



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale      قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

---

# Les anticoagulants d'origine naturelle

---

Présenté et soutenu par :

Abdenmour Aïcha

Bouchaar Hafsa

Chennouf Khadidja

Le : 17 /09/2020

Jury d'évaluation :

Président du jury : LALAOUI KOREICHI (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : IHOUEL Safia (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : BOUBEKRI Nassima (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire*  
*2019- 2020*

## **Remerciement:**

**A**vant toutes choses, nous remercions Dieu, le tout puissant pour nous avoir donné la force et la patience, pour achever ce mémoire. Ces remerciements vont tout d'abord à notre Encadrant **Dr. IHOUËL Safia** Pour sa disponibilité tout en long de la réalisation de ce Mémoire.

Nos remerciements iront également vers tous ceux qui ont accepté avec bienveillance de participer au jury de ce mémoire :

**LALAOUI K**, Professeur à l'Université frères Mentouri Constantine 1  
(UFMC1)

**BOUBEKRI N**, Docteur à l'Université frères Mentouri Constantine 1  
(UFMC1)

**A** tous mes enseignants en particulier les enseignants du département de Biologie.

Nous tenons aussi à remercier tous nos collègues de la promotion de **2019\2020** et nous leur souhaitons beaucoup de réussite.

Enfin je remercie toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

**Merci pour tous.**

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance.....*

*Aussi, c'est tout simplement que*



***Je dédie cette***

***Mémoire ...***

Ames chers parents : Ma mère **BOUHIDEL OUM ELKHAIR**  
Mon père **MOHAMED**

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

Ames chère frères, que Dieu les chérisse, **ABD-ELBAKI** et **SAAD**, ainsi que leurs familles

Ames belles sœurs : **SIHAM, NADJWA, KHALIDA, NOURA** et **AMINA** et à leur famille, que Dieu les protège tous

Ainsi que les petites enfants que j'adore énormément, **L'UAY, ALAA** et **YOUNES....**

A l'exemple de l'amitié et de la source de la vie, mon amie et chère sœur **RANIA**

Ames chères collègues qui a partagé avec moi l'honneur de réaliser ce travail :  
**AICHA** et **KHADIDJA**

Ames amis de toujours : **CHAIMA, AMEL, JNAS, KARIMA, ...**  
En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

**HAFSA**

*Je dédie ce modeste travail à :*

*À ma tendre mère : **rahima***

Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études

*À très cher Père : **hocin***

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.

*À mes chères sœurs :*

**Sihem, kamida et wassila**

Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

*À mes chers frères :*

**Amine et sa femme saliha, ayoub et sa femme nesrine**

Pour leur appui et leur encouragement.

*À mon cher fiancé : **Hocin***

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel m'ont permis de réussir mes études. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

*À mes chers petits neveux et nièces :*

**Hadié, abdon, sohaib, mounibe, afnan.**

*À mes chères collègues qui a partagé avec moi l'honneur de réaliser ce travail :*

**Hafsaetkhadija.**

*À tous les membres de ma famille, petits et grands.*

*À mes chères amies : **taouba, ines, karima...***

**AJCHA**

*J'édédie ce modeste travail :*

*Allah* Tout puissant, qui m'a inspiré  
Cui m'a guidé dans le bon chemin

*Je vous dois ce que je suis devenue Louanges et remerciements Pour votre clémence  
et miséricorde.*

*Ama très chère Maman* **Rachida Mezhoude**

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de  
tendresse et l'exemple du dévouement. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un  
grand secours pour mener à bien mes études. Puisse Dieu, le tout puissant, te  
préservier et t'accorder santé, longue vie et bonheur*

*Ama très chère Papa* **Saleh**

*Qui peut être fier et trouve ici le résultat de longues années de sacrifices et de  
privation pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce  
travail porte sont fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutient  
permanent venu de toi. Puisse Dieu vous accorder santé et bonheur.*

*Amon cher frère* **Boubaker**

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime que j'ai pour toi. Que Dieu te protège  
et te procure joie et bonheur.*

*Ames chères belles sœurs :* **Meriem et Aya**

*Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et prospérité.*

*Ama chère marie* **Vasser Zeffaha**

*Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance  
pour l'amour, la tendre et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.*

*Cher marie j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes  
sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience  
avec moi que ce travail a pu voir le jour...*

*Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.*

*Amon oncle* **Rjame Zeffaha** Que Dieu lui fasse miséricorde et le place dans  
ses hautes.

*Ainsi que toute ma famille*

*Ames chères collègues qui a partagé avec moi l'honneur de réaliser ce travail*

*:Hafsa et Aicha*

*Ames chères amies : Ines, Karima ...*

**KHADJDA**

# SOMMAIRE

---

Listes des Abréviation

Listes des figures

Listes de tableaux

**Introduction** ..... 1

## Chapitre I : La coagulation

**I. L'hémostase** ..... 3

**I.1 Définition**..... 3

**I.2 Mécanisme de l'hémostase** ..... 3

**I.2.1 L'hémostase primaire** ..... 4

**I.2.1.a La paroi vasculaire**..... 4

**I.2.1.b Les plaquettes** ..... 5

**I.2.1.c. Les facteurs plasmatiques**..... 6

**I.2.1.d. Les temps de l'hémostase primaire** ..... 6

**I.2.1.d.1. Le temps vasculaires** ..... 6

**I.2.1.d.2. Le temps plaquettaire** ..... 7

**I.2.1.d.2.a L'adhésion plaquettaire**..... 7

**I.2.1.d.2.b. Activation plaquettaire** ..... 7

**I.2.1.d.2.c. L'agrégation plaquettaire** ..... 7

**I.2.2. Hémostase secondaire** ..... 8

**I.2.2.a. Les Facteurs de la coagulation**..... 8

**I.2.2.b. Les différentes voies de la coagulation:** ..... 10

**I.2.2.b.1. La voie intrinsèque** ..... 10

**I.2.2.b.2. La Voie extrinsèque**..... 10

**I.2.2.b.3. Formation de prothrombinase**..... 11

# SOMMAIRE

---

<b>I.2.2.b.4. Formation de la thrombine</b> .....	11
<b>I.2.2.b.5. Formation de la fibrine</b> .....	11
<b>I.2.2.c. Régulation de la coagulation</b> .....	12
<b>I.2.3. La fibrinolyse</b> .....	12
<b>I.2.3.a. Les activateurs</b> .....	13
<b>I.2.3.b. Les inhibiteurs</b> .....	13
<b>I.2.3.b. Mécanisme d'action de la fibrinolyse</b> .....	14

## Chapitre 2 : Les anticoagulants

<b>I. Les anticoagulants</b> .....	17
<b>I.1. Définition</b> .....	17
<b>I.2. Les groupes des anticoagulants</b> .....	17
<b>I.2.1. les antiagrégants plaquettaires (AAP)</b> .....	17
<b>I.2.1.a. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 1 (COX 1) : l'acide acétylsalicylique aussi appelé communément (aspirine)</b> .....	17
<b>I.2.1.b. Les modulateurs de la concentration de l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPC) : (le dypiridamole)</b> .....	18
<b>I.2.1.c. Les inhibiteurs de la liaison de l'Adénosine di-phosphate (ADP) à son récepteur P2Y12</b> .....	19
<b>I.2.1.d. Les antagonistes de la liaison du fibrinogène à son récepteur : les anti-GPIIa-III</b> .....	20
<b>I.2.2. les anticoagulants oraux (ACO)</b> .....	21
<b>I.2.2.a. les antis vitamines K (AVK)</b> .....	21
<b>I.2.3. Les anticoagulants oraux directs</b> .....	22
<b>I.2.3.a. Les inhibiteurs directs de la thrombine</b> .....	22
<b>I.2.3.b. Les nouveaux anticoagulants oraux</b> .....	22

# SOMMAIRE

---

<b>I.2.4. les anticoagulants injectables</b> .....	22
<b>I.2.4.a Héparine</b> .....	22
<b>I.2.4.a.1. Héparine standard ou non fractionnée (HNF)</b> .....	23
<b>I.2.4.a.2. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)</b> .....	25
<b>I.2.4.a.3.Le Danaparoïde</b> .....	25
<b>I.2.4.a.4.Le fondaparinux</b> .....	26
 <b>Chapitre 3 :Les anticoagulants d'origine Natural</b>  	
<b>I. Généralités sur la phytothérapie</b> .....	28
<b>II. Définitiondes plantes médicinales</b> .....	28
<b>III. Les plantes</b> .....	28
<b>III.1. Le thé vert : (<i>Camellia sinensis</i>)</b> .....	29
<b>III.2. Estragon (<i>Artemisia dracunculus L</i>)</b> .....	30
<b>III.3.<i>Nigelle Sative .L</i></b> .....	31
<b>III.4. <i>Selaginella bryopteris</i></b> .....	33
<b>III.5.Les algues</b> .....	34
<b>III.6. Camomille</b> .....	36
<b>Conclusion</b> .....	38
<b>Résumé.....</b>	<b>40</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>43</b>

## **Liste des Abréviation**

<b>VWF</b>	: Facteur Von Willebrand (VWF)
<b>GPIb</b>	: Glycoprotéine Ib
<b>TxA2</b>	: Thromboxane A2
<b>KHPM</b>	: Kininogène de haut poids moléculaire
<b>Pk</b>	: Prékallicréine
<b>PM</b>	: Poids Moléculaire
<b>PF3</b>	: Facteur 3 plaquettaire
<b>TF</b>	: Facteur tissulaire
<b>PL</b>	: Phospholipides
<b>TAFI</b>	: Inhibiteur de fibrinolyse de la thrombine activable
<b>TM</b>	: Thrombomoduline
<b>PC</b>	: Protéine C
<b>AT III</b>	: Antithrombine III
<b>EPCR</b>	: Récepteur de la protéine C des cellules endothéliales
<b>PS</b>	: Protéine S
<b>PC a</b>	: Protéine C activée
<b>T-PA</b>	: Activateur tissulaire du plasminogène
<b>PAI-1</b>	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1
<b>PAI-2</b>	: Inhibiteur de type2 des activateurs du plasminogène
<b>U-PA</b>	: Activateurs du plasminogène de type urokinase
<b>AAP</b>	: Antiagrégants plaquettaires
<b>COX 1</b>	: Cyclooxygénase 1
<b>PDE</b>	: Phosphodiesterase
<b>AMPc</b>	: Adénosine mono-phosphate cyclique
<b>AC</b>	: Adénylatecyclase
<b>GR</b>	: Gobule rouge
<b>PLQ</b>	: Plaquette

**ADP** : Adénosine di-phosphate  
**TCD** : Ticlopidine  
**GPIIa-III** : Glycoprotéine IIa-III  
**ACO** : Anticoagulants oraux  
**AVK** : Anti vitamines K  
**Vit K** : Vitamine K  
**AOD** : Anticoagulants oraux direct  
**NACOs** : Nouveaux anticoagulants oraux  
**EGCG** : Epigallocatechine-3-gallate  
**EGC** : Epigallocatechine  
**ECG** : Epicatechine-3-gallate  
**EC** : Epicatechine  
**HNF** : Héparine non fractionnée  
**HBPM** : Héparines de bas poids moléculaire  
**Da** : Dalton  
**KDa** : KDalton

## **Listes des figures :**

- Figure 1 :** Schéma général de l'hémostase.
- Figure 2 :** structure de la paroi vasculaire
- Figure 3:** hémostase primaire : le temps vasculaire
- Figure 4:** les deux voies de coagulation
- Figure 5 :** Protéine C et S : activité antithrombotique
- Figure 6:** Le mécanisme d'activation de la procarboxypeptidase B par la thrombine
- Figure 7 :** mécanisme d'action de la fibrinolyse
- Figure 8 :** mécanisme d'action dipyridomale. GR : globule rouge ; PLQ : plaquette
- Figure 9 :** mécanisme d'activation et d'inhibition plaquettaire
- Figure 10 :** Mécanisme d'action des héparines
- Figure 11 :** Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa
- Figure 12 :** Mécanisme d'action du fondaparinux
- Figure13 :** le Thé (*Camellia sinensis*)
- Figure 14 :** *Artemisia dracunculus L*
- Figure 15 :** *Nigella Sativa L* plante entière, fleur et graines
- Figure 16 :** a) *Selaginella bryopteris* b) des matériaux secs presque morts peuvent prendre vie en vert, lorsqu'on leur donne de l'eau
- Figure 17 :** Les carraghénanes sont des substances extraites de certaines algues rouges
- Figure 18 :** Les alginates sont des produits extraits d'algues brunes
- Figure 19 :** *Matricaria chamomilla L*

## **Listes de tableaux :**

- Tableau 1 :** Les Facteurs de la coagulation
- Tableau 2 :** paramètres pharmacologique des NACOs.

# Introduction



## Introduction

---

L'hémostase constitue l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies par réparation de la brèche vasculaire. L'hémostase est constituée de l'hémostase primaire (conduisant au thrombus plaquettaire), de l'hémostase secondaire ou coagulation plasmatique (qui consolide le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau de fibrine) et de la fibrinolyse (ou dégradation enzymatique de la masse fibrinoplaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire). (Pacull, 2010)

Les décès par an sont causés par des événements thrombotiques artériels (accident vasculaire cérébral ischémique, maladie cardiaque et gangrène périphérique) Les plaquettes sont l'élément prothrombotique responsable de la thrombose artérielle, formant des agrégats interconnectés par la fibrine, un demi-million de décès liés à la thromboembolie veineuse Il se produit chaque année dans l'Union européenne, Les thrombus veineux forme principalement de fibrine avec certaines cellules piégées entre les deux (Koenig-Oberhuber, 2016). Alors que, les médicaments antiplaquettaires (l'aspirine dipyridomale...etc.) ; Anticoagulants (l'héparine, les antis vitamines K...etc.) Et leurs dérivés ce sont des traitements efficaces pour réduire les maladies mentionnées précédemment.

D'une autre coté ces médicaments ayant des effets secondaires délétères et potentiellement mortels ce qui a conduit à des recherches sur des anticoagulants naturels pour traiter les maladies thrombotiques sans effets secondaire des traitements anticoagulants synthétiques.

Depuis l'antiquité l'homme a utilisé les plantes pour subvenir à ses besoins tels que la nourriture, et la thérapie. Le développement de la science avec le temps a montré que ces plantes possèdent des vertus thérapeutiques scientifiquement prouvées. Les chercheurs ont pu tirer cette conclusion après avoir faire plusieurs expériences aux laboratoires. Ces plantes possèdent plusieurs propriétés pharmacologiques telles que le pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire, antibactérien. (Djammel et Bouzidi, 2018). Environ 35000 espèces de plantes sont employées dans le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. (Bouacherine et Benrabia, 2017). L'efficacité des plantes médicinales est douée à cause de métabolites secondaires ou des principes actifs tels que les composés phénoliques, les alcaloïdes et les huiles essentielles. (Zbalah et Belarbi, 2018)

C'est dans ce cadre que nous parlons de différents plantes médicinales les plus utilisées à travers le monde qui capable d'inhiber les enzymes de la voie de la coagulation et réduire l'activation plaquettaire.

