

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie animal

كلية علوم الطبيعة والحياة  
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 Biologique

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° série :

Intitulé :

---

L'évaluation de l'activité anticoagulante des polysaccharides  
isolés des feuilles d'*Allium sativum* et *Laurus nobilis*

---

Présenté par : Beguiet Sara  
Zermane Rayene  
Guenouf Aya

Le 28/06/2022

Jury d'évaluation :

**Encadreur :** Dehili N (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 01:** Lalaoui K (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice 02 :** Boubekri N (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 – 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ يَرْفَعُ الْكَلِمَ الْفَنِيكَ لِمَنْزِلَتِكُمْ وَالْفَنِيكَ لِقَوْلِ الْعِلْمِ وَرَجَالِ }

## **REMERCIEMENTS**

*Au terme de ce travail de mémoire de Master, nous tenons à remercier :*

*Tout d'abord, Madame Dehili N. ; Maître assistante à l'Université des Frères Mentouri-Constantine, l'encadreur de ce mémoire, pour avoir proposé et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a accordé est qui nous a permis de réaliser ce travail.*

*Nous voudrions présenter, nos remerciements et notre vive gratitude à Madame Salma ; chef de l'unité CTS du Clinique rénale daksi Constantine, pour nous avoir accueillie dans son laboratoire.*

*Monsieur Lalaoui K : Président du jury de notre mémoire.*

*Madame Boubekri. N ; MCA à l'Université des Frères Mentouri-Constantine, d'avoir accepté d'examiner et de valoriser ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier également le personnel de l'unité de CTS et de laboratoire de biochimie, qui a eu la gentillesse de nous accueillir les bras ouverts.*

*En fin, nous souhaitons adresser tous nos remerciements aux personnes qui nous ont apporté leur soutien et qui ont ainsi contribué à la réalisation de ce mémoire.*



### *Dédicace*

*C'est avec toute de mes sentiments que je dédie ce travail a:  
a ma famille, berceau de ma culture, sans elle je ne serai pas ce que  
je suis aujourd'hui.*

*A ma grands-mère fatima et pour leur prières pour moi.*

*Aux personnes les plus chères à mon cœur et qui ont attendu avec  
patience les fruits de leur bonne éducation mes chers parents,  
ramdane et ramda, qui ont été mon ombre durant toutes les années de  
mes études, et je les remercie d'être un exemple de persévérance, de  
foi en l'avenir, d'ambition et de m'avoir appris que la patience est la  
clé de la réussite.*

- ❖ A mes chères sœurs : Hawa et Amina*
- ❖ A mes chers frères : Ilyas et Zaki*
- ❖ Amon encadreur : madame dehili*
- ❖ A ma magnifique trinôme : Sara et Aya*
- ❖ A ma belle amie : Siham*

*Rayene*



## *Dédicace*

*A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*Mes très chère mères (z,r,w) pour sa patience sans limite, sans sacrifice de tous les instants, à son assistance substantielle et tous ce qui elle a fait pour ma réussite durant ma vie.*

*A mon très cher père pour l'aide et l'encouragement durant mes années d'études pour ses qualités humaines qui ont été pour moi un exemple précieux.*

❖ *A mon encadreur mdm dehili.*

❖ *Mes binôme aya et rayane.*

❖ *A ma sœur anissa.*

❖ *A tout la famille beguiret et boulakzaz.*

❖ *A mes amies Nassima , karima, batoul, amani, imane sabrine.*

❖ *A tous ceux qui mon soutenu de près ou de loin.*

*Sara*



## *Dédicace*

*Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU*

*De m'avoir donné la force et le courage de mener  
à bien ce modeste travail.*

*Je tiens à dédier cet humble travail à :*

- ❖ A ma tendre mère et mon très cher père A mes frère : Lokman et Mohamed.*
- ❖ Mes chères tantes et mes oncles et leurs enfants.*
- ❖ Spécial dédicace a vous: Mdm dehili.*
- ❖ A Mes binôme Sara et Rayen.*
- ❖ A mes meilleurs amis Yassmin, Ahlem, Aya.*
- ❖ A Tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire.*
- ❖ A Toute ma famille*

*Aya*

# L'évaluation de l'activité anticoagulante des polysaccharides isolés des feuilles d'*Allium sativum* et *Laurus nobilis*

## Résumé

Les plantes médicinales ont toujours été la source fiable de molécules biologiquement actives qui se sont révélées efficaces dans la production de médicaments pour diverses maladies, ce qui a incité les scientifiques à étudier la possibilité d'avoir des activités anticoagulantes.

Le but de cette étude était d'estimer l'activité anticoagulante de l'extrait polysaccharidique de feuilles de et d' *Laurus nobilis* et *Allium sativum*. Les polysaccharides ont été extraits à l'eau chaude et précipités à l'éthanol. A partir de ces extraits, huit concentrations différentes ont été formées, puis le temps de prothrombine, le temps de céphaline et la concentration de fibrinogène ont été mesurés. Les résultats ont montré que des concentrations élevées de *Allium sativum* et de *Laurus nobilis* sont capables de prolonger le temps de coagulation afin que l'ail soit plus efficace.

Le rendement total des polysaccharides extraits a été estimé à 2 et 12,8, respectivement, pour le *Laurus nobilis* et l' *Allium sativum*.

Les résultats ont montré que l'extrait de polysaccharide d' *Allium sativum* était capable de prolonger le temps de coagulation significativement moins que le temps de prothrombine, les concentrations de 5 mg/ml à 30 mg/ml n'ont pas montré de différence nette, mais la différence est apparue aux concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml, c'est ce qu'indiquait. Cependant, l'ail est capable d'exercer une activité anticoagulante, ainsi que pour le test à la céphaline activée, les résultats ont montré que l' *Allium sativum* capable de prolonger le temps de coagulation de manière très significative  $p < 0,001$  à des concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml après addition d'extrait d' *Allium sativum* au plasma, cette activité est plus efficace sur la voie de la coagulation interne.

Pour *Laurus nobilis* aux concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml, les résultats ont montré que les temps de coagulation obtenus montraient que l'extrait polysaccharidique exerce une activité anticoagulante par rapport au témoin avec une différence significative  $p < 0,001$ . L'activité est plus efficace sur la voie interne que sur la voie externe.

En conclusion, ces résultats peuvent être considérés comme très prometteurs et méritent plus de recherche, afin de produire un anticoagulant d'origine végétale avec moins d'effets secondaires qu'un anticoagulant animal (héparine).

**Mots clés:** Hémostase, *Allium sativum*, *Laurus nobilis*, polysaccharides, activité anticoagulante, TP, TCK, test fibrinogène.

# Evaluation of the anticoagulant activity of polysaccharides isolated from leaves of *Allium sativum* and *Laurus nobilis*

## Astract

Medicinal plants have always been the reliable source of biologically active molecules that have been shown to be effective in producing drugs for various diseases, which has prompted scientists to investigate the possibility of having anticoagulant activities.

The aim of this study was to estimate the anticoagulant activity of the polysaccharide extract of leaves of and *Laurus nobilis* and *Allium sativum*. The polysaccharides were extracted with hot water and ethanol precipitated. From these extracts, eight different concentrations were formed, then prothrombin time, partial thromboplastin time and fibrinogen concentration were measured. The results showed that high concentrations of *Allium sativum* and *Laurus nobilis* are able to prolong the clotting time so that the *Allium sativum* is more effective.

The total yield of extracted polysaccharides was estimated at 2 and 12.8, respectively, for rand and garlic.

The results showed that *Allium sativum* polysaccharide extract was able to prolong coagulation time significantly less than prothrombin time, concentrations from 5 mg/ml to 30 mg/ml did not show a clear difference , but the difference appeared at the concentrations of 60 mg/ml and 90 mg/ml, this was indicated However, garlic is able to exert anticoagulant activity, as well as for the activated cephalin test, the results showed that es *Allium sativum* able to prolong coagulation time very significantly at concentrations of 60 mg/ml and 90 mg/ml after addition of *Allium sativum* extract to plasma, this activity is  $p < 0.001$  more effective on the internal coagulation pathway.

For the *Laurus nobilis* concentrations of 60 mg/ml and 90 mg/ml, the results showed that the coagulation times obtained showed that the polysaccharide extract exerts an anticoagulant activity compared to the control with a significant difference  $p < 0.001$ . The activity is more effective on the internal path than on the external path.

In conclusion, these results can be considered very promising and deserve more research, in order to produce a plant-based anticoagulant with fewer side effects than an animal anticoagulant (heparin).

**Keywords:** Hemostasis, *Allium sativum*, *Laurus nobilis*, polysaccharides, Anticoagulant activity TP, TCK, fibrinogen test.

## تقدير النشاط المضاد للتخثر لمتعددات السكاكر المستخلصة من نبات الثوم و الرند

### الملخص

النباتات الطبية دائما ما كانت المصدر الموثوق للجزيئات النشطة بيولوجيا التي أظهرت فعاليتها في إنتاج الأدوية لمختلف الأمراض هذا ما دفع العلماء إلى البحث في إمكانية امتلاكها أنشطة مضادة للتخثر. تهدف هذه الدراسة إلى تقدير نشاط مضاد التخثر لمستخلص متعدد السكاكر من أوراق الرند و الثوم. تم استخلاص متعددات السكاكر بالماء الساخن و الترسيب بالاثانول. من هذه المستخلصات تم تشكيل ثمانية تراكيز مختلفة ثم قياس زمن البروثرومبين ، زمن السيفالين وتركيز الفيبرينوجان . أظهرت النتائج أن التراكيز العالية للثوم و الرند قادر على إطالة زمن التخثر بحيث يكون الثوم اكثر تأثيرا.

حيث قدر المردود الكلي لعديد السكاكر المستخلصة بنسبة 2 و 12.8 على التوالي للرند و الثوم أظهرت النتائج أن مستخلص متعدد السكاكر الخاص بالثوم قادر على إطالة زمن التخثر بشكل جد معنوي اقل من في زمن البروثرومبين فالتراكيز من 5 ملغ/مل إلى 30 ملغ/مل لم تظهر فرق واضح لكن الفرق ظهر عند التركيزين 60مغ/مل و 90مغ/مل هذا ما دل على أن الثوم قادر على ممارسة نشاط مضاد للتخثر، كذلك بالنسبة لاختبار السيفالين المنشط فقد بينت النتائج أن الثوم قادر على إطالة زمن التجلط بشكل جد  $p < 0.001$  معنوي في التراكيز 60مغ/مل و 90مغ/مل بعد إضافة مستخلص الثوم للبلازما، هذا النشاط يكون أكثر فعالية على المسار التجلط الداخلي.

بالنسبة للرند عند التراكيز 60مغ/مل و 90مغ/مل أظهرت النتائج أن أزمنة التخثر المتحصل  $p < 0.001$  عليها أن مستخلص متعدد السكاكر يمارس نشاط مضاد للتخثر مقارنة مع الشاهد بفرق معنوي النشاط يكون أكثر فعالية على المسار الداخلي مقارنة بالمسار الخارجي.

في الختام، يمكن اعتبار هذه النتائج واعدة للغاية وتستدعي المزيد من البحث، من اجل إنتاج مضاد للتخثر من اصل نباتي اقل أعراض جانبية من مضاد التخثر الحيواني (هيبارين).

### الكلمات المفتاحية:

هيموستازيا الدم، مضادات التخثر، متعددات السكاكر، الثوم، الرند، النشاط المضادة لتخثر زمن السيفالين، زمن البروثرومبين، اختبار الفيبرينوجان.

# Table des matières

Remerciement

Résumé

Liste des figure

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction .....1

## Section 01: Etude bibliographique

### Chapitre 01 : Physiopathologie de l'hémostase

1. Equilibre hémostatique .....3

1.1. L'hémostase primaire .....4

1.1.1. Facteurs de l'hémostase primaire .....4

1.1.1.1. Le vaisseau .....4

1.1.1.3. Facteur Von Willbrend .....6

1.1.1.4. Fibrinogène .....6

1.1.2. Les étapes de l'hémostase primaire .....6

1.1.2.1. Le temps vasculaire .....6

1.1.2.2. Le temps plaquettaire.....6

1.2. La coagulation plasmatique .....8

1.2.1. Cellules et facteurs impliqués .....8

1.2.1.1. Les cellules .....8

1.2.1.2. Les protéines de coagulation .....9

1.2.2. Les facteurs de coagulation.....9

1.2.3. Les étape de coagulation .....10

1.2.3.1. Phase d initiation (Déclenchement de la cascade enzymatique par le facteur tissulaire FT) ..... 10

1.2.3.2. Phase de d'amplification et la prolongation (Formation du complexe prothrombinase) ..... 10

1.2.3.3. Fibrinoformation ..... 10

<b>1.2.4. Les inhibiteurs de la coagulation.....</b>	<b>11</b>
1.2.4.1. Antithrombine .....	11
1.2.4.2. Système protéines C/S .....	11
1.2.4.3. Inhibiteur de la voie extrinsèque .....	12
<b>1.3. Fibrinolyse.....</b>	<b>12</b>
1.3.1. Activation de fibrinolyse .....	13
1.3.2. Les inhibiteurs de fibrinogène.....	14
<b>2. Tests de coagulation plasmatique.....</b>	<b>15</b>
2.1. Temps de Quick (TQ).....	15
2.2. Temps de céphaline activé (TCA) .....	16
2.3. Temps de thrombine (TT).....	16
2.4. Test de Fibrinogène .....	16
<b>3. Les pathologies de l'hémostase.....</b>	<b>16</b>
3.1. Les hémorragies.....	16
3.1.1. Les pathologies hémorragiques congénitales .....	18
3.1.1.1. La maladie de Von Willbrand .....	18
3.1.1.2. Thrombopathies constitutionnelles .....	18
3.1.1.3. Atteinte vasculaire : purpuras vasculaires et vascularités.....	18
3.1.1.4. Hémophilie A et B.....	19
3.1.1.5. Déficits congénitaux en facteurs de la coagulation .....	19
3.1.2. Pathologies hémorragiques acquises.....	19
3.1.2.1. La thrombopénie .....	19
3.1.2.2. Hypovitaminose K .....	20
3.1.2.3. Insuffisance hépatocellulaire .....	20
3.1.2.4. Coagulation intra-vasculaire disséminée .....	20
3.1.2.5. Anticoagulants circulants.....	20
3.1.2.6. Syndrome hémorragique secondaire aux accidents des anticoagulants .....	21
3.2. La thrombose :.....	21
3.2.1. Thrombose veineuse .....	21
3.2.1.1. Les types de thrombose veineuse .....	22
3.2.2. Thrombose artérielle .....	22
3.2.3. Embolie pulmonaire .....	23

3.2.4. Accident vasculaire cérébral.....	23
--	----

## Chapitre 02: les anticoagulants

1. Définition des anticoagulants.....	24
2. Les types des anticoagulants.....	24
2.1. Les anticoagulants injectables .....	24
2.1.1. L'héparine .....	24
2.1.1.1. Héparine standard ou héparine non fractionné (HNF) .....	25
2.1.1.2. Héparine de bas poids moléculaire ou HBPM.....	26
2.2. Les anticoagulants par voie orale.....	27
2.2.1. Anticoagulants oraux anti vitamine K.....	28
2.2.2. Anticoagulants oraux directs ou les nouveaux anticoagulants oraux .....	29

## chapitre 03: Présentation des plantes: *Allium sativum* et *Laurus nobilis*

1. <i>Allium sativum</i> (ail).....	32
1.1. Origine de l'ail.....	32
1.2. Etude botanique d' <i>Allium sativum</i> .....	32
1.2.1. Description de la plante.....	32
1.2.2. Classification classique.....	33
1.3. Composition chimique et principes actifs.....	33
1.3.1. Composé soufrés .....	34
1.3.1.1. $\gamma$ -Glutamyl peptides.....	34
1.3.1.2. S-alkyl-L-cystéine-sulfoxide.....	34
1.3.2. Composés non soufrés .....	34
1.3.2.1. Saponines.....	34
1.3.2.2 Allixine .....	35
1.3.3. Polyphénols.....	35
1.3.4. Les acides aminés contenus dans l'ail .....	35
1.3.5. La teneur de l'ail en vitamines .....	36
1.3.6. Les éléments minéraux contenus dans l'ail .....	37
1.4. Les activités biologiques de l'ail .....	37

1.4.1. Activité antioxydante de l'ail.....	37
1.4.2. Activité anticancéreuse.....	38
1.4.3. Activité antibactérienne .....	38
1.4.4. Activités antiparasitaire et anti-protazoaires.....	38
1.4.5. Activité antivirale .....	38
1.4.6. Activité antiinflammatoire.....	39
1.4.7. Activité antidiabétique .....	39
1.5. Différentes utilisations de l'ail.....	39
1.5.1. Utilisation culinaire .....	39
1.5.2. L'ail dans l'industrie agroalimentaire.....	39
1.6. Effets indésirables.....	40
2. <i>Laurus nobilis</i> .....	41
2.1. Généralités.....	41
2.2. Classification botanique .....	41
2.3. Composition chimique.....	42
2.3.1. Composition en huiles essentielles.....	42
2.3.1.1. Terpènes .....	43
2.3.2. Autre métabolites secondaires secondaire.....	44
2.3.2.1. Flavonoïdes et dérivés .....	44
2.3.2.2. Acides phénoliques .....	44
2.3.2.3. Sesquiterpènes lactones .....	44
2.3.2.4. Acides gras .....	44
2.3.2.5. Autres .....	44
2.4. Les bienfaits du laurier .....	44
2.6. Les activité biologique de <i>Laurus nobilis</i> .....	45
2.6.1. Activité antifongique .....	45
2.6.2. Activité antioxydante.....	45
2.6.3 Activité antibactériene .....	46
2.6.4. Activité acaricide .....	46
2.6.5. Activité anticonvulsante.....	46

## chapitre 04:Les polyssacharides

1. Définition .....	47
2. Classification des polysaccharides .....	47
2.1. Le composition en monomères .....	47
2.1.1. Homo polysaccharides.....	47
2.1.2. Hétéro polysaccharides .....	47
2.2. Classification selon origine .....	47
2.2.1. Polysaccharides bactériens et fongiques .....	47
2.2.2. Polysaccharides d'origine animale .....	48
2.2.2.1. Le glycogène.....	48
2.2.2.2. Les glycosaminoglycanes.....	49
2.2.2.3. L'acide hyaluronique (HA).....	49
2.2.2.4. Kératine sulfate.....	50
2.2.2.5. L'héparine.....	51
2.2.3. Polysaccharides issus de plantes terrestres .....	52
2.2.3.1. La cellulose.....	52
2.2.3.2. Les Hémicellulose .....	52
2.2.3.3. Les xylanes .....	52
2.2.3.4. Les glucanes .....	52
2.2.3.5. Les pectines .....	53
2.2.4. Polysaccharides d'algues.....	53
3. Les activités biologiques de polysaccharide .....	54
3.1. Activité anticoagulante.....	54
3.2. Activité antioxydante.....	54
3.3. Activité anti-inflammatoire .....	55
3.4. Activité anti cancéreuse et anti tumorale .....	55
3.5. Activité antivirale .....	55

### Section 02: Matériel et Méthodes

1. matériel.....	57
1.1. Matériel biologique.....	57
1.2. Les réactifs .....	57

<b>1.3. Les appareils .....</b>	<b>57</b>
<b>2. Méthode .....</b>	<b>57</b>
<b>2.1. Méthode d'extraction .....</b>	<b>57</b>
<b>2.2. Calcul du rendement .....</b>	<b>59</b>
<b>2.3. Méthode de l'évaluation de l'activité anti coagulant.....</b>	<b>59</b>
<b>2.3.1. Activités anticoagulantes des extraits bruts polysaccharidiques .....</b>	<b>59</b>
<b>2.3.3. Les tests d'évaluation .....</b>	<b>59</b>
<b>2.3.3.1. Test de TP .....</b>	<b>59</b>
<b>2.3.3.2. Test d'APTT .....</b>	<b>59</b>
<b>2.3.3.3. Test de Fibrinogène .....</b>	<b>60</b>
<b>2.3.4. Evaluation statistique .....</b>	<b>60</b>

### **Séction 03: Résultats et discussion**

<b>1. Résultats de l'extraction.....</b>	<b>62</b>
<b>2. Résultats des tests .....</b>	<b>62</b>
<b>2.1. Résultats du TP .....</b>	<b>63</b>
<b>2.2. Résultat de TCK .....</b>	<b>65</b>
<b>2.3.Resultat Fibrinogène .....</b>	<b>66</b>

**Conclusion**

**Références bibliographiques**

## Liste des figures

	<b>Page</b>
<b>Figure 01</b> : Représentation schématique globale du système hémostatique .....	3
<b>Figure 02</b> : Structure schématique du vaisseau.....	4
<b>Figure 03</b> : Structures des plaquettes.....	5
<b>Figure 04</b> : Les étapes de l'hémostase primaire.....	8
<b>Figure 05</b> : Les étapes de coagulation.....	11
<b>Figure 06</b> : Système protéines C/S.....	12
<b>Figure 07</b> : Système de TFPI.....	12
<b>Figure08</b> : Le système fibrinolytique.....	13
<b>Figure 09</b> : Mécanisme d'action de l'activateur de plasminogène tissulaire.....	14
<b>Figure 10</b> : Mécanisme d'action de l'héparine non fractionnée.....	25
<b>Figure 11</b> : Mécanisme d'action de l'héparine de bas poids moléculaire.....	26
<b>Figure 12</b> : Mécanisme d'action des AVK .....	28
<b>Figure 13</b> : Mécanisme d'action des anticoagulants oraux direct.....	30
<b>Figure 14</b> : La présentation de la plante <i>d'Allium sativum</i> A : les feuilles ; B : inflorescence ; C : bulbe d'ail ; D : les gousses d'ail.....	32
<b>Figure15</b> : Structure du $\gamma$ -glutamyl-S-allylcystéine.....	34
<b>Figure 16</b> : Structure d'allixine.....	35
<b>Figure 17</b> : Aspect morphologique de <i>Laurus nobilis</i> .....	41
<b>Figure 18</b> : Structure du 1,8-cinéole.....	43
<b>Figure 19</b> : Structure du glycogène.....	49
<b>Figure 20</b> : Structure moléculaire des polysaccharides animaux.....	51

<b>Figure 21</b> : Structure chimique de l'héparine.....	<b>51</b>
<b>Figure 22</b> : Structure de cellulose Représentation schématique de la structure primaire des pectines.....	<b>52</b>
<b>Figure 23</b> : Représentation schématique de la structure primaire des pectines.....	<b>53</b>
<b>Figure 24</b> : Polysaccharides après séchage.....	<b>58</b>
<b>Figure 25</b> : Schéma représente l'extraction des polysaccharides de l'espèce <i>Aliuim sativum</i> et <i>Laurus nobilis</i> .....	<b>59</b>
<b>Figure 26</b> : Temps de prothrombine (TP) de l'extrait polysaccharidique et l'Héparine.....	<b>62</b>
<b>Figure 27</b> : Temps de prothrombine (TP) en fonction des concentrations d'extraits Polysaccharidique.....	<b>63</b>
<b>Figure 28</b> : Temps de céphaline kaoline (TCK) de l'extrait polysaccharidique et l'Héparine....	<b>64</b>
<b>Figure 29</b> : Temps de céphaline de kaoline (TCK) en fonction des concentrations d'extraits....	<b>64</b>
<b>Figure 30</b> : concentration de fibrinogène des extrais des polysaccharides et de l'héparine.....	<b>65</b>
<b>Figure 31</b> : concentration du fibrinogène en fonction des concentrations d'extraits des polysaccharides.....	<b>66</b>

## Liste des tableaux

	<b>Page</b>
<b>Tableau 01:</b> Caractéristiques des facteurs de coagulations.....	<b>9</b>
<b>Tableau 02:</b> Situation botanique de l'espèce <i>Allium sativum</i> .....	<b>33</b>
<b>Tableau 03 :</b> Composition générale d' <i>Allium sativum</i> .....	<b>33</b>
<b>Tableau 04 :</b> Les acides aminés contenus dans l'ail.....	<b>35</b>
<b>Tableau 05 :</b> La teneur de l'ail en vitamines.....	<b>36</b>
<b>Tableau 06 :</b> Les éléments minéraux contenus dans l'ail.....	<b>37</b>
<b>Tableau 07:</b> Classification botanique du <i>Laurus nobilis</i> .....	<b>42</b>
<b>Tableau 08 :</b> Les appareils utilisés dans l'extraction.....	<b>57</b>
<b>Tableau 09 :</b> Rendements et caractéristiques des extraits polysaccharidiques.....	<b>62</b>

## Liste des abréviations

**2AP** : 2 alphas antiplasmine

**ACC**: Anticoagulants circulants

**Acos**: Advanced Core Operating System

**ACSOs**: Agression cérébrale secondaire d'origine systémique

**ADP** : Adinosine-diphosphate

**Alpha2 AP**: Alpha 2-antiplasmin

**AINS**: Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AOD**: Anti Coagulants Oraux Direct

**APG**: Angiosperm phylogeny group

**AT III**: Antithrombine III

**AVC** : Accidents vasculaires cérébraux

**AVK** : Anti Vitamine K

**BC**: Bactérie commensale

**BCS**: bagasse Cellulose sulfatée

**BNF**: British National Formulary

**BSA**: Bovin sérum albumine

**CMB**: Concentration minimal bactéricide

**CP** : *Cyclocarya paliurus* polysaccharides

**CPS**: Capsulaires Polysaccharides

**CQP**: Certificat de qualification professionnelle

**DADs**: Déclaration annuelle des données sociales

**DEV**: *Duck enteritis virus*

**DIC** : Disseminated intravascular coagulation

**EP** : Embolie pulmonaire

**EPCR** : Endothelial protein C receptor

**EPS**: Exopolysaccharides

**FT** : Facteur tissulaire

**G/L** : Globule par litre

**GAGs** : Glycosaminoglycanes sulfatés

**GaIA** : Galacturonique Acide

**HA** : hyaluronique acide

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**HE** : Huile esentielle

**HNF** : Héparine non fractionné

**HSV** : Herpes simplex virus

**HTA** : Hypertension artérielle

**IdoA** : Iduronique acide

**IV** : Intravineuse

**LEE** : Limitant élastique externe

**LEI** : Limitant élastique interne

**LPS** : Lipopolysaccharides

**LPP** : *Ligustrum lucidum* polysaccharides

**MB** : Membrane basale

**MVTE**: Maladie veineuse thromboembolique

**NICE**: National Institute for Health and Care Excellence

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PA** : Pression Artérielle

**PAD** : Pression artérielle diastolique

**PAI-1** : Plasminogen activator inhibitor 1

**PAI-2** : Plasminogen activator inhibitor 2

**PAS** : Pression artérielle systolique

**PDFi** : Produits de dégradation de la fibrine

**PLT** : Plaquette

**PréKK** : Prékallikréine ; alpha

**PSP**: paralysie supranucléaire progressive

**Sct-PA** : Single chain t-PA (t-PA monocaténaire)

**scu-PA** : Single chain u-PA (urokinase monocaténaire)

**SCVPS**: Sulfate *Chuanminshen violaceum* Polysaccharides

**TCA** : Temps de céphaline activé

**TEV**: Thrombo-embolie veineuse

**TFPI**: Tissue factor pathway inhibitor

**t-PA** : Tissue plasminogen activator

**TQ** : Temps de Quick

**TT** : Temps de thrombine

**TVP** : Thromboses veineuses profondes

**TVS** : Thrombose veineuse superficielle

**TxA2** : Thromboxane A2

**uPA** : Urokinase-type plasminogen activator

**VWF**: Von Willebrand Facteur

**XGs**: Xyloglucanes

# Introduction

## Introduction

L'hémostase est le processus physiologique regroupant les différents mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire par la formation d'un thrombus (Boukhlet, 2016).

