



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR – KHENCHELA –

FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET

CELLULAIRE

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master en
Biologie académique

Filière : Sciences Biologies

Option : Biochimie appliquée

Thème :

*Caractérisation phytochimique et étude de
certaines activités biologiques des extraits
de plante médicinale*

Présenté Par :

REGHIS HALA Yasmine

CHAOUCH MOUNA

Soutenu le : 26 /08/2020

Jury de soutenance :

Présidant : M^{me}. ARAB

Examinatrice : M^{me} .MAYOUF

Encadreur : M^{me} .KARA ALI W

(MAA) Université Abbes Laghrou-Khenchela-

(MCB) Université Abbes Laghrou – Khenchela-

(MCB) Université Abbes Laghrou – Khenchela-

Promotion : 2019-2020

Remerciements

Nous remercions tout d'abord mon Dieu tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour terminer ce travail

En premier lieu pour nous avoir J'exprime mes profonds remerciements à mon encadreur Madame KARA ALI WAHIBA l'opportunité de réaliser ce travail et de bien vouloir accepter de le diriger avec beaucoup de compréhension. Nous leur en sommes infiniment reconnaissants.

Nous remercions aussi les membres du jury Présidente Mme. ARAB et Examinatrice Mme .MAYOUF pour leur obligeance en ayant accepté d'examiner et de juger ce travail.

Nous remercierons également tous nos enseignants, nos collègues Encouragés et aidés aux moments difficiles au cours de nos études et les personnels de la faculté des sciences de la nature et de la vie.

Mes sentiments de reconnaissances et mes remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

Merci à toutes et à tous.

Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents, ma mère et mon père



A mon cher père rabi yarhmak Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras. Pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

A ma chère mère, Je ne trouve pas les mots pour traduire tout ce que je ressens envers une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille. Que ce travail soit un hommage aux énormes sacrifices que tu T'es imposées afin d'assurer mon bien être, et que Dieu tout puissant, préserve ton puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé.

A Madame KARA ALI WAHIBA mon encadreur de mémoire

A ceux qui m'ont toujours encouragé pour que je réussisse dans mes études Pour leurs sacrifices et leurs soutiens tous au long mes études.

Ainsi qu'à mes chères sœurs

SOUAD, KANZA, OUMAIAMA

A mes chers frères

YOUCEF, HAMZA, OUSSAMA

A tous les membres de ma famille, petite et grands

*A mes amis **MOUNA , NOUNA ,SELMA , FIFI , HALIMA , BASSA SARA ,zineb , RAJAS , MANEL ,Samira , Romaiissa .***

Et a tous mes collègues de la promotion biochimie Appliqué

A tous ceux qui me sont chers

A tous ceux qui aiment la science

Je dédie ce modeste mémoire

HALA YASMINE



Dédicace

A l'aide d'Allah, le toute puissante, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie

A mes très chers parents, qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitude et tout mon amour pour leur soutien tout au long de mes études. Qu'Allah leur prête santé

A Mme KARA ALI WAHIBA mon encadreur de mémoire qui m'a donné les conseils pour la réalisation de ce travail

A Mes Frères : Imade, Nadhir, Badro

A Ma Sœur : Fouzia

A tout ma Famille

A ma collègue « Hala » qui a supporté avec moi les Difficultés de notre travail A tous ceux – ci j'ai consacré ce mémoire

A tous mes amies et collègues

MOUNA

Résumé

A l'heure actuelle, les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme une source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaire à la mise au point de futurs médicaments, et pour cela les métabolites secondaires des plantes médicinales font l'objet de nombreuses recherches.

A cet effet, nous sommes intéressés dans le présent travail de faire une recherche bibliographique approfondie et une investigation des travaux antérieurs sur l'évaluation de l'effet anticoagulant et antioxydant des extraits des plantes médicinales.

Dans cette recherche nous avons trouvé que les plantes médicinales synthétisent différents métabolites secondaires tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins et les alcaloïdes et que ces métabolites assurent plusieurs activités biologiques tels que; l'activité antioxydante, anti-microbienne, anti-inflammatoire, anti-tumorales et anticoagulante.

Notre recherche sur l'effet antioxydant montre que les extraits des plantes médicinales riches en polyphénols sont considérés comme excellents antioxydants et que leur capacité à piéger les radicaux libres s'explique par leurs structures chimiques qui seraient capable de capter l'électron célibataire de ces radicaux.

De même, notre investigation dans les études antérieures a révélé que plusieurs métabolites secondaires des plantes médicinales capables de cerner les différentes maladies de thromboses mais essentiellement les favonoïdes et cela par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Mots clés: Acivité antioxydante, activité anticoagulante, métabolites secondaires, plantes médicinales.

Abstract

Recently, medicinal plants are still the primary resource of new drugs. It's an essential source of raw material for the discovery of new molecules necessary for the development of future drugs, and for this reason the secondary metabolites of medicinal plants are the subject of much research.

The present study was undertaken on the literature research and the investigation in the previous study on the evaluation of the anticoagulant and antioxidant effect of medicinal plant extracts.

In this research, we found that medicinal plants synthesize different secondary metabolites such as polyphenols, flavonoids, tannins and alkaloids and that these metabolites provide several biological activities such as antioxidant, anti-microbial, anti-inflammatory, anti-tumor and anticoagulant activity.

Our research on the antioxidant effect showed that medicinal plant extracts rich in polyphenols which are considered an excellent antioxidants and prove that the ability of this metabolites to neutralize free radicals is explained by their chemical structure which permit to scavenge the single electron of these radicals.

Our investigation in previous studies revealed also that several secondary metabolites of medicinal plants are able to treat the different thrombosis diseases but mainly the flavonoids through the inhibition of platelet aggregation.

Keywords: Antioxidant activity, anticoagulant activity, secondary metabolites, medicinal plants.

ملخص:

في الوقت الحالي لا تزال النباتات الطبية هي المصدر الرئيسي للأدوية الجديدة ، بحيث تعتبر مصدرا أساسيا للمواد الأولية المستعملة لاكتشاف مركبات جديدة ضرورية لتطوير الأدوية، و لهذه الغاية تخضع مواد الايض للنباتات الطبية للكثير من البحث تحقيقا لهذه الغاية.

لهذا نحن مهتمون في هذا العمل بإجراء بحث نظري شامل و استقصاء لأعمال سابقة حول تقييم النشاط المضاد للتخثر و المضاد للأكسدة لمستخلصات النباتات الطبية.

في هذا البحث وجدنا أن النباتات الطبية تصنع العديد من مواد الأيض الثانوي مثل متعدد الفينولات، الفلافونويدات، التانينات و القلويدات، كما وجدنا أن مختلف هذه المركبات تتميز بعدة خصائص بيولوجية منها الخصائص المضادة للأكسدة، المضادة للميكروبات، المضادة للالتهابات، المضادة للأورام و المضادة لتخثر الدم (0

بين بحثنا حول التأثير المضاد للأكسدة بان مستخلصات النباتات الطبية غنية بمتعددات الفينول هذه الأخيرة التي تعتبر مضادات أكسدة ممتازة، و ترجع قدرتها في التقاط الجذور الحرة إلى بنيتها الكيميائية التي تسمح لها بالتقاط الإلكترون الحر لهذه الجذور.

كما بين بحثنا في التفصي حول الدراسات السابقة بان العديد من مواد الايض الثانوي للنباتات الطبية قادرة على التصدي لمختلف أمراض تخثر الدم و خاصة الفلافونويدات و ذلك لقدرتها على تثبيط تكثف الصفائح الدموية.

الكلمات المفتاحية: النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد لتخثر الدم، مستقبلات الأيض الثانوي، النباتات الطبية.

Liste des abréviations

ABTS	2,2-0-azino-bis (3- ethylbenzoline-6-sulphonique)
ClO[•]	Hypochlorite
Cyt P450	Cytochrome P450 un enzyme (source des radicaux libre).
DPPH[•]	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
ERO	Espèces Réactives de l'Oxygène
FADH	Flavine adénine dinucléotide
FRAP	Ferric reducing ability of plasma
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GPx	Glutathion peroxydase
GSH	Glutathion réduit
GSSG	Glutathion disulfure oxydé
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HOO[•]	Radical hydroperoxyde
Ic₅₀	Concentration inhibitrice de 50%
LDL	Low density lipoprotein
MDA	Malonaldialdéhyde
NADH	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NO[•]	Radical oxyde nitrique
NO₂[•]	Radical dioxyde nitrique
1O₂	Oxygène singulet
O₂^{•-}	Anion superoxyde
OH[•]	Radical hydroxyle
ONOO[•]	Peroxynitrite
RO[•]	Radical alkoxyde
ROO[•]	Radical peroxyde
ROOH	Hydroperoxyde
SOD	Superoxyde dismutase

Liste des abréviations

TCK Temps de Céphaline Kaolin

UV UltraViolet.

Listes des figures

Figure 01 : Structure de base des flavonoïdes.....	4
Figure 02 : Classification des tanins selon leur structure chimique.....	6
Figure 03 : Des structures chimiques des composés de coumarine.....	7
Figure 04 : Structure de base de l'isoprène.....	10
Figure 05 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants	13
Figure 06 : voie de la coagulation	23

Liste des tableaux

Tableau 01 : Quelques classes des flavonoïdes et leurs caractéristiques.....	5
Tableau 02 : Activités biologiques des polyphénols.....	8
Tableau 03 : Les principales espèces réactives de l'oxygène.....	15
Tableau 04 : Les facteurs de la coagulation plasmatique.....	21

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

ABSTRACT

الملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION.....1

CHAPITRE I. Métabolites secondaires

I. Généralités3

II. Classification des métabolites secondaires 3

II. 1. Composés phénoliques3

II.1.1. Structure chimique et classification4

II.1.2. Activités biologiques 8

II.2. Alcaloïdes9

II.2.1. Classification9

II.2.2. Activités biologiques9

II.3. Terpenoïdes10

II.3.1. Structure chimique et classification 10

II.3. 2. Activités biologiques11

II.4. Saponines11

II.4.1. Activités biologiques11

CHAPITRE II. Stress oxydant, radicaux libres et antioxydant

I. Stress oxydant.....13

II. Espèces réactives de l'oxygène (ERO).....13

II.1. Définition des ERO13

II.2. Différents types des ERO14

II.2.1.Radicauxlibres	14
II.2.2.Dérivés oxygénés non radicalaires.....	14
II.3.Sources des ERO	15
II.3.1. Sources exogènes.....	15
II.3.2. Sources endogènes.....	16
II.4.Rôle physiologique des ERO	17
II.5.Pathologies liées au stress oxydant	17
II.6.Systèmes de défenses antioxydants	18
II.6.1.Systèmes antioxydants enzymatiques	18
II.6.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	19
Chapitre III. L'activité anticoagulante	
I. Généralités	20
II. Types de l'hémostase	20
II .1. L'hémostase primaire	20
II .2. L'hémostase secondaire (La coagulation)	20
II .2 .1. Mécanisme physiologique de la coagulation	21
III .2 .1 .1. Voie extrinsèque	22
III.2.1 .2. Voie intrinsèque	22
II.3. Maladies de l'excès de la coagulation (thrombose)... ..	23
II .3. 1. Types de thromboses.....	24
II.3.1.1. Thromboses artérielles.....	24
II.3.1.2.Thromboses veineuses (ou phlébite)	24
II.4. Traitement des thromboses	25
Chapitre IV. Travaux antérieurs sur l'évaluation des activités antioxydante et anticoagulante des extraits des plantes médicinales	
I. Travaux antérieurs sur l'activité antioxydante.....	27
II .Travaux antérieur sur l'activité anticoagulante.....	28
CONCLUSION GENERALE.....	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	

Introduction

Introduction

Introduction

Depuis longtemps, les plantes ont été une source d'inspiration pour les nouveaux composés médicamenteux (Djoudi et al, 2017). Elles contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (Sofowora, 2010). Presque toutes les civilisations et les cultures de l'antiquité ont dépendu entièrement ou partiellement des activités pharmacologiques des différents métabolites des plantes (la phytothérapie) en raison de leur efficacité, l'accessibilité, la disponibilité et la faible toxicité (Djoudi et al, 2017). La phytothérapie a poussé les chercheurs à étudier les activités pharmacologiques des différents métabolites végétaux pour confirmer ses propriétés thérapeutiques d'une part et d'autre part pour identifier les principes actifs à l'origine de ces vertus et par conséquent l'usage de ces médicaments naturels dans les systèmes de soins primaires (Lemaoui, 2011).

