeyili A, OugbuajaO. (2004).** Identification of active principles of *M.balsamina* (Balsam Apple) leaf extract. 179.182 p.
- Korichi S. (2007).**étude de comportement de la menthe poivrée *MenthaPiperita L* sous plameraies dans la région de Ouargla.en Ecosystèmes steppiques et Sahariens .Université KasdiMerbah– Ouargla.23p.

## Référence bibliographique

---

**-Laredj N, Bendjebour.** Les anticoagulants. Service de cardiologie. CHU ORAN. Conférence préparatoire au concours d'accès au résidanat de Médecine. 10 p.

**-La sarl Myrtéa Formations.** Monographie *Matricaria recutita L.* - version 200515. Les informations proposées dans l'Aromathèque Myrtéa formations sont synthétisées notamment à partir de livres de référence. 1.2.3 p.

**-La sarl Myrtéa Formations.** Monographie *Glycyrrhiza glabra L.* - version 200515. Les informations proposées dans l'Aromathèque Myrtéa formations sont synthétisées notamment à partir de livres de référence. 1p.

**- Mauricio I. Francischetti B. Monteiro Q. Guimaraes A. (1997).** Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. Biochemical and Biophysical research communications. 235(1). 259.263 p.

**-Marie D. (2013).** Intérêt d'une consultation pharmaceutique dans la prise en charge des interactions médicamenteuses des patients de plus de 65 ans recevant un traitement médical pour cancer. Thèse en pharmacie Hospitalière pratique et recherche. Université Montpellier. 37p.

**-Marlu R. (2013).** Conception rationnelle de nouvelles protéines thérapeutiques dans l'hémophilie : variant du facteur Xa dépourvu du domaine Gla. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Biotechnologie, Instrumentation, Signal et Imagerie pour la Biologie, la Médecine et l'Environnement. Université de Grenoble. 18 p.

**-Meghezzi S. (2018).** Etude in vitro de l'activité antioxydante de gingembre « Zingiber officinale ». Université des Frères Mentouri Constantine en Biochimie de la nutrition. 41 42 p.

**-Martin H, Peter H. (2004).** Hématologie. ELSEVIER. 81 p.

**-Mathilde P. (2022).** Héparine : définition, indication, posologie. Dans : Le journal des femmes santé.

**-Malik S, Hussain A, Sadiq G, et al. (2012).** Phyto-chemical analysis, anti-allergic and anti-inflammatory activity of *Mentha arvensis* in animals. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 6(9):613-619.

## Référence bibliographique

---

- Matthieu R. (2015)**. Anti thrombotiques et médicaments des troubles de l'hémostase :Les anticoagulants. Pharmacologie. Université Joseph Fourier. Institut de Formation en Soins Infirmiers – 1ère Année. 12 p.
- Miller G. (1998)**. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *ArchIntern Med*. 158(20). 2200-11 p.
- Merad F, Mahiout T. (2019)**. Contribution à l'étude de conformité des drogues pour tisanes vendues en officines. Mémoire de Docteur en Pharmacie. Université Mouloud Mammer, Faculté de Médecine- TIZI OUZOU. 6p.
- Nagumo S. Fukuju A. Takayama M, et al.(1999)**. Inhibition of lysoPAF acetyltransferase activity by components of licorice root. *BiolPharm Bull*. 22(10). 1144.1146 p.
- Neu C. (2011)**. Les interactions entre les anti thrombotiques et les plantes médicinales. Thèse Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincare- NANCY 1. 2. 12.14.15. 38. 48. 59.60. 61. 62. 68. 80. 91.127. 151. 153 p.
- Oukhenniche Y, Zouakou S. (2018)**. composition chimique et activités pharmacologiques de l'Huile Essentielle de la Menthe poivrée (*Menthapiperita L.*). En biochimie. Université-Saad Dableb-Blida. 3.5 p.
- Patel A, Gohil J. (2008)**. arfarin-herb interactions: a review and study based on assessment of clinical case reports in literature. *Boletin Latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromaticas*. 7(2):85-99 p.
- Paula G. (1999)**. Chamomile (*Matricaria recutita*, *Anthemis nobilis*). The Longwood Herbal Task Force. The Center for Holistic Pediatric Education and Research. 3 p.
- Pacôme B, Augustin A, Florence B, N'Guessan J. (2018)**. Etude comparative de trois méthodes d'extraction des flavonoïdes totaux à partir des feuilles de plantes médicinales : *Azadirachta indica* et *Psidium guajava*. *J. Soc. Ouest-Afr. Chim*. 46. 50.58p.
- Philippe M, Boehlen F. (2006)**. Hémostase. Service d'Angiologie et Hémostase .Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève. 9 p.
- Pavic M, Gérome P. (2013)**. Hématologie, Collège National des Enseignants de Médecine Interne. Université Médicale Virtuelle Francophone. 24 p.