Le diagnostic des maladies hémorragiques ou thrombotiques implique la connaissance de la physiologie de l'hémostase et des mécanismes de ses dérèglements. Il est à la fois fondé sur l'analyse clinique et sur les explorations biologiques (Boutgourine, 2019).

Les anticoagulants sont des médicaments pouvant interférer avec les processus physiologiques de la coagulation selon un ou plusieurs mécanismes plus ou moins associés (retard dans la formation de la thrombine, réduction des quantités de thrombine formée ou inhibition de thrombine). Indispensables dans de nombreuses situations cliniques, les anticoagulants sont utilisés pour le traitement ou la prévention des événements thromboemboliques (Laredj et Bendjebour, 2022).

L'héparine a été identifiée et utilisée depuis plus de cinquante ans comme anticoagulant commercial et il est largement utilisé pour la prévention des troubles thromboemboliques veineux. Cependant, plusieurs effets secondaires de l'héparine ont été rapportés tels que le développement de grippe aviaire, encéphalopathie spongiforme bovine (Mendes *et al.*, 2009), thrombocytopénie, effet hémorragique et incapacité pour inhiber la thrombine liée à la fibrine (Pereira *et al.*, 2002). Par conséquent, il existe un intérêt croissant pour la découverte de nouveaux agents anticoagulants remplaçant l'héparine. Des études antérieures ont montré que les polysaccharides sulfates naturels ou chimiquement modifiés les présentent des activités anticoagulantes (Suwan *et al.*, 2009).

Parmi les plantes médicinales qui ont acquis une grande importance, On nomme l'ail cultivé (*Allium sativum*). Ce dernier a été étudié par plusieurs auteurs (environ 7000 travaux publiés), les études sont basées sur ses substances bioactives et leur mode d'emploi, et ses propriétés phytothérapeutiques comme les activités antitumorales, antibactériennes et antioxydantes, anti-inflammatoire anticancéreuse, antiviral qui ont été attribuées aux extraits d'ail (Medjeldi, 2012).

*Laurus nobilis* est une plante médicinale aromatique abondante, bénéficiant de propriétés thérapeutiques qui attribué la médecine traditionnelle, et la pharmacologie divers propriétés anti-inflammatoire et antiseptique grâce à ses composants (Bouchaale *et al.*, 2015).

Les polysaccharides sont les macromolécules les plus répandus dans la nature (végétaux, animaux et même chez les microorganismes) (Warrand, 2004). Les études sur les activités

biologiques des polysaccharides a suscité beaucoup l'attention des scientifiques dans les dernières décades. En effet les polysaccharides ont été signalés à présenter une multitude d'activités biologiques (Quan *et al.*, 2011 ; Zhu Y *et al.*, 2018) : une activité antioxydante (Boris *et al.*, 2019) activité antiinflammatoire (Wang *et al.*, 2017), activité anticancéreuse et anti tumorale (Hua *et al.*, 2017).

La première partie de ce travail est représentée par la recherche bibliographique qui contient 04 chapitres. Le premier est la physiopathologie de l'hémostase et le deuxième c'est les anticoagulants, le troisième est les présentations des plantes *Allum sativum* et *Laurus nobilis* et le dernier chapitre qui parle sur les polysaccharides.

Quant à la deuxième partie, il s'agissait des méthodes d'évaluation de l'activité anticoagulante de l'*Allum sativum* et *Laurus nobilis* et d'analyse des résultats obtenus.

# **Chapitre 01 : Physiopathologie de l'hémostase**

## 1. Equilibre hémostatique

A l'état normal, le sang circule dans des conditions hémodynamiques variées au contact de l'endothélium des artères, des veines et de la microcirculation. Cette circulation au niveau de l'arbre vasculaire se fait à l'état liquide grâce à des facteurs physiologiques multiples. Le maintien du volume et de la fluidité du sang sont d'une importance vitale pour l'équilibre physiologique (figure 01). De ce fait, sous l'influence de conditions hémodynamiques locales très diverses, le système hémostatique fait interagir des composants plasmatiques, des cellules circulantes et la paroi vasculaire. Cette « balance hémostatique » est physiologiquement équilibrée et régulée pour, d'une part, maintenir la fluidité sanguine et, d'autre part, arrêter localement une hémorragie (Boutgourine, 2019).

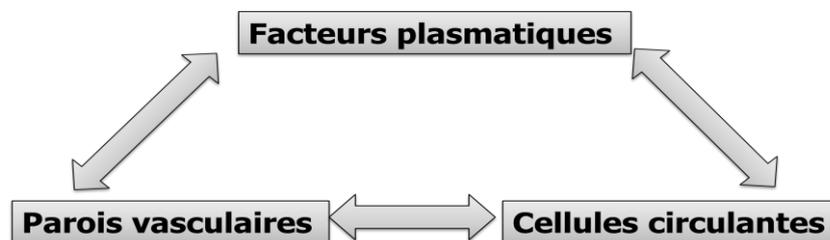


Figure 01 : Représentation schématique globale du système hémostatique (Boutgourine, 2019).

En cas de rupture d'un vaisseau sanguin, une série de réactions s'amorce pour arrêter le saignement : C'est l'hémostase (*haima*, sang ; *stasis*, arrêt). Cette réponse rapide et localisée fait intervenir de nombreuses substances généralement présentes dans le plasma, de même que des substances généralement présentes dans le plasma, de même que des substances libérées par les plaquettes et les cellules endommagées (Sherwood, 2006).

L'hémostase a donc pour fonction de préserver l'intégrité vasculaire, c'est un processus physiologique, dynamique que l'on regroupe au travers de plusieurs mécanismes : l'hémostase primaire (formation d'un agrégat plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire), la coagulation plasmatique (suite de réactions enzymatiques aboutissant à la formation d'un caillot de fibrine consolidant l'agrégat plaquettaire) et la fibrinolyse (digestion des dépôts de fibrine après qu'elle ait rempli ses fonctions hémostatiques et permettre ainsi le maintien d'une bonne perméabilité vasculaire) (Boutgourine, 2019).

## 1.1. L'hémostase primaire

On parle d'hémostase primaire car c'est la première réaction mise en œuvre pour stopper l'hémorragie. Son délai d'action est de 3 à 5 minutes. Elle peut se suffire à elle-même au niveau des vaisseaux de faibles diamètres. Plusieurs acteurs entreront en jeu pour sa mise en œuvre dont les 4 principaux sont : la paroi vasculaire, les thrombocytes, le fibrinogène et le facteur Von Willebrand (Sklarcyk, 2017).

### 1.1.1. Facteurs de l'hémostase primaire

#### 1.1.1.1. Le vaisseau

La paroi du vaisseau comporte 3 tuniques concentriques (figure 02) : l'intima (tunique la plus interne) formée de l'endothélium et du sous-endothélium, puis le média et l'adventice. Les propriétés de ces tuniques sont très différentes : La monocouche de cellules endothéliales au contact du sang est non thrombogène : elle protège de l'activation des plaquettes. Elle régule négativement la coagulation et synthétise des protéines du système fibrinolytique.

- Le sous-endothélium est thrombogène : composé de macromolécules synthétisées par la cellule endothéliale sus-jacente (collagènes, micro-fibrilles, fibronectine, thrombospondine, facteur Von Willebrand, glycosaminoglycanes), il provoque l'adhésion des plaquettes.
- Les fibroblastes de l'adventice portent une protéine membranaire, le facteur tissulaire, qui active la coagulation (Boukhlet, 2016).

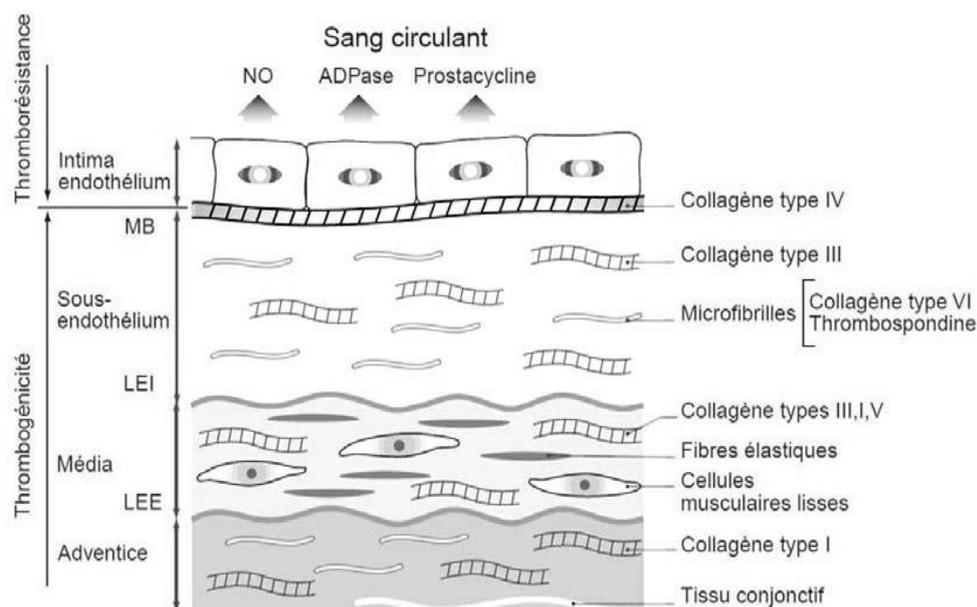


Figure 02 : Structure schématique du vaisseau (Boutgourine, 2019).

### 1.1.1.2 .les plaquettes

Les plaquettes sont produites dans la moelle osseuse. Le mégacaryocyte est le précurseur médullaire de la plaquette. Le nombre normal de thrombocytes dans le sang est de 150 à 350 G/l. Leur survie maximale est d'environ 10 jours.

Les plaquettes sont des éléments "cellulaires" en forme de disque ("soucoupe volante" ou "béret basque") de 2-4  $\mu$  de diamètre, ne contenant pas de noyau (figure 03). Elles sont formées :

- a. d'une membrane riche en phospholipides, cholestérol, calcium et glycoprotéines (notamment GPIb-IX, GPIIb-IIIa) et contenant des récepteurs spécifiques, par ex. pour le facteur von Willebrand, le fibrinogène, l'ADP, l'adrénaline, la thrombine.
- b. d'un réseau cellulaire de microtubules et microfilaments maintenant la forme discoïde de la plaquette au repos et permettant sa contraction (plaquette = "petit muscle strié").
- c. d'un cytoplasme riche en granules :
  - ✓ granules denses ou delta, riches en calcium, ATP, ADP et sérotonine.
  - ✓ granules alpha contenant du facteur von Willebrand et des facteurs spécifiquement plaquettaires (PF4, beta-thromboglobuline).
  - ✓ Lysosomes.
- d. d'un système tubulaire dense, lieu de synthèse des prostaglandines et de stockage du calcium (Boehlen, 2006).

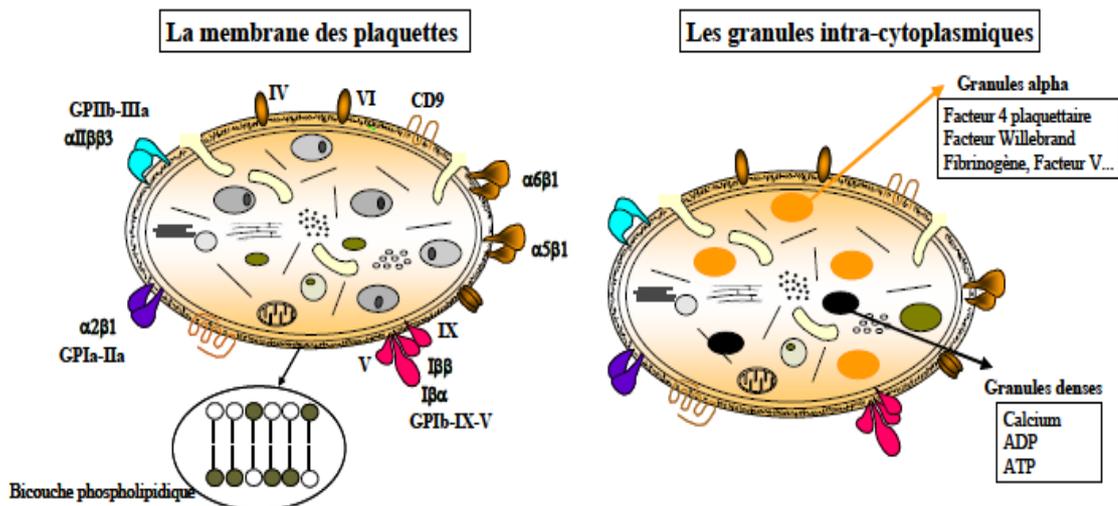


Figure 03 : Structures des plaquettes (Boehlen, 2006).

### **1.1.1.3. Facteur Von Willbrend**

Le facteur Von Willebrand (VWF) est le principal cofacteur plasmatique de l'adhésion plaquettaire et il est principalement synthétisé par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, précurseurs dans la moelle osseuse des thrombocytes.

Il permet l'adhésion plaquettaire au collagène et aux autres structures conjonctives du sous endothélium en créant des ponts entre le collagène et les molécules de la surface plaquettaire. La liaison des plaquettes grâce au facteur Von Willebrand contribue à stimuler l'adhésion et l'activation du thrombocyte. Celui-ci développera alors des pseudopodes et augmentera son adhérence aux structures sous-jacentes (Jobin, 1995).

### **1.1.1.4. Fibrinogène**

C'est une protéine soluble d'origine hépatique. Le fibrinogène est transformé par la thrombine en fibrine insoluble lors de la coagulation, et permet la consolidation du thrombus blanc. Il exerce un rôle important dans l'hémostase primaire également en permettant la formation de ponts entre les plaquettes qui contribuent à la formation de l'agrégat plaquettaire (Sclarcyk, 2017).

## **1.1.2. Les étapes de l'hémostase primaire**

### **1.1.2.1. Le temps vasculaire**

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction réflexe immédiate, mais transitoire, des vaisseaux lésés. L'interaction plaquettes-endothélium vasculaire est ici essentielle. Les plaquettes assurent en effet l'intégrité des parois vasculaires par colmatage des brèches spontanées ou provoquées et permettent une vasoconstriction efficace grâce à l'apport, au niveau de la lésion, de sérotonine et de thromboxane A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) douées de propriétés vasoconstrictrices (Elalamy et Samama, 2001).

### **1.1.2.2. Le temps plaquettaire**

Il comporte 03 étapes (figure 04) :

#### **A. L'adhésion plaquettaire**

Suite à une lésion vasculaire, les plaquettes vont adhérer au sous endothélium. La GPIIb adhère aux microfibrilles et au collagène sous endothéliale, le ligand étant le VWF. D'autres récepteurs membranaires tels que la GPIa, la GPIIa et la GP VI interviennent dans cette adhésion. Dans les conditions rhéologiques où les forces de cisaillement sont élevées, les

plaquettes sont marginalisées et ont un contact plus étroit avec la paroi. Ces conditions favorisent l'adhésion plaquettaire et sont retrouvées au niveau des vaisseaux de petits calibres (Harif, 2007).

## **B. L'activation plaquettaire**

L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium déclenche des signaux intracellulaires qui aboutissent à une série de réponses :

- ✓ Les plaquettes changent de forme. Elles deviennent sphériques et forment des pseudopodes. Il se produit alors une sécrétion du contenu des granules :
  - Les granules denses libèrent, entre autres, l'adénosine-di phosphate (ADP) ; puissant agent pro-agrégant, le calcium et la sérotonine, agent pro-agrégant et vasoconstricteur.
  - Les granules-libèrent, entre autres, le facteur de von Willebrand et des protéines qui vont participer à l'agrégation des plaquettes (exemple : le fibrinogène), ou à l'activation de la coagulation (exemple : le facteur V) (Bezeaud et Guillin, 2009).
- ✓ Les phospholipides membranaires libèrent l'acide arachidonique qui est transformé en thromboxane A<sub>2</sub>. Ces phospholipides subissent des remaniements, avec exposition en surface, de phospholipides acides tel la phosphatidylsérine qui va servir de support et de surface de catalyse aux réactions de coagulation.
- ✓ Lors de l'activation des plaquettes, les aminophospholipides sont rapidement transportés vers le feuillet externe de la membrane et exposés à la surface des plaquettes où ils vont servir de surface d'amarrage des protéines vitamine K dépendantes pour la constitution des complexes enzymatiques de la coagulation.

La sécrétion d'ADP et la production de TxA<sub>2</sub> ont pour conséquences le recrutement de nouvelles plaquettes et l'amplification du processus d'activation plaquettaire (Wahbi, 2014).

## **C. Agrégation**

Sur la première couche de plaquettes se fixent d'autres plaquettes, par des phénomènes de membrane : l'agrégation plaquettaire se fait grâce au fibrinogène qui établit un pont entre les plaquettes par l'intermédiaire des glycoprotéines IIb-IIIa présentes à la surface des plaquettes activées. Ce phénomène d'agrégation, extensif crée un premier thrombus fragile. On dit que l'agrégation est réversible. Grâce à la libération des enzymes et du contenu granulaire des plaquettes, le caillot se solidifie : on parle d'agrégation irréversible, ce qui va constituer le thrombus blanc (clou plaquettaire).

Si les phénomènes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont individualisables in vitro, ils se déroulent simultanément in vivo avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire active, conduisant ainsi au clou plaquettaire hémostatique (Wahbi, 2014).

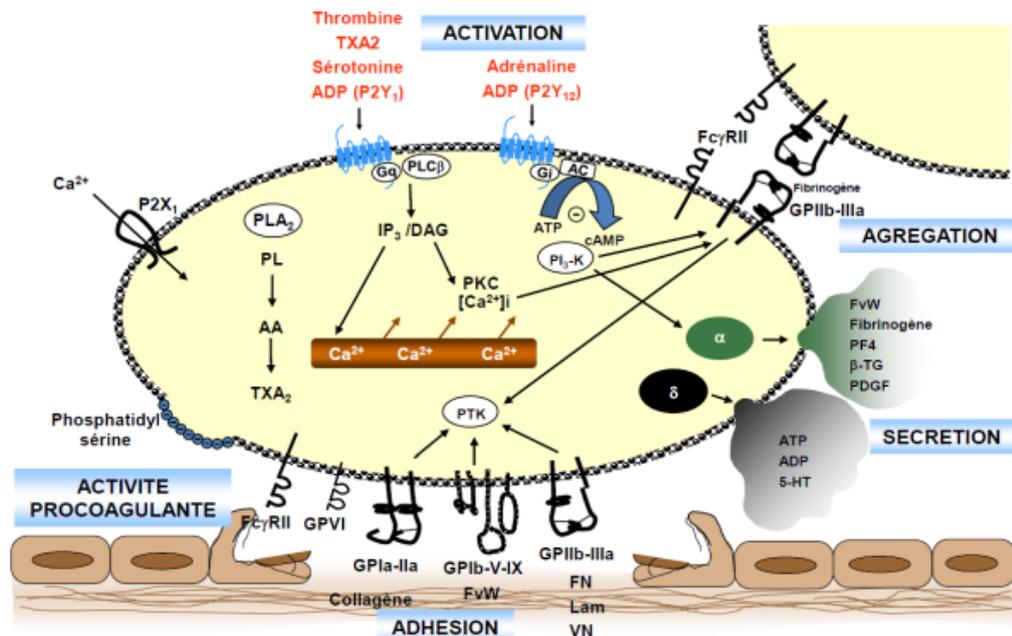


Figure 04 : Les étapes de l'hémostase primaire (Drillaud, 2018).

## 1.2. La coagulation plasmatique

Ensemble de réactions enzymatiques aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine et ayant pour conséquence la transformation de l'état physique du sang d'un état fluide à un état de gel. Les différentes étapes sont finement régulées par des mécanismes d'amplification (effet pro-coagulant) et d'inhibition (effet anticoagulant) (Harif, 2007).

### 1.2.1. Cellules et facteurs impliqués

#### 1.2.1.1. Les cellules

La coagulation ne peut se dérouler qu'en présence de cellules ou de composants qui en sont issus. Les cellules les plus importantes dans la coagulation sont les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et les cellules péri vasculaires. La coagulation a lieu à la surface des plaquettes activées, dont la membrane expose alors des phospholipides anioniques au niveau desquels les facteurs de la coagulation vont pouvoir se fixer (Boutgourine, 2019).

### 1.2.1.2. Les protéines de coagulation

Elles incluent les facteurs de coagulation et les inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Une protéine membranaire présente dans la tunique externe du vaisseau, le facteur tissulaire, est l'élément déclenchant le processus de coagulation quand une lésion vasculaire l'amène au contact du sang (Boutgourine, 2019).

### 1.2.2. Les facteurs de coagulation

Ce sont des protéines plasmatiques qui ont des noms qui leur sont propres, mais sont pour la majorité d'entre elles, désignées dans la nomenclature internationale par des chiffres romains (tableau 01); exemple : prothrombine = facteur II. Une fois activée, les facteurs de coagulation portent leur nom suivi du suffixe « a » ; exemple : facteur Xa désigne le facteur X activé (Boutgourine, 2019).

Tableau 01: Caractéristiques des facteurs de coagulations (Harif, 2007).

<b>Facteur</b>	<b>Concentration (µg/ml)</b>	<b>Demi-vie (heure)</b>	<b>Remarque</b>
<b>Fibrinogene</b>	<b>3000</b>	<b>72-108</b>	
<b>Facteur II</b>	<b>70-90</b>		Facteur vitamine K dépendant
<b>Facteur V</b>	<b>15-36</b>		<b>Cofacteur</b>
<b>Facteur VII</b>	<b>0.5</b>	<b>5</b>	Facteur vitamine K dépendant
<b>Facteur VIII</b>	<b>0.1</b>	<b>15</b>	<b>Cofacteur</b>
<b>Facteur IX</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	Facteur vitamine K dépendant
<b>Facteur X</b>	<b>10</b>	<b>30-50</b>	Facteur vitamine K dépendant
<b>Facteur XI</b>	<b>4-6</b>	<b>52</b>	
<b>Facteur XII</b>	<b>29-40</b>		<b>Facteur du système contact</b>
<b>Facteur XIII</b>	<b>10</b>	<b>9 jours</b>	
<b>KHPM</b>	<b>70-90</b>		Cofacteur du système contact
<b>PK</b>	<b>35-45</b>		Cofacteur du système contact

### **1.2.3. Les étapes de coagulation (Figure 05)**

#### **1.2.3.1. Phase d'initiations (Déclenchement de la cascade enzymatique par le facteur tissulaire FT)**

Il apparaît que le FT est l'élément déclencheur du phénomène de coagulation. Ce récepteur membranaire possède une grande affinité pour le facteur VII. Le FT est présent à la surface des cellules musculaires lisses entourant les vaisseaux sanguins, ainsi qu'au niveau des fibroblastes du tissu conjonctif sous-jacent. Il est donc absent en temps normal du flux sanguin. L'exposition du FT lors d'une brèche vasculaire permet l'activation du facteur VII via la formation du complexe facteur tissulaire-facteur VII (FT-FVII) (Bezeaud et Guilin, 2001).

#### **1.2.3.2. Phase de d'amplification et la prolongation (Formation du complexe prothrombinase)**

La formation du complexe FT-FVII permet l'activation du facteur X (FXa) selon deux voies. Dans le cas où FT est en excès, le complexe FT-FVII active de façon directe FX. Cette voie d'activation est particulièrement rapide pour permettre la formation des premières molécules de thrombine. Elle peut être inhibée par l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire TFPI. Une seconde voie, plus lente, fait intervenir le facteur IX avant d'aboutir au facteur FXa. Le complexe FT-FVII entraîne l'activation de FIX qui, en présence de son cofacteur FVIII, de calcium et de phospholipides membranaires forment le complexe anti-hémophilique. Ce complexe entraînera ensuite l'activation du FX.

En présence de calcium, de phospholipides plaquettaires et de son cofacteur Va, FXa est capable d'activité de protéolyse par la formation du complexe prothrombinase. Ce complexe enzymatique clive la molécule de prothrombine (FII) et permet la formation de thrombine (FIIa) ; l'enzyme centrale du processus de formation du caillot de fibrine (Sklarcyk, 2017).

#### **1.2.3.3. Fibrinoformation**

Pour aboutir à la consolidation du thrombus blanc, le fibrinogène soluble va être transformé en fibrine insoluble qui va s'organiser en un réseau stable. Cette transformation est assurée par deux enzymes : la thrombine et le facteur stabilisant de la fibrine (XIIIa) (Bezeaud et Guilin, 2001).

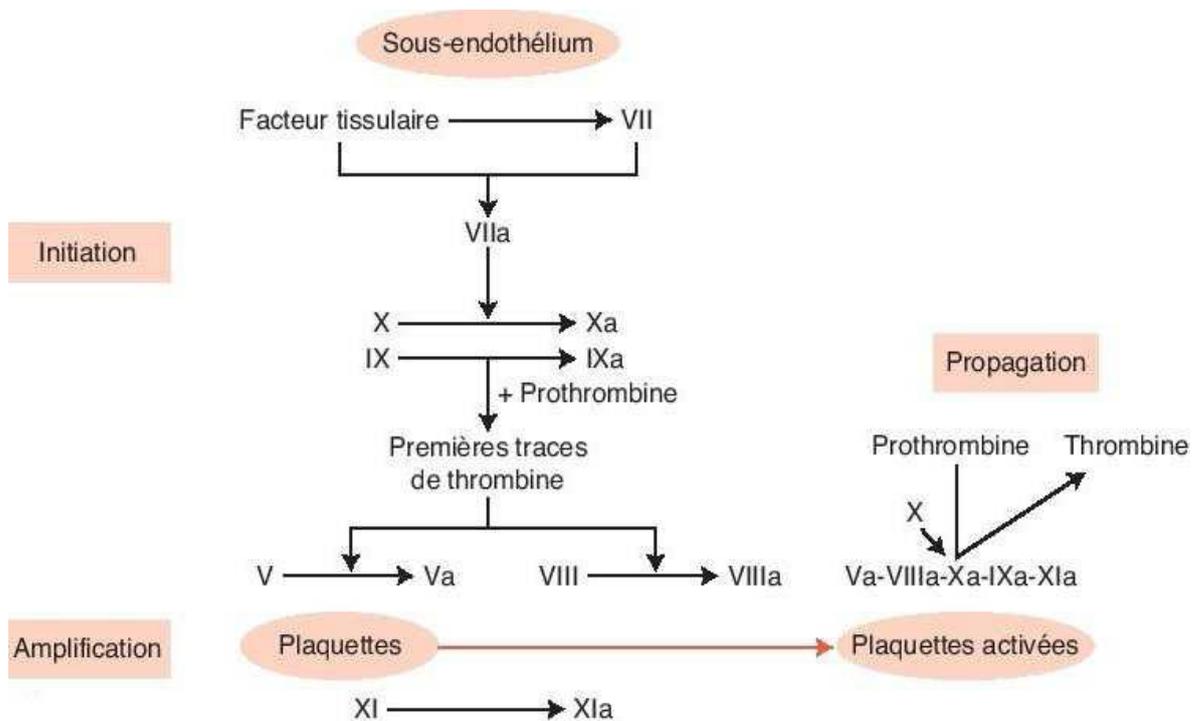


Figure 05 : Les étapes de coagulation (Wahbi, 2014).