L'activité antioxydante semble être le principe d'action d'un certain nombre de produits pharmaceutiques synthétiques (Gómez-Caravaca et al, 2006 ; Wollgast et Anklam, 2000). Cependant les antioxydants synthétiques, tels que le 2,3-ter-butyl-4-methoxyphenol (BHA), 2,6-di-terbutyl-4-methylphenol (BHT), le tert-butyl hydroquinone (TBHQ) et le propylgallate (PG), ont été suspectés parce qu'ils possédaient une certaine toxicité et qu'ils étaient responsables des dommages causés dans le foie et de la carcinogenèse (Tawaha et al, 2007) .

Ainsi que les anticoagulants synthétiques commerciaux comme les héparines et les anti-vitamines K, sont largement prescrits en raison de leur efficacité pour traiter les maladies thrombotiques, cependant, leur utilisation thérapeutique est souvent associée à des effets indésirables (Pawlaczyk et al , 2011).

Plusieurs études ont démontré que les extraits de plantes médicinales contiennent des antioxydants naturels inclus dans la lutte contre le stress oxydatif impliqué dans le vieillissement et la progression de plusieurs maladies. (Gómez-Caravaca et al, 2006 ; Wollgast & Anklam, 2000).

De plus de nombreux travaux aussi sont focalisés sur la recherche des anticoagulants naturels pour traiter les complications pathologiques des maladies thrombotiques artérielles ou veineuses (Pawlaczyk et al, 2011).

Pour mieux comprendre les activités des plantes médicinales, nous sommes intéressés dans ce travail de faire une recherche bibliographique et une investigation des travaux

Introduction

antérieurs sur l'évaluation de l'effet anticoagulant et antioxydant des extraits des plantes médicinales.

Chapitre I
Métabolites
secondaires

I. Généralités

Une des singularités majeures des plantes réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques (glucides, protides, lipides et acides nucléiques), elles synthétisent également une foule importante d'autres métabolites indirectement essentiels à la vie des plantes, dit - **métabolites secondaires** - (Macheix *et al* , 2005) ; Terme proposé par Albrecht Kossel en 1891, pour désigner tous les composés qui sont produits par les plantes et pour les quels on ne connaissait pas de fonction directe au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal (croissance, développement, reproduction...) (Hadacek, 2002).

Ces métabolites, sont largement employés par les plantes pour leur défense, leur pollinisation et jouent ainsi un rôle majeur dans l'adaptation des végétaux à leur environnement. Ils assurent des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (radiation ultra-violette, température, sécheresse, etc.) (Kutchan, 2001; Wink, 2003 ; Kliebenstein, 2004). Ils sont regroupés en trois classes chimiques sur la base de leurs origines biosynthétiques et caractéristiques structurales (Les terpènes, les alcaloïdes et les composés phénolique).

Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activité biologique (Bouzid, 2009).

II . Classification des métabolites secondaires

II .1. Composés phénoliques

Le règne végétal constitue une source importante des polyphénols. Ils constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu, présents dans toutes les parties de la plante mais avec une variation de quantité depuis les racines jusqu'aux fruits. Font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (Martin *et al*, 2002).

Les composés phénoliques sont une vaste classe de substances organiques cyclique hydroxylées substituées, dérivées de benzène (C₆H₅OH) et des molécules à noyaux poly condensés (Ceaq, 2016), très variées. Dans la nature ces composés sont généralement dans un état lié sous forme d'esters ou plus généralement d'hétérosides (Walton et Brown, 1999).

En raison de leur réactivité et toxicité en vue de la plante elle-même (Nagendran, 2006), Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces

substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement (**Richter G, 1993**) et en assurant sa défense contre des attaques microbiennes (**Bennick, 2000**).

II .1. 1. Structure chimique et classification

Les polyphénols peuvent être classifiés selon le nombre et l'arrangement de leurs atomes de carbones (**Benhammou, 2012**), On peut distinguer deux catégories : les composés phénoliques simples (les flavonoïdes, les phénols et les Acides phénolique) et les composés phénoliques complexes (Les tanins et les coumarines) (**Achat, 2013**).

II .1. 1. 1. Flavonoïdes

Le terme flavonoïde (du latin flavus, jaune) (**Marfak, 2003**) sont des métabolites secondaires à la famille des polyphénols largement distribués dans le règne végétal. Responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles (**Rice-Evans et Packer, 1998**), Ils interviennent probablement pour protéger les plantes des herbivores (**Judd, 2002**).

Ils sont généralement solubles dans l'eau (**Verpoorte et Alfermann, 2000**) et stockés dans les vacuoles ainsi que dans les chloroplastes (**Bruneton, 1987**).

Les flavonoïdes présentent un squelette de base à 15 atomes de carbone C₆-C₃- C₆ (**Bruneton, 1987 ; Bruneton, 1999**). Dont la structure est constitué de deux noyaux aromatique (noyaux A et B) et d'un hétérocycle oxygéné (cycle C) (**Figure 1**) (**Hadi, 2004 ; ladhem, 2016**).

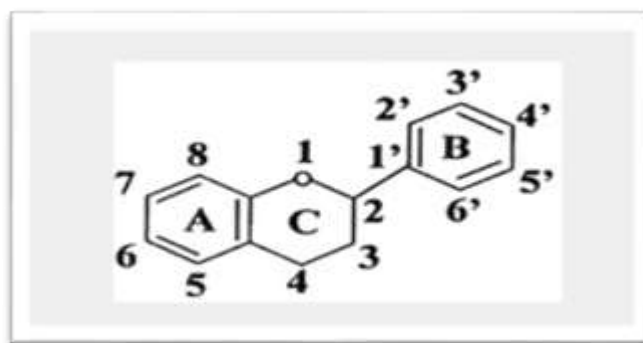


Figure 1: Structure de base des flavonoïdes (**Bruneton ,1999**)

La famille des flavonoïdes peut se diviser en six classes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés qui diffèrent par leurs structures chimiques : Les flavonols , les flavones , les flavanones , les flavannonols, les isoflavones, les isoflavannones, les chalcones et les anthocyanes (**Tableau 1**) (**Formica & Regelson, 1995**).

Tableau1 : Classes des flavonoïdes et leur caractéristique

Flavonoïdes	Caractéristiques	Références
Flavonols	<p>Les groupes le plus abondants des composés phénoliques.</p> <p>Possèdent en plus un groupement hydroxyle en C3</p>	<p>(Marfak, 2003).</p> <p>(Formica et Regelson, 1995).</p>
Flavones	<p>Les flavones se diffèrent des flavonols seulement par le manque d'un OH libre en C3.</p> <p>Caractérisé par la présence de la double liason C2-C3.</p>	<p>(Marfak, 2003).</p> <p>(Formica et Regelson, 1995)</p>
Flavanones	<p>Ils sont présents dans les plantes sous forme libre ou glycosylée.</p> <p>Caractérisé par l'absence de double liason C2-C3</p>	<p>(Marfak, 2003).</p>
Anthocyanidines	<p>Représentent le groupe le plus important des substances colorées, ces pigments hydrosolubles contribuent à la coloration des angiospermes.</p>	<p>(W-Erdman <i>et al</i>, 2005 ; Marfak, 2003).</p>

II .1. 1. 2. Phénols et Acides phénoliques

Le terme d'acide –phénol s'applique à tous les composés organique qui possèdent au moins une fonction carboxylique et hydroxyle phénolique. Ces molécules sont caractérisées par la présence d'au moins un noyau benzénique est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction éther, ester, hétéroside (**Bruneton , 1999**). Ils sont solubles dans les solutions de sodium et les solvants organiques polaires (**Bruneton, 1999**). Les phénols sont considérés comme substance phytochimique avec des effets pré-biotiques (**Laraoui, 2007**).

Les acides phénols comprennent deux sous classes :

- Acide hydroxycinnamique : dont le plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique (**Nagendran, 2006**).
- Acide hydroxybenzoïque : les plus répandus sont les acides vanillique, gallique et salicylique (**Chanforan, 2010**).

II .1. 1. 3. Tanins

Les tanins sont des composés phénoliques d'origine végétale non azotée, très abondants chez les angiospermes et les gymnospermes (**Konig et al, 1994**). Ils peuvent exister dans divers organes de plante (les feuilles, les fruits, les racines et les grains) (**Khanbabe et Ree, 2001**). Hydrosolubles dans l'eau, l'alcool, l'acétone, peu soluble dans l'éther.

On distingue chez les végétaux supérieurs trois classes de tanins différents par leur structure aussi bien que par leur origine biogénétique (**Figure 2**)

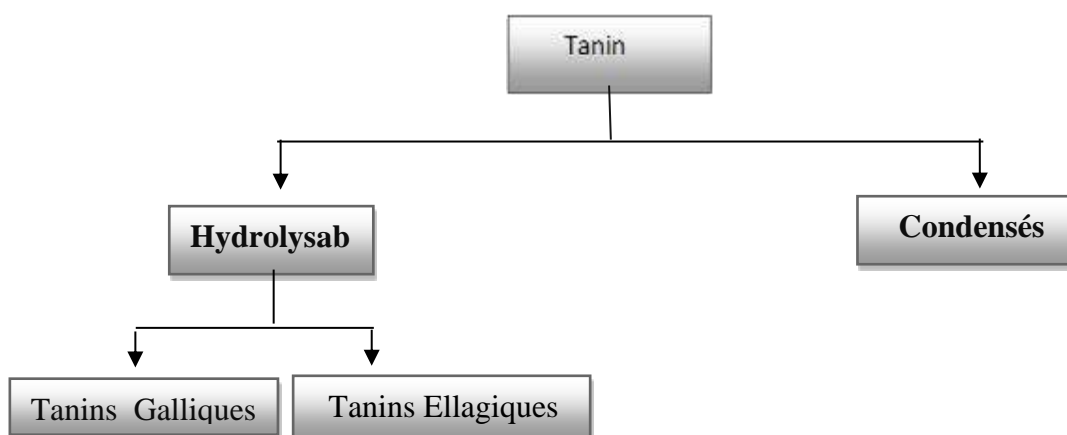


Figure 2 : Classification des tanins selon leur structure chimique (**Wilfred et Ralph, 2006**).

II .1. 1. 4. Coumarines

Les coumarines tirent leur nom de « Coumarou », nom vernaculaire de la fève tonka (**Bruneton, 1999**). Elles se trouvent dans toutes les parties de la plante et notamment dans les fruites et les huiles essentielles des graines (**Deina et al, 2003 ; Booth et al, 2004**). Elles se trouvent dans la nature soit à l'état libre ou bien combiné avec des sucres (**Cowan, 1999**).

Les coumarines sont des composés aromatique hétérocycles oxygénés appartiennent au groupe des composés connus par le benzo-2-pyrone (**Sakagami et al, 2005**).

Possèdent des propriétés très diverses ; elles sont solubles dans les solvants organiques et les alcools (**Bruneton, 1999**).