# **Chapitre I :**

# **La coagulation**

# Chapitre I : La coagulation

## I. L'hémostase

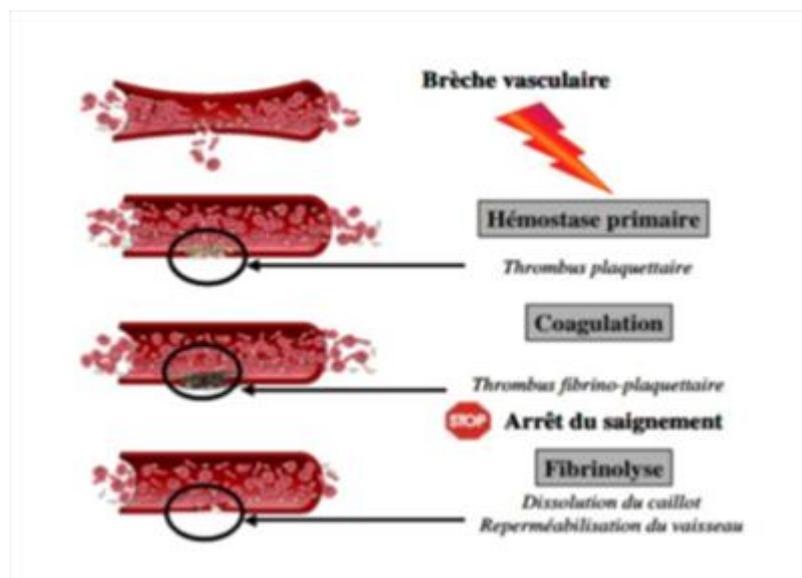
### I.1 Définition

L'hémostase représente un ensemble de processus physiologiques permettant de conserver l'intégrité des vaisseaux sanguins. Ces processus assurent :

- la prévention des saignements spontanés
- l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire, la formation locale d'un caillot et sa dissolution. (Turpin, 2017)

**I.2 Mécanisme de l'hémostase :** L'hémostase physiologique est classiquement décomposée en 3 temps : (figure 1) (Plaziat-Decourcelle, 2009)

- L'hémostase primaire,
- la coagulation
- la fibrinolyse.



**Figure1** : Schéma général de l'hémostase. D'après (Aissous *et al.* , 2013)

# Chapitre I : La coagulation

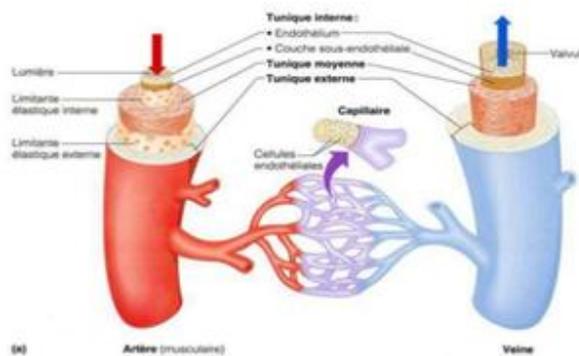
## I.2.1 L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est la première étape du processus de réparation tissulaire. Elle correspond à l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives du sous-endothélium lors d'une brèche vasculaire. Ce phénomène arrête le saignement par formation d'un caillot ou clou plaquettaire. (Boutgourine, 2019)

Quatre acteurs principaux interviennent dans l'hémostase primaire : les plaquettes, la paroi vasculaire, le fibrinogène et le facteur Von Willebrand (VWF)

### I.2.1.a La paroi vasculaire

Du point de vue de l'hémostase, le vaisseau peut être considéré comme formé de plusieurs couches de potentialités différentes. (Figure 2) On retrouve, de dedans en dehors, la couche de cellules endothéliales (qui au repos sont thromborésistantes), le sous endothélium (qui est thrombogène), la média et l'adventice. (Penche, 2015)



**Figure 2** : structure de la paroi vasculaire. D'après (Zguira, 2015)

# Chapitre I : La coagulation

---

## I.2.1.a.1 L'endothéliales

L'endothélium est une monocouche cellulaire qui tapisse l'ensemble des vaisseaux de l'organisme. C'est un organe à part entière qui joue un rôle fondamental dans le contrôle du tonus vasomoteur, dans le trafic cellulaire et macromoléculaire, dans le maintien de la fluidité sanguine et dans les processus d'angiogenèse. (Ait-Oufella *et al.* , 2008)

Il participe au contrôle de l'agrégation plaquettaire, au tonus vasculaire, aux fonctions immunologique, inflammatoire, angiogénique et apoptotique. Il a également un rôle anti oxydant et régule la croissance cellulaire. (Jolly, 2018)

## I.2.1.a.2 Le sous-endothélium

Le sous-endothélium est thrombogène : il permet l'adhésion des plaquettes et l'activation de la coagulation. Il est composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sous-jacente : collagène, microfibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur VWF, glycosaminoglycans. (Aissous *et al.* , 2013)

## I.2.1.b Les plaquettes

Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse par les mégacaryocytes. Dans le sang, les plaquettes sont au nombre de 150 000 à 400000/mm<sup>3</sup> (Cambus , 2002 ) , et sont constituées d'un système membranaire complexe (plasmique composée d'une bicouche lipidique faite de lipides neutres, glycolipides et phospholipides, et intracellulaire), d'un cytosquelette (microtubules et microfilaments d'actine et de myosine) et de granules intraplaquettaires, Des récepteurs glycoprotéiques sont ancrés dans la membrane plasmique, la glycoprotéine Ib, récepteur du VWF, et la glycoprotéine IIb-IIIa, récepteur du fibrinogène. (Olivier *et al.* , 2008)

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase vasculaire en limitant les saignements à la suite d'une rupture des vaisseaux sanguins ou d'une lésion de leur endothélium. En adhérant à l'endroit endommagé, les plaquettes forment une sorte de «colle cellulaire» qui contribue à colmater la brèche. Cependant, lorsque les plaquettes échappent aux mécanismes de régulation, la réaction plaquettaire devient démesurée et il y a un risque accru d'engendrer une oblitération partielle ou totale (thrombose) dans les vaisseaux sanguins ou les cavités cardiaques. (Haissam, 2008)

# Chapitre I : La coagulation

---

## **I.2.1.c. Les facteurs plasmatiques**

### **I.2.1.c.1. Le facteur Von Willebrand**

Le VWF est une glycoprotéine multimérique de poids moléculaire variable (Martin, 2016), synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, précurseurs des plaquettes.

#### **Les fonctions du Von Willebrand**

Le VWF joue un rôle majeur dans le recrutement plaquettaire nécessaire à la formation du thrombus. Il intervient en effet dans l'adhésion plaquettaire au sous-endothélium vasculaire puis l'agrégation plaquettaire, deux étapes essentielles à la formation du thrombus plaquettaire. (Rauch, 2014)

### **I.2.1.c.2. Le fibrinogène**

Le fibrinogène également appelé facteur I de la coagulation (Weinmann, 2016) est une glycoprotéine soluble de 340 kDa synthétisée par le parenchyme hépatique. Il existe une réserve de fibrinogène au sein des granules  $\alpha$  des thrombocytes. La structure hexamérique du fibrinogène est constituée de 2 dimères de 3 chaînes polypeptidiques différentes ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  et  $\gamma$ ), reliées entre elles par 29 ponts disulfures. Avec un taux physiologique variant entre 2 et 4,5g/L, c'est la protéine pro-coagulante dont la concentration plasmatique est la plus élevée (27,28). (Perrein, 2015)

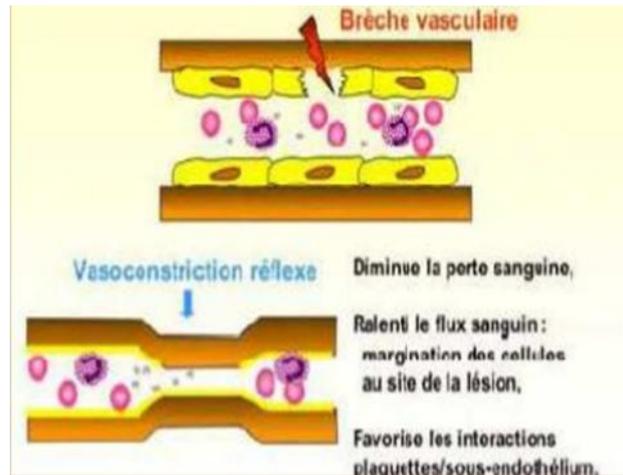
Le fibrinogène, sécrété du contenu des granules  $\alpha$  des plaquettes, intervient dans l'agrégation des plaquettes et la stabilisation du thrombus, par l'intermédiaire de l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 pour laquelle il possède 3 sites d'interaction. Il n'est pas un constituant physiologique de la paroi vasculaire, toutefois il peut se lier très rapidement au sous-endothélium dénudé. Le fibrinogène est par ailleurs le substrat final de la coagulation. (Lhermusier, 2012)

## **I.2.1.d. Les temps de l'hémostase primaire**

L'hémostase primaire comprend deux types de temps, le temps vasculaire et le temps plaquettaire.

**I.2.1.d.1. Le temps vasculaires :** Il est caractérisé par une vasoconstriction qui apparaît immédiatement après la blessure et dure environ une minute et permet la mise en place des autres mécanismes de l'hémostase. Cette construction vasculaire diminue les pertes hémorragiques (Figure 3). (Peyrot, 2001)

# Chapitre I : La coagulation



**Figure 3** : hémostase primaire : le temps vasculaires. D'après (Mariam, 2014)

## I.2.1.d.2. Le temps plaquettaire : Il comporte 3 étapes :

**I.2.1.d.2.a L'adhésion plaquettaire** : Lors d'une lésion vasculaire, les cellules endothéliales libèrent le VWF qui sert de « colle » entre le sous-endothélium et la plaquette à laquelle il se fixe par l'intermédiaire d'une glycoprotéine membranaire : la Glycoprotéine Ib (GPIb). Les plaquettes peuvent également se fixer directement au collagène du sous-endothélium par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Une première couche monocellulaire de plaquettes se constitue ainsi. Les plaquettes adhérentes s'activent et recrutent d'autres plaquettes circulantes. (Mariam, 2014)

**I.2.1.d.2.b. Activation plaquettaire** : Elle conduit à l'expression des récepteurs des GPs situés à la surface de la membrane plaquettaire et à la libération du contenu des granules de sécrétion (facteurs de croissance, protéines adhésives) et à la synthèse de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) à partir de l'acide arachidonique de la membrane plasmique des plaquettes. Ce dernier est un des principaux enzymes du processus inflammatoire et un puissant vasoconstricteur qui stimule localement la libération du contenu des vésicules plaquettaires. L'activation des plaquettes renforce la vasoconstriction locale et favorise l'activation des plaquettes circulantes qui adhèrent les unes aux autres. Puis survient la phase d'agrégation plaquettaire. (Nizamaldin *et al.* , 2012)

**I.2.1.d.2.c. L'agrégation plaquettaire** : l'activation de récepteur GPIIb-IIIa lui permet de fixer ses ligands qui sont le VWF et le fibrinogène entraînant ainsi la liaison des plaquettes entre elles et leur agrégation.

Enfin, lors de l'activation plaquettaire, les phospholipides de surface des plaquettes subissent des remaniements et l'augmentation des niveaux de Ca<sup>2+</sup> au sein du cytosol déclenche l'exposition des phosphatidyl sérines procoagulante chargées négativement à la surface des

# Chapitre I : La coagulation

---

plaquettes. Cette surface d'amarrage procoagulante est essentielle afin que les facteurs de la coagulation puissent s'y fixer via leur domaine Gla afin de former les complexes enzymatique procoagulants comme les complexes tenase et prothrombinase. (Perot, 2014)

## I.2.2. Hémostase secondaire

C'est une étape complexe qui prend de trois à six minutes. Elle est essentielle car elle renforce l'ongle plaquettaire par la production de fibrine, ce qui entraîne la formation d'un caillot insoluble. (Piquard, 2019)

Historiquement, deux voies ont été identifiées. La voie extrinsèque (ou exogène) où le facteur de coagulation est d'origine tissulaire (thromboplastine tissulaire sécrétée par le tissu lésé), et la voie intrinsèque (ou endogène) lorsque le sang entre en contact avec une surface chargée négativement (sous-endothélium) ou une surface étrangère (paroi d'un verre, etc...).

Le système intrinsèque fait intervenir les facteurs XII et XI, le kininogène de haut poids moléculaire(KHPM) et la prékallicréine(PK), tandis que le système extrinsèque fait intervenir le facteur VII dans le sang en plus de la thromboplastine tissulaire. Ces deux voies ont en commun qu'elles induisent l'activation du facteur X qui, en présence du facteur Va, des ions calcium et des phospholipides, est responsable de l'activation du facteur VIII. (Cisse-Thiam, 1992)

Le résultat final de ces voies est la formation de thrombine, qui conduit à la fibrinofomation en transformant le fibrinogène en fibrine. (Mariam, 2014)

### I.2.2.a. Les Facteurs de la coagulation

Elles sont désignées par des chiffres romains de I à XIII. Elles interviennent dans la cascade de coagulation respectivement dans l'ordre inverse de leur numérotation, sauf le facteur XIII qui intervient en dernier. On trouve également les facteurs PK et KHPM (tableau I).

L'ajout de la lettre "a" signifie que le facteur est sous forme activée. (Nony, 2018)

Les facteurs suivants, synthétisés par le foie, n'ont pas tous le même rôle :

-Les II, VII, IX, X, XI, XII sont dit « zymogène » ou « pro-enzyme » c'est à dire qu'ils donneront par la suite un enzyme.

-Certains sont « vitamine K dépendant » (les II, VII, IX et X) car nécessitent une carboxylation afin d'être activés.

-les XI et XII sont des « facteurs contacts » car leur activation requiert la présence d'une surface non mouillable.

-D'autres (Les V et VIII) sont appelés des « cofacteurs » : dépourvus d'activité enzymatique, ils accélèrent les réactions enzymatiques. (Penche, 2015)

## Chapitre I : La coagulation

**Tableau 1 :** Les Facteurs de la coagulation. D'après (Roghani *et al.* , 2014)

N°	Nom	Description	Rôle vitamine K	Fonction
I	Fibrinogène	PM = 340,000 Da ; glycoprotéine	-	Protéine adhésive qui forme le caillot de fibrine
II	prothrombin	PM =72 000 Da ; sérine-protéase	+	La forme activée est la principale enzyme de la coagulation
III	Facteur tissulaire (TF)	PM = 37 000 Da ; également connu sous le nom de thromboplastine		Lipoprotéine initiatrice de la voie extrinsèque
IV	Ions de calcium	Nécessité des ions Ca <sup>++</sup> pour les réactions de coagulation		Cation métallique nécessaire pour les réactions de coagulation
V	Proaccéléline	PM =330 000 Da	-	Cofacteur d'activation de la prothrombine en thrombine
VII	Proconvertine	PM = 50 000 Da ; sérine-protéase	+	Avec le facteur tissulaire, initie la voie extrinsèque
VIII	Facuter antihémophile A	PM = 330 000 Da		Cofacteur pour l'activation intrinsèque du facteur X
IX	Facteur Christmas ou antihémophile B	PM = 55 000 Da ; sérine-protéase	-	La forme activée est une enzyme pour l'activation intrinsèque du facteur X
X	Facteur Stuart power	PM = 58 900 Da ; sérine-protéase	+	La forme activée est une enzyme pour l'activation finale de la voie commune de la prothrombine
XI	Facteur Rosenthal	PM = 160 000 Da sérine-protéase	+	La forme activée est un activateur intrinsèque du facteur IX
XII	Facteur Hageman	PM = 80 000 Da ; sérine-protéase	-	Active le facteur XI, VII et PK
XIII	Facteur Stabilisant fibrine	PM =320 000 Da	-	Transamidase qui réticule le caillot de fibrine
KHP M	Cofacteur	PM = 110 000 Da ;	-	circule dans un complexe avec le facteur XI
PK	Prekallicroïne	PM = 85 000 ; sérine-protéase	-	Forme activée qui participe au début d'une voie intrinsèque

# Chapitre I : La coagulation

---

## **I.2.2.b. Les différentes voies de la coagulation**

La coagulation se déroule en deux voies principales intrinsèques et extrinsèques qui se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X.