#### 1.2.4. Les inhibiteurs de la coagulation

Facteurs de la coagulation, des systèmes inhibiteurs existant dans le plasma :

##### 1.2.4.1. Antithrombine

L'antithrombine est un inhibiteur physiologique capital de la coagulation plasmatique, capable d'inhiber de façon stœchiométrique de nombreuses sérine-protéases : facteurs IIa, Xa, IXa, XIa, XIIa. Elle inhibe les sérines protéases de façon irréversible en se comportant comme un substrat suicide. C'est une glycoprotéine de 58 kD synthétisée par le foie et dont la concentration plasmatique est de l'ordre de 2  $\mu$ M (Conard *et al.*, 1983).

##### 1.2.4.2. Système protéines C/S

Le dernier système inhibiteur est le système des protéines C et S (figure 06) : une partie de la thrombine générée au cours de la coagulation plasmatique se lie à la thrombomoduline, cofacteur présent de façon constitutive à la surface des cellules endothéliales, puis active la protéine C fixée sur son récepteur endothélial EPCR (Endothelial Protein C Receptor).

Une fois activée, la protéine C clive et inactive les facteurs V/Va et VIII/VIIIa en présence de son cofacteur la protéine S. Ce système bloque donc l'amplification de la coagulation plasmatique. Nous ne détaillerons pas davantage ce système car les protéines mises en jeu n'interagissent pas directement avec le facteur Xa (Eaton, 1986).

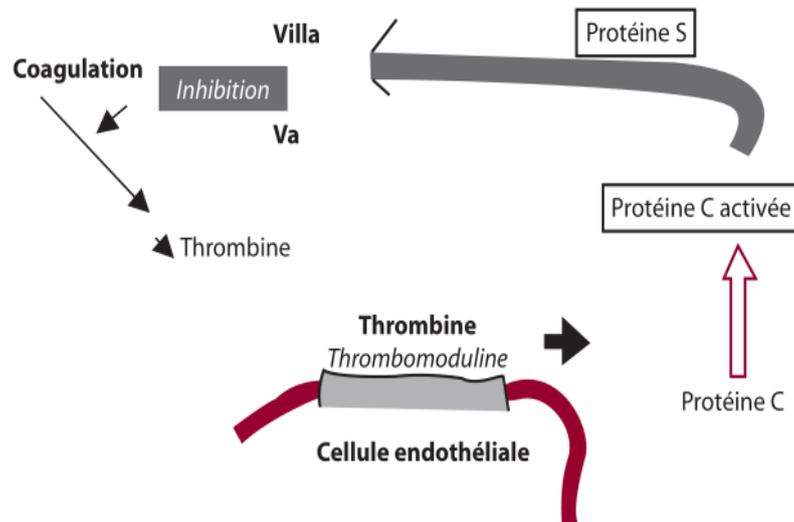
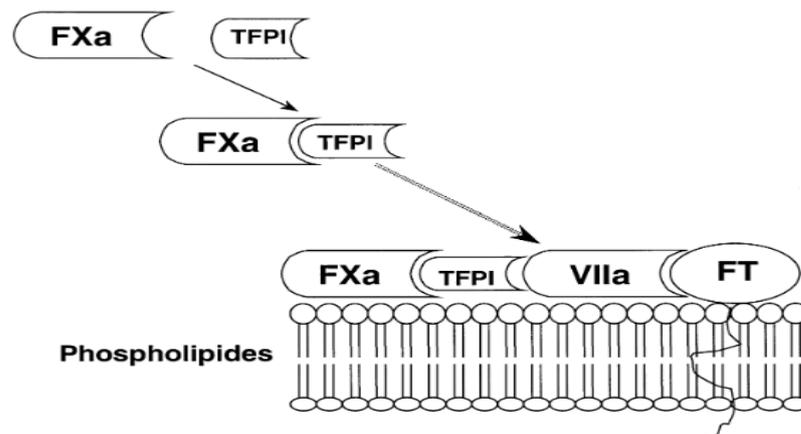


Figure 06 : Système protéines C/S (Harif, 2007).

### 1.2.4.3. Inhibiteur de la voie extrinsèque

Appelé également Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). C'est un inhibiteur du complexe VIIa-Facteur Tissulaire (figure 07). Sa concentration est augmentée par l'héparine. Son gène se trouve au niveau du chromosome 2. En plus de son action inhibitrice du complexe VIIa-Facteur Tissulaire, il inhibe le facteur Xa (Harif, 2007).

Figure 07 : Système de TFPI (Moerlose *et al.*, 2002).

## 1.3. Fibrinolyse

La fibrinolyse correspond à un mécanisme permettant la dissolution des caillots composés de fibrine, empêchant ainsi l'obstruction des vaisseaux sanguins. L'enzyme clé de ce processus est la plasmine, qui possède deux fonctions physiologiques principales (figure 08) : la dégradation de la fibrine incrustée sur la paroi interne des vaisseaux en produits de dégradation

de la fibrine soluble, et la dégradation de matrices extracellulaires facilitant le remodelage tissulaire et la migration cellulaire (Lin *et al.*, 2020).

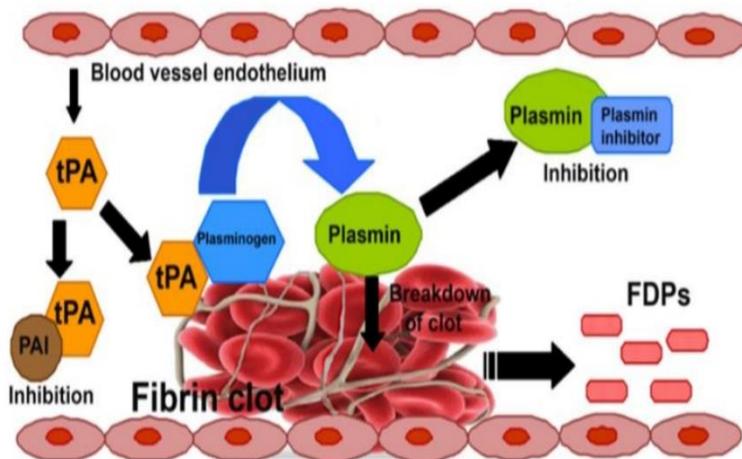


Figure 08 : Le système fibrinolytique (Bhattacharjee et Bhattacharyy, 2014).

### 1.3.1. Activation de fibrinolyse

La plasmine est sécrétée par le foie sous la forme d'une pro-enzyme inactive : le plasminogène. Elle peut être activée par deux activateurs du plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA) et l'activateur du plasminogène de type urokinase uPA (Collen et Lijnen, 1991). Une fois activée, la plasmine est rapidement régulée par un inhibiteur spécifique, l' $\alpha$ 2-antiplasmine et un inactivateur de protéase non spécifique, l' $\alpha$ 2-macroglobuline (Holmes *et al.*, 1987).

#### 1.3.1.1. L'activateur de plasminogène tissulaire

L'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) (figure 09) est une enzyme protéolytique initiant la fibrinolyse. Elle est sécrétée par l'endothélium vasculaire plusieurs jours après lésion de celui-ci et son rôle est d'activer le plasminogène en plasmine au niveau du caillot sanguin (Rijken, Hoylaerts *et al.*, 1982).

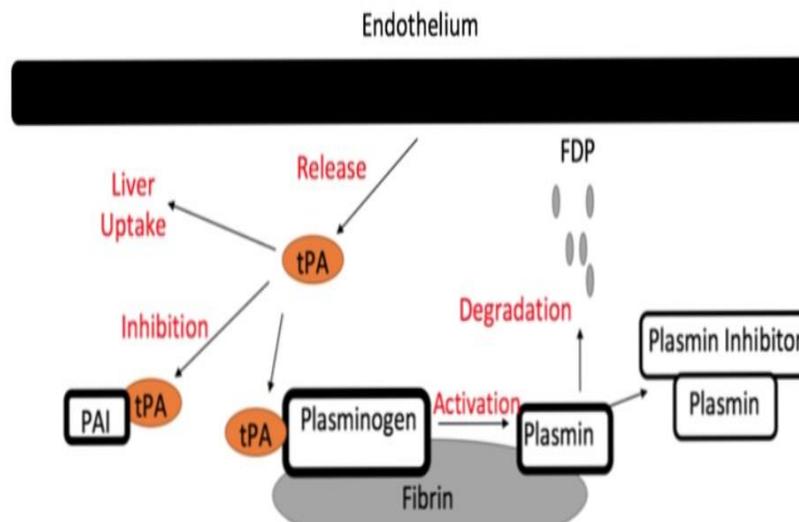


Figure 09 : Mécanisme d'action de l'activateur de plasminogène tissulaire (Klabunde, 2015).

### 1.3.1.2. Système Urokinase / Pro- urokinase

La pro-urokinase peut lier le plasminogène préalablement fixé à de la fibrine partiellement dégradée, c'est-à-dire dans une conformation de type  $\alpha$  par opposition aux conformations (plasminogène circulant) ou  $\gamma$  (plasminogène lié à la fibrine non dégradée). La pro-urokinase a, par contre, la possibilité de se fixer aux surfaces cellulaires par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique (u-PAR) (Blasi, 1993).

L'urokinase (abbokinase), aussi appelée activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) est une protéase à sérine. L'urokinase a été à l'origine isolée de l'urine humaine, mais elle est aussi présente ailleurs, comme dans le sang ou dans la matrice extracellulaire. Son substrat physiologique est le plasminogène qui est la forme inactive de la plasmine. L'activation de la plasmine déclenche une cascade protéolytique, qui en fonction de l'environnement participe à la thromolyse ou la dégradation de la matrice extracellulaire (Olivier *et al.*, 2010).

### 1.3.2. Les inhibiteurs de fibrinogène

Les inhibiteurs directs de la thrombine agissent sur une enzyme (la thrombine) qui transforme le fibrinogène en fibrine et joue donc un rôle central dans la coagulation sanguine et la formation des thrombus (Yannick, 2011).

#### 1.3.2.1. Anti plasmine Alpha 2 (AP Alpha 2)

$\alpha$  2-AP est synthétisé dans le foie. En même temps, il se trouve dans les granules  $\alpha$  des plaquettes et est sécrété lorsque les plaquettes sont activées. Plus récemment, l' $\alpha$ 2-AP a été découverte dans le rein et le cerveau (Reed *et al.*, 2017).  $\alpha$  2-AP fait également partie de la

famille des protéines serpines. Le gène codant pour  $\alpha 2$ -AP est situé sur le chromosome 17. La valeur moyenne de  $\alpha 2$ -AP dans le plasma de sujets sains est de 0,8 à 1,2 UI/ml, et il inhibe la plasmine générée lorsque tout le plasminogène dans le plasma est entièrement activé à la plasmine (Abdul *et al.*, 2016).

### **1.3.2.2. Inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène 1 (PAI-1)**

Le PAI-1 est une glycoprotéine appartenant à la famille des serpines. Il possède une affinité égale pour le t-PA (mono- ou bi-caténaire) et l'urokinase, mais ne se lie pas à la pro-urokinase (Kruithof, 1988).

Sa synthèse est peu constitutive et surtout induite. De nombreuses cellules sont capables de produire cet inhibiteur dans des conditions particulières comme l'inflammation, l'infection ou la régénération tissulaire. Une fois sécrété il peut se lier à une glycoprotéine de la matrice extracellulaire, la vitronectine, qui assure la stabilisation de son activité (Alessi *et al.*, 1988).

La position du PAI-1 au niveau des matrices extracellulaires souligne sa participation aux processus de remodelage tissulaire. Il joue un rôle dans les phénomènes d'adhésion et de migration cellulaire en raison de sa forte affinité pour la vitronectine qui l'amène à entrer en compétition avec d'autres protéines adhésives, indépendamment de son action anti-protéolytique (Loskutoff *et al.*, 1999).

### **1.3.2.3. Inhibiteur de l'activateur tissulaire de plasminogène 2 (PAI-2)**

Le PAI-2 est une protéine qui s'oppose essentiellement à l'action de l'urokinase, plus faiblement à celle du t-PA. Il existe deux formes de PAI-2: une forme de 47kDa non glycosylée et intracellulaire, et une autre de 60kDa glycosylée et sécrétée. Le PAI-2 est présent dans le plasma des femmes enceintes, dans le fluide gingival, dans les monocytes/macrophages et dans les kératinocytes (Egbert, 1997).

## **2. Tests de coagulation plasmatique**

### **2.1. Temps de Quick (TQ)**

Le temps de Quick est un test semi-global de la coagulation qui permet d'explorer in vivo les facteurs de la voie du facteur tissulaire, également nommée voie extrinsèque de la coagulation (facteurs VII, X, V, II, et le fibrinogène). Le résultat du temps de Quick est exprimé en secondes ou en ratio par rapport à un témoin dans les pays anglo-saxons (Jourdi *et al.*, 2017).

## **2.2. Temps de céphaline activé (TCA)**

Il mesure le temps de coagulation après recalcification d'un plasma citraté appauvri en plaquettes et activation de la phase contact de la coagulation. La céphaline se substitue dans ce test aux phospholipides pro coagulants plaquettaires. Les valeurs de référence chez l'adulte sont habituellement comprises entre 30 et 40 secondes (selon le réactif utilisé). Un allongement significatif du TCA est défini par un rapport temps malade/temps témoin supérieur à 1,2 (UMVF, 2011).

## **2.3. Temps de thrombine (TT)**

C'est le temps de coagulation du plasma décalcifié, recalcifié in vitro en présence de thrombine. Il explore la fibrinof formation sauf le facteur XIII. Ce temps est allongé dans les cas suivants : inhibiteurs de la fibrinof formation (héparine, PDF ...), hypofibrinogénémie, dysfibrinogénémie. Les résultats sont exprimés en secondes par rapport à un témoin, la normale variant de 15 à 20 secondes (UMVF, 2011).

## **2.4. Test de Fibrinogène**

Le test sanguin de fibrinogène est utilisé pour évaluer la performance de la protéine appelée fibrinogène - également appelée facteur de coagulation I - dans le sang et pour mesurer ses niveaux dans votre sang. Le test est également appelé test du facteur I (fibrinogène), du fibrinogène sérique et du fibrinogène fonctionnel.

Le fibrinogène est produit par le foie et est important pour la coagulation du sang. C'est une protéine qui aide à arrêter le saignement et à favoriser la cicatrisation des plaies en formant des caillots sur le site du saignement, où qu'il se trouve sur votre corps (Brennan, 2021).

# **3. Les pathologies de l'hémostase**

## **3.1. Les hémorragies**

Les troubles de la coagulation sont un groupe d'affections qui surviennent lorsque le sang ne peut pas coaguler correctement. Par conséquent, les personnes atteintes de troubles de la coagulation connaissent des saignements prolongés après une blessure, une menstruation, un traumatisme ou une intervention chirurgicale et, dans de nombreuses situations, selon la gravité, des saignements spontanés dans les articulations, les muscles ou d'autres parties du corps. Une coagulation incorrecte résulte de défauts dans les composantes sanguines, telles que les protéines

de coagulation et/ou les plaquettes. Le corps produit 13 protéines de coagulation différentes, également appelées facteurs de coagulation. Si l'un de ces facteurs de coagulation est absent ou ne fonctionne pas correctement, il peut en résulter un trouble de la coagulation.

Les troubles de la coagulation sont assez rares et certains d'entre eux, comme l'hémophilie, peuvent être congénitaux (héréditaires) ou acquis. Les troubles de la coagulation congénitaux sont causés par des défauts ou des dommages dans les gènes et sont présents à la naissance. Ils peuvent être héréditaires ou apparaître en raison d'une mutation génétique. Les troubles de la coagulation acquis sont ceux qui se développent après la naissance ou qui surviennent spontanément chez un individu (Goudemand et Laurian, 2006).

Selon l'origine du syndrome hémorragique, on distingue :

### **Les pathologies hémorragiques congénitales**

#### **De l'hémostase primaire :**

- Maladie de Von Willebrand.
- Thrombopathies constitutionnelles.
- Atteintes vasculaires : purpuras vasculaires et vascularites.

#### **De la coagulation :**

- Hémophilie A et B.
- Déficiences congénitales en facteurs de la coagulation.

### **Les pathologies hémorragiques acquises :**

#### **De l'hémostase primaire :**

- Thrombopénies.

#### **De la coagulation :**

- Insuffisance hépatocellulaire.
- Hypovitaminose K.
- Coagulation intra vasculaire disséminée.
- Anticoagulants circulants.
- Syndrome hémorragique secondaire aux accidents des anticoagulants (Wahbi, 2014).

### **3.1.1. Les pathologies hémorragiques congénitales**

#### **3.1.1.1. La maladie de Von Willbrand**

Cette maladie est due à un déficit ou à un défaut de fonctionnement d'une protéine de la coagulation, appelée facteur Von Willebrand. Touchant aussi bien les femmes que les hommes, c'est la plus fréquente des maladies hémorragiques héréditaires.

On distingue trois principaux types, de gravité variable. Les types 1 et 2 sont caractérisés par des hémorragies spontanées ou provoquées suite à un choc au niveau de la peau (coupure, ecchymose) ou des muqueuses (saignement du nez, des gencives, saignement prolongé après un accouchement, règles abondantes). Le type 3 comprend en outre le risque de subir des hémorragies internes, touchant également les articulations et les muscles (CHUV, 2019).

#### **3.1.1.2. Thrombopathies constitutionnelles**

Les anomalies congénitales plaquettaires peuvent être quantitatives ou qualitatives, voire pour certaines, les deux à la fois. Les troubles fonctionnels sont généralement classés selon le type de réponse plaquettaire qui se trouve anormale : adhésion, sécrétion, agrégation, fonction pro coagulante. En fait ces étapes sont intimement intriquées et une telle distinction des dysfonctions plaquettaires reste souvent problématique. Pour cela, il est préférable d'envisager une classification essentiellement basée sur les divers éléments constituant des plaquettes : les récepteurs pour les agonistes solubles, les voies de transduction du signal cellulaire et les phospholipides pro coagulants (Scott et Montgomery, 1991).

#### **3.1.1.3. Atteinte vasculaire : purpuras vasculaires et vascularités**

Les anomalies de l'hémostase par atteinte vasculaire représentent une cause fréquente de Saignement rencontrée en pratique médicale courante. Elles semblent plus fréquentes chez la Femme que chez l'homme.

L'atteinte de la paroi capillaire peut provoquer un purpura à l'allure de pétéchies, d'ecchymoses plus ou moins étendues, ou de vibices.

L'origine est immunologique, infectieuse ou, le plus souvent, idiopathique (URL, 2008).

### **A. Physiopathologie**

Les anomalies de l'hémostase vasculaire sont secondaires à :

- une atteinte de la structure des vaisseaux et en particulier des macromolécules conjonctives du sous-endothélium.

- des modifications inflammatoires de la paroi du vaisseau.
- des modifications d'origine immunologique : dépôt pariétal de complexes immuns et de complément et/ou l'action d'anticorps anti-cellules endothéliales.

Ces modifications entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire, une diminution de la résistance de la paroi et une absence de contraction après lésion du vaisseau. Ainsi les anomalies vasculaires de l'hémostase sont complexes (Elalamy *et al.*, 2000).

#### **3.1.1.4. Hémophilie A et B**

Les hémophilies sont des maladies génétiques, provoquées par différentes anomalies génétiques. La majorité des hémophiles sont masculins. L'hémophilie se traduit dès l'enfance par des saignements excessifs (au niveau des gencives, en cas de plaie ou de piqûre...) ou la formation d'ecchymoses. L'importance du déficit en facteur de coagulation définit la gravité de l'hémophilie (légère, modérée ou sévère). Le traitement repose sur des transfusions régulières de médicaments dérivés du sang, pour compenser le déficit en facteur de coagulation. Il existe deux types d'hémophilie selon le facteur de coagulation déficitaire :

- L'hémophilie A, la plus fréquente, correspond à un déficit en facteur VIII
- L'hémophilie B, plus rare, correspond à un déficit en facteur IX (Manuel, 2019).

#### **3.1.1.5. Déficiences congénitales en facteurs de la coagulation**

Le déficit combiné en facteurs de coagulation est considéré comme un trouble hémorragique extrêmement rare (RBD) héréditaire selon un schéma autosomique récessif. Ce trouble est plus susceptible de se produire dans les régions où le taux de mariages consanguins est élevé ou dans les communautés restreintes. Le Sistan et le Baloutchistan, une province du sud-est de l'Iran avec un taux élevé de consanguinité, est un modèle clair de ces régions avec une prévalence très élevée de troubles héréditaires récessifs (Naderi *et al.*, 2015).

### **3.1.2. Pathologies hémorragiques acquises**

#### **3.1.2.1. La thrombopénie**

La thrombopénie est une anomalie très fréquente avec des étiologies variées, de nature périphérique ou centrale, le plus souvent acquises et très rarement constitutionnelles (Nakull-Aquarone *et al.*, 2002).

Elle est biologique : la numération plaquettaire (No PLT) est inférieure à 150 G/L, quel que soit l'âge (y compris chez le nouveau-né). La thrombopénie se met en évidence en prescrivant un hémogramme (qui inclut systématiquement la No PLT) : la démarche

diagnostique tiendra compte du motif de cette prescription. Les plaquettes sanguines ont un rôle essentiel dans l'hémostase, et leur raréfaction dans le sang peut entraîner un syndrome hémorragique (UMVF, 2011).

### **3.1.2.2. Hypovitaminose K**

La moitié des besoins de l'organisme en vitamine K est couverte par la synthèse réalisée par les bactéries intestinales, le reste provient de l'alimentation. Chez l'adulte toute pathologie digestive chronique entraînant une malabsorption, peut aboutir à une carence en vitamine K. Les antibiothérapies prolongées diminuent la synthèse endogène par destruction de la flore Intestinale (Wahbi, 2014).

### **3.1.2.3. Insuffisance hépatocellulaire**

Le foie assure la synthèse de la majorité des protéines impliquées dans les mécanismes de l'hémostase et leur régulation. Il joue un rôle majeur dans le contrôle de la coagulation et de la fibrinolyse : ainsi dans une étude rapportée par Kelly et Tuddenham, des anomalies de l'hémostase associées à des complications hémorragiques d'intensité variable, sont décrites chez 75% des patients atteints d'hépatopathies (Kelli et Tuddenham, 1986).

Ces anomalies de l'hémostase sont complexes et multifactorielles : elles résultent de la rupture de l'équilibre physiologique entre la synthèse hépatique de ces protéines et la clairance par le système réticulo-histiocytaire hépatique de ces mêmes protéines activées et de leurs produits de dégradation. Elles sont objectivées par le bilan d'hémostase dont les résultats sont hétérogènes d'un individu à l'autre (Deykin *et al.*, 1968).

### **3.1.2.4. Coagulation intra-vasculaire disséminée**

La coagulation intra-vasculaire disséminée est une affection rare et grave qui peut perturber votre circulation sanguine. Il s'agit d'un trouble de la coagulation sanguine qui peut se transformer en saignement incontrôlable. La DIC touche environ 10 % de toutes les personnes très malades atteintes de septicémie, de maladies telles que le cancer ou la pancréatite, ainsi que les personnes qui se remettent de blessures traumatiques telles que des brûlures ou des complications graves de la grossesse et de l'accouchement (Cleveland clinic, 2021).

### **3.1.2.5. Anticoagulants circulants**

Ce terme désigne des anticorps qui sont des inhibiteurs non physiologiques de la coagulation. Ils ont deux types de cible et sont associés à des manifestations cliniques très différentes :

- Les ACC dirigés de façon spécifique contre un facteur de coagulation peuvent être responsables de saignement et sont envisagés ici.
- Les ACC de type anti-phospholipide sont associés à un risque de thrombose et non à un risque hémorragique.
- Les ACC spécifiques d'un facteur de coagulation sont rares, dirigés le plus souvent contre le FVIII (Bezeaud, 2007).

### 3.1.2.6. Syndrome hémorragique secondaire aux accidents des anticoagulants

Les traitements anticoagulants sont très largement utilisés dans la prévention et le traitement de thromboses artérielles et veineuses. Les complications les plus fréquentes de ces traitements sont les accidents hémorragiques. Elles sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité non négligeables et représentent un problème majeur de santé publique. Pourtant leur prévention est possible et facile à mettre en oeuvre. D'autres complications doivent être bien connues, notamment les thrombopénies induites par les héparines (Wahbi, 2014).

## 3.2. La thrombose

Les thromboses Une thrombose est un caillot de sang (ou thrombus) qui se forme dans une artère ou une veine, de ce fait, on distingue deux types des thromboses : thromboses artérielles et thromboses veineuses, deux entités distinctes différentes entre elles dans les facteurs de risque, les mécanismes physiopathologiques et les manifestations cliniques (Bautres, 2002 ; Corti *et al.*, 2004).

### 3.2.1. Thrombose veineuse

La formation de thrombus veineux résulte de l'altération du flux sanguin (stase), de la paroi vasculaire et de la composition sanguine (hypercoagulabilité). La contribution exacte de chaque composante à la formation de thrombus dépend également individuellement des facteurs de risque thromboemboliques veineux présents. La maladie veineuse thromboembolique (MVTE) commence classiquement par les veines distales, pouvant s'étendre aux veines proximales, voire aux artères pulmonaires (Mahé *et al.*, 2005).

La thrombose veineuse se manifeste principalement par une thrombose veineuse profonde de la jambe ou une embolie pulmonaire survient 1 pour 1000 par an. Elle se produit en raison de l'interaction de facteurs de risque génétiques, environnementaux et comportementaux (Rosendaal, 2016).

### 3.2.1.1. Les types de thrombose veineuse

#### A. Thrombose veineuse superficielle

Thrombophlébite superficielle ou thrombose veineuse superficielle (TVS) est caractérisée par la formation de thrombus à l'intérieur des veines superficielles, avec implication ou l'occlusion de la lumière et la réaction inflammatoire le long de la voie veineuse. Elle est plus fréquente dans les membres inférieurs. La TVS se présente comme un cordon palpable et une zone fermée qui est chaude et enflammée et suit le trajet d'une veine superficielle. Elle peut être associée à des syndromes immunologiques (syndromes de Trousseau, Mondor) ou avec des maladies inflammatoires telles que la thrombophilie, elle peut être causée par traumatismes ou par injection d'irritants, ou il peut s'agir d'une complication des varices des membres inférieurs (Almeida *et al.*, 2019).