Il y a 3 classes principale des coumarines : (**Ojala, 2001**) :

- Coumarines simples,
- Furanocoumarines
- Pyranocoumarines

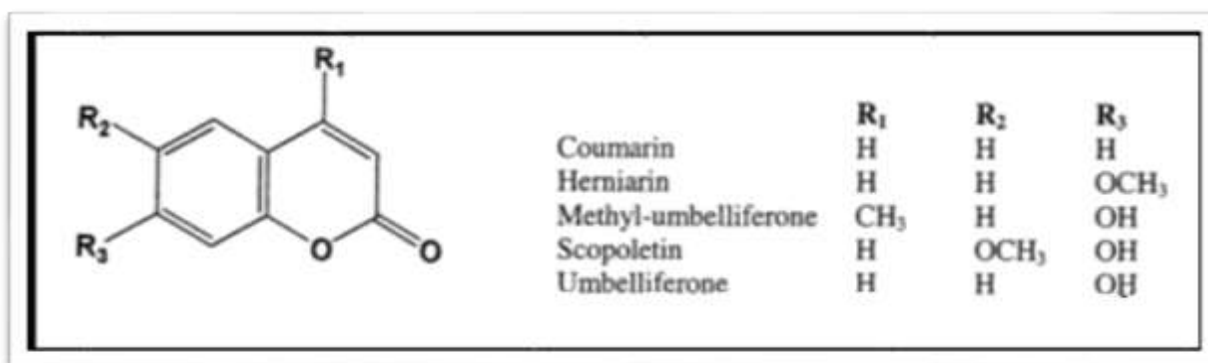


Figure 3 : Structures chimiques des coumarines (**Ojala, 2001**).

II .1. 2. Activités biologiques

Les activités biologiques des principales classes des polyphénols sont représentées dans le (Tableau 2).

Tableau 2. Activités biologiques des polyphénols.

Composants phénoliques	Activités biologiques	Références
Acide phénolique	Antibactériennes , antioxydants , antifongiques Antiparasitaires	(Bader Eddine et al, 2014 ; Nsemi Muanda, 2010)
Flavonoïdes	Anti Antioxydants Anti tumorales Anti-inflammatoires Antivirales Anti-allergiques spasmodiques	(Hamza et al ,2015 ; Nsemi M, 2010)
Tanin	Anticoagulant Antifongique Anti inflammatoire Anti tumorales Anti diarrhéique	(Biaye, 2002)
Coumarine	Anti-inflammatoires Anti parasitaires Analgésiques	(Nsemi Muanda, 2010)

II. 2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules organiques hétérocycliques azotées d'origine naturelle pouvant avoir une puissante activité pharmacologique. Ce nom dérive du mot alcalin (contenant un hétérocycle azoté), habituellement les alcaloïdes sont des dérivés des acides aminés (**Bruneton, 1999**). On trouve les alcaloïdes en tant que métabolites secondaires, principalement chez les végétaux, les champignons et quelques groupes d'animaux. Les alcaloïdes sont caractérisés par une solubilité faible dans l'eau, facilement soluble dans l'alcool et peuvent donner des colorations spécifiques avec certains réactifs (réactifs de Mayer). les alcaloïdes ayant des masses moléculaires très variables de 100 à 900 g/mol (**Kansole M, 2009**).

II. 2. 1. Classification

Ils sont divisés en trois classes :

A. Alcaloïdes vrais : représentent le plus grand nombre d'alcaloïdes, sont toxiques et disposent d'un large spectre d'activités biologiques. Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ils sont présents dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme de sel, soit comme N-Oxyde (**Badiaga, 2011**).

B. Pseudo-alcaloïdes: appelés aussi alcaloïdes terpéniques, au contraire aux vrais alcaloïdes, sont des dérivés d'isoprénoides et du métabolisme de l'acétate (**Rakotonanahary, 2012**).

C. Proto-alcaloïdes : nommés souvent les amines biologiques ou les amines simples dont l'azote n'est pas incluse dans leur système hétérocycle. Cette classe renferme les alcaloïdes basiques qui sont solubles dans l'eau (**Badiaga, 2011**).

II. 2. 2. Activités biologiques

Les alcaloïdes sont utilisées dans plusieurs médicaments, ils affectent chez l'être humain le système nerveux particulièrement les transmetteurs chimiques tels l'acétyl choline, norépinephrine , acide amine butyrique (GABA), dopamine et la sérotonine d'autres effets pharmacologiques , sont attribués également aux alcaloïdes telles que l'effet analgésique (cocaïne), anticholinergique (atropine), anti-malaria (quinine), anti-hypertensive (réserpine),antitussive (codéine), stimulant centrale (caféine), dépérisant cardiaque et diurétique narcotique (morphine), anti-tumeur et sympathomimétique (éphédrine) (**Badiaga, 2011**).

II. 3. Terpenoides

Les terpènes représentent la classe la plus large et vaste de métabolites secondaires générés par les plantes (**Miller B et al, 2005**). Plusieurs terpènes sont isolés à partir des fleurs,

des tiges, des racines et différentes parties des plantes (Havsteen ,1983). Ils sont des molécules très volatiles fréquentes dans la nature, ce sont les principaux constituants des huiles essentielles (Lorraine B , 2006). Ils constituent entre autre le principe odoriférant des végétaux cette odeur est due à la libération des molécules très volatiles contenant 10, 15,20 atome de carbones (Klaas *et al*, 2002).

La plupart des terpénoïdes sont des hydrocarbures mais aussi des alcools, aldéhydes et cétones (Hameurlaine, 2009). Beaucoup de terpènes servent comme des additifs dans les industries alimentaires et cosmétiques (Brown, 1980).

II. 3. 1. Structure chimique et classification

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte, leur formule brute est $(C_5H_8)_n$ (dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et n peut prendre des valeurs (1-8) (Malecky, 2005 ; Benaissa, 2011). Leur particularité structurale est la présence dans leur squelette d'une unité isoprénique à 5 atomes de carbone (C_5H_8) (Lamarti *et al*, 1994).

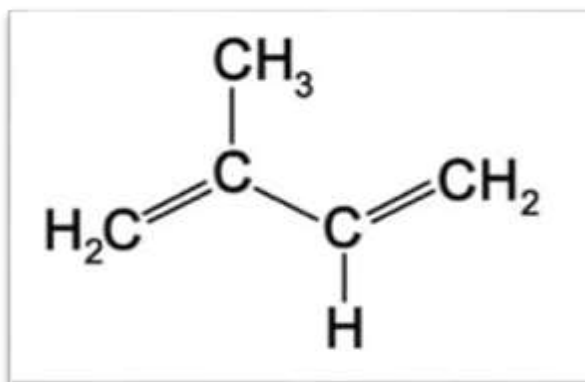


Figure 4 : Structure de base de l'isoprène (khenaka, 2011)

Leur classification est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène qui sont incorporées dans leur structures, les terpènes sont subdivisés en (Lorraine ,2006) :

- l'isoprène(C_5H_8) $n=1$
- monoterpènes ($C_{10}H_{16}$) $n=2$
- sesquiterpènes($C_{15}H_{24}$) $n=3$
- diterpènes ($C_{20}H_{32}$) $n=4$
- sesterpènes ($C_{25}H_{40}$) $n=5$

- Triterpènes ($C_{30}H_{48}$) $n=6$
- Tétraterpènes ($C_{40}H_{64}$) $n=8$
- polyterpènes (C_5H_8) n

II. 3. 2. Activités biologiques

Les terpènes possèdent des activités biologiques tels que : L'activité Anti-microbienne, anti-inflammatoire (**Heller, 1986 ; Harborne, 1986**), anti-histaminique (**Smith et al, 2000 ; Harborne et al, 1999**), anti-tumorales, cytotoxiques et l'activité anti-oxydantes (**Stafford, 1990 ; Richter, 1993**).

II. 4. Saponines

Les saponines sont très fréquentes dans les plantes médicinales, ils sont des métabolites secondaires hétérosidiques présentes dans tous les organes mais surtout les racines et sont localisés dans les vacuoles. Le nom saponine dérive du mot latin << sapo >>, qui signifie savon, parce que ces composés moussent une fois agités avec de l'eau. Ils se composent d'aglycones non polaires liés à un ou plusieurs sucres (glucose, lactose). Cette combinaison d'éléments structuraux polaires et non polaires explique leur comportement moussant en solution aqueuse. Par définition, une saponine est un glycoside de stéroïde ou de tri terpène. On distingue deux groupes : les saponines stéroïdiennes et les saponines tri-terpénoides (**Manach, 2004**). Ils sont solubles dans l'eau, alcool dilué et dans les solvants organiques apolaires (**Bruneton, 1999**).

II. 4. 1. Activités biologiques

Les saponines sont des molécules sont connues pour leur propriété tensio-active ou encore leur capacité à lyser les globules rouges (hémolyse) (**Belfadel, 2013**). Ils ont une activité expectorante, ils rendent un peu moussant la muqueuse des bronches inflammatoires et facilitent l'expectoration. Ils possèdent également des propriétés édulcorantes, largement utilisées dans l'industrie agro-alimentaire (**Bruneton, 1999**). Les saponines ont été recherchées comme des détergents (**Sparg, 2004**). D'autre part, ils possèdent une activité antifongique de saponines tri terpéniques extraits du lierre sur les levures et les dermatophytes. Dans un même ordre d'idée, les saponines a- hédérine ont montré une activité anti-tumorale et antibactérienne (**Ghedira, 2005**).

Chapitre II
Stress oxydant,
radicaux libres et
antioxydants

I. Stress oxydant

De manière générale le stress oxydant c'est un mécanisme physiopathologique se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre profond de la balance entre espèces oxydantes et les systèmes de défenses antioxydants (**Atamer, 2008**), cette situation peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (**Pincemail et al, 2008**) (que ce soit par une augmentation de la production d'oxydants et /ou par une diminution des défenses antioxydants (**Smirnoff, 2005**))

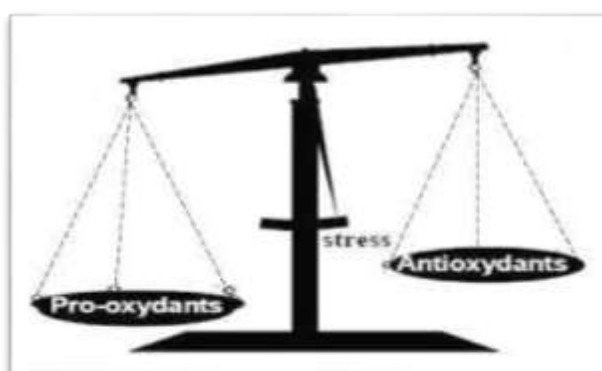


Figure 5 : Balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants (**Favier, 2006**).

Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes, la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation de tabac et d'alcool, la prise de certains médicaments (**Médard, 2009**). L'état de stress oxydant existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente (**Mercan, 2010**) : excès des espèces réactives de l'oxygène, défenses insuffisantes (endogènes et exogènes), mécanismes de réparation insuffisants.

II. Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

II.1. Définition des ERO

L'oxygène est indispensable à la vie des organismes aérobies pour produire de l'énergie par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons telles que celles existant dans les mitochondries des cellules eucaryotes. La toxicité de l'oxygène réside principalement dans sa réduction qui aboutit à la formation des radicaux libres très réactifs connus sous le nom d'espèces réactives de l'oxygène.

Les ERO sont des espèces chimiques, atomiques ou moléculaires, contenant un ou plusieurs électron(s) libre(s) non apparié(s) sur leurs couches externes (Van, 2006). Ces ERO regroupent les radicaux libres oxygénés et certains dérivés oxygénés non radicalaires.