## Référence bibliographique

---

- Rossi A. Messa E. (2015)**.Anticoagulants : utilisation pratique. Elsevier masson Marion B. .Zoom sur les anticoagulants. Deuxiemeavis.fr.10.11p.
- Rouba L. (2012)**. Activités antioxydants et anticoagulante des polyphénols des graines de *Nigella arvensis* L. Mémoire de magister en biochimie. Université Ferhat abbes- Setif. 36.37p.
- **Segal R. Pilote L. (2006)**.Warfarin interaction with *Matricaria chamomilla*. CMAJ. 174(9). 1281p.
- Smaili F. (2003)**. Abrégé d'Hématologie. Officine des publications universitaires. Place centrale de Ben-Aknoun-Alger.299. 303 p.
- Sujana P, Sridhar M. JosthanaP, Naidu V. (2013)**.Antibacterial activity and phytochemical analysis of *Mentha piperita* L.(Peppermint)- an important multipurpose medicinal plant. Am.J.Plant Sci. (4).77.83p.
- Singleton V. Rossi J, (1965)**, Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *Amer. J. Enol. Viticult.* (16). 58.144p.
- Sebai M, Boudali M. (2012)**. La phytothérapie entre la confiance et méfiance. Mémoire professionnel infirmier de santé publique. Institut formation paramédical CHETTIA. 6p.
- Selmane A, Bakdi M, Ghemrani D. (2012)**.Etude rétrospective sur les facteurs de risque de la thrombose vasculaire veineuse et artérielle. Mémoire de Physiologie Cellulaire et Physiopathologie. Université Djilali Boumnaama–KhemissMilliana .6.9.12 p.
- Serghini I, Aissaoui Y, Quamouss Y, et al. (2012)**.Les accidents aux AVK: étude rétrospective à propos de 30 cas. Dans: The Pan AfricanMedical Journal.11 (24). 2 p.
- Teng M, Lee G, KoN, et al. (1985)**. Inhibition of platelet aggregation by apigenin from *Apium graveolens*. Asia Pac J Pharmacol. (3). 85p.
- **Tsung O. Cheng M. (1999)**.Warfarin danshen interaction. Ann Thorac Surg. 67:894p.
- Tulkens P, Spinewine A. (2002)**.Interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiquesavec les anti infectieux. Université catholique de Louvain, laboratoire de pharmacologie.
- Wang P, Hsu F, TengM. (1984)**.Antiplatelet effect of capsaicin. Thromb res. 1984 Dec 15. 36(6):497.507 p.

## Référence bibliographique

---

-**Wahbi M. (2014)**. Diagnostic biologique d'un syndrome Hématologique. Thèse N° :80 de doctorat en pharmacie. Université Mohamed V-RABAT. 11.12.13. 169 p.

-**Zhan C. Yang J. (2006)**. Protective effects of isoliquiritigenin in transient middle cerebral artery occlusion - induced focal cerebral ischemia in rats. PharmacolRes. 53 (3) : 303-9 p.