Les veines superficielles les plus fréquemment touchées sont les saphènes internes (grandes) et externes de la jambe. Cependant, les veines superficielles d'autres parties du corps, par exemple la paroi abdominale, les seins ou les bras, peuvent également être touchées (Scott *et al.*, 2015).

#### B. Thrombose veineuse profond

La thrombose veineuse profonde (TVP) est la formation de caillots sanguins (thrombus) dans les veines profondes. Elle affecte généralement les veines profondes des jambes ou les veines profondes du bassin. C'est une condition potentiellement dangereuse qui peut entraîner.

Le fait de savoir que la thrombose veineuse profonde se développe principalement au niveau du mollet et s'étend ensuite de 1 à 5 fois dans la région proximale a joué un rôle essentiel dans l'élaboration de stratégies de diagnostic de cette affection (Shan, 2010).

### 3.2.2. Thrombose artérielle

La thrombose artérielle survient généralement après l'érosion ou la rupture d'une plaque athéroscléreuse et, par le biais de thrombus à médiation plaquettaire, peut provoquer des lésions ischémiques, en particulier dans les tissus avec un lit vasculaire terminal. En effet, l'ischémie cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont les manifestations cliniques les plus graves de l'athérombose. L'ischémie peut résulter lentement de la progression de la maladie athéroscléreuse (angor stable, claudication) ou de façon aiguë en cas de thromboembolisation vasculaire (rupture de plaque athéroscléreuse) ou intracardiaque (fibrillation auriculaire, prothèses valvulaires mécaniques) (Previtali *et al.*, 2011).

### 3.2.3. Embolie pulmonaire

Le sang circule dans les poumons du côté droit du cœur pour capter l'oxygène et se débarrasser du dioxyde de carbone (appelé échange de gaz). Le sang reflue ensuite des poumons vers le côté gauche du cœur pour être pompé vers le reste du corps. Une embolie pulmonaire (EP) est un caillot sanguin qui dans les vaisseaux sanguins des poumons et empêche le flux normal de sang dans cette zone. Ce blocage provoque des problèmes de gaz échangé. Selon la taille du caillot et le nombre de navires impliqués, il peut s'agir d'un événement mettant la vie en danger (Respir, 2018).

L'embolie pulmonaire (EP) est une maladie courante dont l'incidence est estimée à environ 0,5 pour 1000 personnes-années (Næss *et al.*, 2007 ; Tagalakis *et al.*, 2013).

Les patients présentant une instabilité hémodynamique ont un taux de mortalité exceptionnellement élevé, proche de 50% (Casazza *et al.*, 2012 ; Kucher *et al.*, 2006).

### 3.2.4. Accident vasculaire cérébral

Un accident vasculaire cérébral ou AVC, ou attaque cérébrale, est une défaillance de la circulation du sang qui affecte une région plus ou moins importante du cerveau. Il survient à la suite de l'obstruction ou de la rupture d'un vaisseau sanguin et provoque la mort des cellules nerveuses, qui sont privées d'oxygène et des éléments nutritifs essentiels à leurs fonctions.

La gravité des séquelles dépend de la région du cerveau atteinte et des fonctions qu'elle contrôle. Plus la région privée d'oxygène est grande, plus les séquelles risquent d'être importantes. À la suite d'un AVC, certaines personnes seront atteintes de :

Difficulté à parler ou écrire : c'est ce que l'on appelle l'aphasie ; problèmes de mémoire, d'une paralysie plus ou moins importante du corps (Passeport Santé, 2022).

# **Chapitre 02 : Les anticoagulants**

## 1. Définition des anticoagulants

Les anticoagulants sont des médicaments qui aident le sang à circuler en douceur dans les veines et les artères. Ils empêchent également les caillots sanguins de se former ou de grossir. Ils sont utilisés pour traiter certains types de maladies cardiaques et de malformations cardiaques, ainsi que d'autres affections susceptibles d'augmenter le risque de formation de caillots dangereux.

Ils peuvent protéger contre les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux. Mais ils comportent aussi des risques.

Les avantages vitaux de ces médicaments l'emportent souvent sur les dangers potentiels. Pourtant, il est important de se renseigner sur les deux avant de commencer à les prendre (Melinda, 2021).

## 2. Les types des anticoagulants

Il existe deux familles d'anticoagulants : les anticoagulants injectables et les anticoagulants par voie orale (sous forme de comprimés ou de gélules à avaler) (Vidal, 2019).

### 2.1. Les anticoagulants injectables

Les anticoagulants injectables comprennent principalement les héparines de bas poids moléculaire, l'héparine standard ou non fractionnée et un anti thrombotique, le fondaparinux. Ces médicaments empêchent la formation d'un thrombus en bloquant la génération de thrombine. Ils sont injectés selon les substances par voie intraveineuse ou par voie sous cutanée. Ils sont utilisés à faible dose pour prévenir un risque de thrombose et à forte dose pour traiter une thrombose veineuse avérée (phlébite ou embolie pulmonaire). Ils permettent une action rapide (par exemple lorsqu'une embolie est diagnostiquée) et s'administrent pour une durée limitée (Vidal, 2019).

#### 2.1.1. L'héparine

Il existe deux types d'héparine :

Héparine standards ou HNF et héparine de bas poids moléculaire ou HBPM (UMVF, 2011).

### 2.1.1.1. Héparine standard ou héparine non fractionnée (HNF)

#### A. La structure de HNF

Cette molécule a été isolée du foie de chien en 1916 par Jay Mac Lean. Il s'agit d'un mélange hétérogène de muco-polysaccharides sulfatés dont le poids moléculaire moyen est d'environ 15 000 daltons. L'hétérogénéité est due à la présence de fragments dont le poids moléculaire varie de 4 000 à 30 000 daltons (Laredj et Bendjebour, 2022).

#### B. Mode d'action

L'action anticoagulante s'exerce par le biais d'une potentialisation (1000 fois) de l'activité d'un inhibiteur naturel de la coagulation qui est l'antithrombine III (AT III) (figure 10). En présence de thrombine, l'héparine forme avec l'antithrombine III un complexe ternaire responsable des effets anticoagulants de cette substance. Ce complexe a une action dirigée contre le facteur X activé et le facteur II activé. De plus l'héparine a une action anti-inflammatoire non négligeable (Laredj et Bendjebour, 2022).

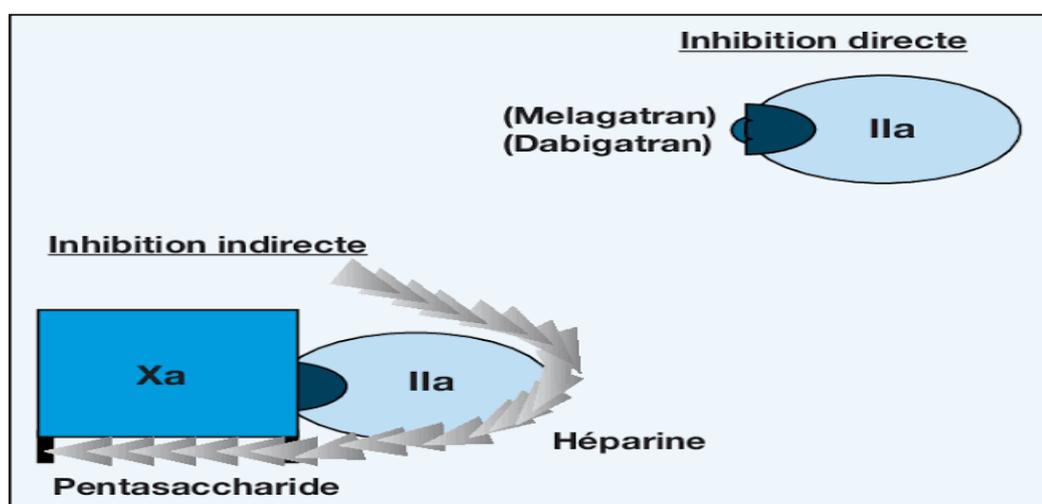


Figure 10: Mécanisme d'action de l'héparine non fractionnée (Samama et Froncois, 2009).

#### C. Pharmacocinétique

L'HNF ne traverse ni le placenta ni les barrières séreuses. Après injection IV, la demi-vie d'élimination est de 90 minutes : l'héparinémie disparaît 4 h après l'injection IV et 12 h après l'injection sous-cutanée. L'élimination rénale est nulle (Valmi, 2007).

#### D. Indication

Les indications de l'héparine non fractionnée IV continue sont :

- Maladies thromboemboliques

- Anti coagulation du circuit extracorporel (Soins intensifs)
- Prévention thromboembolique (2eme choix après enoxaparine (Clexane®)) (Posfay Barbe, 2020).

### 2.1.1.2. Héparine de bas poids moléculaire ou HBPM

#### A. Définition

L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), comme son nom l'indique, est dérivée de l'héparine non fractionnée (HNF) par digestion ou dépolymérisation de chaînes plus longues d'héparine en chaînes plus courtes par des moyens chimiques ou enzymatiques. Ces brins courts font durer l'HBPM plus longtemps et agissent de manière plus prévisible dans le corps que l'HNF (NBCA, 2022).

Bien que l'HBPM et l'HNF fonctionnent de manière similaire pour inhiber les facteurs de coagulation, l'HBPM peut être auto-administrée à domicile par injection sous-cutanée (sous la peau) et ne nécessite pas de surveillance sanguine régulière nécessaire au traitement de l'HNF. Comme pour toutes les héparines, le dosage de l'HBPM est basé sur le poids du patient (NBCA, 2022).

#### B. Mode d'action

Les HBPM sont caractérisées par une activité anti-Xa élevée et une faible activité anti-IIa ou antithrombinique (figure 11). Le rapport entre ces deux activités peut varier et caractérise chaque HBPM. Aux doses préconisées, les HBPM n'allongent pas le temps de saignement. Aux doses prophylactiques, elles n'allongent pas ou peu le TCA (Valmi, 2007).

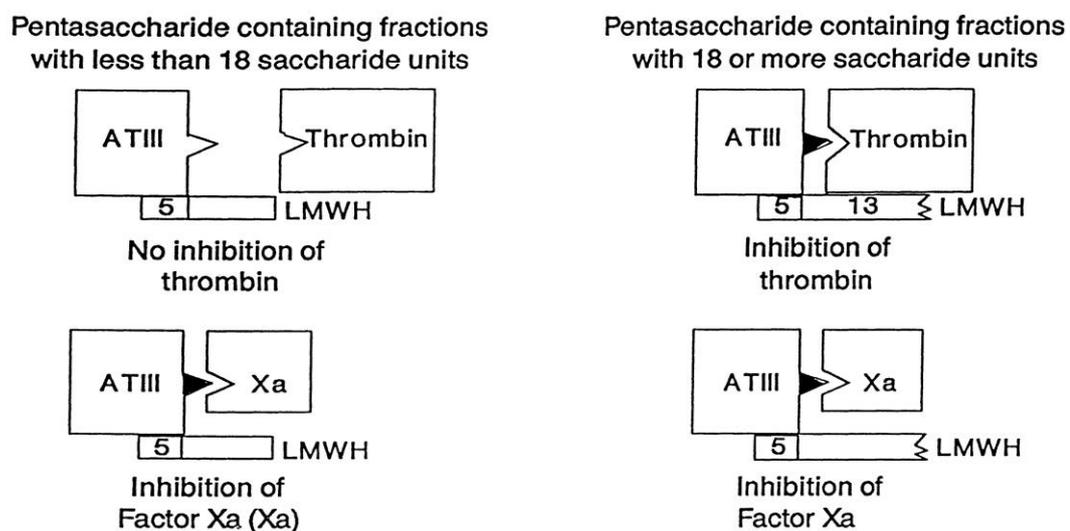


Figure 11: Mécanisme d'action de l'héparine de bas poids moléculaire (AHA, 1998).

### C. Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'HBPM après administration sous-cutanée est proche de 100 %, de 90 % pour les HBPM en une seule injection. L'activité plasmatique maximale est observée entre la 3ème et la 4ème heure. Elle est plus importante lors de l'utilisation à dose curative en une seule injection par jour.

La demi-vie d'élimination est de 3 à 4 h, essentiellement par voie rénale sous forme active. Cette demi-vie d'élimination est allongée à 5 h chez les sujets âgés par la diminution physiologique de la filtration rénale. La durée d'action est de 12 à 20 h après une injection sous-cutanée.

Les HBPM ne franchissent ni les séreuses ni la barrière placentaire. Il existe une étroite corrélation entre la dose administrée en fonction du poids et l'efficacité biologique (80 % des patients sont dans la zone thérapeutique sans adaptation de posologie) sauf pour les poids extrêmes (faible poids ou obésité) (Valmi, 2007).

### D. Indication

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), par exemple la daltéparine, l'énoxaparine, entre autres, sont des anticoagulants. Ces médicaments sont utilisés dans la prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse (TEV) lors d'une admission aiguë ou élective à l'hôpital, et ils sont utilisés dans le traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). British National Formulary (BNF) et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ont déclaré que l'utilisation des HBPM est approuvée pour :

- Prophylaxie de la TVP dans les groupes à risque moyen et élevé (patients chirurgicaux, orthopédiques et médicaux)
- Traitement de la thromboembolie veineuse pendant la grossesse
- Traitement de la TVP et de l'EP chez les femmes non enceintes (celles présentant à la fois un risque élevé et faible de récurrence)
- Prévention de la coagulation dans les circuits extracorporels (Dong *et al.*, 2016).

### 2.2. Les anticoagulants par voie orale

Il existe 2 classes d'anticoagulants oraux : l'anticoagulant oral anti vitamines K (AVK) utilisés en cas de fibrillation auriculaire (valvulaire ou non valvulaire) et les anticoagulants oraux d'action directe (AOD) utilisés en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire (HAS, 2018).

### 2.2.1. Anticoagulants oraux anti vitamine K

#### A. Définition

Ces médicaments agissent en bloquant partiellement l'activité de la vitamine K, une vitamine indispensable à la coagulation du sang. Ils sont utilisés dans le traitement ou la prévention d'un accident thromboembolique (l'obstruction d'une veine par un caillot), lorsqu'un traitement anticoagulant est nécessaire pour une longue durée, voire pour toute la vie (Vidal, 2022).

#### B. Mécanisme d'action

Les AVK sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants. Ils inhibent l'activité de deux enzymes nécessaires au processus de réduction de la vitamine K oxydée d'origine alimentaire : la vitamine K époxy-réductase et la vitamine K réductase, empêchant donc la formation de vitamine K réduite (figure 12), cofacteur de la carboxylase nécessaire à la synthèse de quatre facteurs de la coagulation, les facteurs II, VII, IX et X et des protéines C et S.

Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent sont ceux dont la demi-vie est la plus courte (demi-vie de 6 h pour les facteurs VII et protéine C) et les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue (2-3 j pour les facteurs X et II).

Équilibrer un traitement par AVK demande donc plusieurs jours en pratique et jamais moins d'une semaine (Laredj et Bendjebour, 2022).

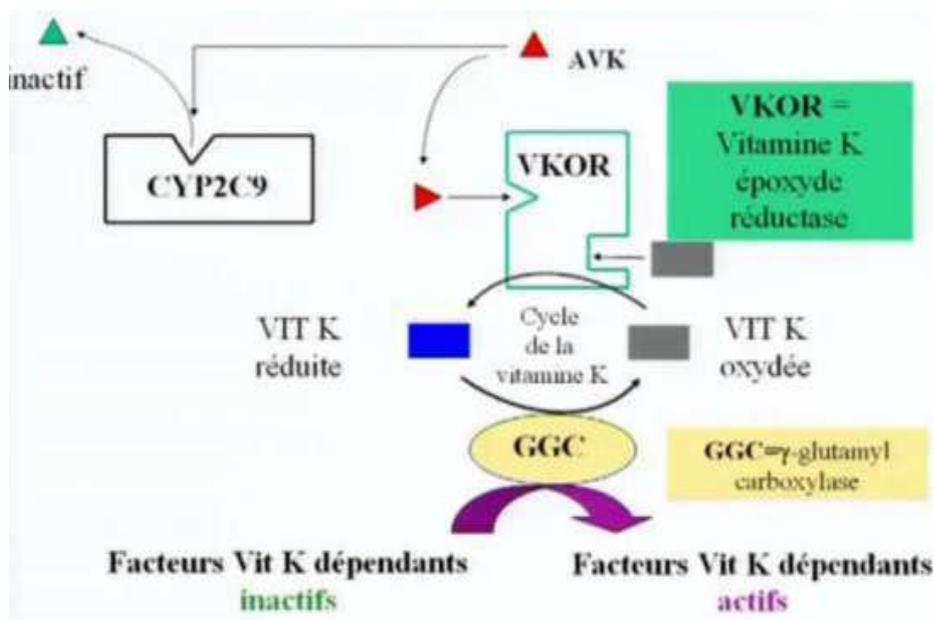


Figure 12 : Mécanisme d'action des AVK (Laredj et Bendjebour, 2022).

### C. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des AVK

Les AVK sont absorbés par voie digestive. Dans le plasma, elles sont fortement liées à l'albumine (90 à 99 %). Seule la forme libre est active et métabolisée par le foie. Son élimination est urinaire, sous forme de métabolites inactifs. Le délai d'action dépend de la demi-vie des facteurs inhibés et varie entre 6 heures (facteur VII et protéine C) et 2-3 jours (facteurs X et II). Ainsi, l'équilibre d'un traitement par AVK est atteint au bout de 8 jours en moyenne (UMVF, 2011).

### D. Interactions alimentaires, génétiques

Pour une même dose d'AVK, l'effet anticoagulant augmente si l'apport en vitamine K diminue : diète, trouble du transit intestinal, ictère par rétention, trouble de l'absorption de la vitamine K, traitement antibiotique oral (modification de la flore intestinale source de synthèse de vitamine K endogène). Inversement, certains médicaments (exemple : barbituriques) diminuent l'effet des AVK. Les légumes verts sont riches en vitamine K (salade, épinards, choux-fleur et brocolis). Il faut informer le malade pour qu'il ait un régime alimentaire équilibré et régulier, mais les restrictions (aliments interdits) sont inutiles. Il existe des facteurs génétiques de résistance ou de sensibilité aux AVK (UMVF, 2011).

### E. Indications

- Cardiopathie emboligène : (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural.
- Traitement des TVP et de l'embolie (Laredj et Bendjebour, 2022).

## 2.2.2. Anticoagulants oraux directs ou les nouveaux anticoagulants oraux

### A. Définition

Quatre anticoagulants oraux non anti vitamine K d'action directe (AOD) sont actuellement indiqués dans la prévention des accidents thromboemboliques en cas de fibrillation auriculaire non valvulaire lorsque celle-ci est associée à au moins un des facteurs de risque thrombo embolique.

On distingue deux modes d'anti coagulation directe :

Les inhibiteurs directs du facteur Xa : apixaban (Eliquis®), rivaroxaban (Xarelto®) et edoxaban (Lixiana®). Ce dernier n'est pas commercialisé ; et un inhibiteur direct de la thrombine (anti-IIa) : dabigatran (Pradaxa®).

Tous ont été comparés à la warfarine et ont obtenu un avis favorable au remboursement (HAS, 2018).

## B. Mécanisme d'action

Les « xabans » sont des inhibiteurs directs et réversibles du facteur Xa (comme le laissent entendre leurs noms) tandis que le dabigatran est un inhibiteur spécifique et réversible du facteur IIa (figure 13) (Laredj et Bendjebour, 2022).

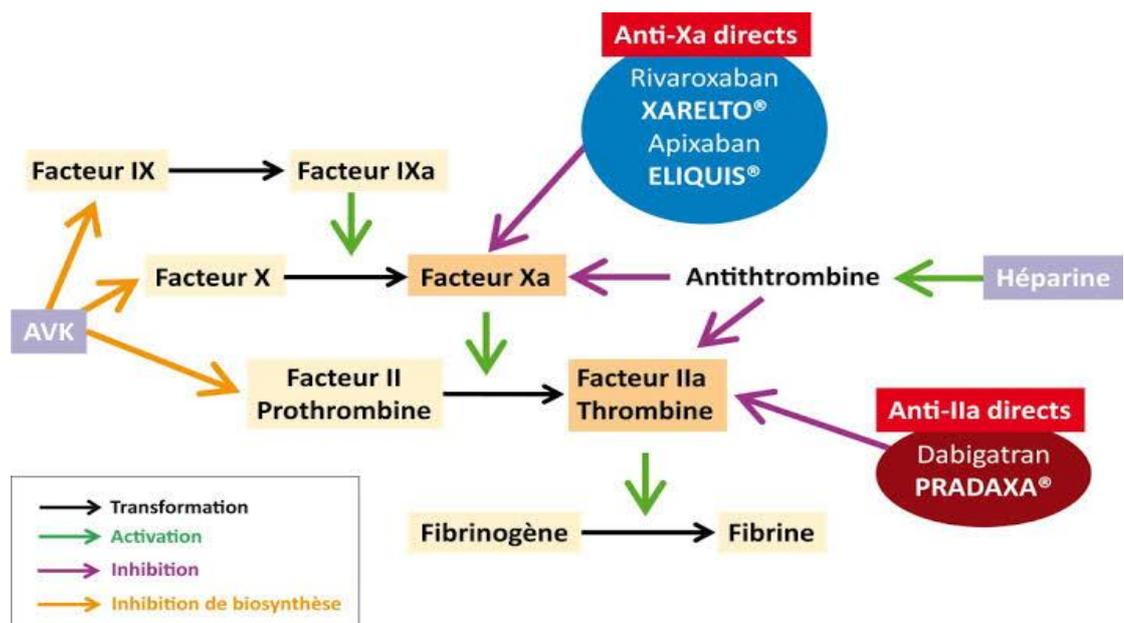


Figure 13 : Mécanisme d'action des anticoagulants oraux directs (Science Direct.com, 2014).

## C. Propriétés pharmacologiques

Les AOD ont des points communs sur le plan pharmacologique : ils ont tous un délai d'action rapide mais non immédiat, de l'ordre de 2 à 4 heures, et une demi-vie plus courte que celle des AVK, de l'ordre de 12 heures.

Élimination rénale donc ils sont contre indiqués chez l'insuffisant rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min selon Cockcroft) (Laredj et Bendjebour, 2022).

## D. Indications et doses

Les doses varient en fonction de la molécule, de l'indication et de certaines caractéristiques liées au patient. Ils ont des indications communes, validées chez l'adulte par de larges études randomisées contrôlées en double aveugle. Les patients peuvent rester sous

AOD lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Les AOD ne sont pas recommandés en cas de valve mécanique. (Laredj et Bendjebour, 2022).

# Chapitre 03 : Présentation des plantes

*Allium sativum*

*Laurus nobilis*

## 1. *Allium sativum* (l'ail)

### 1.1. Origine de l'ail

L'ail provient à l'origine d'Asie centrale, mais ayant été introduit très tôt dans de nombreuses civilisations, beaucoup en revendiquent la paternité. Plus précisément, on suppose que son berceau serait situé dans les plaines à l'Est de la mer Caspienne (Kazakhstan, Ouzbékistan et Turkménistan), régions où il pousse encore à l'état sauvage. Il aurait été introduit en Chine par les tribus nomades et se serait propagé jusqu'en Asie du sud-est. Il y a environ 10 000 ans, il s'est répandu progressivement en Extrême-Orient, en Arabie, en Égypte et dans le Bassin méditerranéen, transporté par les marchands au gré des routes commerciales. Ce bulbe est sans doute l'un des légumes les plus anciennement cultivés par l'homme qui l'utilisait autant pour son alimentation que pour sa santé (Geaga, 2015).

### 1.2. Etude botanique d'*Allium sativum*

#### 1.2.1. Description de la plante

C'est une plante pérenne herbacée, bulbeuse, et rarement bisannuelle ; atteignant 25 à 70cm de hauteur (figure 14). L'ail est une espèce à nombreuse feuilles engainant le bas de la tige. L'inflorescence est enveloppée d'une spathe en une seule pièce tombant assez rapidement. Les fleurs sont groupées en ombelles assez peu nombreuses, elles sont de couleur blanche ou rose et s'épanouissent en été. Le fruit est une capsule à trois loges, mais celle-ci est rarement produite (Bruneton, 1999).



Figure 14 : La présentation de la plante d'*Allium sativum* A : les feuilles ; B : inflorescence ; C : bulbe d'ail ; D : les gousses d'ail (Goetz *et al.*, 2012 ; Moumen, 2016).

### 1.2.2. Classification classique

La classification taxonomique d'*Allium sativum* est montrée dans le tableau 02:

Tableau 02 : Situation botanique de l'espèce *Allium sativum* (Benzeggouta 2005).

Règne	Plante
Sous_Règne	Tracheobionte
Embranchement	Magnoliophyta
Sous-embranchement	Magnoliphytina
Classe	Lilipsida
Sous classe	Liliidae
Ordre	Liliales ( asparagales )
Famille	Aliaceae (ex liliaceae )
Genre	Allium
Espèce	<i>Alluim sativum</i>

### 1.3. Composition chimique et principes actifs

L'ail contient environ 200 substances actives (tableau 03) : vitamines, glucides, éléments minéraux (macro et microéléments – calcium, phosphore, soufre, iode, etc.), protéines, acides aminés, enzymes et composés organosulfurés (Bordea *et al.*, 2013).

Tableau 03 : Composition générale d'*Allium sativum* (Meddeb, 2008).

Composants	Teneur (% poids frais)
Eau	62-68
Carbohydrates	26-30
Protéines	1.5-2.1
Acides aminés	1-1.5
Acides aminés : cystéine sulfoxides	0.6-1.90
Gama _ glutamylcystéine	0.5-1.6
Lipides	0.1-0.2
Fibres	1.5
Composés soufrés totaux	1.1-3.5
Sulfures	0.23-0.37
Nitrogène	0.6-1.3
Minéraux	0.7
Vitamines	0.015
Totalité des composés solubles dans l'huile	0.15-0.7
Totalité des composés solubles dans l'eau	97

Les substances actives de l'ail peuvent être divisées en deux groupes principaux : les composés soufrés et les composés non soufrés (Grégrová *et al.*, 2013).

### 1.3.1. Composés soufrés

La teneur totale de l'ail en soufre représente environ 1.0% du poids sec. Les cystéine sulfoxydes et les  $\gamma$ -glutamyl peptides contiennent environ 82% du soufre total, le reste étant présent dans les protéines solubles (3%), le sulfate (5%) et composés insolubles (6%) (Sendl, 1995).

#### 1.3.1.1. $\gamma$ -Glutamyl peptides

Ce sont des composés solubles dans l'eau (Santhosha *et al.*, 2013), ils sont présents dans l'ail frais intact, au niveau du cytoplasme des cellules du bulbe (figure 15). On peut les extraire avec un mélange eau/méthanol (Sendl, 1995). Leur synthèse se fait à partir du glutathion (Dethier, 2010).