### **I.2.2.b.1. La voie intrinsèque**

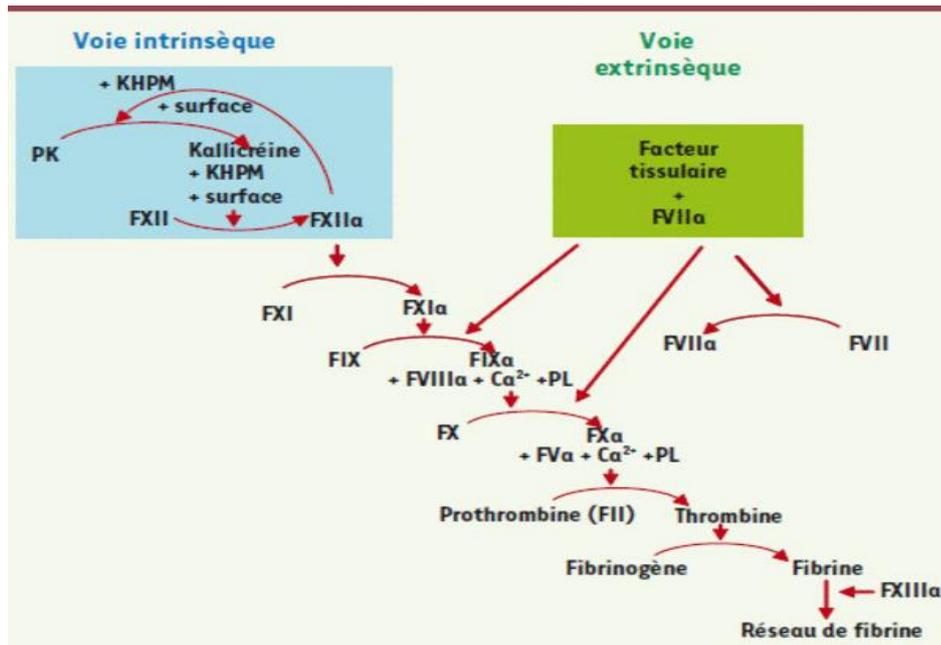
Cette voie est la voie la plus longue de l'hémostase secondaire. Elle commence par l'activation du facteur XII (un zymogène, sérine-protéase inactivée) qui devient le facteur XIIA (sérine-protéase activée) après exposition au collagène endothélial. Il n'est exposé que lorsque des dommages endothéliaux se produisent. Sous l'action du facteur XIIa, de PK et KHPM, le facteur XI devient actif au niveau de l'IXa. Le facteur XIa passe ensuite à l'activation du facteur IX en facteur IXa. En présence du facteur VIIIa et suite à la libération du facteur 3 plaquettaire (PF3), le facteur X s'active également en facteur Xa. C'est ce qu'on appelle une cascade (figure 4). (Nony, 2018)

### **I.2.2.b.2. La Voie extrinsèque**

La voie extrinsèque est la voie la plus courte de l'hémostase secondaire, le principal déclencheur de la coagulation résulte de l'expression d'un facteur tissulaire (TF) par les cellules présentes au niveau de la plaie, TF qui active ensuite le facteur VII au facteur VIIa. Cette étape est suivie par la formation d'un complexe entre le TF et le FVII (a) activé. (Kerbiou-Nabias, 2010)

Une fois ce complexe VIIa-FT est formé, celui-ci va alors activer les facteurs IX et X. Les facteurs IXa et Xa pourront alors soit rester fixés au complexe et induire la production de thrombine, ou bien diffuser et recruter d'autres plaquettes activées au niveau de la brèche vasculaire (figure 4). (Lanneluc, 2016)

# Chapitre I : La coagulation



**Figuer 4** : les deux voies de coagulation .D'après (Kerbiriou-Nabias, 2010)

## I.2.2.b.3. Formation de prothrombinase

Le facteur Xa se regroupe avec le facteur Va sur les phospholipides (PL) pour former le complexe prothrombinase qui active la prothrombine en thrombine toujours en présence d'ions calcium. (Doyle et Haley, 1993)

## I.2.2.b.4. Formation de la thrombine

En particulier, la thrombine permet la transformation du fibrinogène en fibrine. Elle a de nombreuses autres actions telles que l'activation des FXIII à FXIIIa (consolidation de la fibrine), l'activation d'un inhibiteur de fibrinolyse, l'inhibiteur de fibrinolyse de la thrombine activable (TAFI) qui protège le caillot formé, la liaison avec la thrombomoduline (TM) permettant l'activation de la protéine C (PC) ainsi que l'activation des plaquettes et de nombreuses autres cellules. (Reber et Pugin, 2002)

## I.2.2.b.5. Formation de la fibrine

La thrombine agit sur le fibrinogène en libérant des monomères de fibrine qui se polymérisent spontanément. Ce premier polymère de fibrine est instable et soluble. Il sera stabilisé par le facteur XIII grâce à la création de liaisons covalentes solides entre les monomères. Ainsi, la formation d'un réseau de fibrine emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge définitif. (Penche, 2015)

# Chapitre I : La coagulation

## I.2.2.c. Régulation de la coagulation

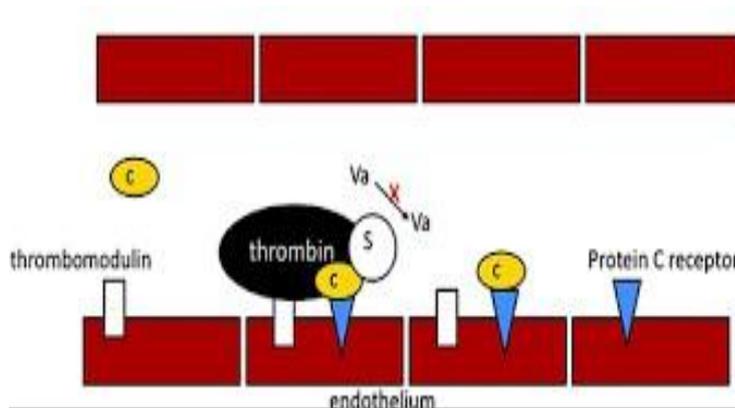
La coagulation est sous le contrôle d'inhibiteurs spécifiques, l'antithrombine III (AT III) et le système protéine C-protéine S. Ces inhibiteurs empêchent l'extension anormale du caillot et son apparition. (Plziat-Decourcelle, 2009)

### I.2.2.c.1. Antithrombine III (ATIII)

L'ATIII : Elle est synthétisée par le foie ; comme un inhibiteur de la protéine sérine et un principal facteur d'inhibition de Xa dans une réaction stimulant l'héparine. (Lanneluc, 2016)

### I.2.2.c.2. La protéine C

La protéine C (PC) : est une protéine exprimée à la membrane des cellules endothéliales, elle est activée par la thrombine fixée par la TM, Cette activation est favorisée par sa fixation à la récepteur de la protéine C des cellules endothéliales (EPCR). En présence d'un cofacteur, la protéine S(PS), la PC activée (PCa) clive plusieurs ponts peptidiques du FVa et du FVIIIa. Ainsi, le complexe PCa-PS ralentit-il la production de thrombine par inactivation de ces deux facteurs (figure 5). (Aiach *et al.* , 2006)



**Figure 5** : Protine C et S : activité antithrombotique .D'après (Wagener, 2012)

## I.2.3. La fibrinolyse

La fibrinolyse définit le processus moléculaire essentiel de la dissolution du caillot, L'attaque de la fibrine sous l'action de la plasmine. Cette fibrinolyse existe à l'état naturel, et l'on parle parfois de fibrinolyse spontanée et même de fibrinolyse primaire .il est contrôlée par deux systèmes équilibrés, l'activation et l'inhibition de de la plasmine. (Sun, 2015)

## Chapitre I : La coagulation

---

### I.2.3.a. Les activateurs :

**I.2.3.a.1. L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) :** est un agent fibrinolytique naturel que l'on trouve dans les cellules endothéliales vasculaires et qui est impliqué dans l'équilibre entre la thrombolyse et la thromogénèse. Il présente une spécificité et une affinité importantes pour la fibrine. Au niveau du site du thrombus, la liaison du t-PA et du plasminogène à la surface de la fibrine induit un changement de conformation qui facilite la conversion du plasminogène en plasmine et dissout le caillot. (Rivera-Bou et Cabañas, 2017)

**I.2.3.a.2. L'urokinase :** produite au niveau du caillot sanguin, à partir de la pro-urokinase (Démarchez, 2014). Elle existe sous des formes monocaténaire et bicaténaire, chacune ayant des propriétés fonctionnelles différentes. L'urokinase à simple chaîne ne peut pas activer le plasminogène libre mais, comme le t-PA, elle peut facilement activer le plasminogène lié à la fibrine. Des traces de plasmine divisent l'urokinase à chaîne simple en urokinase à chaîne double, qui active le plasminogène lié à la fibrine. (Moake, 2018)

### I.2.3.b. Les inhibiteurs

**I.2.3.b.1. l'alpha2-antiplasmine :** est synthétisée par le foie ; c'est un inhibiteur rapide de la plasmine et donc un régulateur majeur de la fibrinolyse. (Fourrier, 2002)

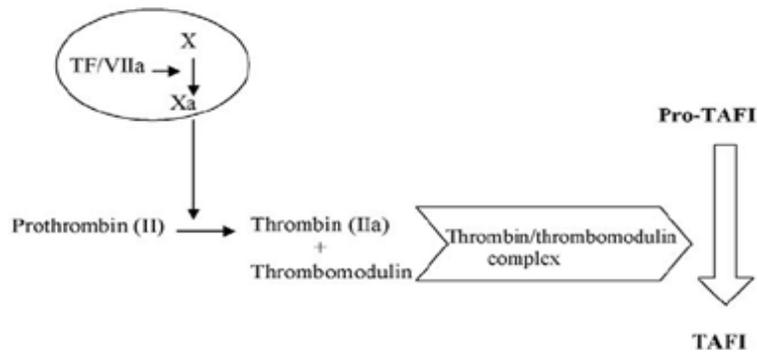
**I.2.3.b.2. L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) :** est une glycoprotéine synthétisée par de nombreuses cellules notamment les cellules endothéliales. Elle a la capacité de former des complexes inactifs avec le t-PA libre et l'urokinase. (Nony, 2018)

**I.2.3.b.3. L'inhibiteur de type 2 des activateurs du plasminogène (PAI-2) :** est un inhibiteur principaux du système des activateurs du plasminogène Il inhibe efficacement les activateurs du plasminogène de type urokinase (u-PA) ou tissulaire (t-PA) bicaténaire, mais faiblement le t-PA monocaténaire. (Kruithof, 1997)

**I.2.3.b.4. Inhibiteur de fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) :** également appelée procarboxypeptidase B ou carboxypeptidase U et carboxypeptidase R, est formée dans le foie en tant que glycoprotéine unichaine de poids moléculaire 60000 Da et circule dans le sang sous forme de zymogène (pro-TAFI). Il est activé par le complexe thrombine/TM, qui fonctionne sur les parois des vaisseaux (figure 6) (Le TM exposée sur L'endothélium est un récepteur de la thrombine et forme des complexes avec elle). Le pro-TAFI activé, c'est-à-dire TAFIA (PM. 35 000 Da), est une enzyme

## Chapitre I : La coagulation

protéolytique qui modifie la structure de la fibrine de telle manière que il devient moins sensible à la fibrinolyse. (Uszyński *et al.*, 2007)

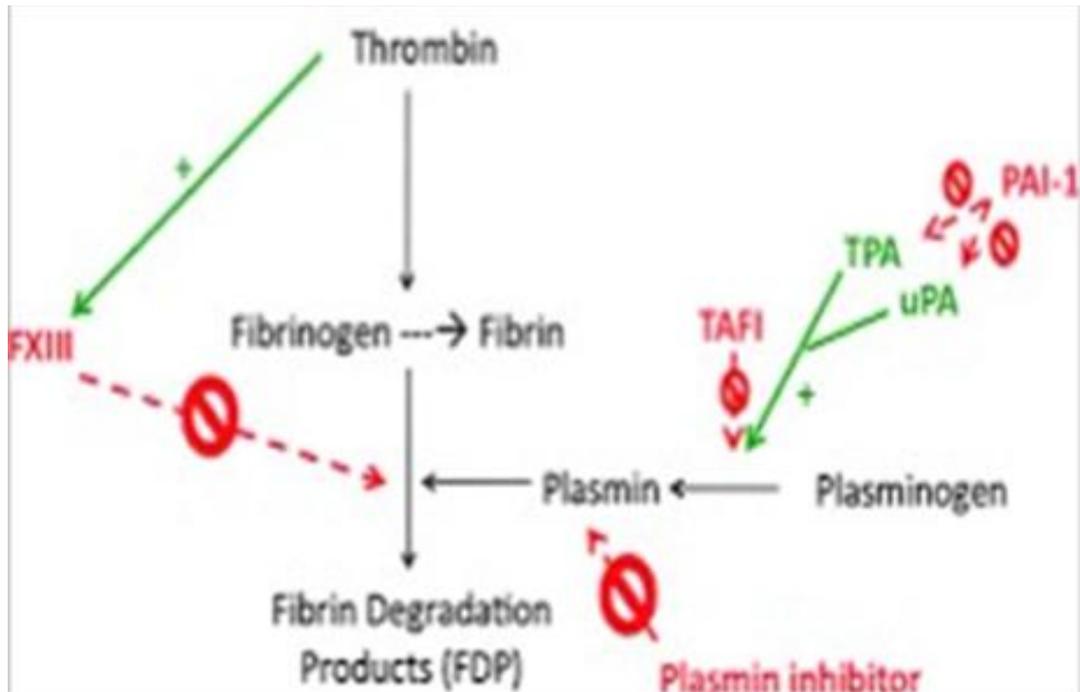


**Figure 6:** Le mécanisme d'activation de la procarboxypeptidase B par le complexe. thrombine/antithrombine.  
D'après : (Uszyński *et al.*, 2007)

### I.2.3.b. Mécanisme d'action de la fibrinolyse

Cette mécanisme (figure 7) utilisent des facteurs qui comprennent l'activateur (t-PA), l'inhibiteur (PAI-1), le plasminogène, l'alpha2-antiplasmine, la glycoprotéine riche en histidine et le facteur XIII, tous synthétisés dans le foie à l'exception du t-PA et du PAI-1. Le t-PA libéré par les cellules endothéliales, les macrophages et les cellules épithéliales rénales active le plasminogène en plasmine. La plasmine est une enzyme capable de dégrader la fibrine en produits solubles de dégradation de la fibrine. Ce processus est régulé par des facteurs inhibiteurs tels que le FXIII qui inhibent la dégradation de la fibrine en produits de dégradation de la fibrine et stabiliser le réseau de fibrine, ce qui empêche la sur-fibrinolyse. Le TAFI inactive la conversion du plasminogène en plasmine, en clivant les résidus de lysine et d'arginine du C-terminal sur t-PA et le plasminogène et empêcher leur liaison entre eux. (Wagener, 2012)

## Chapitre I : La coagulation



**Figuer 7** : mecanisme d'action de la fibrinolyse . D'après : (Wagener, 2012)

Tout au long de l'hémostase, il existe un équilibre permanent entre la coagulation et la fibrinolyse. Le but ultime de la fibrinolyse est de dissoudre le caillot sanguin une fois la réparation tissulaire terminée. (Démarchez, 2014)

# **Chapitre II :**

# **Les anticoagulants**

# **I. Les anticoagulants**

## **I.1. Définition**

Les anticoagulants font partie des médicaments anti thrombotiques dont le but est d'empêcher la formation d'une thrombose, Ils agissent en évitant la formation de la thrombine et donc du réseau de fibrine (Muriel, 2014). Il fonctionne sur différentes étapes des voies de coagulation internes et externes. (Huisa et Fisher, 2017)

## **I.2. Les groupes des anticoagulants**

On distingue trois groupes des anticoagulants : les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants oraux et les anticoagulants injectables.