II.2. Différents types des ERO

II.2.1. Radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimique, atomique ou moléculaire, contenant un ou plusieurs électron (s) libre (s) non apparié (s) sur leurs orbitales externes (Lehucher-Michel *et al* , 2001), hautement confère une grande réactivité donc une demi – vie très courte (Pelli et Lyly, 2003).

Les radicaux libres sont des substances produites par le métabolisme cellulaire qui peuvent être toxique pour les tissus biologiques et source de lésions de l'ADN, des lipides, des membranes cellulaires et des protéines (Christen, 2000).

Les radicaux libres ne sont pas toujours néfastes en fait, ils permettent au corps de contrôler la toxicité des muscles lisses, de combattre les inflammations et de lutter contre les bactéries (Descheemaeker, 2004).

On peut distinguer deux types des radicaux libres :

- **Radicaux primaires** : qui dérivent directement de l'oxygène, à savoir l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (OH^{\cdot}), ou de l'azote tel le monoxyde d'azote (NO^{\cdot}), le radical peroxyde (ROO^{\cdot}) et le radical aloxyle (RO^{\cdot}), ils jouent un rôle particulier en physiologie (Favier, 2003).
- **Radicaux secondaires** : issus de la réaction des radicaux libre primaire sur les composés biochimiques de la cellule (lipides, protéines, glucides) (Novell, 1997).

II.2.2. Dérivés oxygénés non radicalaires (DONR)

Ce sont des molécules ne possédant pas d'électron célibataire, comme le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'azote et l'oxygène singlet (Bartos, 2003 ; Halliwell *et al*, 2004), ne sont pas des radicaux libres, mais sont des précurseurs de radicaux libres et douées d'une réactivité semblable (Favier, 2003).

Les principales ERO générées dans les systèmes biologiques sont montrées dans le (tableau 3).

Tableau 3: les principales espèces réactives de l'oxygène (Lonkar et Dedon, 2011).

Nom de l'ERO	Symbole chimique
Oxygène	$^3\text{O}_2$
Oxygène singulet	$^1\text{O}_2$
Anion Superoxyde	$\text{O}_2^{\cdot-}$
Radical hydroxyle	$\text{OH}\cdot$
Radical hydroperoxyde	$\text{HOO}\cdot$
Radical peroxyde	$\text{ROO}\cdot$
Hydroperoxyde	ROOH
Radical alkoxyde	$\text{RO}\cdot$
Peroxyde d'hydrogène	H_2O_2
Radical oxyde nitrique	$\text{NO}\cdot$
Radical dioxyde nitrique	$\text{NO}_2\cdot$
Peroxynitrite	$\text{ONOO}\cdot$
Hypochlorite	$\text{ClO}\cdot$

II. 3. Sources des ERO

De nombreux systèmes enzymatiques et des réactions biochimiques identifiés dans les cellules sont capables de générer des ERO, dont peuvent être d'origines exogènes ou endogènes et l'on peut identifier plusieurs sources (**Finkel et Holbrook, 2000**).

II. 3. 1. Sources exogènes

L'organisme humain est soumis à l'agression de différents agents capables de donner naissance à des ERO, ils sont surtout d'origine physique et chimique tels que :

- Les rayonnements X ou gamma, et les rayons ultraviolets du soleil (315-400 nm) (**Favier, 2006 ; Valko et al, 2006**). Les ERO peuvent se former à partir de la radiolyse de l'eau et à partir des réactions photochimiques (**Favier, 2006**).

- Des divers métaux toxiques issus de l'alimentation tels que le cuivre et le fer, peuvent causer ou promouvoir la formation des ERO (**Finkel et Holbrook, 2000**).
- Certains médicaments comme des antibiotiques anticancéreux tels que l'antracycline, sont également capables de générer des ERO (**Valko et al, 2006**).

II. 3. 2. Sources endogènes

Les ERO pourtant réactifs et toxiques, sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire les bactéries et réguler des fonctions cellulaires létales (**Favier, 2003**).

II. 3. 2. 1. Mitochondrie

La principale source des ERO est la mitochondrie par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire, s'accompagne d'une production non réductible des ERO. Elle produirait en effet 90% des ERO cellulaires (**Hosset, 1990**). Les électrons dérivés du NADH et du FADH de la chaîne respiratoire mitochondriale peuvent directement réagir avec l'oxygène ou d'autres accepteurs d'électrons pour générer les ERO, donc la respiration cellulaire sera l'origine de lésions mitochondriales due aux radicaux qui limiteraient dans le temps la survie de la cellule (**Cadenas et Davies, 2000**).

II. 3. 2. 2. Peroxysomes

Les peroxysomes sont une importante source de production de peroxyde d'hydrogène cellulaire. Ce dernier apparaît suite à la présence de nombreuses enzymes qui génèrent le peroxyde pour être utilisé comme substrat par la catalase peroxysomiale afin de réaliser des réactions de peroxydation avec d'autres substrats (**Schisler et Singh, 1989**).

II. 3. 2. 3. Réticulum cytoplasmique

Le réticulum cytoplasmique renferme des enzymes qui catalysent des réactions pour détoxifier les drogues liposolubles et d'autres produits métaboliques toxiques (**Schisler et Singh, 1989**). La plus connue de ces enzymes est le Cyt P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques, produisant ainsi des ERO (**Morel et al, 1999**).

De manière générale, toute réaction biochimique faisant intervenir de l'oxygène moléculaire est susceptible d'être à l'origine d'une production d'ERO.

II. 4. Rôle physiologique des ERO

Les ERO participent aux divers processus physiologiques à dose raisonnable. En effet, ils remplissent de très nombreuses fonctions importantes, ils participent à la transduction de

signaux cellulaires (**Delattre et al, 2005**), ils jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes (**Favier, 2003**), et impliqués dans les phénomènes de cycle cellulaire, de la croissance, de la différenciation cellulaire et participent aussi au fonctionnement de certaines enzymes (**Favier, 2003**).

II.5. Pathologies liées au stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : le diabète, constitue un exemple des maladies associées au stress oxydant. Il est maintenant admis que des concentrations élevées de glucose extra et intracellulaires induisent un stress oxydant par l'autoxydation du glucose et la glycation des protéines (**Favier, 2003 ; Bonnefont, 2004**).

L'augmentation de la production ERO intervenant également dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose par l'oxydation des LDL plasmatique contenant une grande quantité d'acide gras polyinsaturés (**lesgards et al , 2002 ; Beaudoux, 2006**).

Les ERO jouent également un rôle dans la genèse des maladies neurodégénératives tel que la maladie d'Alzheimer et de parkinson qui sont caractérisés par l'augmentation intracérébrale du MDA signe de la lipoperoxydation (**Desport, 2002**).

Le stress oxydant est impliqué dans d'autres situations pathologiques comme le sida, l'insuffisance rénale et les maladies rhumatismales (**Favier, 1997**).

Selon les maladies, le stress se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu. Aussi, la plupart des maladies induites par le stress oxydatif apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de ERO (**Sohal et al, 2002**).

II.6. Systèmes de défenses antioxydants

Les antioxydants sont des molécules endogènes ou exogènes présente en faible concentration, préviennent ou retardent significativement l'oxydation d'un substrat (**Halliwell et al, 1990**).

Les antioxydants sont des molécules ayant la capacité de neutraliser des radicaux libres qui sont responsables de nombreuses maladies (**Behera *et al*, 2006**).

Les antioxydants sont également utilisés dans les aliments pour retarder la détérioration et la décoloration qui est souvent due à l'oxydation causée par la lumière, la chaleur et certains métaux. Les antioxydants naturels ou synthétiques sont utilisés pour prévenir de nombreuses maladies (cardiovasculaires et neurodégénératives, inflammation, diabète...) (**Méda, 2005**).

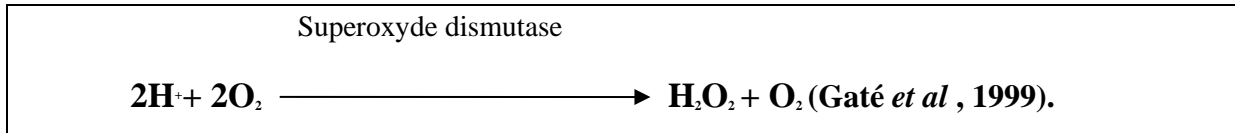
Les antioxydants peuvent être classés selon leurs origines en deux classes les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques (**Delattre *et al*, 2005**).

II.6. 1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les antioxydants endogènes enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre le stress oxydant (**Haung *et al*, 2001**).

II.6. 1. 1. Superoxyde dismutase (SOD)

Ce sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation de l'anion superoxyde en deux produits : l'oxygène moléculaire et le peroxyde d'hydrogène (**Redler *et al*, 2012**).

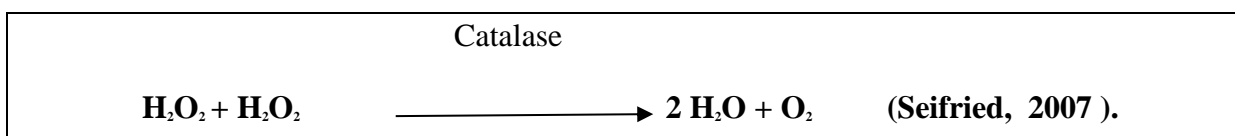


La SOD existe sous trois iso formes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace inter membranaire (**Okado et Fridovich, 2001**).

II.6. 1.2. Catalase

La catalase est une enzyme héminique intracellulaire, Cette enzyme est localisée essentiellement dans les peroxysomes (**Valko *et al*, 2006**).

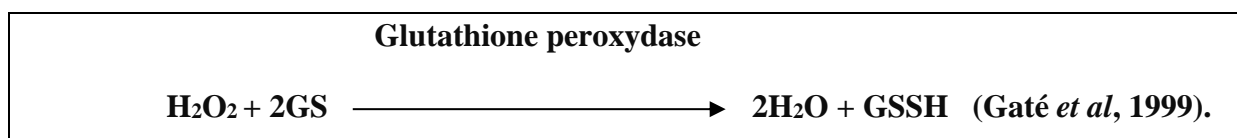
Elle permet de convertir deux molécules de H_2O_2 en H_2O et O_2 :



La catalase est abondante dans le foie et les globules rouges. Elle se retrouve en plus faible quantité dans le cytosol et les cellules rénales (**Mates *et al*, 1999**). Elle possède 4 sous unités comprenant chacune un atome de fer sous forme Fe^{+3} .

II.6. 1.3. Glutathion peroxydase (GPx)

Une enzyme capable de protéger l'hémoglobine des dommages oxydatifs dans les érythrocytes (**Kryukov, 2003**). La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et $O_2^{\cdot-}$. Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (**Mates *et al*, 1999**).



La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons (**Nomura *et al*, 2000**).

II.6. 2. Systèmes antioxydants non enzymatiques

Ce groupe de systèmes antioxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque. De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit (**Trivalle, 2002**).

D'autres antioxydants exogènes apportées par l'alimentation, telles que la vitamines E (tocophérol), la vitamines C (acide ascorbique), la coenzyme Q (ubiquinone) ou les caroténoïdes agissent en piégeant les radicaux libres et en neutralisant l'électron non apparié (**Bruneton, 1999**).

Chapitre III
L'activité
anticoagulante

I. Généralités

L'hémostase est un mécanisme de réponse physiologique pour limiter les pertes sanguines après blessure vasculaire (permet la prévention et l'arrêt des hémorragies en cas de lésion de la paroi vasculaire), l'hémostase est essentielle à la conservation de l'intégrité du système vasculaire et par là même à la survie de l'organisme (**Albers GW *et al*, 2008 ; Geerts WH *et al*, 2008**). Elle joue également un rôle dans le maintien de la fluidité du sang par la mise en jeu des systèmes inhibiteurs de la coagulation (**Dubeuf *et al*, 2010**).