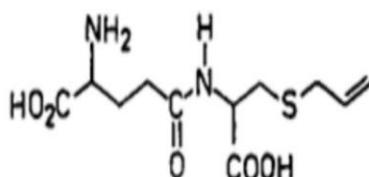


Figure 15 : Structure du  $\gamma$ -glutamyl-S-allylcystéine (Sendl, 1995).

#### 1.3.1.2. S-alkyl-L-cystéine-sulfoxyde

Les S-alkyl cystéine sulfoxydes (ACSOs), lorsqu'ils sont hydrolysés par l'enzyme allinase ils donnent la saveur piquante caractéristique de l'ail. Trois différents ACSOs ont été identifiés dans l'ail : l'alliine (S-allyl-L-cystéine sulfoxyde), l'isoalliine (S-(trans-1-propényl)-L-cystéine sulfoxyde), le methiine (S-méthyl-L-cystéine sulfoxyde) et des traces de propine (S-propylcystéine sulfoxyde) (Rabinowitch et Currah, 2002).

### 1.3.2. Composés non soufrés

#### 1.3.2.1. Saponines

Les saponines sont des glycosides de haut poids moléculaire, formées de fragments de sucre liés à un triterpène ou à un aglycone stéroïde. De nombreuses saponines ont des

propriétés détergentes, donnent des mousses stables dans l'eau, présentent une activité hémolytique et ont un goût amer (Hostettmann et Marston, 1995).

### 1.3.2.2 Allixine

Certaines études ont démontré que l'allixine (figure 16) défavorise le développement des tumeurs Cutanées induites, un effet inhibiteur sur la mutagenèse induite par l'aflatoxine ainsi qu'une activité neurotrophe (Moriguchi *et al.*, 1997).

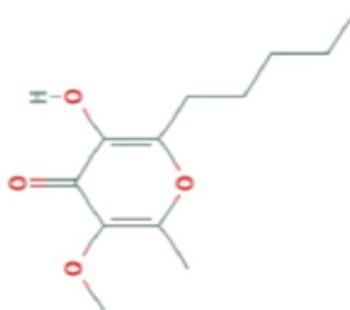


Figure 16 : Structure d'allixine (Moriguchi *et al.*, 1997).

### 1.3.3. Polyphénols

Les composés phénoliques ou les polyphénols sont des molécules largement répandues dans le règne végétal, jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement (Achat, 2013; Beta *et al.*, 2005). Ces composés comprennent au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupements hydroxyles (OH) libres ou engagés dans une autre fonction telle qu'éther, ester et hétéroside. Selon le nombre d'unités phénoliques présentes, on les classe en phénols simples, les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins hydrolysables et condensés, les coumarines, les lignines et les xanthones (Achat, 2013).

### 1.3.4. Les acides aminés contenus dans l'ail

Les protéines que renferme l'ail représentent en moyenne 6% du poids du bulbe (Senninger, 2009). Les acides aminés les plus abondants dans l'ail dans le tableau 04 suivant :

Tableau 04 : Les acides aminés contenue dans l'ail (Lee et Harnly, 2005).

Acide aminé	Teneur (mg/100g)
Asparagine	34.3-415.6
Aspartate	39.3-180.8
Glutamate	404.1-1004.0
Acide aminé	Teneur (mg/100g)

<b>Tryptophane</b>	<b>50.5-105.9</b>
<b>Valine</b>	<b>18.3-66.4</b>
<b>Lysine</b>	<b>49.5-313.9</b>
<b>Glycine</b>	<b>0.9-3.1</b>
<b>Leucine</b>	<b>6.8-21.4</b>
<b>Alanine</b>	<b>18-44.5</b>
<b>Isoleusine</b>	<b>4.5-25.4</b>
<b>Thréonine</b>	<b>1.4-71.0</b>
<b>Serine</b>	<b>40.3-156.0</b>
<b>Proline</b>	<b>23.7-232.8</b>
<b>Phénylalanine</b>	<b>12.6-76</b>
<b>Histidine</b>	<b>20.7-103.2</b>
<b>Tyrosine</b>	<b>42.1-112.1</b>
<b>Cystine</b>	<b>52.8-373.3</b>

### 1.3.5. La teneur de l'ail en vitamines

Les vitamines sont des micronutriments, qui jouent un rôle important dans la libération et l'utilisation de l'énergie. L'ail frais peut contenir de multiples vitamines (tableau 05) (environ 0,058% de l'ail frais, comme la vitamine C, la vitamine E, les vitamines B et la vitamine K) (Qiu *et al.*, 2020).

Tableau 05 : La teneur de l'ail en vitamines (Food Data Central, 2020).

<b>La vitamine</b>	<b>Teneur /100mg</b>
Vitamine c	31.2 mg
Vitamine b1	0.2 mg
Vitamine B2	0.11 mg
Vitamine B3	0.7 mg
Vitamine B6	1.2 mg
Vitamine B9	3µg
Vitamine E	0.08 mg
Vitamine K	1.7µg

### 1.3.6. Les éléments minéraux contenus dans l'ail

Le tableau 06 montre un exemple de la composition quantitative en minéraux et oligo-éléments d'ail frais :

Tableau 06 : Les éléments minéraux contenus dans l'ail (Petropoulos *et al.*, 2018).

<b>Minéraux</b>	<b>Teneur en mg /100g</b>
Potassium k	<b>446-675</b>
Sodium Na	<b>7.0-36.0</b>
Calcium Ca	<b>163-5557</b>
Magnésium Mg	<b>23.1-63.1</b>
Magnésium Mn	<b>1.23-1.54</b>
Fer Fe	<b>2.88-5.78</b>
Zinc Zn	<b>0.55-1.52</b>
Cuivre Cu	<b>0.29</b>
Sélénium Se	<b>0.014</b>
Phosphore P	<b>64.00-153.00</b>
Cobalt Co	<b>0.90 µg</b>
Fluor	<b>0.022</b>
Iode	<b>0.094</b>
Sélénium Se	<b>0.014</b>

## 1.4. Les activités biologiques de l'ail

### 1.4.1. Activité antioxydante de l'ail

Dans une étude concernant 22 légumes communs et en se basant sur le poids frais, l'ail possède l'activité antioxydante la plus forte contre les radicaux peroxydes (Cao *et al.*, 1996). L'extrait d'ail germé pendant 5 jours possède une activité antioxydante plus élevée que l'extrait d'ail cru (Zakarova *et al.*, 2014).

### **1.4.2. Activité anticancéreuse**

En 1990 l'institut national de cancer des états unis a lancé « The designer Food Program » pour déterminer quels aliments ont joué un rôle important dans la prévention du cancer. Ils ont conclu que l'ail peut être l'aliment ayant le plus de propriétés préventives contre le cancer (Bayan *et al.*, 2014). La cytotoxicité de l'extrait d'ail a été testé contre trois lignées cellulaires cancéreuses malignes (gastrique, mammaires et du colon) et une lignée cellulaire non maligne. Les résultats ont révélé que les lignées des cellules mammaires et gastrique testées sont sensibles à l'extrait d'ail et que ces effets sont spécifiques aux tumeurs et dose dépendants (Ghazanfari *et al.*, 2011).

### **1.4.3. Activité antibactérienne**

Les effets des différents extraits d'ail (Aqueux, à l'éthanol et au chloroforme) ont été testé contre des bactéries nosocomiales, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosae*. À une concentration de 100mg/ml, tous les extraits ont inhibé la croissance des bactéries pathogènes, mais avec des degrés de sensibilité variables. Les valeurs des CMB (Concentration minimal bactéricide) de l'extrait aqueux pour *S. aureus* est 75mg/ml ; *S. pneumoniae* est 100mg/ml ; *P. aeruginosa* est 150mg/ml. L'extrait aqueux était plus puissant que les extraits organiques et avaient une activité inférieure par rapport à l'antibiotique standard, le métronidazole (Abubakar, 2009).

### **1.4.4. Activité antiparasitaire et antiprotozoaires**

Plusieurs études ont montré que l'extrait d'ail à savoir diallyle trisulfure, ajoène...était efficace contre une multitude de parasites et protozoaires. 30 microgrammes par millilitre ( $\mu\text{g/ml}$ ) d'allicine suffit pour inhiber la croissance et réduit jusqu'à 90% la virulence des parasites intestinaux *trophozoïdes* tels que *Entamoeba histolytica* et *Giardia lamblia* et d'autre parasites à 50 mg/ml tels que *Echinococcus granulosus* (Ghesquiere, 2016).

### **1.4.5. Activité antivirale**

En comparaison avec l'action antibactérienne de l'ail, très peu de travaux ont été effectués pour étudier ses propriétés antivirales. Les quelques études ont rapporté que l'extrait d'ail a montré une activité in vitro contre le virus de la grippe B, le virus Herpès simplex 1 (Tsai *et al.*, 1985).

#### **1.4.6. Activité anti inflammatoire**

Une étude sur l'activité anti inflammatoire de l'ail a démontré que l'huile d'ail peut supprimer l'œdème inflammatoire induit sur la patte de rat par le formol et l'histamine. Cette étude a aussi révélé que l'huile d'ail a une forte activité anti inflammatoire et est aussi efficace que l'indométacine (Olimov *et al.*, 2013).

#### **1.4.7. Activité antidiabétique**

Une étude menée par Eidi et Esmaeili en 2006 sur des rats diabétique, l'administration orale de l'extrait d'ail pendant 14 jours a prouvé qu'il peut réduire de manière significative le glucose sanguin avec augmentation de l'insulinémie. Une comparaison entre l'action d'extrait d'ail et le glibenclamide a montré que l'effet antidiabétique de l'extrait d'ail était plus efficace que celui observé avec le glibenclamide. Une étude similaire a montré une activité comparable au glibenclamide par diminution de l'hémoglobine glyquée sanguine, diminution du glucose sanguin et augmentation significative de l'insuline plasmatique (Eidi *et al.*, 2006 ; Douaouya *et al.*, 2016).

### **1.5. Différentes utilisations de l'ail**

#### **1.5.1. Utilisation culinaire**

Depuis l'aube des temps, l'ail est considéré comme l'épice de vie. Il apporte du goût et relève la saveur des sauces, des viandes et des plats. Il est considéré comme une épice par la classification Anglaise, car ne présentant pas de chlorophylle. Il est classé parmi les plantes aromatiques vue son odeur et son piquant, considéré comme condiment car utilisé dans les assaisonnements et les marinades et enfin on l'associe au groupe de légumes pour l'apport nutritionnel qu'il peut apporter (Ould Kaddour et Lotmani, 2009).

#### **1.5.2. L'ail dans l'industrie agroalimentaire**

L'ail est utilisé comme antioxydant dans les huiles pour les conserver longtemps. On remplace les antibiotiques par la poudre d'ail dans l'aliment de bétail, de volaille et de poisson, pour qu'il n'y ait pas de résidus d'antibiotiques dans la viande (Saleh *et al.*, 2015). Dans le poisson fumé, la charcuterie et la viande fraîche conservée à 4°C on met de l'ail pour éviter leur altération et leur rancissement (Nurwantoro *et al.*, 2015).

### **1.6. Effets indésirables**

Les effets secondaires les plus communs lors de l'ingestion sont une halitose et une mauvaise odeur du corps. Cependant une consommation excessive d'ail cru peut causer des troubles digestifs comme des brûlures, des maux d'estomac, des flatulences, des changements au niveau de la flore intestinale. Lors d'une application externe de l'ail cru, des brûlures, des cloques ou encore des dermatites allergiques peuvent apparaître (Borek, 2001).

En effet, une allergie peut être présente due à une hypersensibilité au produit, les allergènes qui ont été identifiés sont principalement la DADS et l'allicine (Yun *et al.*, 2014).

## 2. *Laurus nobilis*

### 2.1. Généralités

*Laurus nobilis* L (figure 17) membre de la famille des lauracées qui renferme 32 genres et environ 2000-2500 espèces. *Laurus*, nom latin, d'origine celte qui veut dire « toujours vert » allusion au feuillage persistant de la plante.

Les feuilles sont largement appliquées et connues comme assaisonnement et herbe médicinale depuis les périodes antiques grecs et romain. Il est intéressant de noter que cette herbe qui était pendant longtemps employée dans la nourriture comme condiment et en médecine traditionnelle a, en fait, des propriétés qui peuvent suggérer de nouvelles applications (Yakhlaf, 2010).



Figure 17 : Aspect morphologique de *Laurus nobilis* (Beloued, 2009).

### 2.2. Classification botanique

Le laurier noble, *Laurus nobilis* L., appartient à la famille des Lauracées (Tableau 07). Il est également connu sous le nom de laurier-sauce ou laurier d'Apollon.

Tableau 07 : Classification botanique du *Laurus nobilis* (Bekhti, 2021).

Règne	Plantes
Sous Règne Plantes	Vasculaires
Embranchement	Spermaphytes
Sous Embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous Classe	Dialypétales
Ordre	Laurales
Famille	Laurcées
Genre	Laurus
Espèce	<i>Laurus nobilis</i>

### 2.3. Composition chimique

De nombreuses études ont été réalisées pour la détermination de la composition chimique des feuilles de *Laurus nobilis* et plusieurs ont prouvé la richesse de ses feuilles en substances actives. Par hydrodistillation les feuilles fournissent environ 10-30 ml/Kg (1-3%) d'huile essentielle dont les constituants majoritaires inclut : cinéol,  $\beta$  et  $\alpha$  pinène, sabinène, linalol, eugénol, terpinéol, plus d'autres esters et terpenoïdes, mais dont les proportions varient selon l'origine géographique.

Les feuilles de *Laurus nobilis* contiennent aussi des flavonoïdes polaires (dérivées glycosylées de quercétine, kaempferol et de catéchine) et apolaires (quatre dérivés acylés de kaempferol), sesquiterpènes lactones, alcaloïdes d'isoquinoline, en plus des études ont montré la richesse de ses feuilles en vitamine E (Yakhlaf, 2010).

#### 2.3.1. Composition en huiles essentielles

L'huile essentielle extraite des feuilles est d'aspect liquide mobile limpide, de couleur jaune très pâle à jaune, d'odeur aromatique, piquante. Selon la classification de P. Franc homme publiée dans son ouvrage « l'aromathérapie exactement », l'HE de laurier noble peut être classée parmi les HE dites « poly moléculaires » car elle contient, à côté de quelques molécules majoritaires, une abondance de composés actifs (Klopman, 1968).

Les oxydes terpéniques sont des molécules très fréquemment rencontrées dans les Huiles Essentielles. Le principal composant de l'huile de laurier noble est le 1,8-cinéole (30 à 70 %), un éther de mono terpènes cycliques. Ce composé est populairement connu comme eucalyptol. Les cinéoles, sont volatils, symétriques monoterpéniques, et sont des éthers cycliques souvent trouvés en tant que composants d'huiles essentielles de plantes aromatiques.

Le 1, 8-cinéole (figure 18) a un parfum frais et camphré caractéristique et un goût âcre (Bekhti, 2021).

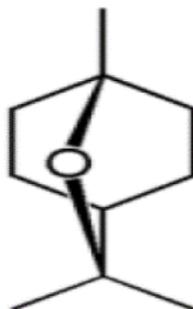


Figure 18 : Structure du 1,8-cinéole (Bekhti, 2021).

Les feuilles du Laurier sauce contiennent une huile essentielle représentant 1 à 3 % du poids sec. La composition de cette HE est exprimée en pourcentage de divers composés des familles des oxydes terpéniques, des monoterpénols, des phénols des monoterpènes, des sesquiterpènes et des esters terpéniques. L'analyse chromatographique en phase gazeuse sur une feuille de Laurier noble a pu identifier 276 molécules différentes (Bruneton, 2009),

Les principales molécules avec leurs pourcentages sont décrites ci-dessous :

### 2.3.1.1. Terpènes

#### A. Oxydes terpéniques

1,8-cinéole (40,91%), **Monoterpénols** : linalol (1,29%), térpinén-4-ol (1,55%), **Phénols** : méthyl eugénol (0,9%), eugénol (1,62%), **Monoterpènes** : sabinène (6,92%), béta-pinène (4,55%), alpha-pinène (5,82%), Esters terpéniques : alpha- térpényle acétate (5,86%), linalyl acétate (0,34%) (Al-Kalaldehy, 2010).

#### B. Oxydes terpéniques

1,8-cinéole (48.38%), **Monoterpénols** : linalol (3.50%), térpinén-4-ol (2.84%), alpha-terpinéol (2.46%), **Phénols** : méthyl-eugénol (2.22%), eugénol (0.08%), **Monoterpènes** : sabinène (9.46%), béta-pinène (4.99%), alpha-pinène (5.77%), limonène (4.10%), paracymène (2.38%), gamma-terpinène (2.12%), myrcène (0.64%), camphène (0.32%), alpha-phellandrène (0.24%), alpha-terpinène (0.28%) -Esters terpéniques : acétate d'alpha-terpényle (8.52%), acétate de bornyle (0.16%) (Flamini, 2007).

### C. Oxydes terpéniques

1,8-cinéole (35-45%), **Monoterpénols** : linalol (7%) et l'  $\alpha$ -terpinéol (1,5-4,5%), **Monoterpènes** :  $\alpha$ -pinènes et  $\beta$ -pinènes (< à 10%) (Bruneton, 2009).

#### 2.3.2. Autre métabolites secondaires secondaire

En plus, d'autres composés ont été isolés de feuilles du Laurier noble comme :

##### 2.3.2.1. Flavonoïdes et dérivés

Quercetin, Kaempferol, Rutin, Kaempferol 3-o-(2'',4''-o-di-E-p-coumaroyl-alpha-L-pyronorhamnoside-3,3' 4', 5, 6, 7,8-heptamethoxyflavone, Isorhamnetin O-rutinoside, Luteolin 6-C-glucoside, Apigenin 8-glucoside, (+)-Catechin. Des flavonoïdes O-glycosides ou C-glycoside, de la catéchine, du cinnamtannin, procyanidines et des anthocyanes (Bekhti, 2021).

##### 2.3.2.2. Acides phénoliques

Acide Coumarique, acide 2-hydroxycinnamique, acide tannique (Bekhti, 2021).

##### 2.3.2.3. Sesquiterpènes lactones

Eremantine, Dehydrocostus lactone, Costunolide, Zaluzamin, Reynosin, Laurenobiolide, Santamarin, gazaniolide, spirafolide, spirafolide, Ampelopsionoside, Lauroside (Topçu, 2009).

##### 2.3.2.4. Acides gras

Acide capronique, acide laurique, acide palmique, acide palmitoleic, acide heptadecanoic, acide oleique (Castilho, 2005).

##### 2.3.2.5. Autres

Comme les alcaloïdes isoquinolines et les alcaloïdes aporphiniques, la cryptodrine ou l'actinodaphnine qui sont responsables d'une activité cytotoxique (in vitro). Et la Vitamine E : alpha tocopherol (Ouchikh, 2011).

### 2.4. Les bienfaits du laurier

Le laurier facilite la digestion, réduit les ballonnements et les flatulences. Cette plante calme aussi les infections urinaires car il s'agit d'un diurétique naturel. Elle favorise ainsi l'élimination des toxines. Cette herbe aromatique ouvre également l'appétit et stimule les

estomacs fainéants. Le laurier est aussi réputé pour ses propriétés anti inflammatoires. Il permet de soulager les douleurs musculaires, les entorses et les douleurs articulaires liées aux rhumatismes.

Cette plante permet aussi de désinfecter les voies respiratoires en cas de grippe ou de rhume et soulage les toux, les bronchites et les sinusites. Autre bienfait du laurier : il est bon pour le moral ! Son effet apaisant favorise le sommeil, détend les muscles et diminue la pression artérielle. En outre, cette herbe lutte contre le stress et l'anxiété. L'effet anesthésiant du laurier permet également d'apaiser les maux de dents. Le laurier intervient également dans les soins des cheveux car il élimine efficacement les pellicules (Geneviève, 2020).

## **2.6. Les activités biologiques de *Laurus nobilis***

Plusieurs travaux ont mis en évidence les différentes activités biologiques des plantes aromatiques et médicinales (*Laurus nobilis*), en particulier leur pouvoir antifongique antibactérien, antioxydant et insecticide.

### **2.6.1. Activité antifongique**

Une étude de l'activité antifongique d'huile essentielle de la plante *Laurus nobilis* sur les souches de *Fusarium sporotrichoide*. a été réalisé par la méthode d'hydrodistillation. Le test est réalisé par méthode de contact direct sur le *Fusarium sporotrichoide* dans des différentes concentrations d'huile (0.05, 0.25 et 0.5% d'HE). Les résultats de cette étude montrent que HE de *Laurus nobilis* possède une importante d'activité antifongique sur cette souche ; un indice d'inhibition de 100% avec la concentration de 0.5% (Salhi *et al.*, 2015).

### **2.6.2. Activité antioxydante**

Des recherches faites sur les extraits aqueux et éthanolique ont montré qu'ils présentent une forte activité antioxydante en émulsion d'acide linoléique (Elmastaş *et al.*, 2006). Aussi dans autre étude montré qu'il présentait un pouvoir antioxydant (jusqu'à 75%) également dû à l'eugénol et au méthyl eugénol.  $\alpha$ -terpinol et élémicine étaient également identifiés (Rinçon *et al.*, 2019), les flavonoïdes non polaires, les lactones (Muñiz-Márquez *et al.*, 2013). De plus ont été détectés les flavonoïdes et leurs dérivés dans des extraits de Laurier comme : O-glycosides, un flavonoïde C- glycoside, catéchine et cinnamtannin B1 (Dall Acqua *et al.*, 2009).

### 2.6.3 Activité antibactérienne

L'HE de feuilles de Laurier de Géorgie a montré une activité inhibitrice plus faible (Stefanova *et al.*, 2020). Il a également été démontré contre les espèces bactériennes Gram positives et Gram négative (El Malti et Amarouch, 2009), Parmi les bactéries : *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* et *Intermedius Klebsiella pneumoniae* est une découverte intéressante au vu de leur application éventuelle en tant que composés antimicrobiens naturels en tenant compte de l'alarme croissante sur l'utilisation des antibiotiques traditionnels (Aurori *et al.*, 2016).

### 2.6.4. Activité acaricide

Acaricide de *L. nobilis* Leaf Huile contre les psoroptes cuniculi a été délivrée à une concentration de 10%, entraînant un taux de mortalité de 73%; À 5 %, l'activité moyenne a été réduite à 51 %, tandis que des dilutions de 2,5, 1,25 et de 0,625 % étaient inefficaces (Chaahal *et al.*, 2017).

### 2.6.5. Activité anticonvulsante

L'huile essentielle des feuilles de *L. nobilis* a été requise pour une activité anticonvulsive contre des crises expérimentales. Les souris protégées contre les crises toniques induites par l'électrochoc maximal et en particulier par le pentylènetétrazole. À des doses anti convulsivantes, l'huile essentielle produit une insuffisance motrice et de la sédation. Cet effet peut être dû à des composants tels que le méthyléugénol, l'eugénol et le pinène présents dans l'huile essentielle de la baie (Chaahal *et al.*, 2017).

# **Chapitre 04 : Les polysaccharides**

## 1. Définition

Les polysaccharides, également nommés polyholosides sont des macromolécules constituées d'un nombre élevé d'unités monosaccharidique. Ils jouent des rôles primordiaux dans la mise en réserve de l'énergie et dans le maintien de l'intégrité structurale des organes (Quentin *et al.*, 2011).

Lorsque toutes les unités saccharidique du polyoside sont identiques, celui-ci est dit homopolyoside, lorsqu'elles sont différentes, le polyoside est dit hétéropolyoside (Quentin *et al.*, 2011; Weil, 1997).

## 2. Classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être classes selon :

- Leur composition en monomère origine.
- Leur origine c'est-à-dire animale, végétale ou bactérienne.

### 2.1. La composition en monomères

#### 2.1.1. Homo polysaccharides

Il est constitué d'un seul type de monosaccharide (exemple : pectine, chitine amidon, Glycogène Cellulose) (Diego *et al.*, 2019).

#### 2.1.2. Hétéro polysaccharides

Constitué de plusieurs unités différentes (exemple : mucopolysaccharides) (Diego *et al.*, 2019).

## 2.2. Classification selon origine

### 2.2.1. Polysaccharides bactériens et fongiques

Les microorganismes et les macromycètes constituent une source importante de polysaccharides dans le milieu naturel. Les bactéries produisent plusieurs types de polysaccharides classés selon leur localisation cellulaire. Certains ont un rôle de réserve et sont localisés dans le cytoplasme. D'autres sont, des macromolécules constitutives de la paroi. Enfin, certaines espèces bactériennes excrètent dans leur environnement extracellulaire des polysaccharides associés ou non avec la membrane plasmique. Les principales familles

identifiées sont les lipopolysaccharides notés LPS, les polysaccharides capsulaires notés CPS et enfin les exopolysaccharides ou EPS. Les EPS ne sont pas liés aux enveloppes bactériennes de façon covalente et présentent une grande variété de structures (souvent espèce dépendante) ayant des caractéristiques physiques et chimiques uniques. Ces macromolécules de très haute masse molaire sont généralement hydrosolubles et leur excrétion dépend des conditions de culture telles que le rapport C/N ou l'environnement physico-chimique. Le gros avantage en termes d'applications industrielle de ces polysaccharides est la possibilité de les produire en bioréacteur et donc de s'affranchir des contraintes climatiques, écologiques et politiques. Cependant, ce type de procédé est plus onéreux par rapport à l'extraction à partir de matières premières végétales ou macroalgales. Ces exo polysaccharides peuvent être des homo- ou des hétéro polysaccharides (Singh *et al.*, 2015).

La grande famille des glucanes bactériens comprend une multitude de polysaccharides à différents. Les dextrans constituent un groupe de  $\alpha$ -(1→6)-D-glucanes variablement ramifiés par des chaînes latérales composées elles aussi de courtes chaînes de  $\alpha$ -(1→6)-D-glucanes liés à la chaîne principale par des liaisons  $\alpha$ -(1→2),  $\alpha$ -(1→3) ou  $\alpha$ -(1→4) La structure d'un dextrane est dépendante de l'espèce de bactérie lactique (Gram+) qui le synthétise et des conditions de culture mais la liaison  $\alpha$ -(1→6) représente toujours plus de 50 % de l'ensemble des liaisons glycosidiques ce qui lui confère beaucoup de flexibilité et une viscosité faible et indépendante du cisaillement, même à forte concentration (Badel *et al.*, 2011).

## 2.2.2. Polysaccharides d'origine animale

### 2.2.2.1.. Le glycogène

Le glycogène (figure 19) est l'analogue de l'amidon dans les plantes, appelé parfois l'amidon animal, ayant une structure similaire à l'amylopectine mais plus ramifié et compact que l'amidon. Le glycogène est constitué de nombreuses unités de D-glucose lié en  $\alpha$  (1→4) et est branché en  $\alpha$  (1→6) tous les 8 ou 12 résidus et une ramification tous les 20 à 30 résidus chez l'amylopectine (Weinman et Mehul, 2004). Le glycogène du foie contient ainsi 30000 unités de glucose. Son poids moléculaire varie de 1 à  $5 \times 10^6$  g/mol selon son origine. Le glycogène est un polymère hydrosoluble homogène avec des branches réparties relativement uniformément (Roach, 2002).