### **I.2.1. les antiagrégants plaquettaires (AAP)**

Les AAP agit sur l'hémostase primaire et empêche l'agrégation plaquettaire et la liaison des lésions endothéliales ou de la thrombolyse déjà formée (Pernod, 2005). Il existe quatre mécanismes d'action pour inhiber le fonctionnement des plaquettes. (Pires, 2016)

**I.2.1.a. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase 1 (COX 1) : l'acide acétylsalicylique aussi appelé communément (aspirine)**

#### **I.2.1.a.1 généralité (aspirine d'origine végétale)**

La découverte de l'aspirine nous vient d'abord de l'antiquité. En effet les hommes, depuis les temps reculés utilisaient des plantes contenant des substances présentes dans l'aspirine actuelle. Ces plantes sont le saule blanc en particulier. (Moussi et Benhammouche, 2017)

L'écorce de saule renferme de nombreux glucosides phénoliques, Son composé principal est le salicoside ou salicine, Il contient également la salicortine, dérivé thermolabile, qui lorsque l'écorce est séchée à haute température, est partiellement transformée en salicoside, ce dernier et ses composés apparentés vont être hydrolysés dans l'intestin pour donner de l'alcool salicylique, Suite à une réaction d'oxydation, ce composé va se transformer en acide salicylique. (Bordagaray, 2018)

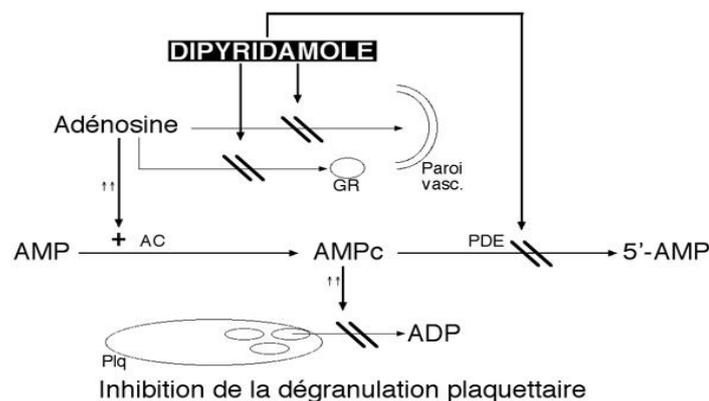
En effet, l'écorce de saule n'est pas la seule plante contenant des dérivés salicylés. On peut retrouver des salicylates dans la Spirée ou Reine-des-prés (Spireaularia) et la Gaulthérie (Gaulthieria). (Bordagaray, 2018)

### I.2.1.a.2 Le rôle de l'aspirine antiplaquettaire

L'aspirine agit sur la cyclooxygenase1 des plaquettes qui va en inactiver l'activité de façon irréversible, qui est la première étape dans la synthèse des prostaglandines qui aboutit à la synthèse du TXA2 au niveau de la plaquette. Cette voie des prostaglandines/TXA2 représente un mécanisme majeur d'amplification de l'activation des plaquettes quel que soit l'agoniste initial. Cette amplification permet le recrutement des plaquettes et leurs agrégations lors de la formation du thrombus plaquettaire, étape initiale de l'hémostase primaire et de la thromogenèse artérielle. (figure 9) (Hamiche et Mendas ; 2019). La fonction plaquettaire n'est rétablie qu'après renouvellement de la totalité du pool plaquettaire, soit 7 à 10 jours. (Trosini-Désert *et al.* , 2007)

### I.2.1.b. Les modulateurs de la concentration de l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPC) (le dypiridamole)

Est un antiplaquettaire de la famille des inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE), enzyme impliquée dans la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), L'augmentation de l'AMPC inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire. Il augmente aussi la concentration plasmatique de l'adénosine par inhibition de l'adénosine désaminase. L'adénosine est un activateur naturel, endogène, de l'adénylatecyclase (AC), enzyme qui contrôle la production de l'AMPC. (Figure 8). (Kaibi, 2011)



**Figure 8 :** mécanisme d'action dipyrindomale. GR : globule rouge ; PIQ : plaquette.  
D'après : (Léoni, 2001)

### **I.2.1.c. Les inhibiteurs de la liaison de l'Adénosine di-phosphate (ADP) à son récepteur P2Y12**

L'ADP est sécrétée par les plaquettes et participe à l'activation de ces cellules afin qu'elles s'agrègent et forment un caillot. Les antagonistes du récepteur de l'ADP bloquent ce récepteur au niveau de la membrane cellulaire des plaquettes et inhibent ainsi l'activation plaquettaire. Ces antagonistes se divisent en deux catégories principales. (Hamel, 2010)

**I.2.1.c.1. Les thiényridines :** Sont des inhibiteurs irréversibles du récepteur P2Y12 (un récepteur de l'ADP situé sur la membrane cellulaire des plaquettes) ; Ces molécules modifieraient de façon permanente la conformation du récepteur P2Y12 à la suite de leur liaison à celui-ci. (Hamel, 2010)

**I.2.1.c.2. Le clopidogrel :** empêche l'ADP de se fixer sur son récepteur plaquettaire spécifique et inhibe son activité (Figure 9). Est une prodrogue qui doit être métabolisée par les cytochromes P450 hépatiques pour être active. (Hippert, 2008)

**I.2.1.c.3. Le Ticlopidine :** est une prodrogue d'un principe actif aussi de la classe des thiényridines, qui inhibe les récepteurs de type P2Y12. (Figure 9) ; le TCD est biotransformée par le foie en un métabolite actif. Comme toutes les thiényridines, elle inhibe de manière permanente le récepteur P2Y12 à l'ADP en formant un pont disulfure. Sa demi-vie est courte, Un délai de 8 à 11 jours est nécessaire pour obtenir une inhibition maximale de l'agrégabilité plaquettaire. (Artigou *et al.*, 2012)

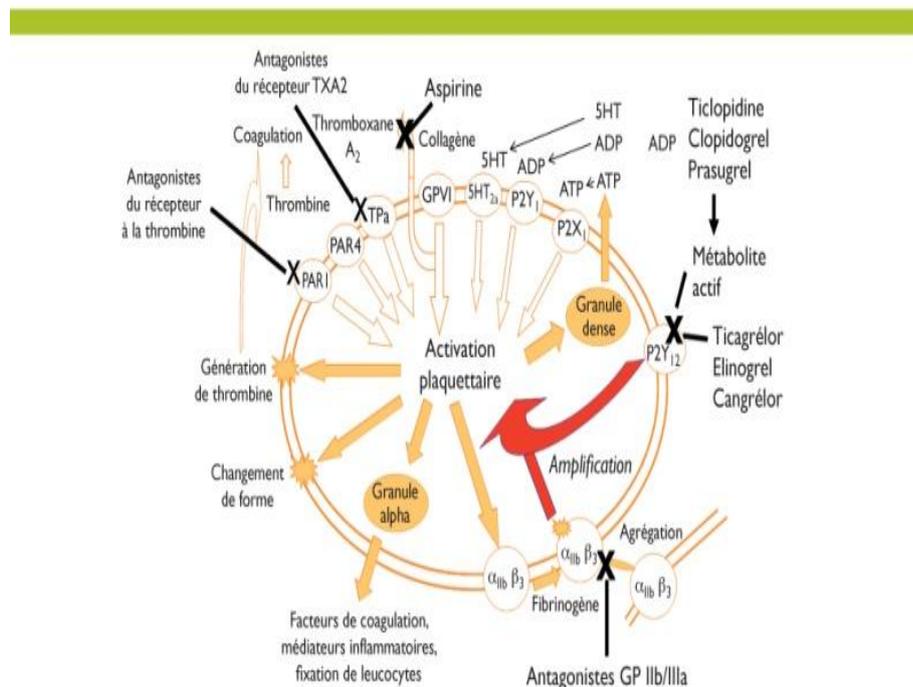
#### **I.2.1.c.4. les nouveaux antiplaquettaires :**

**-Le prasugrel** est une prodrogue dont le métabolite actif est chimiquement similaire au métabolite actif du clopidogrel, et est obtenu après une étape de métabolisme plasmatique puis hépatique (Ingret, 2013). Le Prasugrel a une action plus rapide avec une inhibition plaquettaire moins variable que le clopidogrel en effet. (Robino, 2016)

**-Le ticagrelor** est un antagoniste du récepteur P2Y12 appartenant à la famille des cyclopentyltriazolopyrimidine, antagoniste sélectif réversible du récepteur plaquettaire P2Y12. (Figure 9), empêchant l'activation et l'agrégation plaquettaire, le ticagrelor a une demi-vie de 7 heures et est métabolisé par le CYP 3A4. (Matthieu, 2013)

#### I.2.1.d. Les antagonistes de la liaison du fibrinogène à son récepteur : les anti-GPIIa-III

Ces molécules inhibent l'interaction du fibrinogène avec son récepteur plaquettaire, la glycoprotéine GP IIb/IIIa (figure 9) ; On distingue l'anticorps **L'abciximab** il bloque de façon non compétitive le récepteur IIb/IIIa. ; entraînant une modification de sa conformation. Il a la demi-vie la plus longue (**Collet *et al.* , 2004**) ; l'**eptifibatide** heptapeptide cyclique de synthèse, est un inhibiteur réversible de l'agrégation plaquettaire. Il prévient la liaison du fibrinogène, du facteur de Willebrand et des autres ligands d'adhésion aux récepteurs de la glycoprotéine IIb/IIIa (NEU, 2011), et le **tirofiban** est un inhibiteur compétitif réversible des récepteurs GpIIb-IIIa exerçant ses effets via la prévention de la liaison du fibrinogène et d'autres ligands, entraînant l'inhibition de la dernière étape commune de la formation de thrombus, le tirofiban se lie au GpIIb-IIIa avec une affinité beaucoup plus élevée que l'eptifibatide. (Hashemzadeh *et al.* , 2008)



**Figure 9 :** mécanisme d'activation et d'inhibition plaquettaire. D'après : (Pellaton *et al.* , 2014)

## **I.2.2. les anticoagulants oraux (ACO)**

### **I.2.2.a. les antis vitamines K (AVK)**

#### **I.2.2.a.1. Rappel sur la vitamine K**

La vitamine k connaît deux origines, exogène par l'alimentation (80%) et endogène par la flore intestinale (20%). Il existe 3 différents types de vitamine K. (Belkacem et Salmi, 2017)

- Vitamine K1 ou phytoménadione, retrouvée dans les aliments d'origine végétale.
- Vitamine K2, aussi appelée ménaquinone, fabriquée par des bactéries naturellement présentes dans les intestins.
- Vitamine K3 ou ménadione. Il s'agit de la forme artificielle de la vitamine K. (Belkacem et Salmi, 2017)

La vitamine K1 est un facteur indispensable à la synthèse hépatique de plusieurs facteurs de la coagulation. Elle intervient au stade terminal de la synthèse de quatre d'entre eux: la prothrombine (facteur II), la pro-convertine (facteur VII), le facteur de Stuart (facteur X) et le facteur anti-hémophilique B (facteur IX), Elle est également nécessaire à la synthèse de deux inhibiteurs de la coagulation, les protéines C et S. (Mercuri, 2009)

Les précurseurs de ces molécules contiennent de l'acide glutamique, qui est transformé en acide gamma-carboxy-glutamique par une gamma-carboxylase, leur permettant ainsi de fixer l'ion calcium  $Ca^{2+}$  et d'interagir avec les phospholipides des membranes cellulaires. La vitamine K réduite (vitamine K hydroxyquinone) est un cofacteur de cette gammacarboxylase, Au cours de la réaction, la vitamine K hydroxyquinone est oxydée en vitamine K-époxyde. La régénération de sa forme réduite est réalisée par l'intervention de la vitamine K époxyde réductase, également appelée « Vitamine K Epoxyde Reductase Complex 1 » (VKORC1). (Ferret, 2015)

#### **I.2.2.a.2. Mécanisme d'action des antis vitamines K**

Les AVK, de structure chimique proche de la vitamine K, entrent en compétition avec celle-ci au niveau du site de fixation de l'enzyme responsable de la synthèse de la vitamine K réduite, une oxyde réductase. Ils inhibent cette enzyme et bloquent ainsi le cycle de la vitamine K (Oukassou, 2014). Les AVK empêchent ainsi la carboxylation hépatique des facteurs vitamine- k dépendants : les facteurs II, VII, X, IX, les protéines C, S, Z, et l'ostéocalcine. (Azizi, 2014)

Le vit k nécessaire à la formation de l'stéocalcine, cette protéine intervient dans la minéralisation osseuse en se fixant sur le calcium de l'hydroxyapatite. (Bugeau, 2007)

### **I.2.3. Les anticoagulants oraux directs**

#### **I.2.3.a. Les inhibiteurs directs de la thrombine**

La première molécule de cette nouvelle classe est l'hirudine, découverte en 1884 dans la salive de la sangsue, est un polypeptide de 65 acides aminés, trois molécules recombinantes, obtenues par génie génétique, sont disponibles. Il s'agit de la lépirudine, la bivalirudine et la désirudine, Les dérivés de l'hirudine sont des inhibiteurs directs spécifiques de la thrombine. On parle d'inhibition « directe » car elle est indépendante de l'AT III. Les hirudines inhibent la thrombine libre mais également la thrombine au sein d'un thrombus constitué. (Plaziat-Decourcelle ; 2009)

#### **I.2.3.b. Les nouveaux anticoagulants oraux**

Les AOD sont commercialisés en France depuis fin 2008, La première molécule sur le marché a été le Dabigatran en décembre 2008, rapidement suivie du Rivaroxaban en mai 2009 puis de l'Apixaban en juillet 2012 (Tableau 1) (Cléménçon, 2015)

**Tableau 2 :** paramétré pharmacologique des NACOs. D'après : (Helft et Ankri, 2014)

	<b>dapigatran</b>	<b>Rivaroxaban</b>	<b>Apixaban</b>
<b>Mécanisme d'action</b>	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
<b>Délai d'action</b>	Immédiat	Immédiat	Immédiat
<b>Élimination</b>	Rénale à 80 %	Rénale à 60 % Hépatique et fécale	Rénale à 25 % Hépatique et fécale
<b>Demi-vie</b>	12-17 h	7-11 h	10-14 h

### **I.2.4. les anticoagulants injectables**

On distingue les inhibiteurs indirects de la thrombine :

#### **I.2.4.a Héparine**

Ce sont des inhibiteurs indirects de la thrombine (facteur IIa) et du (facteur Xa) et en parallèle, elles augmentent l'effet de l'antithrombine (Lynda et Guitane, 2019). Les héparines non fractionnées (HNF) combinent une activité anti-IIa et une activité anti-Xa équivalentes, Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) ont une activité anti-Xa plus que l'activité anti-IIa.

Fondaparinux est un inhibiteur sélectif du facteur Xa. C'est un petit polysaccharide (pentasaccharide) synthétique dérivé de la portion de l'héparine se liant à l'antithrombine. (Meftah et Ziouech, 2017)

On distingue deux grands groupes d'héparines :

Les héparines « non fractionnées », dites héparines standards.

Les héparines « fractionnées », dites de bas poids moléculaires.