Les mécanismes de l'hémostase sont normalement adéquats pour obturer la brèche et arrêter le saignement des petits vaisseaux, artérioles capillaires et veinules (**sherwood**).

On distingue deux temps dans le processus de l'hémostase : L'hémostase primaire et L'hémostase secondaire (ou coagulation), les phénomènes de l'hémostase primaire et secondaire se déclenchent quasiment en même temps, et vont durer 3 à 5 minutes, ce qui permet d'arrêter le saignement rapidement (**Furie *et al*, 2007 ; Furie, 2009 ; Horellou *et al*, 2010 ; Elalamy *et al*, 2009**).

II. Types de l'hémostase

II .1. L'hémostase primaire

C'est un mécanisme d'urgence qui aboutit à la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc formé par un agrégat de plaquettes adhérents à l'endothélium (**samama *et al*, 2009**). Quatre acteurs principaux interviennent dans l'hémostase primaire : les plaquettes, la paroi vasculaire, le fibrinogène et le facteur Willebrand (**Schved JF, 2007**).

II .2. L'hémostase secondaire (La coagulation)

L'hémostase secondaire, quant à elle, est à l'origine du processus de coagulation initié par les facteurs de la coagulation. Elle fait suite à l'hémostase primaire et aboutit à la production de fibrine permettant de créer et de stabiliser le caillot sanguin (**Tomaiuolo, 2017**).

La coagulation sanguine se distingue par l'intervention de plus d'une dizaine de protéines plasmatiques de la coagulation qui vont constituer un caillot de fibrine. Les processus enzymatiques de la coagulation sont constitués de deux chaînes de réactions d'activation qui mènent à la formation de fibrine ; la voie intrinsèque et la voie extrinsèque (**Churchill *et al*, 1994 ; schaffer, 1984 ; Taylor *et al*, 1993 ; Wirtz *et al*, 1992**).

II .2 .1. Mécanisme physiologique de la coagulation

La coagulation plasmatique consiste en une cascade des réaction enzymatiques qui sont généralement des sérines protéases (les facteurs de coagulation), mais il y a quelques exceptions, par exemple le facteur VIII et le facteur V sont des glycoprotéines, et le facteur XIII est une transglutaminase (**Tableaux 4**).

Tableau 4 : Les facteurs de la coagulation plasmatique (**Elalamy et al, 2001**)

N° des facteurs	Les facteurs de la coagulation plasmatique
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
III	Facteur tissulaire
IV	Calcium (Ca ²⁺)
V	Proaccélélerine
VII	Proconvertine
VIII	Anti-hémophilique A
IX	Anti-hémophilique B
X	Stuart
XI	Rosenthal
XII	Hageman
XIII	Stabilisant de fibrine

II .2 .1 .1. Voie extrinsèque

C'est la voie la plus simple et la plus rapide que la voie endogène, elle fait intervenir un nombre limité de facteurs (**Caen J et al, 1975**). Le rôle principal de la voie extrinsèque est de générer très rapidement une grande quantité de thrombine.

Cette voie est activée par un facteur non plasmatique qui est le facteur tissulaire thromboplastine ; une glycoprotéine membranaire exprimée sur la surface des cellules endothéliales (**Gentry P A, 2004 ; Renné T et al, 2006**).

Lors d'une bête vasculaire, le facteur VIIa quitte la circulation Et entre en contact avec le facteur tissulaire exprimé par les fibroblastes du stroma et par les leucocytes pour former un complexe enzymatique réactifs TF-FVIIa , se complexe catalyse l'activation importantes du facteur IX et du facteur X (Hoffman et al., 1998). Celui ces va alors former prothrombinase en s'assoient au facteur Va en présence de Ca^{+2} (Mann *et al* , 2003).

La thrombine former catalyse la conversion de fibrinogène en monomère de fibrine qui s'associent les unes aux autres grâce à des liaisons hydrogène pour former un réseau fibrineux Instable ou le factures XIIIa (facteur stabilisateur de fibrine) préalablement activé par la thrombine intervient pour la solidification da caillot fibrineux par l'établissement des liaisons covalente entre les défèrent molécule de fibrine (Tlili M L, 2015).

II.2 .1 .2. Voie intrinsèque

Cette voie est déclenchée par l'activation du facteur XII (Hageman) lors de ce contact aux structures chargée négativement mouillable de la matrice sous endothéliale (collagène, sulfatides, glycosaminoglycanes) (Vogler AE et Siedlecki AC, 2009 ; Renné T *et al*, 2006).

Cette activation conduit par la suit à l'activation de trè-kallikrène en kallikrène qui à son pour peut activer le facteur XII. Le facteur XII activité catalyse la transformation de la forme zymogène du facteur XI à la forme prolytique activée qui active par la suit le facteur IX ce dernier se lie à la surface des phospholipides anioniques des plaquettes par l'intermédiaires d'ions Ca^{+2} et forme, en présence de son, cofacteur le facteur VIII le complexe (tenase),

Qui est responsable de l'activation de facteur X. ce dernier forme avec son cofacteur, le facteur V (tro-accèlèrine), les phospholipides plaquettaires et par l'intermédiaire d'ions de calcium le complexe prothrombinase qui catalyse la transformation de prothrombine (facteur II) en trombines la thrombine formée assure la formation d'un réseau fibrineux (Tlili M L, 2015).

La distinction de ces deux voies reste utile pour le diagnostic des pathologies de la coagulation et de leur exploration. Toutefois les travaux modernes ont montré que la voie extrinsèque est prépondérante *in vivo*. La voie intrinsèque venant renforcer ou suppléer cette Voie dans certains cas (Ditisheim *et al*, 2012).

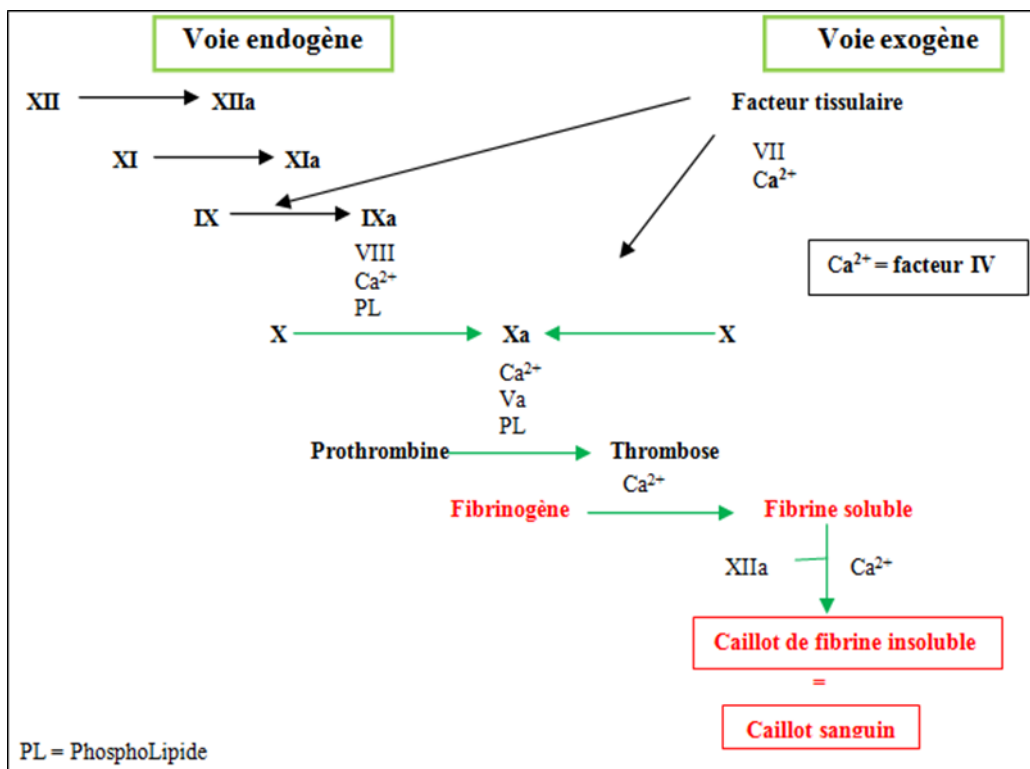


Figure 6. Voie de la coagulation (Lemaoui, 2011).

II .3. Maladies de l'excès de coagulation (thrombose)

Une thrombose, c'est un caillot appelé aussi thrombus se formant dans un vaisseau sanguin (maladie vasculaire), Qui résultent d'une interaction complexe entre les protéines circulantes de la coagulation, les plaquettes et la paroi vasculaire ou une perturbation de l'une des étapes de l'hémostase (Jensen R , 2002). Le caillot peut se former dans une veine ou dans une artère. De ce fait, on distingue deux types des thromboses : thromboses artérielles et thromboses veineuses. (ou phlébite) .

II .3 .1. Types de thromboses

II .3 .1. 1. Thromboses artérielles

La thrombose artérielle est un caillot ou thrombus blanc constitué d'amas plaquettaire consolidé par un réseau fibrineux accompagné de modification de la structure interne de l'artère qui est le principal générateur de la thrombose artérielle (Manallah ,2012). Et elle se forme habituellement après l'érosion ou la rupture de la plaque athéromateuse liée à l'évolution de l'athérosclérose, cette thrombose est connue sous le nom d'athérothrombose (Jensen R, 2002 ; Lacut K *et al*, 2008 ; Franchini M et Mannucci PM, 2008).

L'athérombose est considérée actuellement comme la cause principale de la mortalité dans le monde (**Jensen R, 2002 ; Beaudeau JL et al, 2006**).

La thrombose est responsable des complications cliniques très dangereuses regroupées en trois catégories : les syndromes coronariens aigus, l'accident vasculaire cérébral et l'ischémie aigue des membres inférieurs (**Bauters, 2002**).

II .3 .1. 2. Thromboses veineuses (ou phlébite)

La thrombose veineuse est la pathologie vasculaire la plus fréquente après l'infarctus de myocarde et l'accident vasculaire cérébral (**Lacut K et al ,2008 ; Previtali E et al, 2011**).

Cette thrombose est un thrombus rouge constitué principalement d'un réseau de fibrine et de globules rouges avec un peu de plaquettes (caillot de sang ou thrombus) qui bouche une veine, entièrement ou partiellement et va empêcher le sang de circuler normalement à l'intérieur de la veine, entièrement ou partiellement et va empêcher le sang de circuler normalement à l'intérieur de la veine (**Previtali E et al, 2011 ; Lowe GD, 2008**).

Elle survient le plus souvent dans une veine des jambes, mais elle peut survenir sur presque toutes les veines de l'organisme (bras, cerveau, tube digestif, reins, etc.) (**Tlili , 2015**). Entraînant alors une douleur aigue associée à un œdème (gonflement) et une augmentation de la chaleur du membre avec un aspect rouge de la peau (**Ligue française, 2009 ; Smithkline G, 2010**).

Il y a deux types de phlébites, la phlébite superficielle où le caillot sanguin se forme dans une veine de surface, c'est souvent le cas des personnes qui ont déjà des varices et la phlébite profonde, où le caillot dans la veine de la jambe peut se détacher, remonter dans les veines jusqu'au cœur, le traverser et atteindre les artères au niveau du poumon : c'est l'embolie pulmonaire ou la maladie thromboembolique veineuse (**Ligue française, 2009**).

II.4. Traitement des thromboses

L'objectif des traitements de thromboses est la récanalisation du vaisseau occlus et l'évitement d'une réocclusion précoce. Actuellement, il existe trois classes d'agents pharmacologiques anti thrombotiques utilisables : (**Aubry P et Halna du Fretay X , 2010**).