-**Zakin A. (2012)**.Articulation entre médecine de ville et hospitalière dans la prise en charge des surdosages en AVK. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de paris. P 7.8.

-**Zergui F. (2017)**. Contribution à l'étude phytochimique et possibilités de valorisation d'une espèce dunaire du littoral oranais *Matthiolasinuata* (L).RBr.1812. En biologie. Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes.30.31 p.

-**CHU Sainte-Justine** le centre hospitalier universitaire mère-enfant .université de Montréal .la thrombose et l'anticoagulation. Livret destiné à la clientèle ayant un traitement anticoagulant.07 p.

-**Vidal l'intelligence médicale au service du soin. (2019)**.Lestraitements anticoagulants.

-**Vidal l'intelligence médicale au service du soin. (2021)**.thrombose veineuse (phlébite).

-**Vidal l'intelligence médicale au service du soin**. Les polyphénols oui, l'alcool non.

### Les sites Web

Site 1

<https://www.coeuretavc.ca/maladies-du-coeur/traitements/medicaments/anticoagulants>

Consulter : le 30/03/2022

Site 2

<https://patentimages.storage.googleapis.com/96/d5/60/a6449402bc74da/FR3042415A1.pdf>

Consulter : le 15/04/2022

Site 3

[https://elearn.univtlemcen.dz/pluginfile.php/131895/mod\\_resource/content/2/interactions%20m%C3%A9dicamenteuses%20tabti%20.pdf](https://elearn.univtlemcen.dz/pluginfile.php/131895/mod_resource/content/2/interactions%20m%C3%A9dicamenteuses%20tabti%20.pdf)

Consulter : le 17/04/2022

## Référence bibliographique

---

### Les sites Web des figures

Site A

[https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation\\_sanguine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_sanguine)

Consulter : le 31/03/2022

Site B

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1624069302003055>

Consulter : 02/04//2022

Site C

[https://www.google.com/search?q=thrombose+veineuse+profonde+TVP&tbm=isch&ved=2ahUKewiNmqnSjd\\_4AhUPpRoKHf8CDN8Q2-cCegQIABAA&oq=thrombose+veineuse+profonde+TVP&gs\\_lcp=CgNpbWcQAzoECCMQJzoECAAQOzoFCAAQgAQ6BggAEB4QCDoECAAQGFCCa1jxE2DKFmgAcAB4AIAB1AGIAY8GkgEFMC40LjGYAQcGAQGqAQotnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=zcvCYs3\\_JY\\_Kav-FsPgN#imgrc=NVIsv98\\_iiBN8M](https://www.google.com/search?q=thrombose+veineuse+profonde+TVP&tbm=isch&ved=2ahUKewiNmqnSjd_4AhUPpRoKHf8CDN8Q2-cCegQIABAA&oq=thrombose+veineuse+profonde+TVP&gs_lcp=CgNpbWcQAzoECCMQJzoECAAQOzoFCAAQgAQ6BggAEB4QCDoECAAQGFCCa1jxE2DKFmgAcAB4AIAB1AGIAY8GkgEFMC40LjGYAQcGAQGqAQotnd3Mtd2l6LWltZ8ABAQ&sclient=img&ei=zcvCYs3_JY_Kav-FsPgN#imgrc=NVIsv98_iiBN8M)