Le glycogène sert pour le stockage de l'énergie dans des cellules animales et fongiques, et permet de libérer rapidement du glucose (principalement dans le foie et dans les cellules

musculaires) au même titre que l'amidon chez les végétaux. Ainsi il se retrouve dans d'autres organismes tels que les archées, les bactéries et certains eucaryotes (Busi *et al.*, 2012).

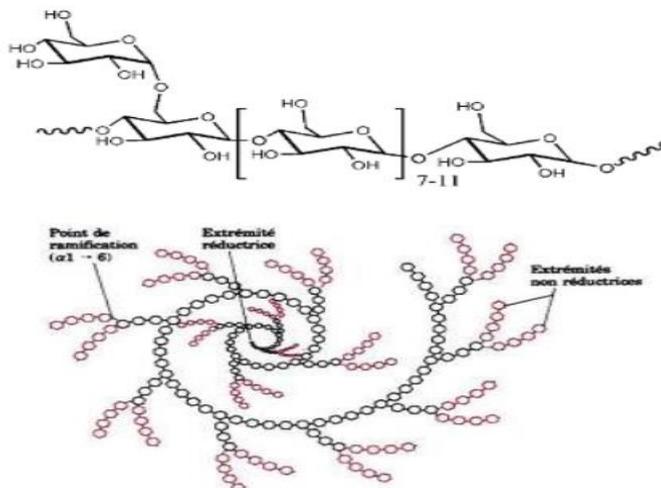


Figure 19 : Structure du glycogène (Pal *et al.*, 2015).

### 2.2.2.2. Les glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes sulfatés ou non (GAGs) représentent un groupe de polysaccharides bioactifs d'origine d'animal (Liu *et al.*, 2015). Ils couvrent pratiquement la surface de toutes les cellules des eucaryotes (Efthimiadou *et al.*, 2015). Ils constituent un groupe homogène de glycanes linéaires anioniques. Sauf dans le kératane sulfate, les GAGs sont composés d'unités dissaccharidiques répétées, formées par un ose aminé (N-acétyl-glucosamine ou N-acétyl-galactosamine) et un acide uronique (D-glycuronate ou L-iduronate).

L'acide hyaluronique ou hyaluronan (HA) avec d'autres glycosaminoglycanes (GAGs) qui sont le sulfate de dermatane, le sulfate de chondroïtine et le sulfate de kératine forment le fluide proéminent de la peau responsable de l'élasticité de la peau (Koshiishi *et al.*, 1999). Les GAGs montrent plusieurs bio activités associées à des processus inflammatoires ou à la réparation tissulaire (Gandhi et Mancera, 2008 ; Mulloy et Linhardt, 2001).

### 2.2.2.3. L'acide hyaluronique (HA)

L'acide hyaluronique est un polysaccharide naturel appartenant à la famille des glycosaminoglycanes, trouvé dans la matrice intercellulaire de la plupart des tissus conjugués des vertébrés y compris la peau. L'acide hyaluronique tire son nom du grec hyalos (vitreux), car il a d'abord été isolé pour la première fois par Meyer et Palmer en 1934 à partir de l'humeur vitrée des yeux des bovins (Rubinstein *et al.*, 1997), puis dans le liquide synovial dont il assure la fluidité, et la peau dont il maintient l'hydratation. Le HA est composé d'une

chaîne linéaire anionique non ramifiée dont le motif disaccharidique de répétition est l'acide D-glucuronique liée en  $\beta$ -(1→3) à l'unité N-acétyl-D-glucosamine (Chong *et al.*, 2005; Kogan *et al.*, 2007; Necas *et al.*, 2008) (Figure 20). Ces motifs sont reliés par des liaisons glycosidiques de type  $\beta$ -(1→4). La longueur du motif de répétition du HA en solution est évaluée à 10 Å. C'est le seul GAG à ne pas exister sous forme sulfatée, ne liée pas à une protéine (Weinman et Mehul, 2004). Il est produit industriellement à partir de crêtes de coq, mais aussi par fermentation bactérienne (Moscovici *et al.*, 2015).

#### 2.2.2.4. Kératine sulfate

Il est présent dans le cartilage, la cornée et les disques intervertébraux avec une protéine, il forme un protéoglycane, L'unité de base est la N-acétyllactosamine sulfatée sur la position 6 de la N-acetyl-glucosamine, On compte quelques dizaines d'unités disaccharideique par chaîne (Beamont, 2015).

#### A. Dermatan sulfate

Ainsi appelé car il est très répondeur dans la peau, défère de la chondroïtine-4-sulfate par l'inversion de configuration du C5 des résidus de  $\beta$ -4-glucuronate ce qui donne l' $\alpha$ -L induronate, cela résulte de l'épimérisation enzymatique de ces résidus après la formation de la chondroïtine ; l'épimérisation est généralement incomplète d'où la présence de résidus glucuronate (Voet *et al.*, 1998).

#### B. Chondritine sulfate

On la trouve dans le cartilage et dans les os en voie de croissance la présence de groupement sulfates porteurs de deux charges négative permet à cette molécule de retenir les cations calcium  $Ca_{2+}$  et donc de participer à la calcification osseuse.

C'est une molécule très étirée qui occupe un volume important ; présentant une grande résistance mécanique.

Elle forme une liaison covalente avec une protéine ; donc un protéoglycane. La structure de ce protéoglycane se fait en goupillon ; la protéine formant l'axe central (Beomont, 2015).

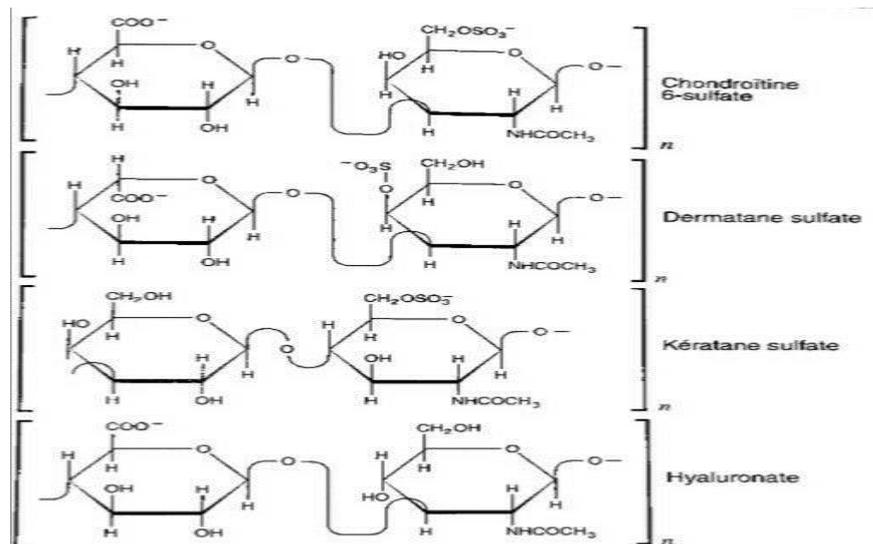


Figure 20 : Structure moléculaire des polysaccharides animaux (Weinman *et al.*, 2004).

### 2.2.2.5. L'héparine

L'héparine (figure 21) découverte dès 1916 par Mac Lean, est un glycosaminoglycane hautement sulfaté, et elle est la molécule biologique qui possède la plus haute densité connue de charges négatives. L'héparine un mélange hétérogène de polysaccharides sulfatés de charge négative composés de résidus d'acide glucuronique et d'acide uronique (Hirsh *et al.*, 2004). Il s'agit en fait de l'enchaînement d'hexasaccharides contenant de l'acide iduronique (IdoA) 2-sulfate, glucosamine (GlcN) 2,6-disulfate et de l'acide glucuronique (GlcA) non sulfaté. L'héparine est naturellement produite par les basophiles et les mastocytes (cellules de l'immunité non spécifique) lors de la réponse immunitaire (Marshall *et al.*, 2004) en médecine, il est principalement utilisé comme un anticoagulant très puissant, pour traiter et prévenir la formation des caillots de sang dans les veines et les artères (la thrombose) (Pereira *et al.*, 2002 ; streusand *et al.*, 1995).

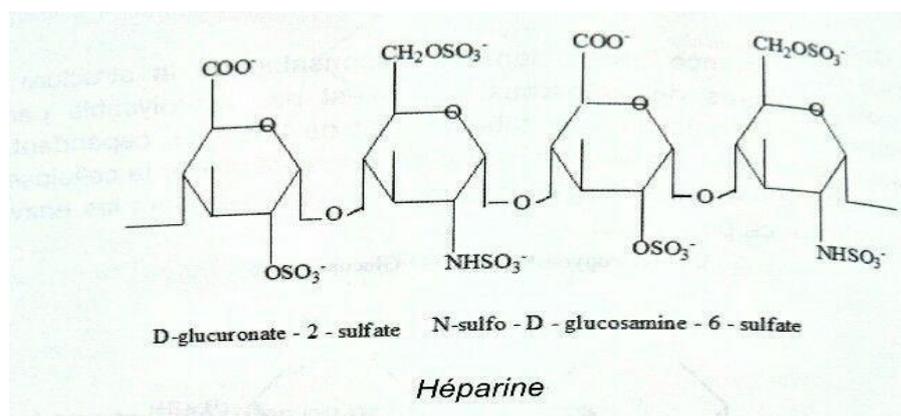


Figure 21 : Structure chimique de l'héparine (Hons, 2012).

### 2.2.3. Polysaccharides issus de plantes terrestres

Les polysaccharides se trouvent principalement dans des plantes et les algues qui produisent plus de 90 % des polysaccharides totaux existant sur la terre. Sur la base de leur rôle biologique, ils peuvent être classés en polysaccharides structuraux, en polysaccharides de réserves d'énergie et en exsudats et mucilages (Di Donato *et al.*, 2015).

#### 2.2.3.1. La cellulose

La cellulose (figure 22) est le polysaccharide le plus abondant dans la nature. Il est principalement végétal même si certaines bactéries telles que *Gluconacetobacter xylinus* sont capables de le produire comme exopolysaccharide (Whistler *et al.*, 1993 ; Flemming et Wingender, 2010).

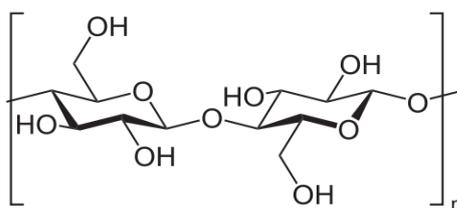


Figure 22 : Structure de cellulose (Ben-Hamou, 2015).

#### 2.2.3.2. Les Hémicellulose

Sont des xylanes  $\alpha$  (1-4). Des arabanes (arabinose) cyclisés sous forme furane et unis par des liaisons  $\beta$  (1-5) le plus souvent, entrent dans la composition de gommes végétales. Substance visqueuse situant de l'écorce de nombreux arbres (Delaunay, 2015).

#### 2.2.3.3. Les xylanes

Les xylanes sont les hétéros polysaccharides les plus abondants au sein des hémicelluloses. On les trouve dans les parois cellulaires primaires et secondaires des monocotylédones et les parois cellulaires secondaires des dicotylédones (Ebingerrova *et al.*, 2005). Après la cellulose et la chitine ils représentent le troisième polymère le plus abondant de la biosphère. Dans les parois cellulaires, les xylanes contribuent à la réticulation des microfibrilles de cellulose et de la lignine (Imamura *et al.*, 1994 ; Balakshin *et al.*, 2011).

#### 3.2.3.4. Les glucanes

Les glucanes hémicellulosiques sont en fait des xyloglucanes (XGs) et représentent un groupe important d'hémicelluloses localisées dans les parois cellulaires primaires des dicotylédones (Carpita et Gibeaut, 1993 ; Faik, 2013) où ils interagissent avec les microfibrilles

de cellulose par liaison hydrogène pour former un sous-réseau qui renforce la fonction porteuse de la cellulose dans la paroi (Hayashi *et al.*, 1987).

### 2.2.3.5. Les pectines

Les pectines représentent (figure 23) un groupe de polysaccharides contenant de l'acide galacturonique (GalA) très présent dans les parois cellulaires de nombreuses plantes et plusieurs taxons d'algues (Popper *et al.*, 2011). Du fait de l'hétérogénéité structurale de ce type de polysaccharides on parlera des pectines et non pas de la pectine. Les pectines forment une matrice de type gel entourant le sous-réseau "cellulose-hémicellulose" de la paroi cellulaire primaire, comme décrit dans le modèle proposé par (Carpita et Gibeaut, 1993).

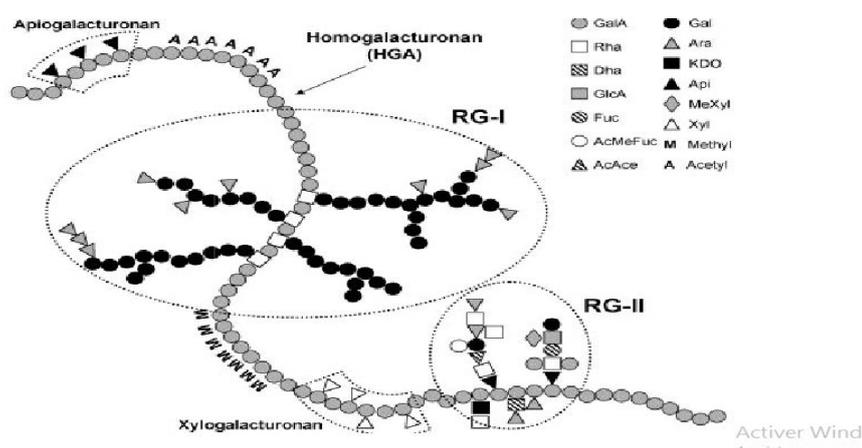


Figure 23: Représentation schématique de la structure primaire des pectines (Pérez *et al.*, 2003).

### 2.2.4. Polysaccharides d'algues

Une variété importante de polysaccharides tels que les ulvanes, les alginates, et la grande famille des galactanes sulfatés incluant l'agar, l'agarose et les carraghénane peut être obtenue à partir de macroalgues marines (Laurienzo, 2010).

Comme pour les polysaccharides issus d'autres organismes, différentes classifications de polysaccharides issus de macroalgues sont rencontrées dans la littérature : polysaccharides de structure et matriciels ; polysaccharides anioniques et neutres et enfin polysaccharides sulfatés et non sulfatés. La sulfatation de nombreux polysaccharides de macroalgues étant une spécificité propre à ce groupe d'organismes (Ladislava *et al.*, 2015).

### 3. Les activités biologiques des polysaccharides

Les polysaccharides sont des macromolécules biologiques importantes, ils se trouvent dans les plantes, les animaux et les micro-organismes et sont de bonnes sources de fibres alimentaires et prébiotiques avec des activités immunorégulatrices, antioxydantes et antitumorales ainsi que autres avantages pour la santé (Nie *et al.*, 2018).

#### 3.1. Activité anticoagulante

La sulfatation homogène de la cellulose de la bagasse (BC) avec l'acide chlorosulfonique-diméthylformamide a été réalisée dans un liquide ionique, le chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium. Le BCS sulfaté a atteint une activité anticoagulante significative, provoquant une prolongation dose-dépendante du temps de coagulation et une inhibition des activités FIIa et FXa dans le plasma humain (Wang *et al.*, 2009).

Les polysaccharides BSP-1a, BSP-1b, BSP-2 et BSP-3 isolée à partir des graines de mûres ont été extraits, purifiés. Les activités anticoagulantes ont été évaluées *in vivo*, Les résultats suggèrent que BSP-1b, BSP-2 et BSP-3 ont un effet inhibiteur sur la formation de thrombus, et les effets antithrombotiques sont associés à la régulation de la substance active de l'endothélium vasculaire, active le flux sanguin et l'effet anticoagulant (Wang *et al.*, 2017).

Deux polysaccharides sulfatés, désignés MP et SP, ont été extraits de l'algue verte marine *Enteromorpha linza*. Les activités anticoagulantes de MP et SP ont été examinées en déterminant leur temps de thromboplastine partielle activée (APTT), (TT) et (PT) en utilisant du plasma humain. MP Constitués principalement de rhamnose, xylose et d'acide glucuronique, alors que SP contenait de galactose. Les poids moléculaires approximatifs de MP et SP étaient de 535 et 502 kDa, respectivement. Le MP est une source potentielle d'anticoagulant, et la différence dans les activités anti coagulantes des deux polysaccharides sulfatés est directement liée à la divergence de leurs caractéristiques chimiques (Xiaohui *et al.*, 2013).

#### 3.2. Activités antioxydante

Les caractéristiques structurales des polysaccharides jouent un rôle très important. dans la détermination des activités antioxydante, elle ne comporte pas des activités antioxydante très important Les polysaccharides sulfuriques sont les dérivés principales qui montre une grande activité antioxydante et protègent contre les peroxyde lipidique, plusieurs polysaccharides sulfurique de *Corallina officinalis* montre les capacités antioxydantes élevés par rapport au autre qui n'ont pas de sulfate il est connu aussi que plusieurs des saccharides liés au polyphénol contribué de façon important dans les activités antioxydante (Boris *et al.*, 2019).

### 3.3. Activité antiinflammatoire

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique (réponse immunitaire) ou infectieuse. Le traitement actuel de l'inflammation fait appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens comme l'aspirine. Ces molécules bien qu'étant efficaces présentent le plus souvent des effets indésirables qui peuvent gêner leur utilisation au long cours (Ndiaye *et al.*, 2006).

Une étude visait à évaluer l'effet de la modification sulfatée sur les activités anti inflammatoires et anti-oxydantes de *Cyclocarya paliurus* polysaccharides (CP). Le S-CP1-4 inhibe la production d'oxyde nitrique, l'activité phagocytaire et la libération d'interleukine (IL) -6 et d'IL-1 $\beta$  dans les macrophages traités au lipopolysaccharide. S-CP1-4 a significativement diminué la sécrétion d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  et les indices de thymus et de rate, et a augmenté la production d'IL-10 chez les souris traitées par lipopolysaccharide. S-CP1-4 pourrait mieux protéger le foie en inhibant les activités de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase, et le niveau de malondialdéhyde tout en augmentant l'activité superoxyde dismutase et la capacité antioxydante totale. Le S-CP1-4 peut être un agent antiinflammatoire efficace, et la modification sulfatée peut être une méthode fiable pour le développement de compléments alimentaires (Wang *et al.*, 2017).

### 3.4. Activité anticancéreuse et antitumorale

Les polysaccharides extrait de *Chenopodium quinoa*, est une céréale nutraceutique prometteuse, constituée d'acide galacturonique et de monosaccharides de glucose. Compte tenu de la corrélation pathologique des radicaux libres, de l'inflammation et de la cancérogenèse, l'effet anticancéreux du CQP a été étudié plus avant sur le cancer du foie humain SMMC 7721 et sur les cellules MCF-7 du cancer du sein. Fait intéressant, CQP a montré une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses, tandis qu'aucune inhibition de la prolifération sur les cellules normales. le polysaccharide bioactif de *C. quinoa* a fourni le potentiel prometteur en tant qu'antioxydant naturel, candidat immuno régulateur et anticancéreux pour la nourriture et même l'application de médicament (Hua *et al.*, 2017).

### 3.5. Activité antivirale

Les maladies infectieuses virales mettent gravement en danger la santé humaine. Dans la recherche de médicaments antiviraux efficaces, les chercheurs ont trouvé que les polysaccharides ont une bonne activité antivirale. En tant que composant antiviral efficace et peu toxique, les

polysaccharides ont de larges perspectives d'utilisation médicinale et méritent d'être étudiées plus avant (Chen et Huan, 2018).

Le virus de l'entérite à canard (DEV) de la famille des Herpesviridae est l'une des principales maladies chez la sauvagine. Un nouveau polysaccharide sulfaté de *Chuanminshen violaceum* (SCVPS), qui présente une activité antivirale significative contre DEV. Le SCVPS est plus efficace que l'héparane sulfate. Le SCVPS et l'HS inhibent l'activité virale en empêchant l'adsorption du virus avec des valeurs IC<sub>50</sub> comprises entre 82,83 µg / mL et 109,28 µg / mL pour le SCVPS et 150,22 µg / mL pour le HS. Qui a révélé que les deux SCVPS et HS peuvent réduire de manière significative tous les virus attachés aux cellules. SCVPS a également empêché la propagation de cellule à cellule de DEV. Ces résultats indiquent que les SCVPS sont plus efficaces que les HS en tant qu'agents antiviraux contre DEV (Song *et al.*, 2013).

Le polysaccharide, PSP-2B, a été isolé à partir d'extraits aqueux de *Prunellae Spica*. La PSP-2B, Les principaux sucres comprenant PSP-2B sont l'arabinose, le galactose et le mannose. La PSP-2B présente une activité contre le virus de l'herpès simplex (HSV), avec une concentration inhibitrice demi-maximale (CI<sub>50</sub>) d'approximativement 69 ug / ml pour HSV-1 et 49 ug / ml pour HSV-2. Cependant, PSP-2B n'a pas montré de cytotoxicité même lorsque sa concentration a été augmentée à 1600 µg / ml, suggérant qu'il a un potentiel en tant que candidat médicament anti-HSV (Ma *et al.*, 2016).

# **Matériel et méthodes**

## Matériel et méthodes

### 1. matériel

#### 1.1. Matériel biologique

Les deux espèce végétal *Aluim sativum* et *Laurus nobilis*.

#### 1.2. Les réactifs

- Le solvant organique utilisé dans cette étude est l'éthanol **VWR. Lot : 181114010**
- L'acide utilisé est : trichloroacétique (TCA) **.Fluka chemika 91233.**

#### 1.3. Les appareils

Tableau 08 : Les appareils utilisés

-Agitateur électrique <b>Waring</b>	- Evaporateur <b>rotatif R-210</b>	-Réfrigérateur
-Bain-marie type <b>memmert</b>	-Etuve <b>memmert</b>	-balance de précision <b>SL 2002</b>
-Centrifugeuse <b>UNIVERSAL 320 R</b>	-coagulomètre <b>URIT</b>	-Lyophilisateur <b>Ilmvac Gmbh</b>

### 2. Méthodes

#### 2.1. Méthode d'extraction

L'extraction des polysaccharides à partir feuilles l'*Alluim sativum* et *Laurus nobilis* est réalisée selon la méthode de Xu *et al* (2012) avec modification.

Après faire séchage et broyage les matières végétales à étudier, des solutions d'eau distillée sont préparées à partir de celles-ci et placées dans un bain-marie pendant 3 heures, après ça elles sont laissées jusqu'à ce que leur température baisse est les gardé à 4° pendant une nuit. Ces solutions sont soumises à une centrifugation 5000RPM/10min, puis quatre volumes d'éthanol sont ajoutés au liquide surnageant pour précipite les polysaccharides et désaime centrifugation est réalisé pour récupérer les polysaccharides et laisser sécher dans lyophilisateur. Ensuite, le TCA (20 %) est utilisé pour éliminer les protéines contenues dans les extraits. A la fin quatre volumes d'éthanol ajouté une autre fois, pour précipiter les polysaccharides. et désaime centrifugation est réalisé pour récupérer les polysaccharides et laisser sécher dans étuve a 40 °.

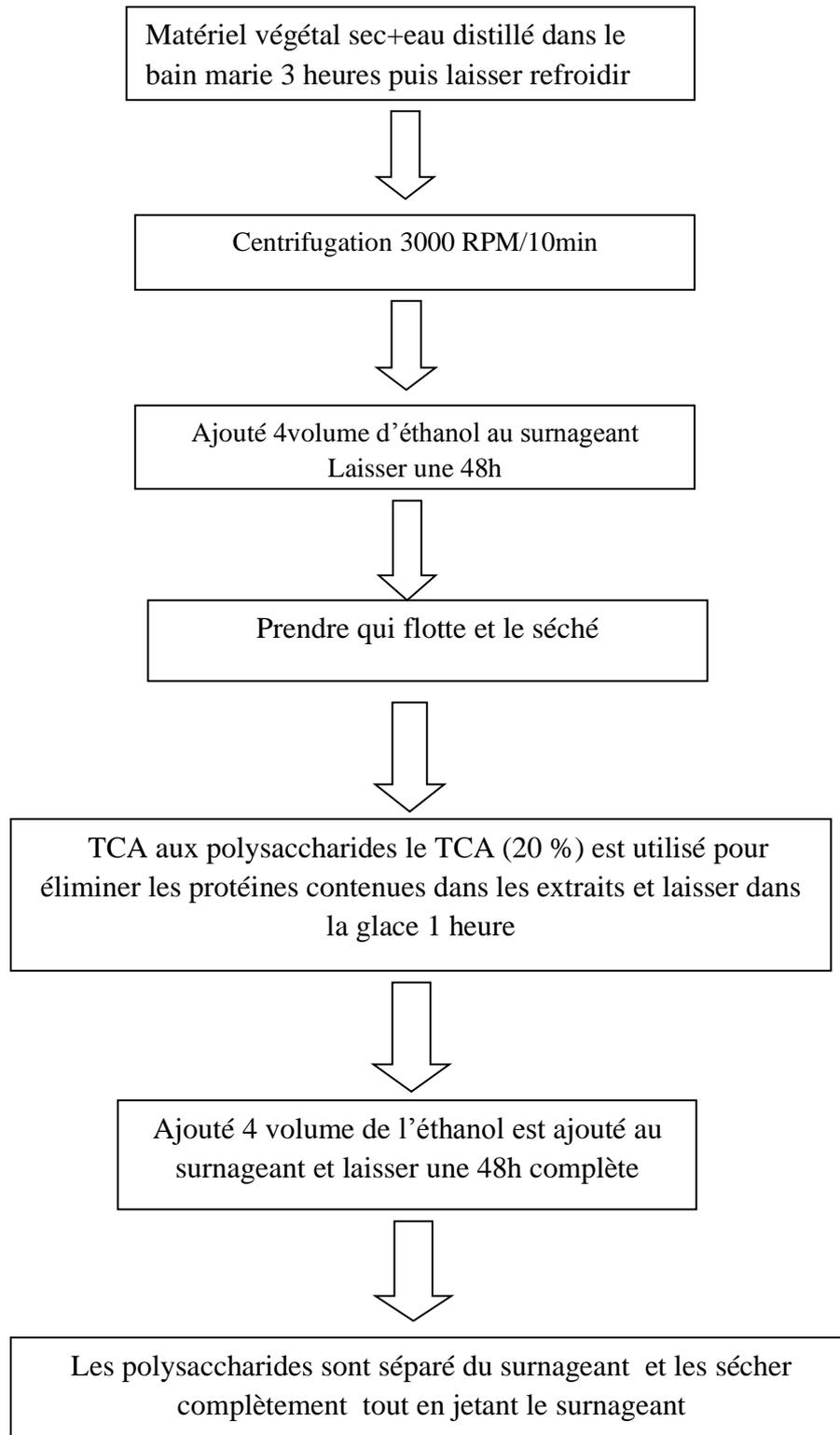


Figure 24 : Schéma représente l'extraction des polysaccharides de l'espèce *Allum sativum* et *lorus nobilis* (Xu *et al.*, 2012 ; Olivier, 1999).