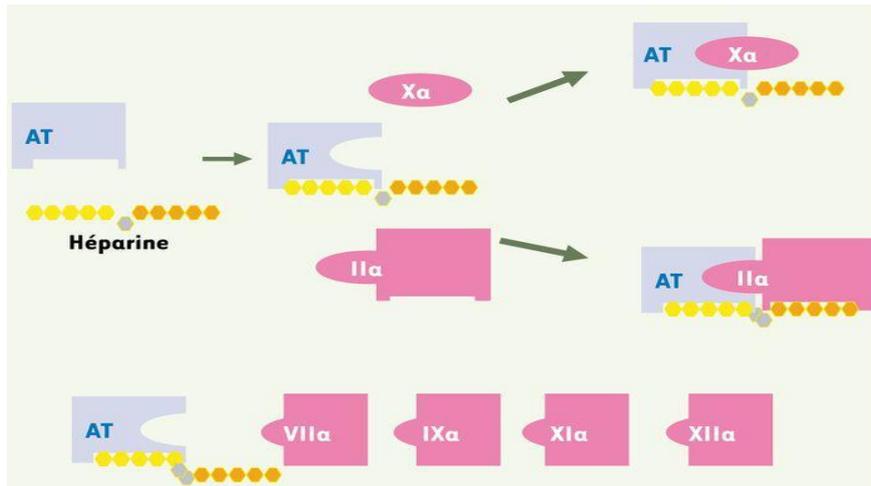
#### **I.2.4.a.1. Héparine standard ou non fractionnée (HNF)**

L'héparine non fractionnée (HNF), un polysaccharide sulfaté (structure penta saccharidique), a été pendant de nombreuses années le seul anticoagulant injectable disponible. On la trouve dans de nombreux tissus animaux, mais Les héparines commercialisées sont essentiellement extraites à partir du poumon de bœuf ou de la muqueuse intestinale de porc. Elles sont issues de la dégradation enzymatique, *in vivo*, d'un protéoglycane de haut poids moléculaire présent dans ces tissus. (Scala-Bertola, 2009)

##### **Mécanisme d'action**

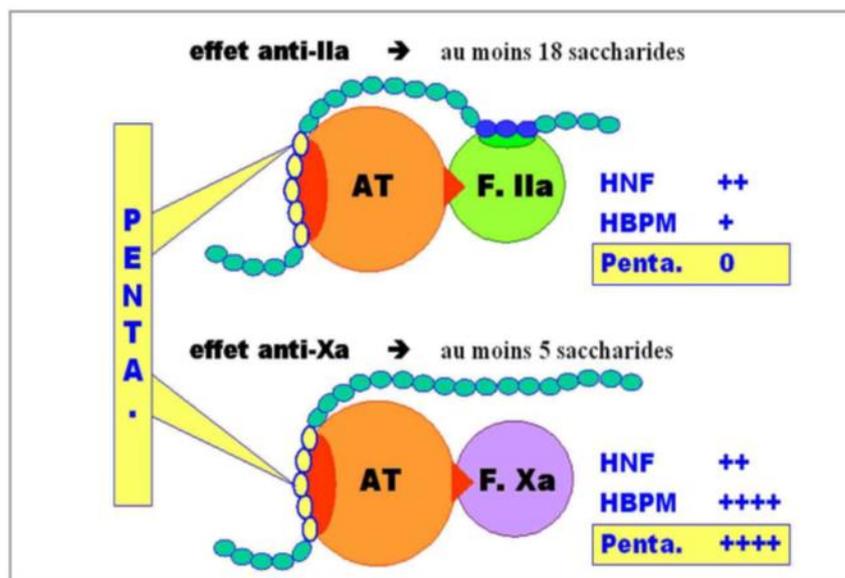
L'héparine produit son effet anticoagulant majeur en inactivant la thrombine et le facteur Xa activé (facteur Xa) par un mécanisme dépendant de l'antithrombine (AT). Il se lie à l'AT par l'intermédiaire d'un penta saccharide de haute affinité, présent sur environ un tiers des molécules d'héparine (Hirsh *et al.* , 2001). L'AT est capable d'inhiber plusieurs enzymes (sérine-protéases) de la coagulation. L'interaction de ces sérine-protéases avec l'AT aboutit à une protéolyse de cette dernière, ce qui modifie brusquement sa conformation : l'AT peut alors emprisonner l'enzyme comme dans une sorte de « piège à souris ». Le complexe AT-enzyme est rapidement éliminé par le système macrophagique, en particulier au niveau du foie. L'héparine peut ensuite se libérer de ce complexe et interagir avec d'autres molécules d'AT, Toutes les sérine-protéases de la coagulation peuvent interagir et être neutralisées par l'AT .Les cibles préférentielles de l'AT sont la thrombine et le facteur Xa. La thrombine est environ 10 fois plus sensible à l'inhibition par rapport au facteur Xa. L'Héparine catalyse l'inhibition de la thrombine médiée par l'AT en se liant à la fois à l'AT, via sa séquence penta saccharide, et à la thrombine, d'une façon non spécifique dépendante de la charge, pour former un complexe ternaire héparine / AT / thrombine. En revanche, pour catalyser l'inhibition du facteur Xa par l'AT, héparine n'a besoin que de se lier à AT via son penta saccharide de haute affinité.

L'AT peut également inhiber le facteur IXa, le facteur XIIa et, dans certaines conditions, le facteur VIIa (figure 10). (Benckroun, 2010)



**Figure 10 :** Mécanisme d'action des héparines. D'après : (Drouet et Ripoll, 2006)

Pour l'inhibition de la thrombine, l'héparine doit se lier à la fois à l'enzyme de coagulation et à l'AT, alors que la liaison à l'enzyme n'est pas nécessaire pour l'inhibition du facteur Xa. Les molécules d'héparine contenant moins de 18 saccharides n'ont pas la longueur de chaîne pour établir un pont entre la thrombine et l'AT et sont donc incapables d'inhiber la thrombine. En revanche, de très petits fragments d'héparine contenant la séquence penta saccharidique inhibent le facteur Xa via AT. En inactivant la thrombine, l'héparine empêche non seulement la formation de fibrine, mais inhibe également l'activation induite par la thrombine des plaquettes et des facteurs V et VIII. (Figure 11) (Hirsh *et al.*, 2008)



**Figure 11 :** Conditions nécessaires dans la structure de l'héparine pour effectuer son effet anti-IIa et anti-Xa. D'après : (Guerin-Dubourg, 2017)

#### **I.2.4.a.2. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM)**

Comme l'héparine, les HBPM sont des glycosaminoglycanes, constitués de chaînes de résidus alternés de D-glucosamines et d'acide uronique, soit l'acide glucuronique, soit l'acide iduronique. L'héparine est un mélange hétérogène de chaînes polysaccharidiques variant en poids moléculaire de 3000 Da à 30 000 Da. Tandis que les HBPM ont des chaînes d'un poids moléculaire moyen de 5000 Da. (Sharma, 1998)

##### **Mécanisme d'action**

Les HBPM sont des anticoagulants qui agissent en inhibant la dernière voie commune dans la chaîne de coagulation. Leur but est de fluidifier le sang pour former un caillot, empêchant ainsi les saignements. Les HBPM se lient au facteur Xa et inhibent la coagulation en activant l'AT III ... ce faisant, ils bloquent l'activation de la dernière voie commune, c'est-à-dire l'inactivation du Xa et donc la prothrombine n'est pas activée en thrombine, et le fibrinogène n'est pas transformé en fibrine pour former un caillot. L'HBPM est un petit fragment d'un mucopolysaccharide plus important, l'héparine. Ce dernier fonctionne de manière similaire, en liant l'AT III et en l'activant. Elle possède également un site de liaison pour la thrombine, de sorte que la thrombine peut interagir avec l'AT III et l'héparine, inhibant ainsi la coagulation. Elle a un début d'action anticoagulante plus rapide car elle inhibe non seulement l'Xa mais aussi la thrombine, alors que l'HBPM n'agit que sur l'inhibition de l'Xa. (Solari et Varacallo, 2020)

#### **I.2.4.a.3. Le Danaparoïde**

Le Danaparoïde sodique est un anticoagulant héparinoïde, c'est un mélange de glycosamino-glycuronane. De faible poids moléculaire environ 6000 Da, composé d'un mélange d'héparine sulfate (84%), de sulfate dermique (12%) et de petites quantités de sulfate de chondroïtine (4%), dont l'activité anticoagulante a fait ses preuves. (Acostamadiedo et al., 2000)

##### **Mécanisme d'action**

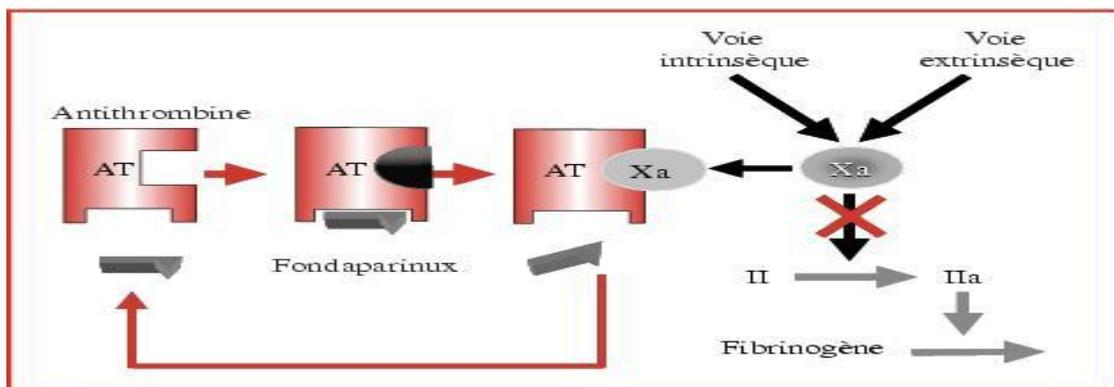
Dans la cascade de coagulation conduisant à la formation de caillots, le facteur X et le facteur II nécessitent une activation pour favoriser la conversion ultérieure du fibrinogène en fibrine. Le Danaparoïde sodique est un inhibiteur préférentiel du facteur Xa. L'activité anti-IIa est présente mais négligeable puisque le rapport anti-Xa/anti-IIa est supérieur à 20. (Laly Adrien, 2018)

#### I.2.4.a.4. Le fondaparinux

Le fondaparinux est un anticoagulant de la classe des penta saccharides de synthèse, est le premier inhibiteur d'origine synthétique, spécifique et indirect du facteur Xa de la coagulation. Il récupère de la synthèse chimique de l'unité pentasaccharidique des héparines, capable de se lier à l'antithrombine, une protéine endogène, inhibitrice de la coagulation. Cependant, son utilisation reste limitée par son administration uniquement possible par voie parentérale. (Ralay Ranaivo, 2014)

#### Mécanisme d'action

Le fondaparinux agit en se fixant sélectivement au récepteur Xa de la thrombine. Il inhibe donc le facteur Xa, bloquant ainsi la cascade de coagulation des voies intrinsèque et extrinsèque (figure 12). (Laly Adrien ; 2018)



**Figuer 12** : Mécanisme d'action de fondaparinux. D'après : (Cariou, 2004)

**Chapitre III:**  
**Les anticoagulants**  
**D'origine Naturelle**

# Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

---

## I. Généralités sur la phytothérapie

On estime qu'environ 80% de la population mondiale utilise des plantes ou des médicaments à base de plante pour se soigner. L'engouement pour ce type de thérapeutique est croissant, par effet de mode ou peur des effets indésirables. L'excellente réputation des plantes médicinales semble toutefois exagérément bonne, d'une part car leur toxicité et leurs effets indésirables sont réels, et d'autre part car elle expose les consommateurs, du fait même de cette réputation d'innocuité, à des surdosages et autres effets inattendus. (Neu, 2011)

## II. Définition des plantes médicinales

La définition des plantes médicinales dans la Pharmacopée précise que les plantes médicinales sont des drogues végétales qui possèdent des propriétés médicamenteuses, Ces plantes peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques. (Chabrier, 2010)

Les plantes sont capables de produire de nombreux métabolites secondaires parmi lesquels on distingue les terpénoïdes, les alcaloïdes et les composés phénoliques. Avec leur diversité structurale remarquable, ces derniers, également appelés polyphénols, constituent une richesse déjà largement exploitée par les industries agro-alimentaire, cosmétique et pharmaceutique. Les polyphénols (principalement, flavonoïdes, acides phénoliques, tannins) sont présents dans toutes les parties de la plante. (Nkhili, 2009)

Il a été suggéré que les plantes ayant des activités anticoagulantes agissent comme des remèdes à base de plantes qui pourraient conduire à la découverte de nouveaux agents thérapeutiques pour traiter les maladies liées à la thrombose.

## III. Les plantes

Nous avons sélectionné un groupe de plantes médicinales trouvées dans différentes parties du monde qui ont une activité anticoagulante :

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

### III.1. Le thé vert : (*Camellia sinensis*)

**Le nom :** thé, théier, cha, chai, *Camellia sinensis*.

#### III.1.a. Généralité

Le thé est la boisson la plus consommée au monde après l'eau et est très apprécié pour son goût et son arôme et ses bienfaits pour la santé ,3 milliards de kilogrammes de thé sont produits et consommés chaque année dans le monde. (Pastoriza *et al* ., 2017)

L'histoire de cette boisson remonterait, selon la légende chinoise, à 3 000 ans avant Jésus-Christ. Par contre, elle n'est apparue en Europe qu'au XVII<sup>e</sup> siècle par la voie maritime mise en place par les Hollandais. Madagascar n'a connu le thé culture que vers la fin du XIX<sup>e</sup> siècle pendant l'arrivée de la colonisation du pays. Madagascar cultive et exporte encore presque la totalité de sa production vers l'Europe et l'Afrique. (Evariste Tojoniaina, 2016)

Le thé vert, produit à partir des feuilles de la plante *Camellia sinensis* (figure 13), est l'un des boissons les plus populaires au monde. Au cours des 30 dernières années ou plus, *Camellia sinensis* pousse mieux dans certaines régions tropicales et subtropicales, Il existe quatre types principaux de thé produit à partir de cette même plante, selon la façon dont les feuilles de thé sont traitées. Ces thés sont thé blanc, vert, oronge et noir (Reygaert, 2017)



**Figure13 :** le Thé (*Camellia sinensis*). D'après : (Kafleyet *al* ., 2007)

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

Les propriétés pharmacologiques du thé vert sont dues principalement à la présence des polyphénols, près de trois-quarts de ces derniers appartiennent au groupe des flavanols, couramment appelés les tannins, et largement représentés par des catéchines, on rencontre quatre composés : (-) épigallocatechine-3-gallate (EGCG), (-) épigallocatechine (EGC), (-) épicatechine-3-gallate (ECG) et (-) épicatechine (EC). (Nkhili, 2009)

### III.1.b. L'activité anticoagulante du thé vert

Chegu *et al.*, (2018) ont rapportés Dans une étude précoce in vitro et in vivo, le thé vert et l'EGCG, ont inhibé l'agrégation plaquettaire chez le rat induite par l'adénosine diphosphate et le collagène d'une manière dose-dépendante. L'activité antiplaquettaire peut résulter de l'inhibition de la formation de thromboxane A2. Du fait que la libération d'ATP à partir d'un granule dense est inhibée par les catéchines dans les plaquettes lavées, la formation de thromboxane A2 peut avoir été inhibée en empêchant la libération d'acide arachidonique et de thromboxane A2 synthèse.