Consulter : le 03/04/2022

Site D

[https://www.google.com/search?q=thrombose+art%C3%A9rielle&tbm=isch&ved=2ahUKewjroePZit\\_4AhUBYBoKHY2AAYAQ2-cCegQIABAA&oq=thrombose&gs\\_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIIxAnMgQIIxAnMggIABCABBCxAzIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQ6BggAEB4QCDoGCAAQChAYOggIABCxAxCDAToLCAAQgAQQsQMogwE6BwgjEOoCECc6BAgAEEM6BQgAELEDOgcIABCxAxBDOgQIABADUKoHWK8oYPAwaAJwAHgAgAHBAYgBzA-SAQQwLjEymAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQrAAQE&sclient=img&ei=t8jCYqvqOYHAaY2BhoAI#imgrc=oS5N9NE6Wr9mXM](https://www.google.com/search?q=thrombose+art%C3%A9rielle&tbm=isch&ved=2ahUKewjroePZit_4AhUBYBoKHY2AAYAQ2-cCegQIABAA&oq=thrombose&gs_lcp=CgNpbWcQARgAMgQIIxAnMgQIIxAnMggIABCABBCxAzIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQyBQgAEIAEMgUIABCABDIFCAAQgAQ6BggAEB4QCDoGCAAQChAYOggIABCxAxCDAToLCAAQgAQQsQMogwE6BwgjEOoCECc6BAgAEEM6BQgAELEDOgcIABCxAxBDOgQIABADUKoHWK8oYPAwaAJwAHgAgAHBAYgBzA-SAQQwLjEymAEAoAEBqgELZ3dzLXdpei1pbWewAQrAAQE&sclient=img&ei=t8jCYqvqOYHAaY2BhoAI#imgrc=oS5N9NE6Wr9mXM)

Consulter : le 03/04/2022

Site E

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>

Consulter : le 12/04/2022

Site F

[https://www.florealpes.com/fiche\\_matricariarecutita.php?zoomphotod=7&PHPSESSID=007e613d5439c0b2945d31d8492e8918](https://www.florealpes.com/fiche_matricariarecutita.php?zoomphotod=7&PHPSESSID=007e613d5439c0b2945d31d8492e8918)

## Référence bibliographique

---

Consulter : le 15/04/2022

Site G

<https://www.google.com/search?q=plante+de+Glycyrrhiza+glabra>

Consulter : le 15/04/2022

Site H

<https://www.indiamart.com/proddetail/sunsoil-100-natural-ginger-zingiber-officinale-rhizome-extract-gingerol-5-20-22206942897.html>

Consulter : le 19/04/2022

Site I

<https://www.atlasbig.com/fr-fr/pays-par-production-de-gingembre>

Consulter : le 19/04/2022

Site J

<https://www.aromatiques.fr/menthes/35-menthe-poivree.html>

Consulter : le 20/04/2022

Site K

<https://www.google.com/search?q=Sch%C3%A9ma+repr%C3%A9sente+les+diff%C3%A9rentes+C3%A9tapes+d%E2%80%99ordre+pharmacocin%C3%A9tique>

Consulter : le 12/05/2022

Site L

<https://www.google.com/amp/s/slideplayer.fr/amp/11871769/>

Consulter : le 28/05/2022

**Thème : Evaluation *in vitro* de l'effet anticoagulant issu d'interaction d'ordre pharmacodynamique entre un médicament anticoagulant et extrait de *Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiz glabra*, *Zingiber officinale*, *Mentha piperita L***

Le but de la présente étude a été basée sur l'estimation-*in vitro*-de l'effet des décoctés et des infusions de quatre plantes médicinales (*Matricaria recutita L*, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinale*, *Mentha piperita L*) sur le mode d'action ou la pharmacodynamique d'un médicament anticoagulant (Lovenox) à l'aide des deux testes chronométriques le test de TQ ou TP via la voie exogène et le test de TCK via la voie endogène.

Pour cette raison, une étude phytochimique par des tests de criblage des différents métabolites secondaires, le dosage des polyphénols et des flavonoïdes ainsi que la détermination de type d'interaction d'ordre pharmacodynamique entre les deux types des extraits des plantes et le médicament anticoagulant « Lovenox » ont été réalisés pour estimer ses effets attendus.

Le criblage phytochimique a révélé la présence des flavonoïdes, des polyphénols, des coumarines dans les décoctés et les infusées de toute les plantes a l'exception on note l'absence des flavonoïdes et des polyphénols dans les deux types des extraits de *Z. officinale*.