## **2.2. Calcul du rendement**

Les rendements de l'extraction des polysaccharides bruts sont calculés selon Li *et al.*, (2015) on utilisant la formule suivante :

Rendement de l'extraction (%) = Le contenu polysaccharidique de l'extraction (g)/Le poids de la poudre sec de la plante (g) × 100.

## **2.3. Méthode de l'évaluation de l'activité anticoagulante**

### **2.3.1. Activités anticoagulantes des extraits bruts polysaccharidiques**

L'activité anticoagulante des extraits polysaccharidiques hydrosoluble a été évaluée in vitro par des tests de coagulation qui sont la tempe de prothrombine (TP), la tempe de céphaline activée (TCA), le fibrinogène à l'aide d'un coagulomètre sur un pool du plasma.

Le sang est prélevé à partir des volontaires sains, Les différents prélèvements sont effectués dans des tubes citratés (citrate tris-sodique 3.8%) pour l'évaluation de l'activité anticoagulante et centrifugé sur 2500 rpm pour obtenir un plasma pauvre en plaquette.

Nous avons préparé des extraits polysaccharidiques à différentes concentrations (5mg/ml ,10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 60mg/ml ,90mg/ml).

On a préparé une solution diluée (0,5 mg/ml) de l'héparine a partir d'une solution mère à concentration de 100 mg/ml.

### **2.3.2. Les tests d'évaluation**

#### **2.3.3.1. Test de TP**

25 µl de solutions de Polysaccharide ont été ajoutés à la coupelle d'essai, puis 100 µl de plasma ont été ajoutés à la coupelle d'essai. Après incubation à 37 °C pendant 3 minutes, 200 µl de réactif TP préchauffé à 37 °C ont été ajoutés pour enregistrer le temps de coagulation par l'analyseur de coagulation semi-automatique URIT, le temps était la valeur TP (Yin *et al.*, 2017).

#### **2.3.3.2. Test d'APTT**

25 µl de solution de Polysaccharide ont été ajoutés à la coupelle de test, puis 100 µl de plasma et 100 µl de réactif APTT préchauffé à 37 °C pendant 5 min, puis 100 µl de solution de CaCl<sub>2</sub> à 0,025 mol/L à 37 °C une pré-température a été ajoutée pour enregistrer le temps de coagulation par l'analyseur de coagulation semi-automatique URIT, le temps était la valeur APTT (Yin *et al.*, 2017).

### **2.3.3.3. Test de fibrinogène**

Tout d'abord, selon les exigences de la spécification pour dessiner la courbe standard, puis la détermination de l'échantillon. Prendre 200 µl de plasma et 100 µl de solution de polysaccharide, puis ajouter 700 µl de tampon, 200 µl du mélange ci-dessus ont été prélevés et incubés à 37 ° C pendant 3 min. Enfin, 100 µl de solution de thrombine ont été ajoutés au mélange ci-dessus pour enregistrer la teneur en fibrinogène, la teneur était la valeur FIB (Yin *et al.*, 2017).

### **2.3.4. Evaluation statistique**

Les courbes et les histogrammes sont tracés par le Microsoft Excel 2007. Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type.

Le logiciel SPSS Version 20 est utilisé pour les différentes analyses statistiques. Afin d'affirmer la signification des différentes existantes entre les données, le test paramétrique ANOVA suivi par le test de Tukey sont impliqués pour les données.

# Résultats et discussion

## 1. Résultats de l'extraction

L'extraction des polysaccharides d'*Alluim sativum* et *Laurus nobilis* par l'eau chaude a permis d'obtenir des extraits de différentes couleurs (figure 25), qui sont conservés au frais dans des flacons ombrés jusqu'à leur utilisation.

Les résultats des rendements et caractéristiques des extraits polysaccharidiques des deux plantes sont représentés dans le tableau 09.

**Tableau 09 :** Rendements et caractéristiques des extraits polysaccharidiques des plantes étudiées :

Le poids du matériel végétal en (g)	Les extraits	Aspect	Couleur	Le poids des extraits poudre en (g)	Le rendement en (%)
100g	<i>Alluim sativum</i>	Poudre	Marron claire	8,12 g	8,12 %
162 g	<i>Laurus nobilis</i>	Poudre	Marron foncé	3,24 g	2 %



Figure 25 : les polysaccharides d'*Alluim sativum* et *Laurus nobilis* après séchage

## 2. Résultats des tests

### 2.1. Résultats du TP

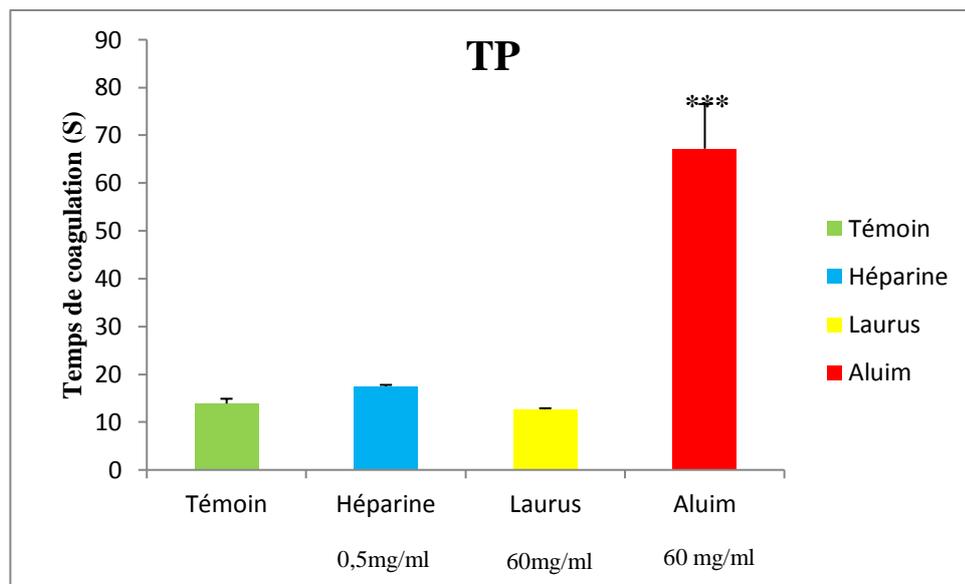


Figure 26 : Temps de prothrombine (TP) de l'extrait polysaccharidique (Chaque valeur représente la moyenne de trois Essais $\pm$ SD) représente la valeur de  $p \leq 0.01$ , \*\*\* :0.001 par rapport au témoin.

D'après les résultats obtenus et illustré par la figure 26 on peut constater que *l'Allum sativum* possède une activité anticoagulante plus élevée en comparaison avec *Laurus nobilis*.

Les résultats montrent que l'extrait est capable d'allonger le temps de coagulation. Il ressort que pour les concentrations 5mg/ml jusqu'à 30 mg/ml aucune différence significative chez *l'Allum* et de 5 mg/ml jusqu'à 90mg/ml chez *Laurus*, mais les concentrations 60mg/ml et 90mg/ml d'extrait de l'ail est capable des exercer une activité anticoagulante significative ( $p \leq 0,001$ ) par rapport au témoin.

Par ailleurs, l'héparine comme un standard reste présenter une forte activité anticoagulante que l'extrait polysaccharidique grâce à leur fort effet.

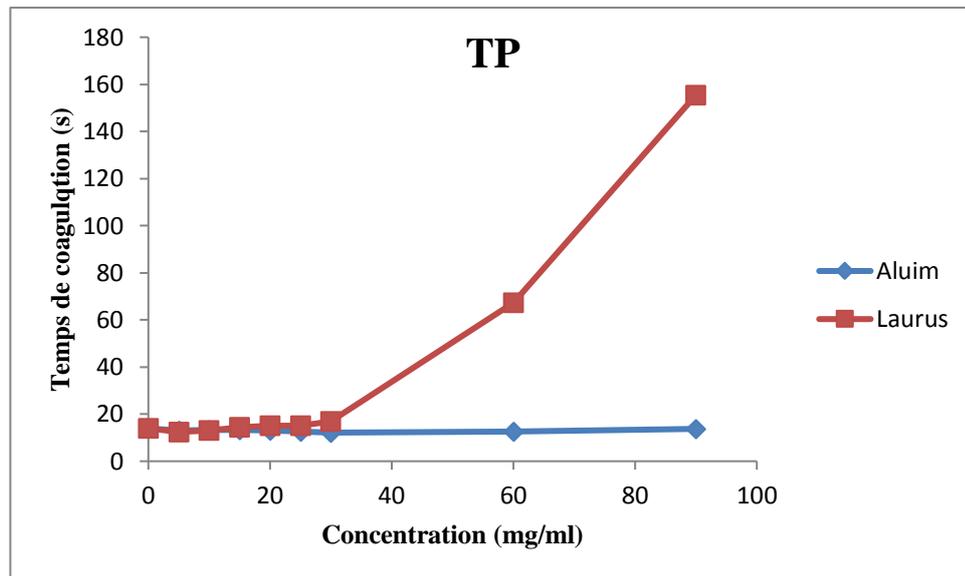


Figure 27: Temps de prothrombine (TP) en fonction des concentrations d'extraits Polysaccharidique (Chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ SD).

On observe d'après les résultats des courbes (figure 27):

Pour l'espèce *Allum sativium* le temps de coagulation augmente lorsque la concentration augmente donc il ya une Proportion directe au contraire par l'espèce *Laurus nobilis* ; même la concentration augmente le temps est stable.

Donc l'espèce *Allum sativium* exerce un effet sur la voie extrinsèque de la coagulation.

2.2. Résultat de TCK

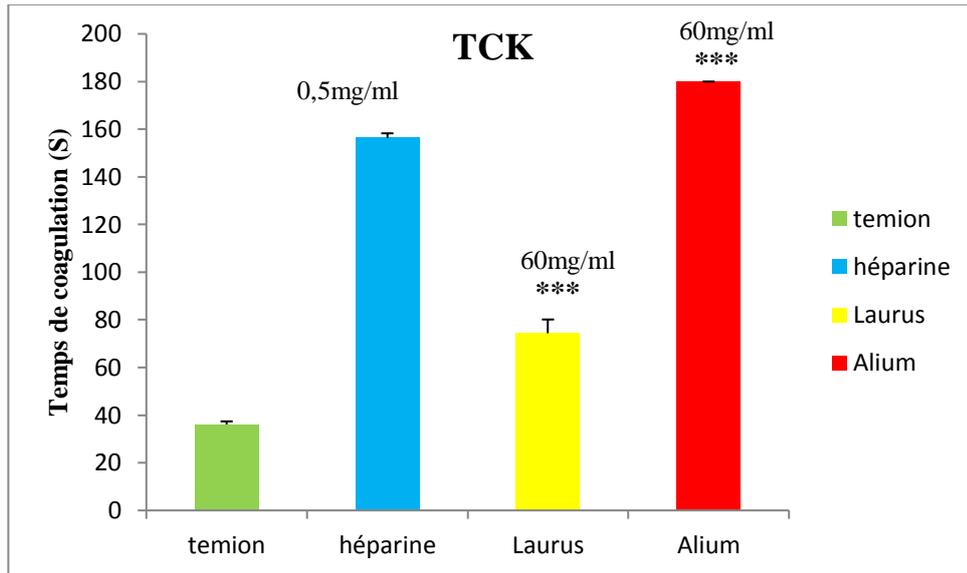


Figure 28 : Temps de céphaline kaoline (TCK) de l'extrait polysaccharidique (Chaque valeur représente la moyenne de trois Essais±SD) représente la valeur de p inférieure à 0.01, \*\*\* :0.001 par rapport au Témoin.

Les résultats (figure 28) montrent que les extraits sont capables d'allonger le temps de coagulation, il ressort que pour les concentrations 5 mg jusqu'à 30 mg/ml n'en a montré aucune différence significative. Et les concertations 60mg/ml et 90mg/ml des deux extrés est capable d'exercer une activité anticoagulante significative ( $p < 0,001$ ) par apport au Témoin. Par ailleurs, l'héparine comme un standard reste présenter une forte activité anticoagulante.

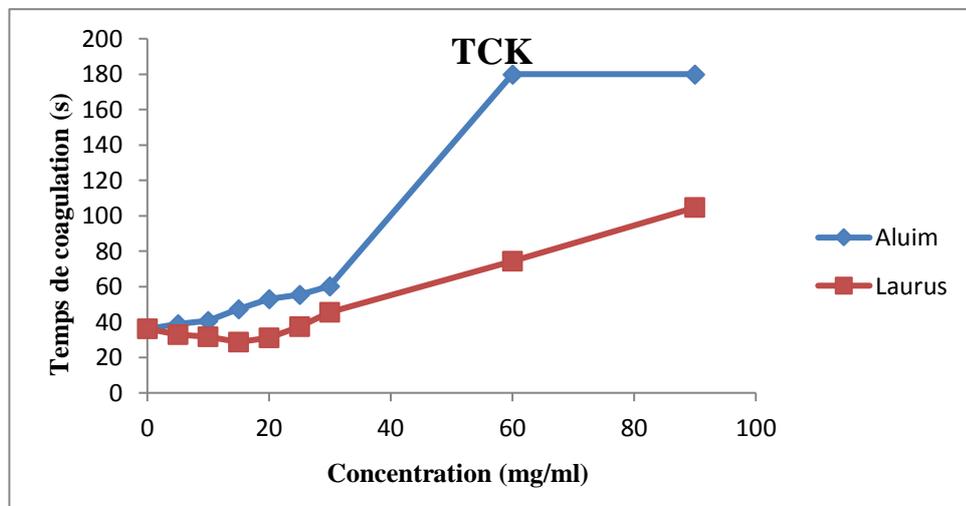


Figure 29 : Temps de céphaline de kaoline (TCK) en fonction des concentrations des extraits Polysaccharidiques (Chaque valeur représente la moyenne de trois essais±SD).

On observe d'après les courbes (figure 29) que le temps de coagulation est allongé lorsque la concentration augmente pour les deux espèces, Mais de façon plus grande pour l'*Allium sativum* par a pour *Laurus nobilis* .Donc ces résultats montre que ces extrais possède un effet sur la voie intrinsèque.

L'activité anticoagulante de l'héparine est attribuable à une séquence pentasaccharidique contenant du 3-O-sulfate et du 6-O-sulfate ou à un minimum de huit unités disaccharidiques répétées contenant la séquence pentasaccharidique qui catalyse l'inactivation suicidaire du facteur Xa ou de la thrombine par une serpine ou une sérine inhibiteur de protéase nommé antithrombine III, respectivement (Sciense direct, 2019).

Les polysaccharides sulfatés isolés à partir d'algues marines et des invertébrés constituent un groupe complexe de macromolécules. Les polysaccharides de plantes supérieures présentent également des structures chimiques hétérogènes. Des études ont démontré une activité anticoagulante de polysaccharides chez des plantes, une activité associée à la présence de résidus d'acide uronique (Mehellou, 2016).

### 2.3. Résulta de fibrinogène

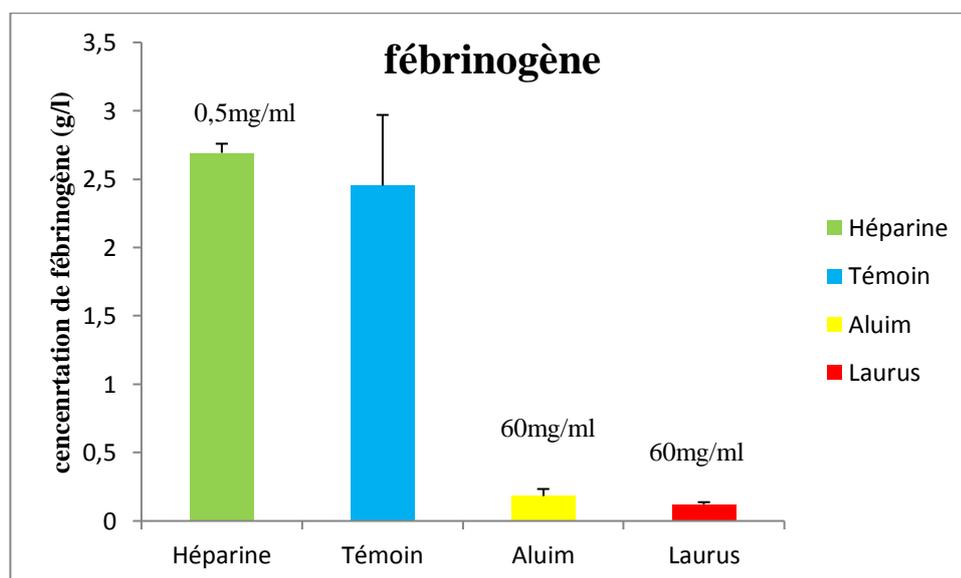


Figure 30 : concentration de fibrinogène des extrais des polysaccharides et de l'héparine (Chaque valeur représente la moyenne de trois Essais±SD).

On observe à travers les histogrammes (figure 30) la concentration (60 mg/ml) d'*Allium sativum* et de *Laurus nobilis* on constate une diminution de la concentration de fibrinogène.

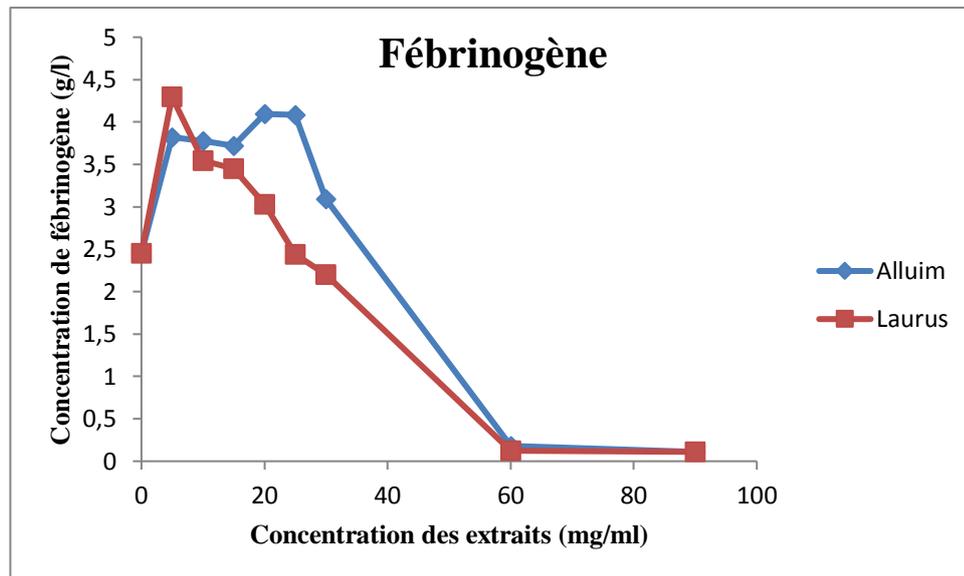


Figure 31 : concentration du fibrinogène en fonction des concentrations des extraits des polysaccharides (Chaque valeur représente la moyenne de trois essais $\pm$ SD).

On observe d'après le courbe (figure 31) que la concentration de fibrinogène est diminuée lorsque la concentration des polysaccharides augmente pour les deux extraits. Donc le réserve de fibrinogène est consommée, indique qu'il est converti en fibrine et les extraits des polysaccharides n'ont pas montré d'activité anticoagulante dans le test du fibrinogène, contrairement à ce qui a été trouvé dans la recherche de Yin et al sur *Ligustrum lucidum* Ait flowers. Tandis que LLP a augmenté de manière significative la teneur en Fibrinogène. Et sa t montré que la LLP pourrait bénéficier d'entraver la formation de fibrine. Le LLP pourrait raccourcir considérablement l'APTT et augmenter la teneur en Fibrinogène, ce qui indique que ses effets étaient principalement médiés par la voie de coagulation intrinsèque et en augmentant la teneur en Fibrinogène (Yin *et al.*, 2017).

La masse moléculaire relativement faible des polysaccharides végétaux, ainsi que la composition chimique distinctive par rapport à des composés extraits des animaux, des invertébrés et les tissus d'algues marines suggèrent qu'ils méritent une analyse plus approfondie pour leur effet sur les mammifères. La relative faible activité anticoagulante des polysaccharides de végétaux supérieurs par rapport au poids sec en comparaison avec des composés similaires provenant d'animaux et d'algues marines peut être compensée par leur faible densité de charge, ce qui diminue leur interaction non spécifique avec des protéines de base et donc augmenter leur biodisponibilité (Mehellou, 2016).

# Conclusion

---

## Conclusion

Ce travail avait pour objectifs d'évaluer l'activité anticoagulante des extraits aqueux des polysaccharides des parties aériennes de deux espèces : *Allium sativum* et *Laurus nobilis*.

L'extraction par macération des deux plantes étudiées, dans cette recherche en utilisant le solvant d'éthanol nous a permis d'obtenir des rendement différents d'*Allium sativum* (12,8%) et pour *Laurus nobilis* (2%), puis après avoir faire la semi purification les résultats d'*Allium sativum* ont changé et nous a donnés 8,12% par contre rien a changé pour *Laurus nobilis*, donc Le meilleur rendement ont été obtenus en plante *Allium sativum*.

L'activité anticoagulante des extraits a été évaluée in vitro par les trois testes (TCK, TP, Fibrinogène), a permet d'asseoir que l'extraits exerce un effet anticoagulant sur les deux voies de la coagulation avec un effet plus marquée sur la voie intrinsèque que sur la voie extrinsèque pour *Laurus nobilis* par contre *Allium sativum* exerce un effet sur les deux voies.

En conclusion, et après avoir pu vous montrer ces résultats, nous avons noté que les polysaccharides d'origine végétale peuvent être utilisés comme un anticoagulant dans les traitements des maladies thrombotique avec des moins effets secondaire par rapport à l'héparine qui est d'origine animal.

Finalement ces résultats de ce travail de recherche nous a motiviez a poursuivre nos recherche pour connaitre le nombre, la composition, la structure et le mode d'action des polysaccharides sur la coagulation.

# Références

# Bibliographiques

## A

- Abdul, S., Leebeek, F.W., Rijken, D.C., Willige S,U.(2016).** Natural heterogeneity of alpha2-antiplasmin: functional and clinical consequences. *Blood* 127 538-45 .
- Abubakar, E,M. (2009).**Efficacy of crude extracts of garlic (*Allium sativum* Linn.) against nosocomial *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 3- 17985.
- Achat, S. (2013).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Université d'Avignon.
- Al-Kalaldehy, J, Z., Abu-Dahab, R., & Afifi, F. U. (2010).** Volatile oil composition and antiproliferative activity of *Laurus nobilis*, *Origanum syriacum*, *Origanum vulgare*, and *Salvia triloba* against human breast adenocarcinoma cells. *Nutrition Research*, 30 271-278.
- Amagase, H., Petesch, B. L., Matsuura, H., Kasuga, S., Itakura, Y. (2001).** Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of nutrition*, 131(3) 955S-962.
- American Heart Association, AHA Journals, (1998).** Low- molecular-weight héparin ,Areview of the results of recent studies of the treatment of venous thromboembolism and unstable angina
- Almeida, M. J., Guillaumon, A.T., Miquelin, D., Joviliano, E.E., Hafner, L., Sobreira, M.L., Yoshida, W.B. (2019).** Diretrizes de conceito, diagnóstico treatment da trombose venosa superficial. *Jornal Vascular Brasileiro*. p:18.
- Alessi, M.C., Declerck, P.J., De Mol, M., Nelles, L., Collen, D. (1988).** Purification and characterization of natural and recombinant human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *Eur J Bio- chem*; 175 : 531-40.
- AJP,1998.**Lung Cellular and Molecular Physiology ;275(2):L2837.

## B

- Blasi F (1993)** Urokinase and urokinase receptor : A paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness.*BioEssays* ; 15 : 105-11.
- Borek, C(2001).** Antioxidant health effects of aged garlic extract. *Journal of Nutrition*,, p 1010–1015. vol 131,
- Brennan ,D.(2021).** Medically Reviewed, MD.

**Bordea , D., Oroian, I., Odagiu ,A., Milă ,A(2013).**Study on the action of the aliin from garlic (*Allium sativum*) against plant pathogens. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca Agriculture. 70[2]:3347.

**Boutgourine, M. (2019).** Guide d'hémostase à l'usage de l'étudiant en médecine. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Université cadi ayyad. P : 2,5, 6.

**Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Tec & Doc/Lavoisier, Paris, 279-281.

**Bezeaud, A., Guillin, M.C. (2009).** Physiologie et exploration de l'Hémostase. P2 Hématologie. UFR de Médecine Paris 7 - Denis Diderot. P : 2-36.

**Bhattacharjee, P., & Bhattacharyy, D. (2014).** An Insight into the Abnormal Fibrin Clots — Its Pathophysiological Roles. In Fibrinolysis and Thrombolysis. InTech.

<https://doi.org/10.5772/57335>

**Boukhlet, H. (2016).** la coagulation intra vasculaire disséminée : actualités physiologique, diagnostic et thérapeutiques, thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie, université Mohammed v-RABAT, p : 2, 4.

**Boehlen, F. (2006).** Hémostase, Philippe de Moerloose, Service d'Angiologie et Hémostase page 5,6.

**Bollaert, P.E., Annane, D., Aube, H., Bedos, J.P., Cariou, A., Cheyron, D., Gannier, M., Guillois, B., Hilbert, G., Lecompte, T., Legras, A., Lutun, P. ( 2002).** Coagulations intra vasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathiesmalignes). Éditions Scientifiques et Médicales : Elsevier SAS. Réanimation; 11 : 567-7.

**Bezeaud, A., Guillin, M.C., Fischer, A.M. (2007).** Troubles de l'hémostase et de la coagulation Orientation diagnostique. La revue du praticien. 57(2007) : 335-327.

**Beta, T., et al. (2005).** Phenolic content and antioxidantactivity of pearled wheat and rollermilled fractions. Cereal Chemistry 82, 390-393.

**Blasi, F. (1993).** Urokinase and urokinase receptor : A paracrine autocrine system regulating cell migration and invasiveness. P : 105-11.

**Benzeggouta, N. (2005).** Etude De l'Activité Antibactérienne Des Huiles Infusées De Quatre Plantes Médicinales Connues Comme Aliments.Magistère, Mentouri, Constantine.

**Bill, P., Michel, I.(2010)** . Peytreman-Bridevaux I. Peytreman-Bridevaux M. Rège Walther Bernard Burnand, « Efficacité de la thrombolyse dans l'AVC », Revue-Medicale-Suisse.

**Beloued. 2009. Laurier** ; Description ; Habitat ; Composition chimique. Dans plantes médicinales d'Algérie (p. 124).

**Bruneton, J. (1999)**. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5 e 150 .

**Bouchaale I, Kahalerras A, Zouaoui S. (2015)**. Etude comparative de l'activité antibactérienne des huiles essentielles de *Laurus nobilis* de deux régions (Algérie et Tunisie). Diplôme de la fine étude : Science de la nature et de la vie : Université 08 mai 1945 de Guelma. P17.

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

## C

**Camille, B. (2016)**. Le laurier noble, plante des heros : aspects historiques, botaniques et thérapeutiques, thèse pour l'obtention de doctorat en pharmacie p :12.