### III.2.Estragon (*Artemisia dracunculus L*)

**Le nom :** Tarkhon, *Artemisia dracunculus L*

#### III.2.a. Généralité

Dans le genre *Artemisia*, il existe 500 espèces de plantes connues, se trouvant principalement en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, qui se distinguent par leur arôme caractéristique et leur activité biologique. (Nurzynska *et al* 2014)

*Artemisia dracunculus L.* (estragon) est une herbe vivace de la famille des Asteraceae (marguerite), qui est utilisée depuis longtemps dans les traditions culinaires, Elle possède également un large éventail de bienfaits pour la santé et a donc été largement utilisée comme plante médicinale. (Obolskiy *et al.*, 2011)

Deux types d'estragon sont cultivés dans des jardins d'herbes aromatiques (figure 14), L'Estragon français, originaire du sud de l'Europe et la zone méditerranéenne, a des feuilles vert foncé très lisses, L'autre variété est l'estragon russe, originaire de Sibérie et a une tige dressée jusqu'à 1,2 m de haut tandis que les feuilles sont moins lisses, grandes (environ 5 cm de long), étroites et vert foncé. (Hosseini, 2005)



**Figure 14:** *Artemisia dracunculus* L. D'après ; (Mioulane, 2014)

### III.2.b. L'activité anticoagulante d'estragon

**Duric et al ., (2015)** ont montré que *Artemisia dracunculus* contient des dérivés de la coumarine ayant un effet thérapeutique potentiel ; Par exemple, certaines coumarines inhibent l'activité de la  $\gamma$ -carboxylase dépendante de la vitamine K impliquée dans l'activation des facteurs de coagulation , Les coumarines peuvent inhiber les fonctions plaquettaires par de multiples mécanismes, y compris le piégeage des espèces réactives de l'oxygène, l'inhibition des synthèses de nucléotides cycliques phosphodiesterase et de prostaglandines .

### III.3. *Nigelle Sative .L*

Le Nom : *Nigelle sativa* L est connu sous différents noms selon les pays et les régions dans lesquelles elle était utilisée; en arabe il est nommé comme "*Habbah Sawda* " ou "*Habbat el Baraka* " et "*Black seed*" ou "*Black cumin* " en anglais. (Shabana et al ., 2012). Sinoudj en Algérie .Dans les pays du Maghreb, on l'appelle *Al-Kamoun*, *As-Sinoujou* ou *As-Sanouj*. Le terme Latin «*Nigellus* » est le diminutif de « *Niger* », qui signifie noir. (Abdesselam, 2015)

#### III.3.a. Généralités

*N. Sativa* L appartient à la famille des Ranunculaceae, ce sont des plantes herbacées qui grimpent plus rarement et qui sont ligneuses. Presque toutes sont des herbes terrestres, vivaces ou annuelles, certaines sont aquatiques. Elle est originaire d'Europe du Sud, d'Afrique du Nord et d'Asie du Sud-Ouest et est cultivée dans de nombreux pays du monde entier, comme la région

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

méditerranéenne du Moyen-Orient, l'Europe du Sud, l'Inde, le Pakistan, la Syrie, la Turquie, l'Arabie saoudite (figure 15). (Djammel et Bouzidi, 2018)



**Figure 15** : *Nigella Sativa* plante entière, fleur et graines. D'après ; (Shabana *et al.* , 2012)

### III.2.b.L'activité anticoagulante de *N. Sative L*

Le principal avantage des plantes réside dans leur capacité à produire une grande variété de substances naturelles. En effet, en plus des métabolites primaires classiques (glucides, protéines et graisses), la plante *N. Sative L* contient des métabolites secondaires à une grande variété de groupes chimiques tels les alcaloïdes, les terpènes, les composés phénoliques (les flavonoïdes et les tanins), etc. Ces principes actifs majeurs possèdent diverses activités biologiques telles que les activités hémostatiques, qui conduisent à la coagulation du sang recalcifié en présence de plusieurs facteurs. **Djammel et Bouzidi, (2018)** Ont rapporté que l'extrait aqueux, hydro alcoolique et l'huile essentielle du graines de *N Sative L*, confirme leur efficacité pour l'arrêt des hémorragies .en cas des maladies cardiaques plus rapides que les personnes sains.

Il existe aussi Les tannins possèdent des propriétés voisines à celles des flavonoïdes, capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et d'augmenter leur résistance, le tonus veineux, stabilisation du collagène (Morton, 1974). Ainsi, les tanins ont un effet hémostatique et vasoconstricteur (c'est-à-dire la diminution du calibre des vaisseaux sanguins) est causée par la présence de tanins dans la plante qui astregente sur les petits vaisseaux. (Bruneton, 2009)

En plus Awad et Binder, (2005) Ont rapporté l'effet de l'huile de *Nigella Sativa L*. (Huile de graines noires) sur le système fibrinolytique de la veine ombilicale humaine et des cellules endothéliales (CE) des artères utérines humaines (HUA) en culture ont été étudiées. Les deux ont

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

montré une augmentation de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) en fonction de la concentration.

### III.4. *Selaginella bryopteris*

**Le nom :** *Selaginella bryopteris* (L) appartient à la famille Selaginaceae, nom commun Sanjeevni, qui est connue pour ses remarquables capacités thérapeutiques. (Ganeshaiyah *et al.* , 2009)

#### III.4.a. Généralités

C'est l'un des plus grands a distribué des plantes dans les endroits ombragés des Ghâts occidentaux en Karnataka. *Selaginella bryopteris* stocke une grande quantité des composés tels que les bioflavonoïdes, les alcaloïdes, les benzénoïdes, les glucides, chromones coumarines, lignanes, quinoides et stéroïdes attribut à son pouvoir curatif sur les maladies (figure16). (Dwi Setyawan, 2011)



**Figure 16 :** a) *Selaginella bryopteris* b) des matériaux secs presque morts peuvent prendre vie en vert, lorsqu'on leur donne de l'eau. D'après : (Ganeshaiyah *et al.*, 2009)

Les nanoparticules ont été largement utilisées dans l'administration de médicaments pour améliorer la solubilité, la demi-vie et la libération contrôlée des médicaments dans un environnement de manière responsable (Xia *et al.* , 2016). Ainsi, ces derniers temps, l'utilisation d'extrait végétal dans la synthèse de nanoparticules est une pratique assez nouvelle. (Ahmed *et al.* , 2016)

Plusieurs méthodes ont été largement utilisées dans la synthèse de nanoparticules, où la biosynthèse végétale des nanoparticules d'argent est considérée comme la meilleure méthode car elle répond aux exigences de la santé humaine avec une toxicité minimale. Les nanoparticules

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

d'origine végétale sont non seulement rentables et respectueuses de l'environnement, mais peuvent également être fabriquées en une seule étape. (Kumar et Yadav, 2009)

### III.4.b. L'activité anticoagulante de *Selaginella bryopteris* (L)

*Selaginella* était sélectionné pour la synthèse de nanoparticules d'argent. Ainsi, la présente étude décrit la synthèse et la caractérisation des nanoparticules d'argent en utilisant un extrait de la plante *Selaginella* avec un anticoagulant et des propriétés antiplaquettaires.

Dakshayani *et al.*, (2019) ont rapporté que les SPE @ Ag-NPs ont démontré une propriété anticoagulante en améliorant le temps ainsi qu'une activité antiplaquettaire en inhibant spécifiquement un agoniste induit par l'ADP agrégation plaquettaire. Connaître le rôle des SPE @ Ag-NPs dans les plaquettes, l'agrégation plaquettaire test a été réalisé en utilisant du plasma riche en plaquettes avec des agonistes tels que ADP et épinéphrine, étonnamment, SPE @ Ag-NPs n'inhibait que le ADP avec agrégation plaquettaire mais pas l'épinéphrine, En plus de la coagulation facteurs, les plaquettes contribuent à un taux élevé d'arrestation saignement, En cas de blessure, lorsque les plaquettes sont exposées au collagène présent sur l'endothélium, ils ont tendance à s'agréger sur ce site et à former un bouchon plaquettaire. (Devaraja *et al.*, 2008)

Plusieurs agonistes activent les plaquettes qui comprennent la thrombine, l'ADP, l'épinéphrine, l'acide arachidonique, le thromboxane, facteurs d'activation des plaquettes, etc. (Poon et R d'Oiron ; 2000). Hyperactivation des plaquettes joue un rôle clé dans la formation de thrombus dans les artères et la veine ainsi que des facteurs de coagulation (Hany *et al.*, 2015).

Ainsi, les agents antiplaquettaires sont les candidats préférés pour traiter la thrombose. Plusieurs antiplaquettaires ont été identifiés à la fois à partir de sources naturelles et de composés synthétiques. (Bharadwaj *et al.*, 2018)

En conclusion, SPE @ Ag-NPs était non toxique et présentait une propriété anticoagulantes et antiplaquettaires. Ainsi, SPE @ Ag-NPs serait un meilleur candidat dans le domaine biomédical domaine notamment pour traiter les troubles thrombotiques.

### III.5. Les algues

#### III.2.a. Généralité

Les algues sont des organismes photosynthétiques que l'on trouve dans les milieux aquatiques d'eau douce ou marine, ainsi que dans de nombreux milieux terrestres. Elles

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

comprennent 20 000 à 30 000 espèces dans le monde, soit 18% du règne végétal. (Garon-Lardiere , 2004)

Généralement divisées en trois groupes, à savoir les algues brunes, les algues rouges et les algues vertes. Elles constituent les intérêts émergents de la biomédecine et de l'industrie alimentaire car elles abritent une abondance de composés bioactifs tels que les polysaccharides sulfatés, les caroténoïdes, les fibres alimentaires, les protéines, les peptides, les acides gras essentiels, les vitamines, les minéraux terpénoïdes, les oxylipines, les phlobotannins et les stéroïdes, qui ont des propriétés industrielles, des nutraceutiques et des applications agricoles. (Peng *et al.* , 2013), (Pérez *et al.* , 2016)



**Figure 17 :** Les carraghénanes sont des substances extraites de certaines algues rouges. D'après (<https://sciences.savoir.fr/les-polysaccharides-d-algues-les-carraghenanes/>)



**Figure 18 :** Les alginates sont des produits extraits d'algues brunes. D'après (<https://sciences.savoir.fr/les-polysaccharides-d-algues-les-alginates/>)

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

---

Les polysaccharides des macroalgues brunes et rouges ont une utilisation potentielle en tant qu'agents thérapeutiques naturels et aliments fonctionnels. (Liu *et al.*, 2018). Les polysaccharides les plus importants sont les carraghénanes (figure 17) et l'agar des algues rouges, les fucoïdes, les laminaires et les alginates (figure 18) des algues brunes, et les galactanes, mannanes et xylanes des algues vertes, qui sont utilisés commercialement pour des applications pharmacologiques. (Senthilkumar *et al.*, 2017)

### III.5.b. L'activité anticoagulante des algues

Les algues sont des ressources renouvelables et de riches sources de composants bioactifs ayant des valeurs nutritionnelles et présentant un large spectre de propriétés thérapeutiques. (Soad M, El-Ahwany, 2016), (Fernando *et al.*, 2017)

A cet égard, (Venkatesana *et al.*, 2019) a signalé que les polysaccharides bruns, les algues rouges et vertes sont considérés comme des sources prometteuses d'activités anticoagulantes. Son étude a porté sur l'isolement de nouveaux polysaccharides hydrosolubles (Water Soluble Polysaccharides WSP) à partir de trois algues indiennes sélectionnées qui ont été extraites et fractionnées pour produire des polysaccharides fractionnés (FP) récoltés dans les régions côtières du golfe de Mannar en Inde. Les résultats ont montré qu'ils sont étroitement liés à des propriétés biologiques telles que les anticoagulants.

### III.6. Camomille

**Le nom :** Camomille (Petite) ou Matricaire ou Camomille Allemande (*Matricaria recutita* L, *Matricaria chamomilla* L., *Asteraceae*).

#### III.6.a. Généralités sur la plante :

Originaire du sud de l'Eurasie, la petite camomille croît en Europe et en Afrique du Nord. C'est une plante herbacée pouvant atteindre 50 cm de haut, à tige ramifiée portant des feuilles filiformes bi- ou tripennées. Les fleurs sont constituées de fleurs blanches sur le pourtour et de petites fleurs jaunes en tube au centre sur un réceptacle conique ; La plante renferme également des flavonoïdes, des coumarines, des acides phénoliques, du salicylamide et des polysaccharides (figure 19). (Neu, 2017)

## Chapitre III : Les anticoagulants d'origine naturelle

---



**Figure 19 :** *Matricaria chamomilla L.* D'après : (Djoubani *et al.* , 2017)

La médecine traditionnelle a attribué de nombreuses propriétés thérapeutiques à la matricaire (Camomille allemande) qui a été souvent discutés. Parmi les principales propriétés, il y avait l'usage en tant qu'antispasmodique, fébrifuge, antispastique des organes de la digestion, emménagogue, antinévralgique, antiallergique et bactéricide. En usage externe, la Matricaire est un anti-inflammatoire, un cicatrisant de la peau et des muqueuses. Elle est prescrite contre les inflammations de la bouche, des oreilles, des yeux et contre diverses affections cutanées. (Boutaoui ; 2012)

### **III.6.b. L'activité anticoagulante de la plante**

Pierre *et al.* , (2005) ont étudié l'effet d'un extrait aqueux de certains des herbes sur l'agrégation plaquettaire humaine. L'étude a validée, la camomille, la luzerne et l'ortie sont les 3 sur 28 études les plantes qui sont efficaces pour inhiber l'a. Dans la biosynthèse de la prothrombine, la coumarine est un inhibiteur viable de la vitamine K. On constate que la coumarine, en tant qu'anticoagulant, bloque plusieurs étapes de la cascade de coagulation. (Jain et Joshi, 2012)

# CONCLUSION



## CONCLUSION

---

Dans ce travail théorique, nous avons vu toute la complexité et la diversité que représente le dualisme Coagulants - anticoagulants. La coagulation est un mécanisme très complexe que l'organisme met en œuvre comme une réponse naturelle pour arrêter le saignement qui se produit à la suite d'une blessure ou d'une lésion d'un des vaisseaux sanguins, en formant un caillot de sang pour bloquer la zone endommagée et empêcher la sortie du sang par celle-ci.

Au cours de la dernière décennie, des progrès remarquables ont été réalisés dans le développement des derniers médicaments pour le traitement des thromboses et des maladies cardiovasculaires. Ces dernières années, un effort concerté a été fait pour découvrir de nouveaux médicaments et développer de nouvelles utilisations pour ceux-ci, comme les anticoagulants traditionnels.

La biotechnologie, la biologie moléculaire, les approches combinatoires, l'isolement et la caractérisation des produits naturels ayant une activité anticoagulante sont des facteurs clés et sont conçus pour cibler de nouvelles voies pour créer une nouvelle alternative non seulement rentable mais également respectueuse de l'environnement.

Lorsque l'évaluation d'activité anticoagulants dans de nombreuses plantes sera intéressante et plus prometteuse, comme l'évaluation des polysaccharides et des flavonoïdes, qui ont cet effet, et de même des études approfondies ont été menées sur l'effet des ingrédients actifs de cette plante peuvent être utiles pour déterminer des propriétés plus thérapeutiques.

La liste des plantes médicinales pouvant être anticoagulants n'est pas exhaustive, elle ne peut l'être avec la connaissance de la grande diversité du monde végétal, cependant il semble nécessaire de mener des études plus approfondies pour développer et découvrir des antibiotiques naturels plus efficaces.

Mais les informations contenues dans cette note ne sont pas limitées car, la recherche scientifique est encore en cours et florissante à ce jour.

### Résumé

Le processus physiologique de l'hémostase assure la prévention et l'arrêt des saignements en cas de rupture de la paroi d'un vaisseau par trois étapes : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaires et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire, il s'agit de la première étape d'urgence du contrôle hémorragique visant à obturer initialement la brèche vasculaire à l'aide d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc.

La coagulation (hémostase secondaire) est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il s'agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives.