Quantitativement le dosage des flavonoïdes a montré des teneurs dans l'extrait de décoction et de l'infusion de (5 et 1.42 mg EQ/g E), (4.54 et 9.52 mg EQ/g E) et de (7.1et 9.28 mg EQ/g E) respectivement pour *M. recutita*, *G. glabra*, et *M. piperita*. Alors que Les teneurs en polyphénols totaux obtenus par les deux méthodes d'extraction, révèlent que *M. piperita* est le plus riche en polyphénols (714.5 mg AG/g E) pour l'infusion contre (305.4 mg AG/g E) pour le décoctée, suivi par la décoctée de *G. glabra* soit en moyenne de (172.6 mg AG/g E dans la) puis *M. recutita* qui montre des valeurs de (164.5et 125.2 mg AG/g E) respectivement pour la décoctée et l'infusée.

Les résultats de l'effet de décoction et de l'infusion des plantes médicinales sur l'activité anticoagulante de lovenox vis-à-vis la voies endogène et selon le test de TCK révèlent que les décoctés de *M. recutita*, *G. glabra* et l'infusé de *Z. officinale* montrent un antagonisme tandis une synergie additive partielle a été remarque dans l'infusion de *M. piperit*.

En revanche, vis-à-vis la voies exogène et selon le test de TQ on a remarqué que les infusions de *Z. officinale*, *M. piperita* présentent une interaction de type antagoniste. Alors que le décocté de *G. glabra* et le décocté de *M. recutita* exhibe avec le « Lovenox » une synergie additive partielle.

Ces résultats suggèrent quel traitement par les anticoagulants contre les thromboses peut rendu inefficace après l'utilisation concomitante de l'infusion ou la décoction de certaines plantes médicinales.

**Mots clés :** Activité anticoagulante, Antagonisme, Synergie, Plantes médicinales, Décoction,

Infusion

**Topic : *In vitro* evaluation of the anticoagulant effect resulting from pharmacodynamic interaction between an anticoagulant drug and extract of *Matricaria recutita* L, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinal*, *Mentha piperita* L.**

## **Abstract**

The aim of this study was to evaluate the effect -in vitro- of boiling and soaking extracts of four medicinal plants (*Matricaria recutita* L, *Glycyrrhiza glabra*, *Zingiber officinal*, *Mentha piperita* L) on the mode of action or pharmacodynamic after a concomitant administration of the anticoagulant drug (Lovenox) and plant extract by two chronometric tests, the TQ or TP test for the extrinsic pathway and the TCK test for the intrinsic pathway.

To do this, a phytochemical study was carried out to detect the content of various secondary metabolites as well as polyphenols and flavonoids, and to estimate the type of the pharmacodynamic interaction between the plants extracts and anticoagulants drug "Lovenox" and its resulting effects.

Phytochemical analysis indicated the presence of flavonoids, polyphenols and coumarins in the boiled and soaked extracts, except the *Z. officinale* that did not contain the flavonoids and polyphenols in the two extracts.

The content of flavonoids in the extract of decoction and infusion of *M. recutita*, *G. glabra* and *M. piperita* was (5 and 1.42 mg EQ/g E), (4.54 and 9.52 mg EQ/g E) and (7.1 and 9.28 mg EQ/g E) respectively. While the total polyphenol contents obtained by the two extraction methods show that *M. piperita* is the richest in polyphenols (714.5 mg AG/g E) for the infusion against (305.4 mg AG/g E) for the decoction, followed by decoction of *G. glabra* (172.6 mg AG/g E) then *M. recutita* which indicates the values of (164.5 and 125.2 mg AG/g E) respectively for decoction and infusion.

The results of the types of pharmacodynamic interaction between "Lovenox" and plants extracts via the endogenous pathway and according to the TCK test reveal that the decoctions of *M. recutita*, *G. glabra* and the infused of *Z. officinale* show antagonism while a partial additive synergy was noted in the infusion of *M. piperita*.

In contrast, via the exogenous pathway and according to the TQ test, it was noticed that the infusions of *Z. officinale*, *M. piperita* present an antagonistic type interaction. While the decoction of *G. glabra* and the decoction of *M. recutita* exhibit a partial additive synergy.