- ❖ Les antiagrégants comme l'aspirine, clopidogrel etc. .. représentent à l'heure actuelle le traitement de référence des thromboses artérielles, mais les anticoagulants sont

aussi recommandés en association avec les antiagrégants et les fibrinolytiques pour traiter les syndromes coronaires aigus et l'infarctus cérébral (Tlili, 2015) ;

- ❖ Les anticoagulants ; représentent le traitement principal de la maladie veineuse thromboembolique. De nombreux anticoagulants agissant à différents niveaux de la cascade de la coagulation sont utilisés et ils sont regroupés en trois classes, deux classes des anticoagulants classiques comme les héparines et les anti- vitamines K et une classe des nouveaux anticoagulants (Helft G et Leger P , 2009 ; Batty P et Smith G, 2010) ;

- Les héparines ; forment un complexe avec l'anticoagulant physiologique l'antithrombine III potentialisant son effet sur l'inactivation de divers facteurs de coagulation (Manallah, 2012).

Il existe deux types des héparines utilisables et administrées par voie intraveineuse ou sous cutanée, l'héparine non fractionnée (HNF) et les héparines de bas poids moléculaire (HBMP) (Helft G et Leger P, 2009 ; Batty P et Smith G, 2010) ;

- Les anti- vitamines K ; exercent leurs effets anticoagulants en inhibant le recyclage de vitamine K, ce qui conduit à la perte de l'activité enzymatique des facteurs vitamines K dépendants et par conséquent la ralentie de la vitesse de la coagulation (Mena,2016) ;

- La classe des nouveaux anticoagulants ; sont actuellement utilisés à côté des anticoagulants classiques. Ces anticoagulants sont subdivisés selon leur mode d'action en deux catégories : les inhibiteurs indirects qui agissent en potentialisant l'activité de l'antithrombine III, et parmi les quelles, la fondaparinux et l'idraparinux et les inhibiteurs directs qui agissent directement sur le facteur Xa ou la thrombine, et parmi lesquelles, le DX-9065a, l'hirudine, L'argatroban,etc.... (Tlili,2015) ;

- ❖ Les fibrinolytiques ; sont le streptokinase , le urokinase et l' activateur tissulaire de plasminogène...etc. Le but de traitement fibrinolytique est de lyser le thrombus artériel ou veineux, ce traitement associé le plus souvent à un traitement antiagrégant et anticoagulant (Aubry P et Halna du Fretay X, 2010 ; Crozier S et Woimant F, 2007).

Chapitre IV
Travaux antérieurs
sur l'évaluation de
l'effet antioxydant et
anticoagulant des
extraits des plantes
médicinales

Travaux antérieurs sur l'évaluation de l'effet antioxydant et anticoagulant des extraits des plantes médicinales

I. Travaux antérieurs sur l'Activité antioxydant

Malgré le développement des médicaments de synthèse pour guérir les différentes pathologies, elles présentent des effets secondaires et indésirables imprévisibles (vomissements, vertiges et somnolence) et aussi des effets toxiques dus à un surdosage.

Cependant les médicaments d'origine végétale sous ses différentes formes continuent à occuper une place de choix (**Adossides, 2003**). Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'antiquité, pour soulager et guérir les maladies humaines. En effet l'usage des remèdes à base de plantes par les pharmacopées traditionnelles pour le traitement des maladies de l'homme est très ancien, la grande majorité des populations rurales se soignent exclusivement avec des plantes médicinales (**Newman et al, 2007**).

De nombreuses recherches à travers le monde sont orientées vers des études photochimiques, qui ont montré la présence de différents métabolites secondaires des extraits des plantes médicinales couramment utilisées en médecine traditionnelle et aussi vers des études de l'évaluation de ces extraits sur plusieurs activités biologiques, tels que (l'activité antioxydante, anti-tumorale, antibactérienne, anti-inflammation et anti-coagulante, etc....) (**Kada S, 2018**).

C'est pourquoi nous avons donc focalisé notre recherche sur une investigation des travaux antérieurs pour l'évaluation des activités antioxydantes et anticoagulantes des extraits de quelques plantes médicinales riches en différents métabolites secondaires tels que les flavonoïdes, saponosides, les polyphénols et les tanins.

Puisque le principal mécanisme d'action antioxydant des polyphénols des végétaux est le piégeage des radicaux libres, plusieurs méthodes ont été développées pour évaluer l'activité antioxydante des végétaux par le piégeage de radicaux libres synthétiques en solution dans des solvants polaires comme le méthanol à température ambiante. Les radicaux les plus fréquemment utilisés incluent le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) et l'acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzoline-6-sulphonique) (ABTS). Ainsi que plusieurs autres méthodes ont été utilisées comme la méthode de décoloration du β -carotène, la méthode de la réduction du fer FRAP et la méthode de piégeage de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (**Popovici et al, 2009**).

Chapitre IV : Travaux antérieurs sur l'évaluation de l'effet antioxydant et anticoagulant des extraits des plantes médicinales

Plusieurs études antérieures ont révélé le pouvoir antioxydants des extraits des différentes plante médicinales (**Bruneton,1999 ; Aniya et al, 2000 ; Akrouf et al ;2011 ; Dahmani , 2018 ; Evenamede et al , 2017 ; BOUNIHI ,2015**).Plusieurs auteurs ont été rapporté une corrélation positive entre le contenu phénolique total des plantes et l'activité antioxydant. Les polyphénols, sont des antioxydants puissants capables d'inhiber la formation des radicaux libres et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules. (**Hua Li et al al ,2008 ;Angeloy et al ,2008 ;Makris et al ,2007 ; Berrin et al ,2008**).

En effet Fallah et ses collaborateurs ont montré que l'activité antioxydant ne dépend pas seulement de la concentration des polyphénols, mais également de la nature et la structure des antioxydants dans l'extrait. Généralement, les polyphénols ayant un nombre élevé des groupements hydroxyles présentent une activité antioxydant très importante (**Falleh et al ,2008**).

L'effet scavenger des composés phénoliques sur les radicaux libres dépend de la présence d'un ou plusieurs groupes hydroxyles (OH) libres, fixés sur un cycle benzénique. Il est généralement admis que la première étape d'oxydation des composés phénoliques conduit à la formation d'un ion phenoxonium ou principalement à un radical phénoxy. Ces produits peuvent réagir dans d'autres réactions chimiques. Les composés phénoliques peuvent agir comme des antioxydants par leur capacité de piégeage des radicaux libres, ils brisent la chaîne de ces derniers grâce à leur effet donneur d'atome d'hydrogène (**Simić , 2007 ; Heim et al,2002**).

II. Travaux antérieur sur l'activité anticoagulante

L'évaluation de l'activité anticoagulante des extraits des plantes médicinales ont été réalisées *in vitro* dans plusieurs travaux à l'aide des tests global chromométrique ; (le temps du céphaline-kaolin activé (TCK) et le test de temps de Quick (TK). Un temps de coagulation allongé par rapport au contrôle négatif traduit une bonne activité anticoagulante.

Plusieurs études ont été réalisées sur l'évaluation de l'activité anticoagulante des extraits des plantes Comme par exemple telle publiée par Athukorala *et ses collaborateurs* qui ont montré un pouvoir anticoagulant des polysaccharides issus des gousses d'*Astragalus armatus*est. (**Athukorola et al ,2007**).

Dans une autre étude, Rouba a révélé une bonne activité anticoagulante de l'extrait poly phénolique obtenu des graines de *Nigellasativa*L (**Rouba,2011**).

Cependant, l'étude réalisée par Ayeb et Allalouch, a révélé une importante activité anticoagulante de l'extrait butanolique de la plante médicinale *Tetraclinisa rticulata* à l'aide des deux tests (TQ et TCK). (**Ayeb N, Allalouch ,2008**).

Chapitre IV : Travaux antérieurs sur l'évaluation de l'effet antioxydant et anticoagulant des extraits des plantes médicinales

L'activité anticoagulante des extraits organiques des plantes est dus principalement à leur richesse aux composés phénolique comme les favonoides; ces derniers participent à la prévention des maladies cardiovasculaires ; ils inhibent l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose, améliorent le fonctionnement de la couche cellulaire de l'endothélium et assure le bon fonctionnement du système vasculaire en réduisant les risques d'athérosclérose (**Manallah, 2012**).

Conclusion

Conclusion et Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

De nombreuses recherches à travers le monde se sont orientées vers des études phytochimiques, qui ont montré la présence de différents métabolites secondaires des extraits des plantes médicinales couramment utilisées en médecine traditionnelle et aussi vers des études de l'évaluation de ces extraits sur plusieurs activités biologiques, tels que (l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobienne et anticoagulante.....), et c'est dans ce contexte que nous sommes intéressé dans le présent travail de faire une recherche bibliographique approfondie sur les métabolites secondaires des plantes médicinales et aussi une investigation des études antérieurs sur l'effet antioxydant et anticoagulant des extraits de ces plantes.

Au cours de cette recherche nous avons constaté que les plantes synthétisent différents métabolites secondaires comme les polyphénols, flavonoïdes, les saponosides, les tanins et les alcaloïdes... etc, connus par leurs diverses propriétés biologiques qui permettent de contribuer à leur utilisation comme remèdes en médecine traditionnelle.

Notre investigation dans plusieurs études antérieures a révélé d'une part l'activité antioxydante des extraits des différentes plantes médicinales et que cette activité est due essentiellement à la présence des polyphénols, qui sont des antioxydants puissants capables d'inhiber la formation des radicaux libres et de s'opposer à l'oxydation des macromolécules.

D'autre part notre investigation a montré que plusieurs études ont prouvé une importante activité anticoagulante des différents extraits des plantes médicinales qui est due principalement à leur richesse aux composés phénoliques comme les flavonoïdes par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose.

Sachant que notre pays possède une biodiversité immense des plantes médicinales et l'usage des pharmacopées traditionnelles par les plantes est encore une pratique bien vivante. Dans ce contexte, et comme cette investigation bibliographique reste préliminaire, on propose comme perspectives de faire une recherche expérimentale approfondie sur l'évaluation de l'activité antioxydante et anticoagulante des extraits des plantes de la flore Algérienne - *in vitro*- puis -*in vivo* - sur des animaux de laboratoire.

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

A :

Achat S. (2013). Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse de Doctorat. Université de Béjaia, Université d'Avignon et des pays Vaucluse.

Akrout A, Gonzalez L . A, El Jani H.J, and Madrid P. C.(2011). Antioxidant and Antitumor activities of *Artemisia campestris* and *Thymelaeahirsuta* from southern of Tunisia. *J. Food. Chem. Tox .v49.* p342–347.

Albers G .W, Amarenco P, Easton J .D et al . (2008). Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8 Edition). *Chest.*133. 630S-69S.

Aniya Y, Shimabukuro M , Shimoji M, Kohatsu M, Gyamfi M. A , and Miyagi C. (2000). Antioxidant and hepatoprotective actions of the medicinal herb *Artemisia campestris* From the Okinawa Islands. *J. Biol. Pharm. Bull.***23 (3).** 309–312 p .

AtamerA. (2008). The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *J. Int. Med.Res.*36 .771-776p.

Aubry P, Halna Du Fretay X. (2010). Traitements antithrombotiques du syndrome coronarien aigu avec sus-décalage ST. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie .* 59.335–343 p.

Ayeb N, Allalouch (2008). Composition chimique, activité antioxydante et antibactérienne de la plante médicinale « *Tetraclinis articulata* ». Mémoire de master. Option biochimie appliquée. Université Abbes Laghrour, Khenchela, Algérie. 71 p.