Processus fibrinolytique permet la lyse spécifique du caillot de fibrine sous l'action de l'enzyme protéolytique la plasmine.

Les différentes phases de l'hémostase sont hautement régulées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs plasmatiques.

Pour la prévention d'extension de la coagulation, la médecine a mis en œuvre des substances qui anticoagulant d'origine synthétique (antithrombine, antivitamine K, ..... ) ou d'origine naturelle (les plantes médicinales).

La médecine par les plantes est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies.

**Les mots clés :** Hémostase, Hémostase primaire, coagulation, fibrinolyse, anticoagulants, plantes médicinales

### Abstract

The physiological process of hemostasis ensures the prevention and arrest of bleeding in the event of vessel wall rupture through three steps: primary hemostasis, secondary hemostasis and fibrinolysis.

Primary hemostasis is the first emergency step in hemorrhagic control aimed at initially sealing the vascular breach with a platelet plug or white blood cell thrombus.

Coagulation (secondary hemostasis) is the process that results in the formation of fibrin, which is necessary for platelet plug consolidation. It is a sequence of enzymatic reactions that allows the activation of inactive plasma factors into active proteases.

Fibrinolysis process allows the specific lysis of the fibrin clot under the action of the proteolysis enzyme plasmin.

The different phases of hemostasis are highly regulated by a system of plasma activators and inhibitors.

For the prevention of coagulation extension, medicine has used substances that anticoagulant of synthetic origin (antithrombin, antivitamin K ...) or natural origin (medicinal plants).

Herbal medicine is one of the oldest medicines in the world. It represents an interesting alternative to treat and cure without creating new diseases.

**Key words:** Hemostasis ,Hemostasis primary, coagulation, fibrinolysis, anticoagulants, medicinal plants

### الملخص :

الظاهرة الفسيولوجية للهيموستايا تضمن منع ووقف النزيف في حالة تمزق جدار الوعاء الدموي بواسطة ثلاث مراحل : خثرة أولية, خثرة ثانوية و انحلال الفبرين ( إزالة الخثرة. )

الخثرة الأولية هي أول خطوة مستعجلة للسيطرة على النزيف تهدف إلى سد أولي لثقب الوعاء الدموي بتشكيل خثرة بيضاء أو سداة صفائحية.

التجلط (الخثرة الثانوية) هو عملية ينتج عنها تكوين الفبرين الضروري لتثبيت الصفائح الدموية المتكتلة, عن طريق سلسلة من التفاعلات الإنزيمية التي تسمح بتنشيط عوامل البلازما الغير نشطة في البروتيناز النشط.

تحليل الخثرة الفبرينية تتم بالاعتماد على الإنزيم التحليلي البلازمين.

مختلف مراحل الهيموستازيا تنظم بواسطة نظام منشطات ومثبطات بلازمية ,تضمن مراقبة محلية لتشكيل الجلطة وتجنب تنشيط التجلط من مسافة الضرر الوعائي.

من اجل الوقاية للتخلص من مشكلة التجلط, اعتمد الطب على مواد تقوم بوقف هذه الحالة وهي مضادات تجلط ذات أصل مركب (مضادات الفيتامين ك, مضادات الثرومبين...الخ) أو ذات أصل طبيعي (النباتات الطبية)

ان طب الأعشاب من أقدم الأدوية المستعملة في العالم, فهو يعتبر بديل ممتاز للعلاج والشفاء دون خلق أمراض جديدة.

**الكلمات المفتاحية :** هيموستاز , خثرة أولية , التجلط , الانحلال الفيبريني ,مضادات التخثر , النباتات الطبية.

# **Références**

---

# **bibliographiques**

## Références Bibliographiques

---

### Références bibliographiques :

#### A

- **Abdesselam, B. (2015).** Approche ethnopharmacologique de *Nigella Sativa* : de ses utilisations traditionnelles ancestrales aux études cliniques actuelles de ses principes actifs .Université de Picardie Jules verne.
- **Acostamadiedo, J.M., Iyer, U.G., Owen, J. (2000).** Danaparoid sodium. Expert opinion on pharmacotherapy, 1(4):803–814
- **Ahmed, S., Ahmad, M., Swami, B.I., Ikram, S. (2016).** A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise, journal of advanced research , 7 (1):17–28
- **Aiach, M., Alhenc-gelas, M., Borgel, D., Emmerich, J., Gandrille, S., Picard, V. (2006).** Mutations des protéines de la coagulation et thromboses. Coagulation factor mutations and thrombosis. Médecine/sciences. Paris 22(11) :985–989
- **Ait-oufella, H., Maury, E., B. Guidet, B., Offenstadt, G. (2008).** L'endothélium : un nouvel organe. Elsevier masson sas. Paris, France. 17(2) :126-136
- **Amroune, S-E. (2018).** Phytothérapie et plantes médicinales. Université des Frères Mentouri Constantine .p 11
- **Artigou, J-Y., Marc-antoine, A., Boudali, L., Bernard, C. (2012).** Bon usage des agents antiplaquettaires. Consulter, le 5 aout 2020 sur [https://sec4d3170d7e09d2d.jimcontent.com/download/version/1432125323/module/11723275127/name/has\\_recosbonnespratiques-aap-argumentaire.pdf](https://sec4d3170d7e09d2d.jimcontent.com/download/version/1432125323/module/11723275127/name/has_recosbonnespratiques-aap-argumentaire.pdf).
- **Atoui, L., Guitane, C. (2019).** Veineuse de siège atypique : profil clinique et enquête étiologique. Université AbderrahmaneMira de Bejaïa p 65
- **Awad, E.M ., Binder, B.R. (2005).** In vitro induction of endothelial cell fibrinolysis alterations by nigella sativa. Phytomedicine, 12(3):194–202
- **Azizi, M. (2014).** Accidents hémorragiques aux antivitamines K. Université Mohammed V – Souissi- Rabat. Thèse n°107. P 12

#### B

- **Balédent, F. (2001).** Développement et santé | physiologie de l'hémostase. Consulté le 5 septembre 2020, de <https://devsante.org/articles/physiologie-de-l-hemostase>
- **Belkacem, S., Salmi, N. (2017).** Suivi des patients sous anti vitamines k au niveau du service d'hémobiologie du chu de Tizi-Ouzou. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou. P 3

## Références Bibliographiques

---

- **Benckroun, H.Z. (2010).** Héparines et héparinoïdes, Université Mohammed V. Faculty de medicine et de pharmacies -Rabat- N°: 38. P 11
- **Bharadwaj, S.S., Poojary, B., Sharathkumar, M.N., Jayanna, K., Mugaranja, P., Madan, K.S., Anupam, J.D., Ananda, K., Devaraja, S. (2018).** Efficient synthesis and in silico studies of the benzimidazole hybrid scaffold with the quinolinyloxadiazole skeleton with potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitory, anticoagulant, and antiplatelet activities for type-ii diabetes mellitus management and treating thrombotic disorders, *acs omega* 3. P 12562–12574
- **Bordagaray, M. (2018).** L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger la galénique .Université de Bordeaux U.F.R. des sciences pharmaceutiques. Thèse n° 38. P 09
- **Bouacherine, R., Benrabia, H. (2017).** Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie: cas de la région de Ben Srour (M'sila). Université Mohamed Boudiaf - M'sila. P 4
- **Boucherit, M. (2013).** Chronobiologie : mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments .Université Angers. P 59
- **Boutaoui, N. (2012).** Recherche et détermination structurale de métabolites secondaires de *MatricariaChamomilla* (astéracée) étude de la phase acétate d'éthyl . P 20
- **Boutgourine, M. (2019).** Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. Université Cadi Ayyad .Marakech .n° 015 .p 8
- **Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie – phytochimie, plantes médicinales, tec & doc, médicales internationales (eds.), 4e édition).
- **Bugeau, L. (2007).** Connaissances et éducation des patients traités par anti vitamines k. Université de Nantes. Thèse n°25. P 09

### C

- **Cambus, J-P. (2002).** Physiologie de l'hémostase. Module cardiovasculaire pccm ii rangueil. P 1. Consulté (26/2/2020)
- **Cariou, R. (2004).** Le pentasaccharide (fondaparinux sodium, arixtra ®) : avantage à la synthèse ? Département thérapeutique thrombose, France .16(7) :335-8
- **Chabrier, J-Y. (2010).** Plantes médicinales et formes plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie d'utilisation en phytothérapie thérapie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. P 26

## Références Bibliographiques

---

- **Chegu, K., Mounika, K., Rjeswari, M., Vanibala, N., Sujatha, P., Sridurga, P., Brahma reddy, D.R. (2018).** In vitro study of the anticoagulant activity of some plant extracts .7 (5):904-913
- **Cisse-thiam, M. (1992).** Évaluation de la participation du facteur willebrand dans la thermogenèse in vivo. Thèse de doctorat en hémostase, coagulation. Université Paris Diderot - Paris 7. 1(172 f.): 31
- **Clémentot, A. (2015).** Étude observationnelle et descriptive des complications hémorragiques sous anticoagulants oraux chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire au saubert de chremetz-thionville entre septembre 2013 et septembre 2014. Université de Lorraine.P 34
- **Collet, J-P., Choussat, R., Montalescot, G. (2004).** L'agrégation plaquettaire et ses inhibiteurs dans les syndromes coronariens aigus. 20 (3) : 291-297.

### D

- **Démarchez, M. (2014).** [biologie de la peau]. Récupéré le 29 August 2020, sur <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot214>.
- **Devaraja, S., Nagaraju, S., Mahadeshwarasawmy, Y.H., Girish, K.S., Kemparaju, K. (2008).** A low molecular weight serine protease: purification and characterization from hippasaagelenoides (funnel web) spider venom gland extract, toxicon. 52:130–138
- **Djammel, R., Bouzidi, DJ. (2018).** Contribution à l'étude de l'effet hémostatique des graines de nigelle sative l. Université Larbi Ben M'hidi, Oum El-Bouaghi .P 1,19-20,75
- **Djoubani, K., Hamadouche, N., Boudraa, O. (2017).** Évaluation du pouvoir antimicrobien de plusieurs extraits polyphénolique de deux espèces végétales chamaemelumnobile l. Et matricariachamomillal.p(5)
- **Doyle, M.F., Haley, P.E. (1993).** Meizothrombin: active intermediate formed during prothrombinase-catalyzed activation of prothrombin .university of Vermont. 222: 299-312
- **Drouet, L et Ripoll, L. (2006).** Cibles des médicaments antithrombotiques. Biophotonique et imagerie. 22(10) :887-892
- **Duric, K., Kovac-besovic, E.E., Niksic, H., Muratovic, S., Sofic, E. (2015).** Anticoagulant activité of someartemisiadracunculusleafextrats. 15(2):9-14.
- **Dwisetyawan, A. (2011).** Review: natural products from genus selaginella (selaginellaceae). Department of biology, faculty of mathematics and natural sciences. 3(1) :44-58

### E

## Références Bibliographiques

---

- **Evariste tojoniaina. (2016).** Etude comparative du thé noir et the vert de sahabavy. Université d'Antananarivo école supérieure des sciences agronomiques. P 1

### F

- **Ferret, L. (2015).** Anticoagulants oraux : réutilisation de données hospitalier informatisées dans une démarche de soutien à la qualité des soins. Université Lille Nord de France. P 21
- **Fourrier, F. (2002).** Fibrinolyse et fibrinogénolyse en réanimation . Éditions scientifiques et médicales elsevier sas. Université de Lille 2. France. 11 :341-8

### G

- **Ganeshaiyah, K.N., Vasudeva, R., Uma Shaanker, R. (2009).** In search of sanjeevani, curr sci. 97(4):484–489
- **Garon-lardiere, S. (2004).** Étude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge asparagopsisarmata (bonnemaisoniales) .Université de bretagne occidentale. P 4
- **Guerin-dubourg, U. (2017).** [PDF] UE 10– tissu sanguin guérin-dubourg - téléchargement gratuit PDF. Consulté le 5 septembre 2020 sur : [https://nanopdf.com/download/ue-10-tissu-sanguin-guerin-dubourg\\_pdf](https://nanopdf.com/download/ue-10-tissu-sanguin-guerin-dubourg_pdf)

### H

- **Haissam, A.S. (2008).** Rôle des cellules endothéliales progénitrices dans la régulation de la fonction plaquettaire. Université de Montréal. P 41
- **Hamel, C. (2010).** L'utilisation des antiplaquettaires. V57(5) :31-32.consulter le 8 septembre 2020 sur : <https://www.professionsante.ca/files/2010/10/lespagesbleues201009.pdf>.
- **Hamiche, Z., Mndas, F. (2019).** Situation de l'automédication à Mostaganem : (paracétamol et l'aspirine). Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. P 19
- **Hany, I.K., Ismet, B., Alan, B. (2015).** Complement-coagulation cross-talk: a potential mediator of the physiological activation of complement by lowph, journal frontiers in immunology. P 215
- **Hashemzadeh, M., Furukawa, M., Goldsberry, S., Movahed, M.R. (2008).** Chemical structures and mode of action intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers. 13(4):192-197.
- **Helft,G., Ankri, A. (2014).** Les NACOs dans le fa. P14 consulter le 10 septembre 2020 de : <https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2014/12/rc-298.pdf>.

## Références Bibliographiques

---

- **Hippert, C. (2008).** Monitoring d'un essai clinique de phase iii en neurologie vasculaire. Université Henri Poincaré -Nancy. P 44
- **Hirsh, J., Anand, S., Halperin, J., Fuster, V. (2001).** Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascularbiology*, 21(7):1094-1096
- **Hirsh, J., Bauer, K., Donati, M., Gould, M., Samama, M., Weitz, M. (2008).** Parenteral anticoagulants. *Chest*, 133(6) :141s-159s
- **Hosseini, A.A.M. (2005).** Quality, energy requirement and costs of drying tarragon (*artemisiadracunculus l.*). Thesiswageningenuniversity. P 2

### I

- **I.S.Fernando ,Sanjeewa , K.W. Samarakoon , W.W. Lee , H-S. Kim ,E-A. Kim , U.Gunasekara, D. Abeytungga ,C. Nanayakkara , E. De silva, (2017).** Ftir characterization and antioxidant activity of water soluble crude polysaccharides of srilankan marine algae, *algae* 32 (1):75–86
- **Ingret, M. (2013).** Place d'une unité douleur thoracique dans la filière d'urgences cardiologiques au chu de Nancy .université de Lorraine -Nancy. P 89

### J

- **Jain, P., Joshi, H. (2012).** Coumarin: chemical and pharmacologicalprofile. *J applpharmsci* 2(6):236–240
- **Jolly, L. (2018).** Trem-1, nouvel acteur de la cellule endothéliale et de la plaquette. *Médecine humaine et pathologie. Université de Lorraine, Français.* P 27

### K

- **Kafley, S., Rohrer, C., Ondrus, M.G. ;( 2007).** Agfd 62-distribution of catechins, epicatechins , and methylxanthines in green tea aviable in regular and decaffeinated form . University of wisconsinstou.
- **Kaibi, K. (2011).** Les antiagrégants plaquettaires : ancien et nouveau thérapies. University Mohammed V –Rabat. P70
- **Kerbiriou-nabias, D. (2010).** Les polyphosphates. Nouveaux acteurs plaquettaires qui associent thromboseet inflammation platelet polyphosphates: new mediator slinking thrombosis with inflammation . *Médecine/sciences. Paris, France.* 26(4) :343–346
- **Koenig-oberhuber, V. et Filipovic, M. (2016).** New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *117 (s2):ii74–ii84*
- **Krogmann, Holtby, R., Jahr, J. (2014).** Effects of hemoglobin-based oxygen carriers on blood coagulation. *Journal of functional biomaterials*, 5(4):288-295