These results suggest that anticoagulant therapy may become ineffective after simultaneous use of decoctions and infusions of certain medicinal plants.

**Keywords:** anticoagulant activity, antagonism, synergy, medicinal plants, decoction, infusion.

## ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى تقدير تأثير مستخلص المغلى و المنقوع لأربع نباتات طبية ( *Matricaria recutita* ، *Mentha piperita L* ، *Zingiber officinale* ، *Glycyrrhiza glabra* ) على آلية تأثير الدواء المضاد وذلك بواسطة اختبارين المتمثلين في TP أو TQ بواسطة المسار الخارجي لتخثر و اختبار TCK بواسطة المسار الداخلي لتخثر.

لتحقيق هذا قمنا بدراسة الفيتو كيميائية باستعمال اختبارات الكشف على مختلف مستقبلات الايض الثانوي و تقدير كمية متعدد الفيولونات و الفلافونويدات.

كما قمنا بتحديد نوع التداخل بين كل من مستخلص المنقوع و المغلى مع الدواء المضاد لتخثر « Lovenox » و هذا لتقدير تأثير الناتج على هذا التداخل فيما يخص تأثير العلاجي الخاص بهذا الدواء.

كشفت اختبار التقصي الفيتو كيميائي عن وجود كل من فلافونويدات, متعدد الفيولونات و كومارينات في كل من مستخلص التغليفية و المنقوع لكل النباتات المدروسة في حين لم يحتوي كلا المستخلصين لنبتة *Z. officinale* على و الفلافونويدات و متعدد الفيولونات.

من الناحية الكمية سمح تقدير كمية و الفلافونويدات في المستخلصين المغلى و المنقوع بالحصول على قيمة (5 و 1.42 مجم / EQ جم (4.54،E) و 9.52 مجم / EQ جم E) و (7.1 و 9.28 مجم EQ / جم E) على الترتيب

لكل من *M. recutita* ، و *G. glabra* ، و *M. piperita*.

في حين كشفت كمية متعدد الفيولونات المتحصل عليها في كلا المستخلصين أن *M. piperita* هي الأكثر غنى من حيث متعدد الفيولونات (714.5 مجم AG / جم E) بنسبة للمنقوع بمقابل (305.4 مجم gE / AG) بالنسبة للمغلى و تتبع بالمغلى الخاص بنبتة *G. glabra* والتي قدرت كمية متعدد الفيولونات فيها بما يعادل (172.6 مجم AG / gE).

وفي الأخير قدرت كمية متعدد الفيولونات لنبتة *M. recutita* ب (164.5 و 125.2 مجم AG / gE) على الترتيب لكل من المغلى و المنقوع.

كشفت نتائج نوع التداخل الصيدلاني بين « Lovenox » و كلا المستخلصين لنباتات المدروسة بإتباع المسار الداخلي لتخثر و حسب اختبار TCK انم على نبتة *M. recutita* و *G. glabra* و نقيع *Z. officinale* أدت إلى تضاد في تأثير الدواء في حين ادى منقوع *M. piperita* تآزر إضافي جزئي مع دواء « Lovenox ».

من ناحية أخرى, اظهر المسار الخارجي لتخثر و باستعمال اختبار TQ أن التدخل الصيدلاني بين منقوع *M. piperita* و *Z. officinale* أدى إلى تضاد في تأثير « Lovenox » .

في حين اظهر مغلى *G. glabra* و مغلى *M. recutita* تآزر إضافي جزئي لتأثير العلاجي « Lovenox » . من خلال هذه النتائج تبين أن علاج تجلط الدم بمضادات التخثر يمكن أن يكون غير فعال عند تناول المتزامن لهذه الأدوية مع المستخلصات المائية المحضرة بالمنقوع و المغلى لبعض النباتات الطبية .  
الكلمات المفتاحية نشاط مضاد لتخثر, تأثير المضاد, تأثير التآزر نباتات طبية.