B :

Badereddine M , Moussaoui H .(2014). Etude phytochimique comparative des extraits de feuilles de *Phoenix dactylifera* .L obtenue par différents méthodes. Mémoire de master génie chimique. Université d'El-Oued . 37 p.

Badiaga M . (2011) . Etude ethnobotanique, photochimique et activités biologiques de *Nauclea Latifolié Smith* une plante médicinale africaine récoltée au Mali, thèse de doctorat, université de Bamako .10 p.

Références bibliographiques

Bartosz, G .(2003) Generation of reactive oxygen species in biological systems. Comments on Toxicology . 9 . 5-21p .

Batty P, Smith G . (2010). Anticoagulation. Surgery.28(6).243-247 p .

Bauters C . (2002). Athéromatose un même processus pour différents territoires Artériels. Annales de cardiologie et d'angéiologie .51. 177–180 p .

Beaudeau J.L, Delattre J, Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Legrand D, Peynet J. (2006). Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. Immunoanalyse & Biologie spécialisée.21 . 144–150 p.

Beaudeau J .L, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J, Legrand A. (2006). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Implication dans la transcription et la régulation des gènes. Ann Pharm F . (64) . 373-381 p.

Behera J. N , Rao J.(2006). A Ni²⁺ (S = 1) Kagome Compound Templated by 1,8-Diazacubane American of Chemistry Society .128 (29). 9334 -9335 p.

Belfadel A. (2013). Etude photochimique et évaluation in vitro de l'activité antibactérienne de la partie aérienne de la plante médicinale (*Rutamontana*). Mémoire de master en microbiologie .Université Abbes LaghrourKhenchela . 1-4 p .

Benhammou N .(2012) . Activité antioxydant des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien. Thèse de Doctorat . Université AboubakrBelkaid de Tlemcen.

Benaissa H . (2011). Biosorption of copper (II) ions from synthetic aqueous solution by drying bed activated sludge. journal of hazardous materials . v194.69-78 p .

Berrin Bozan, Goksel Tosun, Derya Ozcan. (2008). Study on polyphenol content in the seeds of red grape (*Vitis vinifera* L.) varieties cultivated in Turkey and their antioxydant activity. Food chemistry.209. 426-430 p.

Biaye M .(2002). Action pharmacologique des tanins. Docteur en pharmacie. Université Cheikh Anata Diop de Dakar. 26 p .

Bonnefont R.D, Beaudeau J .L, Théron P, Peynet J, Legrand A, Delattre J .(2004). Diabète sucré, stress oxydant et produits de glycation avancée. Ann Pharm Fr.62 .147-157p.

Références bibliographiques

BOUNIHI A. (2015) . Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de *Melissa officinalis* et de *Mentha rotundifolia* (Lamiacées) . UNIVERSITÉ MOHAMMED .152 -155p.

Bouzid W. (2009). Etude de l'activité biologique des extraits du fruit de *Crataegus monogyna* Jacq. Thèse de Magister, option biochimie appliquée. Université El Hadj Lakhder-Batna-Algérie.62 p.

Brown J .P. (1980) .A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res.*75,243–77 p .

Bruneton J .(1987) . *Eléments de phytochimie et de pharmacognosie*. Technique et Documentation, Lavoisier, Paris, France.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie – Plantes médicinales – 3ème Ed Techniques et documentations. Paris. 227-310-312-313-314.494 p .

C :

Cadenas E , et Davies K .J .A . (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 29 .222-230 p.

Caen J, Lrrieu M . j , Samama M . (1975). L'hémostase : méthodes d'exploration et diagnostic pratique (2ème Ed), Expansion Scientifique Française (Paris) .15-20 p.

Chanforan C .(2010). Stabilité de micro-constituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. Thèse de Doctorat : Université d'Avignon et des pays de vaucluse.

Churchill D .N , Muirhead N , Goldstein M. , Posen G, Fay W, Becroft M . L , Germa J ,Taylor D .W.(1994).Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin.*Journal of American Society of Nephrology* . 4. 10 p.

Christen X .(2000) .oxydative stress and Alzheimer disease .*AmjclimNutre* .71.62 1S 9S.

Cowan M M . (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin. Microbiol Re.* 12 (4). 564- 582 p.

Crozier S, Woimant F. (2007).Infarctuscérébral grave: quelle prise en charge?Acute management of severe ischemic stroke. *Réanimation*. 16. 441- 451 p.

Références bibliographiques

D :

DAHMANI M. M . (2018).Evaluation de l'activité biologique des polyphénols de *Carthamuscaeruleus*L (Asteraceae). UNIVERSITE DE M'HAMED BOUGUERA-BOUMERDES . 3-91 p.

Delattre J, Beaudeau J . L, Bonnefont-Rousselot .(2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales internationales Paris. 1 – 405 p.

Desport J.C, Couratier P. (2002). Stress oxydant et maladies neurodégénératives. Nutrition clinique et métabolisme.16 . 253-259 p.

Desceemaeker K.(2004).Nutri- & Phytothérapie: développements récents. Ed. Garant.4151.

Ditisheim S, Goossens N, Spahr L, Hadengue A .(2012). Coagulation et cirrhose : un nouveau regard. Rev Med Suisse . 8(352).1652-1656 p .

Djoudi M, Ghebrioua S. (2017) . Etude de l'activité antioxydante et antihémolytique des extraits de feuilles de citrus limon. Mémoire de master biochimie et biologie moléculaire. Université Abderrahmane Mira – Bejaia. 1.10 p.

DuboeufS,et F Pillon. (2010). « L'hémostase, quelques notions de physiologie », Actual. Pharm.49.no 501. 14-15 p .

E:

Elalamy I, Depasse F, Gerotziapas G, Samama M . M .(2009). Physiologie de l'hémostase Hémorragies et Thromboses, du diagnostic au traitement Paris: Masson.. 3-13 p.

Elalamy I, Samama M . M . (2001) . Physiologie de l'hémostase. EMC – Angéiologie. 19-0100. 1-6 p.

Evenamede K .S, Kpegba K, Simalou O, Boyode P, Agbonon A, Gbeassor M. (2017). Etude comparative des activités antioxydantes d'extraits éthanoliques de feuilles, d'écorces et de racines de *Cassia sieberiana*. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* . 11(6) . 2924-2935 p .

F :

Favier A .(1997).Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. Ann Biol Clin.55(1) .9 – 16 p .

Références bibliographiques

Favier A .(2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité Chimique.108 – 115 p .

Favier A. (2006). Stress oxydant et pathologie humaines. Annales pharmaceutique. 64(6) . 390-396 p .

Falleh H, Ksouri R, Chaieb K , Karray-Bouraoui N , Trabelsi N , Boulaaba M, Abdelly C.(2008). Phenolic composition of *Cynaracardunculus* L. organs, and their biological activities. R. Biologies. 331. 372-379 p.

Fernández-Gutiérrez A. (2006).Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis .41 . 1220 -1234 p .

Finkel, T, Holbrook N .J .(2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 408. 239-247 p .

Formica J .V,Regelson W. (1995). Review of the biology of quercetin and related bioflavonoïds. Food & Chemical Toxicology. 33.1061-1080 p .

Furie B, Furie C .(2007) In vivo thrombus formation .J ThrombHaemost .5. 12-17 p .

Furie B . (2009) . Pathogenesis of thrombosis, Hematology 2009 American society of Hematology Educational Program book . 8-255 p.

G:

Geerts W. H, Bergqvist D, Pineo G. F, Et al Chest . (2008). Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). 133 . 381S-453S.

Gentry P .A . (2004).Comparative aspects of blood coagulation. The Veterinary Journal.168. 238–251 p .

Gómez-Caravaca A.M, Gómez-Romero M , Arráez-Román D, Segura-Carretero A,

Fernández-GutiérrezA. (2006). Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 41.1220 - 1234 p .

H:

Hadacek F .(2002). Secondary metabolites as plant traits: Current assessment and future perspectives. Cri tical Reviews in Plant Sciences. 21(4). 273-322 p .

Références bibliographiques

Halliwell B, Gutteridge J.M.C. (1990). The antioxidants of human extracellular fluids. Arch BiochemBiophys 280: 1–8

Halliwell B, Whiteman M .(2004) Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. British journal of pharmacology .142. 31-2 p.

Hameurlaine S . (2009) .Mise en évidence des huiles essentielles contenues dans les plantes Pituranthosscoparius et Rhantheriumadpressum de la région de Ghardaïa. Ouargla,mémoire de magister.

Hamza K , Meziani A. (2015). Etude de l'activité biologique de l'extrait aqueux des feuilles de *Zizyphus lotus L.* Mémoire de master en biochimie moléculaire et sante. Université des Frères Mentouri-Constantine.13.18 p.

Harborne J B .(1986) .Nature, distribution, and function of plant flavonoids. In: Cody V, Middleton E, Harborne JB, eds. « Plant flavonoids in biology and medicine: biochemical, pharmacological, and structure–activity relationships ». 213.15 p .

Harborne J. B , Baxter H . (1999). « The handbook of natural flavonoids », Vols 1 and 2. Chichester, UK: John Wiley and Sons.

Havsteen B . (1983) . Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. BiochemPharmacol .32.1141–8 p.

Helft G, Leger P. (2009). Que retenir de la littérature récente concernantantithrombotiques What's new on antithrombotics? Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.58.230–235 p.

Heller W. (1986) .Flavonoidbiosynthesis: an overview. In: Cody V, Middleton E, Harborne JB, eds. « Plant flavonoids in biology and medicine: biochemical,pharmacological, and structure–activity relationships ». 213. 25 p.

Heim K.E, Tagliaferro A.R, Bobilya D.J. (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. Journal of Nutritional Biochemistry.13.572-584 p.

Horellou M. H , Flaujac C, Conard J, Samama M .M . (2010). Hémostase : Physiologie, Exploration de l'hémostase Traité de médecine vasculaire Paris: Elsevier-Masson . 61-71 p.

Housset B (1990). Aberrations du metabolism et des acides nucléiques au cours du vieillissement. Role des radicaux libres. La Revue de Médecine Interne. 11 .62-66 p.

Références bibliographiques

Hua L.i, Xiaoyu Wang, Peihong L.i, Yong L.i, Hua Wang. (2008). Comparative Study of Antioxidant Activity of Grape (*Vitisvinifera*) Seed Powder Assessed by Different Methods. *Journal of Food and Drug Analysis*. 16 (6). 67-73 p.

J:

Jensen R .(2002).Clinical Presentation of Arterial Thrombosis vs. VenousThrombosis. *Clinical HemostasisReview* .16(8). 1-6 p.

Judd WS , Campbell C. S, Kellog A , Steven P. (2002). Botanique systématique: Une perspective phylogénétique. Edition De Boeck Université (1er édition). Paris et Bruxelles. 334-384 p .

K :

Kansole M . (2009). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques *lamiaceae* du Burkina Faso: cas de *Leucasmartinicansis* (Jacquin) R.Brown, *Hoslundiaopposstavahl* et *Orthosiphonpallidusroyleexbenth*. Mémoire pour obtenir un de Diplôme d'Etudes Approfondies (D.E.A) en Sciences Biologiques Appliquées, Burkina Faso.50 p .

Khanbabe K , Ree T . R . (2001). Tannins:Classification and Defenition. *Journal of Royal Society of Chemistry* . 18. 641-649p.

Khenka S . S . (2011). Effect of integral yoga on psychological and health variables and theircorrelations. *international journalofyoga* . 4 (2).93 p .

Klaas C A , WAGNER G, LAUFER S, SOSA S, LOGGIA R D , BOMME U, PAHL H L, and MERFORT I . (2002) . Studies on the anti-Inflammatory Activity of Phytopharmaceuticals prepared from Arnica flowers. *Planta Med*. 68 . 385-391 p .