## Références Bibliographiques

---

- **Kruithof, E.k.O. (1997).** Aspects biologiques et cliniques de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type2 (pai-2). Division d'angiologie et d'hémostase. ; Genève, Suisse. 3 (1) :7-1
- **Kumar, V., Yadav, S.K. (2009).** Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications, j. Chem. Technol. Biotechnology. 84:151–157

### L

- **Laly Adrien, M. (2018).** Bon usage en officine des huiles essentielles apropietes anticoagulantes. Université D'Aix-Marseille. P18
- **Lanneluc, A. (2016).** Anticoagulants oraux utilisation clinique et mise en place d'une méthode de dosage des anticoagulants oraux directs par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. Université de Limoges. P 30
- **Léoni, J. (2001).** Physiopathologie de l'athérosclérose-mécanisme et prévention de l'athérombose. Université de Franche-Comté.
- **Lhermusier, T. (2012).** Régulation plaquettaire : ciblage de la protéine kinase syk dans le hit et rôle du transporteur lipidique abca1 dans les fonctions plaquettaires. Université Toulouse III - Paul Sabatier. P 28
- **Liu, X., Zhang, M., Liu, H., Zhou, A., Cao, Y., Liu, X. (2018).** Preliminary characterization of the structure and immunostimulatory and anti-aging properties of the polysaccharide fraction of haematococcuspluvialis, RSC Adv. 8 (17):9243–9252

### M

- **Mariam, W. (2014).** Diagnostic biologique d'un syndrome hémorragique .Université Mohammed V–Rabat–. (80) : 7-10
- **Martin, T. (2016).** Dosage de l'activité du facteur willebrand : comparaison de la méthode de référence manuelle à deux techniques automatisées. Université de Picardie Jules Verne. P(17)
- **Meftah, F., Ziouche, A. (2017).** Les accidents hémorragiques liés aux antis vitamines k au niveau des urgences médicales du chu de Tizi-Ouzou .Université de Mammeri Mouloud – Tizi-Ouzou. P 13
- **Mercuri, A. (2009).** Évaluation de la prise en charge du surdosage et des hémorragies sous antivitaminas k a u service des urgences du chu de Nancy. Université Henri Poincaré, Nancy 1. P35
- **Mioulane, P. (2014).** Estragon: la plante qui protégé des dragons ! Consulter le 29 aout 2020 de :[https://www.newsjardintv.com/noms-des-plantes/estragon-la-plante-qui-protège-des\\_dragons.html](https://www.newsjardintv.com/noms-des-plantes/estragon-la-plante-qui-protège-des_dragons.html).

## Références Bibliographiques

---

- **Moake, J. (2018).** Revue générale de l'hémostase - hématologie et oncologie - édition professionnelle du manuel msd. Consulté le 5 septembre 2020 sur [https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%c3%a9matologie-et-oncologie/h%c3%a9mostase/revue-g%c3%a9n%c3%a9rale-de-h% c3% a9mostase](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%c3%a9matologie-et-oncologie/h%c3%a9mostase/revue-g%c3%a9n%c3%a9rale-de-h%c3%a9mostase)
- **Morton, J.F. (1974).** Folk-remedy plants and esophageal cancer in Coro, Venezuela. *Morris arbortum bull*; 25:24-34.
- **Moussi, N., Benhammouche, D. (2017).** Élimination de l'acide acétylsalicylique par photodégradation catalytique. Université A. Mira - Bejaïa. P 03
- **Muriel, P. (2014).** Accompagnement et suivi du patient sous anticoagulants anti vitamines k .Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des sciences pharmaceutiques. P 16

### N

- **Neu, Ch. (2011).** Les interactions entre les antithrombotiques et les plantes médicinales. Université Henri Poincare - Nancy 1. P 49, 54,87-88
- **Nizamaldin, Y., Abinajm, S., M, El –Hage., Samson, J. (2012).** Hémostase locale en chirurgie orale. 1ère partie : physiologie de l'hémostase. Edp sciences. Genève,Suisse 18:119-127
- **Nkhili, E-Z. (2009).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant .Université Cadi Ayyad - Marrakech. P 1
- **Nony, C. (2018).** Prise en charge d'un patient traité par anticoagulant oral en fonction des structures sanitaires (hôpital, officine) : comment optimiser les échanges ville-hôpital pour . Université de Limoges. P 25, 30,33
- **Nurzyńska-wierdak, R., Zawislak, G. (2014).** Herb yield and bioactive compounds of tarragon (*artemisiadracunculus*) as influenced by plant density. 13(2):207-221

### O

- **Obolskiy, D., Pischel, I., Feistel, B., Glotov, N., Heinrich, M. (2011).** *Artemisia dracunculus* L. (tarragon): a critical review of its traditional 2 use, chemical composition, pharmacology, and safety. 59 (21): 11367-11384.
- **Olivier, M., Brigitte, J., Dominique, L., Sophie, S., Eric, H. (2008).** L'hémostase et ses anomalies dans les maladies inflammatoires. Chapter 11\_080407. P 4 consulté (3/3/2020).
- **Oukassou, R. (2014).** Les accidents hémorragiques lies aux antis vitamines k aux urgences. Université Cadi Ayyad Marrakech. Thèse n°43. P 8

### P

## Références Bibliographiques

---

- **P. De moerloose, Reber, G., Pugin, J. (2002).** Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? Éditions scientifiques et médicales Elsevier sas. Genève, Suisse. 11:584-90
- **Pacull, A., Bene, M-C., Despeyroux, S., Cardoso, R., Bankoussou, S. (2010).** Biologie des anomalies de l'hémostase. P 10 .consulter le 7 septembre 2020. Sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/biologie\\_des\\_anomalies\\_de\\_lhemostase\\_\\_note\\_de\\_cadrage\\_2011-09-02\\_14-44-6\\_306.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/biologie_des_anomalies_de_lhemostase__note_de_cadrage_2011-09-02_14-44-6_306.pdf).
- **Pastoriza, S., Mesías, M., Cabrera, C., Rufián-Henares, J.A. (2017).** Healthy properties of green and white teas: an update. Universidad de Granada. Titer du journal: food & function. 8(8):2650-2662
- **Pellaton, C., Silvain, J., Eeckhout, Collet, E J-P., Montalescot, G. (2014).** Cardiologie tests de réactivité plaquettaire : mise à jour pour le praticien. Suisse. 10 :24-31
- **Pench, L. (2015).** Peut-on prédire le risque hémorragique par le biais d'un interrogatoire médical ? Université Toulouse iii – Paul Sabatier. N° 2015-tou3-3057. P 16-25
- **Peng, Y., Xie, E., Zheng, K., Fredimoses, M., Yang, X., Zhou, X., Wang, Y., Yang, B., Lin, X., Liu, J. (2013).** Nutritional and chemical composition and antiviral activity of cultivated seaweed sargassumnaozhouensetseng et lu, marine drugs 11 (1):20–32
- Pérez, M.J., Falqué, E., Domínguez, H. (2016). Antimicrobial action of compounds from marine seaweed, marine drugs 14 (3):52
- **Perot, E. (2014).** Production et caractérisation de nouveaux facteurs ix recombinants améliorés dans le cadre du traitement de l'hémophilie b. Ingénierie biomédicale. Université Claude Bernard - Lyon I. Français. P 26-27
- **Perrein, A. (2015).** Administration de fibrinogène dans le choc hémorragique : pertinence des pratiques transfusionnelles au chu de Nancy en 2012 et 2014. Sciences du vivant [q-bio] .Université de Lorraine. P 41
- **Peyrot, S. (2001).** Hémophilie\_facteurs antihémophilique. Université de Limoges. N°313. P(14)
- **Pierre, S., Crosbie, L., Duttaroy, A.K. (2005).** Inhibitory effect of aqueous extracts of some herbs on human platelet aggregation in vitro. Platelets 16(8):469–473
- **Piquard, L. (2019).** L'hémostase, une incroyable mosaïque de réactions ordonnées ! Consulté le 1 septembre 2020, sur <https://www.actusoins.com/313263/hemostase-une-incroyable-mosaique-de-reactions-ordonnees.html>
- **Pires, D. (2016).** Prescription hors recommandations has/ansm des antiagrégants plaquettaire : étude en prévention primaire des maladies athéromateuses en médecine générale .Université

## Références Bibliographiques

---

Claude Bernard –Lyon. P 21. Consulter le 8 septembre 2020 sur : <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/70ad5aae-afdd-45a1830199b23d518560/blobholder:0/thm> 2016 pires\_david.pdf.

- **Plaziat-decourcelle, A. (2009).** Les anticoagulants: mise au point en 2009 .Université Henri Poincare - Nancy 1 2009. Faculté de pharmacie. P 1-20, 98-100
- **Poon, M.C., R. D'oiron. (2000).** Recombinant activated factor vii (novo seven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International registry on recombinant factor VIIa and congenital platelet disorders group, blood coagul. Fibrinolysis 11:s55–s68

### R

- **Ralay-ranaivo, B. (2014).** Développement d'une forme orale du fondaparinux. Médecine humaine et pathologie. Sciences du vivant [q-bio] / médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris Xi, Français.
- **Rauch, A. (2014).** Protéolyse du facteur willebrand et cardiopathies à forces de cisaillement élevées : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. Médecine humaine et pathologie. Université du droit et de la santé - Lilli .Français. P 10,18
- **Reber, G ., Pugin, A. (2002).** Activation et inhibition de la coagulation : que se passe-t-il en cas de coagulopathie intravasculaire disséminée ? Éditions scientifiques et médicales elsevier sas. Genève, Suisse 11:584-90
- **Reygaert, W.C. (2017).** An update on the health benefits of green tea. Oakland University William Beaumont-Oakland. 3(4):1
- **Rivera-Bou, W.R., Cabañas, J.G. (2017).** What is the mechanism of action of tissue plasminogen activator (t-PA) for thrombolytic therapy?
- **Robino, P. (2016).** Fonction plaquettaire au cours de l'activité physique chez le patient coronarien sous antiagrégants plaquettaires. Université de bordeaux U.F.R des sciences médicales. P 17

### S

- **Scala-bertola, J. (2009).** Développement de formes orales d'héparine et de formes à libération prolongée de warfarine : une réponse à l'amélioration de la prévention de la thrombose ? Médecine humaine et pathologie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. P 43
- **Senthilkumar, K., Ramajayam, G., Venkatesan, J., Kim, S-K. Ahn, B-C. (2017).** Biomedical applications of fucoidan, seaweed polysaccharides, seaweed polysaccharides p 269–281

## Références Bibliographiques

---

- **Shabana, A ., El-menyar, A., Asim, M., Al-azzeH, H., H al thani. (2012).** Cardiovascular benefits of black cumin (nigella sativa)
- **Shabana, S.A., El-Menyar, A., Asim, M., Al-Azzeh, H., Al –Thani, H. (2012).** Cardiovascular benefits of black cumin (nigella sativa). Cardiovascular toxicology, 13(1):9–21
- **Sharma, Sk. (1998).** Low molecular weight heparins. Medical journal armed forces India, 54(3):285–286
- **Soad M, M., El-ahwany, A.Md. (2016).** Bioactivity and phytochemical constituents of marine red seaweeds (janiarubens, corallinamediterranea and pterocladia capillacea), J. Taibah Univ. Sci. 10 (4):471–484
- **Solari, F ., Varacallo, M. (2020).** Héparine de bas poids moléculaire (hbpm). Consulté le 29 août 2020 sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/nbk52595>
- **Sun, X. (2015).** Étude des facteurs de l'hémostase après thrombolyse par le RT-PA dans l'infarctus cérébral aigu: corrélations cliniques et étiologiques. Neurosciences [q-bio.nc]. Université Claude Ernard - Lyon I. Français. P 7

### T

- **Trosini-désert, V., Vergnon, J.M., Collet, J.P. Montalescot, G., Similowski, T., et le groupe d'endoscopie bronchique de langue française (gelf) (2007).** Bronchoscopie souple et antiagrégants plaquettaires : analyse du rapport bénéfices-risques. 24 (1) : 48-56. P 52
- **Turpin, J. (2017).** Au cœur de l'hémostase primaire : réactualisation des connaissances .Université du Droit et de la sante de Lille 2 .P 18

### U

- **Uszyński, W., Uszyński, M., Żekanowska, E., Góralczyk, K. (2007).** Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in cord blood. 45(1) : 33-36

### V

- **Venkatesana, M., Arumugamb, V., Pugalendia, R., Ramachandran, K., Sengodand, K., Vijayanb, S.R., Sundaresanb, U., Ramachandran,S., Pugazhendhi, A. (2019).** Antioxidant , anticoagulant and mosquitocidal properties of water soluble polysaccharides (wsps) from Indian seaweeds. 84:196–204

### W

- **Wagener, G. (2012).** Liver anesthesiology and critical care medicine [eBook]. Coagulopathy: pathophysiology, evaluation, and treatment. Departments of Anesthesiology College of physicians & surgeons of Columbia university .New York, NY, USA. P 152-153

## Références Bibliographiques

---

- **Weinmann, L. (2016).** Le dosage des monomères de fibrine : étude in vitro, et intérêt en traumatologie. Sciences pharmaceutiques. Université de Bordeaux. N°122, p 15

### Z

- **Zbalah, H., Belarbi, Y. (2018).** Effet de séchage des plantes médicinales de la famille des lamiacées (romarin) sur l'activité antibactérienne. Université Abdelhamid Ibn Badais-Mostaganem. P 1
- **Zguira, M.S. (2015).** Vasomotricité endothélium-dépendante et activité physique : approches expérimentales chez le rat diabétique et cliniques chez des sujets sains, sédentaires, en surpoids ou obèses. P 22

### Site web :

- <https://sciences.savoir.fr/les-polysaccharides-d-algues-les-alginates/>
- <https://sciences.savoir.fr/les-polysaccharides-d-algues-les-carraghenanes/>

**Année universitaire : 2019/2020**

**Présenté par : Abdennour Aïcha  
Bouchaar Hafsa  
Chennouf Khadidja**

## **Les anticoagulants d'origine naturelle**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

### **Résumé :**

Le processus physiologique de l'hémostase assure la prévention et l'arrêt des saignements en cas de rupture de la paroi d'un vaisseau par trois étapes : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaires et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire, il s'agit de la première étape d'urgence du contrôle hémorragique visant à obturer initialement la brèche vasculaire à l'aide d'un clou plaquettaire ou thrombus blanc.

La coagulation (hémostase secondaire) est le processus qui aboutit à la formation de fibrine nécessaire à la consolidation du clou plaquettaire. Il s'agit d'une séquence de réactions enzymatiques permettant l'activation de facteurs plasmatiques inactifs en protéases actives.

Processus fibrinolytique permet la lyse spécifique du caillot de fibrine sous l'action de l'enzyme protéolytique la plasmine.

Les différentes phases de l'hémostase sont hautement régulées par un système d'activateurs et d'inhibiteurs plasmatiques.

Pour la prévention d'extension de la coagulation, la médecine a mis en œuvre des substances qui anticoagulant d'origine synthétique (antithrombine, antivitamine K, ..... ) ou d'origine naturelle (les plantes médicinales).

La médecine par les plantes est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner sans créer de nouvelles maladies.

**Mots clés :** Hémostase, Hémostase primaire, coagulation, fibrinolyse, anticoagulants, plantes médicinales.

**Jury d'évaluation :**

**Président : LALAOUI K** (Pr - UFM Constantine),  
**Encadrant : IHOUEL S** (MCB - UFM Constantine),  
**Examineur : BOUBEKRI N** (MCB - UFM Constantine).

**Date de soutenance : 17/9/2020**