Kliebenstein D. J. (2004) .Secondary metabolites and plant/environment interactions: a view through *Arabidopsis thaliana* tinged glasses. *Plant Celle and Environnement*. 27 (6). 675- 684 p .

Kutchan T. M. (2001). Ecological arsenal and developmental dispatcher. The paradigm of secondary metabolism. *Plant Physiology*.125. 58- 60 p.

Références bibliographiques

L :

Labiod R . (2016). Valorisation des huiles essentielles et des extraits de *Saturejacalamintha nepeta* : activité antibactérienne, activité antioxydant et activité fongicide. Thèse de doctorat en biochimie. Université Badji Mokhtar-Annaba. 1.19.20.75.78.79 p.

Lacut K, Deluc A, Le Moigne E, Mottier D .(2008). Existe-t-il un lien entre lamaladie artérielle athéromateuse et la maladie veineuse thromboemboliquetre .14(1) .32-36 p.

Lamarti A, Badoc A, Deffieux G, Carde J .P . (1994). Biogénèse des mono terpènes II- La chaîne isoprénique. Bulletin de la Société de pharmacie de Bordeaux.133 .79- 99 p .

Laraoui H . (2007).Etude Phytochimique l'Extrait Chloroformique de *BupleurumAtlanticum*. Docteur de l'universitéLouis pasteur , chimie organique , UV El Hadjlakhdarbatna . 69-81 p .

Lesgards J .F, Durand P, Lassarre M, Stocker P, Lesgards G, Lanteaume A, Prost M, Lehucher-Michel M .P . (2002). Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *EnvironmentalHealth Perspectives*. 110. 479-486 p.

Ligue française. (2009). contre la maladie veineuse thrombo-embolique. Phlébite etembolie pulmonaire,une complication redoutée de la chirurgie.

Lemaoui A. (2011). Activités antioxydante et anticoagulante des huiles essentielles des graines de *Nigellasativa*.L. Algérienne. Magister en biochimie. Université Ferhat Abbas – Sétif. 1- 23- 24- 62 p.

Lonkar P, Dedon P. C .(2011). Reactive species and DNA damage in chronic inflammation: reconciling chemical mechanisms and biological fates. *International Journal of Cancer*.128. 1999-2009 p .

Lorraine B . (2006).Déterminants de la variation moléculaire et phénotypique d'une espèce forestière en milieu insulaire : cas de *Santalumaustrocaledonicum* en Nouvelle-Calédonie, MontpellierThèse.

Lowe G .d . (2008). Common risk factors for both arterial and venous thrombosis.*British journal of haematology*.140.488-495 p.

Références bibliographiques

M

Macheix J. J, Fleuriet A , Jay-allemant C . (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique, 1^{er} Edition, Presses polytechniques et universitaires romandes (Italie) .192 p.

Madhavi D. L et al. (1996). Food antioxidants; Ed: CRC PRESS.361- 460 p .

Makris D. P, Boskou G, Andrikopoulos N. K. (2007).Recovery of antioxidant phenolics from white vinification solid by-products employing water/ethanol mixtures. Bioresource Technology.98. 2963-2967 p.

Malecky M . (2005). Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins . Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'institut des science et Industries du vivant et de l'Environnement ,Agro paris Tech .9,13-19,20,27 p .

Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L . (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. The American journal of clinical nutrition. 79(5) .727-747 p .

Manallah A . (2012). Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Mémoire de Magister. Option biochimie appliquée. Université FarhetAbbes-Sétif-Algérie . 1.15.20.29.30.77. 86 p.

Mann K.G, Butenas S, Brummel K . (2003).The dynamics of thrombin formation. ArteriosclerThrombVascBiol . 23. 17-25 p .

Marfak A .(2003). Radiolyse Gamma des Flavonoïdes : etude de leur Réactivité avec les radicaux issus des alcools : Formation de depsides. Thèse de doctorat, Univ. Limoges .187 p.

Martin S, Andriantsitohaina R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium Annales de Cardiologie et d'Angéiologie .51 . 304- 315 p .

Mates J.M, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem .32.595-603 p.

Meda et al. (2005). Tropical Medicine & International Health, Blackwell Synergy. Volume 11 Issue 2 pp 136-143p.

Références bibliographiques

Médart, J. (2009). Manuel pratique de nutrition : L'alimentation préventive et Curative. Editions De Boeck Supérieur. 49 p.

Mercan D. (2010). Le Stress Oxydatif . 4-11 p .<https://www.ar-l.ch/Docs/mercan.pdf>.

Miller B et al . (2005). Insect-Induced Conifer Defense. White Pine Weevil and MethylJasmonate Induce Traumatic Resinosis, de Novo Formed Volatile Emissions, and Accumulation of Terpenoid Synthase and Putative Octadecanoid Pathway Transcripts in Sitka Spruce. Plant Physiology. 137 p.

Morel L ,Tian X H , Croker B P, Wakeland E K .(1999). Epistatic modifiers of autoimmunity in a murine model of lupus nephritis. Immunity. 11 .131-139 p.

N:

Nagendran B , Kalyana S , Samir S . (2006). Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products : Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. Food chemistry.99. 191–203 p.

O:

Ojala T. (2001). Biological screening of plant coumarins. University of Helsinki. Finland.

Okado-Matsumoto A. & Fridovich I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. J. Biol Chem .276. 38388- 38393 p.

P:

Pawlaczyk I , Czerchawski L , Kuliczowski W, Karolko B, Pilecki W, Witkiewicz W, Gancarz R. (2011) . Anticoagulant and anti-platelet activity of polyphenolic-polysaccharide preparation isolated from the medicinal plant Erigeron canadensis L. Thrombosis Research.127. 328-340 p.

Pelli K et Lyly M. (2003). les antioxydante dans l'alimentation biotechnologiyyfinlande .6-8 p.

Pincemail J , Bonjeau K , Cayeux K , et Defraigne J.O .(2008). Mécanisme physiologique de la défense antioxydante Nutrition clinique et métabolite .16.233-239 p.

Previtali E, Bucciarelli P, Passamonti S, Martinelli I . (2011). Risk factors for venous and arterial thrombosis. Blood Transfus. 9 .120-38 p.

Références bibliographiques

R:

Rakotonanahary M . (2012). Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état, université Joseph Fourier . 16- 19-27-28 p.

Renné T, Nieswandt B, Gailani D .(2006) .The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*.36.148–151 p.

Redler R. L. and Dokholyan N. V. (2012). "The complex molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)." *Prog MolBiolTransl Sci* .107. 215-262 p .

Rice-Evans C .A, et PACKER L .(1998).Flavonoids in Health and Disease; Ed: MARCEL DEKKER. 61- 160 p.

Richter G.(1993). Composés phénoliques in *Métabolisme des végétaux: physiologie et biochimie. Ed Presse polytechnique et universitaire romande* .317-339 p .

Richter G .(1993). « Métabolisme des végétaux (Physiologie et Biochimie) ». Presses polytechniques et universitaires romandes, lausanne CH-1015.

Rouba L .(2011) . Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols des graines de *NigellasativaL* . UNIVERSITE FERHAT ABBAS-SETIF. 4.

S :

Sakagami H, Hashimoto K , Suzuki F, Ogiwara T, Satoh K, Ito H, Hatano T, Takashi Y, Fujisawa S. (2005). Molecular requirements of lignin–carbohydrate complexes for expression of unique biological activities. *Phytochemistry*.66. 2108 – 2120 p.

Samama M. M , I Elalamy, J Conard , A Achkar, et M. H. Horellou. (2009).« Rappels de la Physiopathologie et de la Sémiologie Clinicobiologique », in *Hémorragies et thromboses*, Elsevier .3-35 p.

Schisler N. J , Singh S .M. (1989). Effect of ethanol in vivo on enzymes which detoxify oxygen free Radicals .*Free Radical Biology and Medicine*.7. 117-123 p.

Schved J. F. (2007). Physiologie de l'hémostase, Cours de faculté de Médecine Montpellier Nîmes.

Schafer A. (1984). Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood*. 64. 1. 1-12 p.

SHERWOOD L . « physiologie humaine, 2ème édition », 2ème édition . 321-322-323 p .

Seifried H. E , Anderson D . E , Fisher E. I. Et Milner J. A. (2007). review of the

Références bibliographiques

interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species). *J Nutr Biochem*. 18.no 9. 567-579 p.

Smiththkline G.(2010).Anticoagulation. *Surgery*.28(6) . 243-247 p .

Smith G, Thomsen S. J, Markham K .R , Andary C , Cardon D .(2000). The photostabilities of naturally occurring 5-hydroxyflavones, flavonols, their glycosides and their aluminium complexes. *J Photochem Photobiol A*.136-87 p .

Smirnoff N. (2005) Ascorbate, tocopherol and carotenoids: metabolism, pathway engineering and functions. In: Smirnoff N, ed. *Antioxidants and reactive oxygen species in plants*. Oxford: Blackwell Publishing.53–86 p .

Sohal R. S, Mockett R. J, Orr W .C. (2002). Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free radical biology and medicine*. 33.575-586 p.

Sofowora. A. (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d’Afrique.*, Edition Karthala. p.22.

Simić, A, Manojlović D, Šegan D, & Todorović M. (2007). Electrochemical behavior and antioxidant and prooxidant activity of natural phenolics. *Molecules*. 12. 2327-2340 p.

Stafford H. A. (1990). *Flavonoids metabolism*. CRC., Press, Boca Raton.

SPARG S .G .M. E Light, And J Van Staden. (2004). Biological activities and distribution of plant spooning. *Journal of Ethnopharmacology* . 94.219-243 p.

T:

Tawaha K , Alali, F.Q , Gharaibech M, Mohammad M , El-Elimat T (2007)

.Antioxydant activity and total phenolic content of selected Jordanian plant species, *Food Chemistry* .104. 1372- 1378 p.

Taylor J .E , Belch J .J , McLaren M , Henderson I. S , Stewart W .K. (1993). Effect of therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients . *Kidney International*. 44. no. 1. 182-190 p .

Tlili ML . (2015). Contribution à la caractérisation physico-chimique et biologique des extraits de *Pergulariatomentosa* issue de quatre sites sahariens différents (Sahara septentrional). Mémoire de magister en biologie biochimie et analyse de bioproduits. Université KasdiMerbah – Ouargla . 27-82 p.

Références bibliographiques

Touami O. (2016). Etude des propriétés phyto thérapeutique de la plante médicinale MalvaSylvestris. Mémoire de master chimie organique et chimie des matériaux organiques. Université de Larbi Tébessi-Tébessa .13 p.

Trivalle C. (2002) .Gérontologie préventive: élément de prévention du vieillissement pathologique ;Ed : MASSON (PARIS) .104-106 p.

V :

Valko M, Rhodes C. J, Moncola J, Izakovic M, Mazura M .(2006). Free radicals, metals and antioxydants in oxidative stress-induced cancer.Chemico-Biological Interactions.16.1-40 p.

Van A. P. (2006). Contribution à l'étude du pouvoir antioxydant de divers agents peroxide d'hydrogène/chlorure. Thèse de doctorat en Sciences Pharmaceutiques, Académie .

Vogler A.E, Siedlecki A. C .(2009).Contact activation of blood-plasma coagulation. Biomaterials. 30.1857–1869 p .

W:

WINK M .(2003). Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. Phytochemistry .64 (1). 3- 19 p .

Wirtz M. J, van Esser W. J , Hamulyak K , Leunissen K. M. L, van Hoof J . P .(1992). in hemodialysis patients. Clinical Nephrology . 38. no. 5. 277-282 p .

Wollgast J, Anklam E. (2000) . Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. Food Research International .33.423 – 447 p.

Sites de web électroniques

- <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=thrombose>.
- https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/medicaments-entre-avantages-et-risques_190.html