**Chahal,k.,mandeep ,K.,urvashi b nancy s and amandeep , k .(2017)**. a review on chemistry and biological activities of *Laurus nobilis* essential oil vol : 1161 . P 1556 ,1557, 1158.

**Cao G, Sofic E, Prior R.,( 1996)**. Antioxidant Capacity of Tea and Common Vegetables. *J Agric Food Chem*;44[11]:342631.

**Casazza, F., Becattini, C., Bongarzone, A., Cuccia, C., Roncon, L., Favretto, G., Zonin, P., Pignataro, L., Agnelli, G. (2012)**. Clinical features and short term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb. Res.*, 130, 847–852.

**Castilho, P. C., Costa, M. D. C., Rodrigues, A., & Partidário, A. (2005)**. Characterization of laurel fruit oil from Madeira Island, Portugal. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 82(12), 863-868.

**Chen, L., Huang, G. (2018)**. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives. *Journal of Biological Macromolecules*. Vol: 115. P: 77-8.

**CHUV, (2019)**. Service et laboratoire central d'hématologie, tendance à saigner (diathèse hémorragique).

**Cleveland clinic, (2021)**. Coagulation intra vasculaire disséminé

<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21836-disseminated-intravascular-coagulation-dic>.

**Colin, L. (2016).** L'ail et son intérêt en phytothérapie (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).

**Collen, D., & Lijnen, H. R. (1991).** Basic and clinical aspects of fibrinolysis and thrombolysis. *Blood*, 78(12).

**Corti.R., Hutter.R., Badimon. JJ., Fuster. V. (2004).**Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *J Thrombosis Thrombolysis*, 17:35–44.

## D

**Deykin, D., Cochios, F., De Camp, G., Lopez, A. (1968).** Hépatite removal of activated factor X by the perfused rabbit liver. *Am J Physiol*, p : 414-419.

**Dong, K., Song, Y., Li, X., Ding, J., Gao, Z., Lu, D., Zhu, Y. (2016).** penta saccharides for the prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*OCT p: 31,10 CD005134.

**Drillaud, N. A. (2018).** Thrombopathie constitutionnelle avec anomalie d'exposition des phospholipides membranaires : A propos d'une famille explorée sur quatre générations, Mémoire de Diplôme d'études spécialisées spécialité Biologie Médicale tenant lieu de thèse d'exercice Pour le doctorat en medecine p :29.

**Diego, M. D. L., Navarro, Jerubella, J., Abelilla., Stein, H. (2019).** Structures and characteristics of carbohydrates in diets fed to pigs. *journal of animal science and biotechnology*. P 10, 39.

**Dethier , B. (2010).** Contribution à l'étude de la synthèse de l'alliine de l'ail. Mémoire de Master, Université de Liege Belgique .

**Douaouya L, Bouzerna N(2016).** Effect of garlic (*Allium sativum L*) on biochemical parameters and histopathology of pancreas of alloxaninduced diabetic rats.

## E

**Efthimiadou, E. K., Metaxa, A. F., George, K. (2015).** Modified in Polysaccharides for Drug Delivery in In Ramawat, K. G., and Mérillon J. M., editors.Polysaccharides. Springer International Publishing.

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

**Elalamy, I., Lecrubier, C., Samama, M.M. (2000).** Anomalies de l'hémostase et tests biologiques. *EMC - Angéiologie*. 19-0610 p :1-8.

**Egbert, K.O., Kruithof. (1997).**thrombosis and haemostasis p : 7-12.

**Eidi A, Eidi M, Esmaeili E. ,(2006).** Antidiabetic effect of garlic (*Allium sativum L.*) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*;13[9]:6249.

## F

**FLAHS., Survey. (2009).** Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle. French League Against Hypertension. Les chiffres de l'hypertension. L'âge des artères. Les traitements de l'HTA. Rapport d'étude. Paris: CFLHTA : 2009.

**Flamini, G., Tebano, M., Cioni, P. L., Ceccarini, L., Ricci, A. S., & Longo, I. (2007).** Comparison between the conventional method of extraction of essential oil of *Laurus nobilis L.* and a novel method which uses microwaves applied in situ, without resorting to an oven. *Journal of Chromatography A*, 1143(1-2), 36-40.

**Food Data .( 2020).** Disponible sur: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/787793/nutrients>.

## G

**Gabriela, C-M et Katherine A,H.(2005 ).**Molecular mechanisms of fibrinolysis, *British Journal of Haematology*, p 321–307 .vol 129.

**Gandhi, N. S., Mancera, R.L. (2008).** The structure of glycosaminoglycans and their interactions with proteins. *Chem Biol Drug Des* 72:455–482.

**Goudemand, J., Laurian, Y. (2006).** CHU Hôpital Cardiologique de Lille, Hôpital Jean Verdier de Bondy, L'Hémophilie, Encyclopédie Orphanet Grand Public.

**Ghazanfari, T., Yaraee ,R., Rahmati, B., Hakimzadeh, H., Shams ,J., Jalali-Nadoushan M,R.( 2011).** In vitro cytotoxic effect of garlic extract on malignant and nonmalignant cell lines. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.*;33 [4]:6038.

**Ghesquiere, C. (2016).** Les bienfaits de l'ail dans les maladies cardiovasculaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie jules verne.

**Gerges, A. (2015).** Les bienfaits de l'ail sur la santé. *HUMAN & HEALTH*. 31:46-47.

**Goetz, P. Ghedira, K. (2012).** Phytothérapie anti-infectieuse. Springer Science &Business Media).

**Gabriela, C. M., Katherine A. H. (2005).** Molecular mechanisms of fibrinolysis *British Journal of Haematology*. p: 307,321 vol : 129.

**Geneviève, A. (2020).** Laurier : quels sont ses bienfaits et comment l'utiliser

<https://www.femmeactuelle.fr/sante/medecine-douce/laurier-quels-sont-ses-bienfaits-et-comment-lutiliser-2099332> .

**Goetz, P., & Ghedira, K. (2012).** Phytothérapie anti-infectieuse. Springer Science & Business Media.

**Grégrová, A., Čížková, H., Bulantová, J., Rajchl, A., Voldřich, M. (2013).** Characteristics of garlic of the Czech origin. *Czech J Food Sci.* ;31.

## H

**Harif, M. (2007).** Hémostase de physiologie a la pathologie Tangiers université p : 19.

**HAS, (2018).** Haute autorité de santé, les antis coagulants Auroux, évaluation des technologies de santé.

[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux)

**Haute Autorité de Santé, (2005),** Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.

**Holmes, W. E., Nelles, L., Lijnen, H. R., & Collen, D. (1987).** Primary structure of human  $\alpha$ -antiplasmin, a serine protease inhibitor (serpin). *Journal of Biological*

*Chemistry*, 262(4), 1659–1664. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)75687-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)75687-7).

**Hostettmann k, A. Marston 1995.** Saponins. 1re éd. Cambridge University Press; . p548 .  
[Chemistry and pharmacology of natural products].

**Hua Y, Zhangb J, Zoua L, Fub C, Lic P, Zhaoa G. (2017)** .Caractérisation chimique, antioxydante, immuno-régulatrice et anticancéreuse d'un nouveau polysaccharide bioactif issu de graines de *Chenopodium quinoa*. *International Journal of Biological Macromolecules*. P 622-629 Vol: 99

## J

**Jobin, F. (1995).** L'hémostase. Québec : Presses Université Laval, p : 487.

**Jourdi, G., Calmette, L., de Maistre, E., Hurtaud, M.F., Siguret, V., Gouin –Thibault, I. (2017).** Groupe français d'étude de l'hémostase et de thrombose, temps de quick, INR. *Elsevier Masson SAS* [1-1167] .

## K

**Kelli, D.A., Tuddenham, E.G.D. 1986** Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 27.: 339.

- Klabunde E, R. (1993).** Drogues thrombolytiques (fibrinolytiques). Concepts de pharmacologie cardiovasculaire)Blasi F. Urokinase and urokinase receptor : A paracrine/autocrine system regulating cell migration and invasiveness. *BioEssays* 15 : 105-11.
- Klopman, G. (1968).** Chemical reactivity and the concept of charge-and frontier-controlled reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 90(2), 223-234.
- Koshiishi, H., Horikoshi, E., Imanari, T. (1999).** charides. Springer. *Anal Biochem* 267:222.
- Kucher, N., Rossi, E., De rosa, M., Goldhaber, S.Z. (2006).** Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* 113, 577–582.
- Klabunde, E. R.** Drogues thrombolytiques (fibrinolytiques). Concepts de pharmacologie cardiovasculaire.
- Kruithof, E. (1988).** Plasminogen activator inhibitors-a review. *Enzyme*; 40 : 113-21.
- Klabunde, E. R.** Drogues thrombolytiques (fibrinolytiques). Concepts de pharmacologie cardiovasculaire).
- Kuttan G(2000).** Immunomodulatory effect of some naturally occurring sulphur-containing compounds. *Journal of Ethnopharmacology*.;72[1]:939.

L

- Laredj., Bendjebour. (2022)** les antis coagulants, Service de cardiologie, CHU ORAN Conférence préparatoire au concours d'accès au résidanat de Médecine.
- Lee, J., Harnly ,J.M. (2005)** .Free Amino Acid and Cysteine Sulfoxide Composition of 11 Garlic (*Allium sativum L*) Cultivars by Gas Chromatography with Flame Ionization and Mass nSelective Detection. *J Agric Food Chem*. 53[23]:91004.
- Li .B., Zhang. X., Wang. M. And Jiao .L. (2015).** Characterization and antioxidant activities of acidic polysaccharides from *Gynostemmapentaphyllum*(Thunb.) Markino. *Carbohydrate Polymers*, P: 209-214 vol: 127.
- Lin, H., Xu, L., Yu, S., Hong, W., Huang, M., & Xu, P. (2020).** Therapeutics targeting the fibrinolytic system. In *Experimental and Molecular Medicine* (Vol. 52, Issue 3, p. 367–379). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0397-x>.
- Liu, J., Willfo, S., Xu C., (2015).** A review of bioactive plant polysaccharides. *Biological activities, functionalization, and biomedical applications. Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, vol 5: 31 – 61.

Lucas, C., Godoy., Ewan, C., Goligher., Patrick, R., Lawler., Arthur, S., Slutsky, R., Zarychanski. (2020). E1816-E1822.

<https://doi.org/10.1503/cmaj.201240>

Loskutoff, D.J., Curriden, S.A., Hu, G., Deng, G.(1999). Regulation of cell adhesion by PAI-1. *APMIS* 107 : 54-61) .

## M

Ma, FW., Kong, SY., Tan, HS., Wu, R., Xia, B., Zhou, Y., Xu., HX. (2016). Spica Structural characterization and antiviral effect of a novel polysaccharide PSP-2B from *Prunellae*. *Carbohydr Polym.* Vol: 152. P: 699-709.

Mahe, I., Caulin, C., Bergmann, JF. (2005). L'âge, un facteur indépendant de risque de thrombose: données épidémiologiques. *La Presse Médicale*; 34(12): 878-886.

Manuel MSD, (2019). Présentation des troubles de la coagulation.

Mammen, E.F. (1992) Coagulation abnormalities in liver disease, in: Perplexing thrombotic and hemorrhagic disorders. *Hematology/Oncology Clinics North America*, p : 6: 1247-1257.

Medjeldi , S. (2012) .Peroxydase d origine végétale : purification ,caractérisation biochimique ,immobilisation et application dans la détermination des peroxydes au niveau des aliments conservés . Université Badji Mokhtar Annaba .P 1-5.

MEHELLOU, Z. (2016). Caractérisation partielle et activités biologiques des polysaccharides hydrosolubles issus de deux plantes spontanées récoltées au Sahara septentrional Est algérien Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme de MAGISTER en Biologie, p : 87

Melinda, R. DO. (2021). Principes de base des anticoagulants 2022 Web MD LLC.

<https://www.webmd.com/dvt/dvt-treatment-tips-for-taking-heparin-and-warfarin-safely>

Moriguchi, T., Matsuura ,H., Itakura, Y., Katsuki, H., Saito, H., Nishiyama ,N, Allixin. (1997) a phytoalexin produced by garlic, and its analogues as novel exogenous substances with neurotrophic activity. *Life Sciences*.;61[14]:141320.

Mulloy, B., Linhardt, R.J. (2001). Order out of complexity – protein structures that interact with heparin. *Curr Opin Struct Biol* 11:623–628.

Mendes S.F., dos Santos O, Jr., Barbosa A.M., Vasconcelos. A.F., Aranda-Selverio G., Monteiro N.K., Dekker R.F., Sa Pereira M.Tovar A.M., Mourao P.A., da Silva Mde L. (2009). Sulfonation and anticoagulant activity of botryosphaeran from *Botryosphaeria rhodina* MAMB-05 grown on fructose. *Int J Biol Macromol.*; 45:305-309.

## N

**Næss, I.A., Christiansen, S.C., Romundstad, P.R., Cannegieter, S.C., Rosendaal, F.R., Hammerstrøm, J.(2007)** Incidence and mortality of venous thrombosis: A population-based study. *J. Thromb. Haemost.*, 5, 692–699.

**Tagalakis, V., Patenaude, V., Kahn, S.R., Suissa, S. (2013).** Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. *Am. J. Med.*, 126, 832.e13–832.e21.

**Nakull-Aquaronne, D., El-Yakine, A., Stark, B., Bayle, J. (2002).** Les pièges de la numération automatique des plaquettes. *Revue française des laboratoires*. 347, p:21-25.

**Naderi, M., tabibian, S., hosseini, M. S., alizadeh, S., hosseini, S., shamsizadeh, M., dorgalaleh, A. (2015).** Congénital combined of coagulation factor blood coagul fibrinolysis

**NBCA, (2022).** The national blood clot alliance organizes congressional Fly-in for blood clot awareness month to promote much needed education and funding.

**Ndiaye, M., SY., Gy., Dièye, A.M., Touré, MT., Faye, B. (2006).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'annona reticulata (annonaceae) sur l'oedème aigu de la patte de rat induit par la carragénine. *Pharm. Méd. Trad. Afr. P.* 179-186 Vol: 14.

**Nurwantoro., Bintoro V.P., Legowo A.M., Purnomoadi A., SetianI B.E. (2015).** Garlic Antioxidant (*Allium sativum* L.) to Prevent Meat Rancidity. *Procedia Food Science*, 3, 137 – 141.

## O

**Ouchikh, O., Chahed, T., Ksouri, R., Taarit, M. B., Faleh, H., Abdelly, C., ... & Marzouk, B. (2011).** The effects of extraction method on the measured tocopherol level and antioxidant activity of *L. nobilis* vegetative organs. *Journal of Food Composition and Analysis*, 24(1), 103-110).

**Olimov ,N., Muhitdinov, A, Aminov ,S., Aliyev, X.( 2013) .**Anti-inflammatory activity of garlic oil extract. *MHSJ*.;14[1].

**Olivier , B ., Patrik M.(2010).**Efficacité de la thrombolyse dans l'AVC , *Revue-Medicale-Suisse*.

**Ould Kaddour A , Lotmani M.B, M.C. (2009).** Effet des extraits phénoliques d'ail (*Allium sativum*L.) sur la croissance des bactéries lactiques (*Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*). Mémoire de Magister, Université AdelhamidIbn Badis. Mostaganem.

## P

**Petropoulos, S., Fernandes ,Â., Ntatsi ,G., Petrotos, K., Barros ,L., Ferreira ,I. (2018).** Nutritional Value, Chemical Characterization and Bulb Morphology of Greek Garlic Landraces. *Molecules.*;23[2]:319.

**Pfizer Canada SRI, (2020).** Héparine sodique injectable, USP p : 19, 20,22.

**Posfay Barbe, K. (2020).** HUG Administration Héparine non fractionnée IV en pédiatrie hors USI-Neonat P :01.

**Previtali, E., Bucciarelli, P., Passamonti, SM., Martinelli, I. (2011).** Risk factors for venous and arterial thrombosis. *Blood Transfusion*; 9(2): 120.

**PubChem. (2020).** Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8637>

**Pereira M.S., Melo F.R., Mourao P.A.( 2002)** Is there a correlation between structure and anticoagulant action of sulfated galactans and sulfated fucans? *Glycobiology.*; 12:573-580.

## Q

**Quentin, F., Gallet, P., Guillolon, M., Quintard, B. (2011).** *Biochimie En 83 fiches.* Dunod, paris. P: 152.

**Qiu, Z., Zheng, Z., Zhang, B., Sun-Waterhouse, D., Qiao, X (2020).** Formation, nutritional value, and enhancement of characteristic components in black garlic: A review for maximizing the goodness to humans. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.*;19[2]:801-34.

**Quan H, Qiong-yao Y, chang-yun S, Ze -jie L, et Pu -Ming H. (2011).** Structural characterization and antioxidant activities of 2 water soluble polysaccharide fractions purified from Tea (*camellia sinensis*) flower. *Institute of food Technologists.* P: 462-471 Vol: 76.

## R

**Rabinowitch HD, Currah L(2002).** *Allium crop science: recent advances.* CABI.p 516.

**Reed, GL., Houg A,K., Singh, S., Wang ,D. (2017).** Alpha2-antiplasmin: new insights and opportunities for ischemic stroke. *SeminThromb Hemost.* 2017;43(2):191–9.

**Roach, P.J. (2002).** Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2:101-120.

**Rosendaal, F.R. (2016).** Causes of venous thrombosis. *Thrombosis journal*; 14(1): 24.

**Rubinstein, M., Dobrynin, A.V. (1997).** Solutions of associative polymers. *Trends in Polymer Science* (Cambridge, United Kingdom), 5(6):181-186.

**Respir, J. (2018).** ATS Patient Education Series, American Thoracic Society, Vol.197, P15-P16.

**Reed, G.L., Houg, A.K., Singh, S., Wang, D. (2017).** Alpha2-antiplasmin: new insights and opportunities for ischemic stroke. *SeminThrombHemost.* 43 191–9.

## S

**Sachan, A.K., Rao, C.V., Sachan, N.K. (2019).**In vitro studies on the inhibition of  $\alpha$  amylase and  $\alpha$ -glucosidase by hydro-ethanolic extract of *Pluchea lanceolata*, *Alhagi pseudalhagi*, *Caesalpinia bonduca*. *Pharmacognosy Research*, p310-314 vol 11 .

**Saleh N.E., Michael F.R., Toutou M.M. (2015).** Evaluation of garlic and onion powder as phyto-additives in the diet of sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Egyptian Journal of Aquatic Research*, 41, 211–217.

**Salhi.N.,Goumni.Z., Salhi.A.,mehani .M.,Vleria et Terzi.( 2015).**évaluation de l'activité antifongique in vitro des huile essentielles de *Laurus nobilis L.* sur la croissance mycélienne de *Fusarium sporotrichoide*. *Revue Elwahat pour les recherches et études* ISSN:p :2 vol :8.

**Scott, J.P., Montgomery, R.R. (1991).** The rapid differentiation of type IIB von Willebrand disease (vWD) from platelet-type (pseudo-) vWD by the “neutral” monoclonal antibody binding assay. *Am J clin pathol.* 96 (6): 8-723.

**Scott, G., Mahdi, A. J. Alikhan, R. (2015).** Superficial vein thrombosis: a current approach to management. *British journal of haematology.* 168(5), 639-645.

**siense direct, (2019).** progrès en biologie moléculaire et science translationnelle vol 163 ,p 1.

[https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/anticoagulant-activity?fbclid=IwAR3tKjbbkhhYvPQxGKcm7qlmKLULkMzKIzpxQHtzkZlmv1c\\_2weBPqbDvAk](https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/anticoagulant-activity?fbclid=IwAR3tKjbbkhhYvPQxGKcm7qlmKLULkMzKIzpxQHtzkZlmv1c_2weBPqbDvAk)

**Sendl ,A.(1995).** *Allium sativum* and *Allium ursinum*: Part 1 Chemistry, analysis, history, botany. *Phytomedicine.* 1[4]:32339.

**Senninger ,F. (2009).** L'ail et ses bienfaits. Saint-Julien-en-Genevois; Genève-Bernex: Editions Jouvence,p 94.

**Sherwood L, (2006).** *Physiologie humaine*, 2<sup>ème</sup> édition p : 375.

**Samama., Froncois. (2009).** from old new anticoagulants, the role of the pathologist.

**Song, X., Yin, Z., Li, L., Cheng, A., Jia, R., Xu, J., Wang, Y., Yao, X., Lv, C., Zhao, X. (2013).** Antiviral activity of sulfated Chuanminshen violaceum polysaccharide against duck enteritis virus in vitro. *Antiviral Res P*: 344-351 Vol: 92 .

**Science direct.com, (2014).** Les antis coagulants oraux directs ou AOD.

**Singh, R. M., Kaur, N., Kennedy, J. F. (2015).** Pullulan and pullulan derivatives as Promising biomolecules for drug and gene targeting. *Carbohydrate Polymers*, volume 123: 190-207.

**Santhosha, S. G., Jamuna, P., Prabhavathi, S. N. (2013).** Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance. *Food Bioscience*, 3, 59-74).

**Suan, J., Zhang, Z., Li, B., Vongchan, P., Linhadrdt, R.J. (2009),** sulfonation of papaintarted chiosan and its mechanism for anticoagulant activity .*Carbohydr Res* ;344 :1190-1196.

## T

**Thomas, S. (2017).** Hémostase en chirurgie orale : guide de bonnes pratiques. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017. hal-01932420.

**Topçu, G., Tümen, G., Kiliç, T., Gören, A. C., Barla, A., Türkmen, Z., & Kingston, D. G. (2009).** Bioactive Turkish plant extracts and their constituents. In *Innovations in Chemical Biology* (pp. 61-81). Springer, Dordrecht.

**Tsai ,Y., Cole, LL., Davis, LE, Lockwood SJ., Simmons, V., Wild, GC.(1985).** Antiviral properties of garlic: in vitro effects on *influenza B*, *herpes simplex* and *coxsackie viruses*. *Planta Medica*.;51[05]:4601.

## U

**UMVF, (2010, 2011).** Université Médicale Virtuelle Francophone thrombopénie p : 03

[http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_335/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_335/site/html/cours.pdf)

**UMVF, (2011).** Université médicale virtuelle francophone item 339 ; Trouble de l'hémostase et de la coagulation Société Française d'Hématologie (SFH).

**UMVF, (2011),** université médicale virtuelle francophone, item 175 : prescription et surveillance d'un traitement anti thrombotique. p : 3,12.

## V

**Valmi, (2007).** Héparines non fractionnées p : 01.

**Valmi, (2007).** Héparine de bas poids moléculaire p : 01.

**Vidal, (2019).** Les traitements des anti coagulants.

<https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html>

## W

**Wahbi, M. (2014).** Diagnostic biologique d'un syndrome hémorragique. Thèse pour L'obtention Du Doctorat En Pharmacie: Université Mohammed V –RABAT– page 8, 78, 100, 137,168.

**Wang, J., Lian, P., Yu, Q., Wei, J., Kang, W. (2017).** Antithrombotic mechanism of polysaccharides in Blackberry (*Rubus* spp.) seeds. Food et Nutrition Research. Vol: 61(1).

**Weil, J. (1997).** Biochimie général. 8 éme ed. Masson, paris. P : 164.

**Weinman, S., Méhul, P. (2004).** Tout la biochimie. Dunod. P: 70-73.

**Wordpress: Thrombopathies, (2008).**

URL: <http://tenma123.files.wordpress.com/2008/10/76-thrombopathies.pdf>

**WARRANT J.,( 2004).** Etude structurale et propriétés en solution des polysaccharides constitutifs de mucilage de lin (*Linum usitatissimum*). Thèse de Doctorat, Université de Picardie jules verne, p 238 .

## X

**Xu. Z., Chen. W., Wu. Z., Wang .Y., Zeng .P., Zhao .G., Li .X. et Sun. L. (2012).** Anticomplementary activity of flavonoids from *Gnaphalium affine* D. Don. Food Chemistry, p 165-170 vol.130 .

## Y

**Yannick, B. (2011).** CHU de Dijon p 247- 256 vol 263 .

**Yakhlaf, G. (2010).** Etude de l'activité biologique des extraits de feuilles de *thymus vulgaris* L. Et *laurus nobilis* L, mmoire de magister P :1, 3.

**Yin ,Z .,Zhang,W .,Zhang ,J .,Gang ,W .(2017).** Chemistry Central Journal . Isolation ,purification ,structural analysis and coagulatory activity of water \_soluble polysaccharides from *Ligustrum lucidum* Ait flowers.P 3,7, vol 10.

**YOON S. J., PEREIRA M. S., PAVAO M. S. G., HWANG J. K., PYUN Y. R. and MOURAO P.A.S., 2002-**The medicinal plant *Poranavolubilis* contains polysaccharides with anticoagulant activity mediated by heparin cofactor II. Thrombosis Research, p51-58 vol 106.

**Yu, Y.-P., Chi, X.-L., Liu, L.-J.,** A Hypothesis: Hydrogen Sulfide Might Be Neuroprotective against Subarachnoid Hemorrhage Induced Brain Injury. *The Scientific World Journal*, 2014, vol 2014, p 1–9.

Z

**Zakarova ,A., Seo, JY., Kim ,HY., Kim ,JH., Shin ,J-H., Cho, KM., et al.(2014).** Garlic Sprouting Is Associated with Increased Antioxidant Activity and Concomitant Changes in the Metabolite Profile. *J Agric Food Chem.*;62[8]:187580.

**Zhu Y, Wang C, Jia S, Wang B, Zhou K, Chen S, Yang Y et Liu S. (2018).** Purification, characterization and antioxidant activity of the exopolysaccharide from *Weissella cibaria* SJ14 isolated from Sichuan paocai. *Journal Biol Macromol.* P: 815-820 Vol: 115.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : Beguiret Sara  
Zermane Rayene  
Guenouf Aya

**Titre : L'évaluation de l'activité anticoagulante des polysaccharides isolés des feuilles d'*Allium sativum* et *Laurus nobilis***

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en toxicologie**

Les plantes médicinales ont toujours été la source fiable de molécules biologiquement actives qui se sont révélées efficaces dans la production de médicaments pour diverses maladies, ce qui a incité les scientifiques à étudier la possibilité d'avoir des activités anticoagulantes.

Le but de cette étude était d'estimer l'activité anticoagulante de l'extrait polysaccharidique de feuilles de et d' *Laurus nobilis* et *Allium sativum*. Les polysaccharides ont été extraits à l'eau chaude et précipités à l'éthanol. A partir de ces extraits, huit concentrations différentes ont été formées, puis le temps de prothrombine, le temps de céphaline et la concentration de fibrinogène ont été mesurés. Les résultats ont montré que des concentrations élevées de *Allium sativum* et de *Laurus nobilis* sont capables de prolonger le temps de coagulation afin que l' *Allium sativum* soit plus efficace.

Le rendement total des polysaccharides extraits a été estimé à 2 et 12,8, respectivement, pour le *Laurus nobilis* et l'*Allium sativum*. Les résultats ont montré que l'extrait de polysaccharide d' *Allium sativum* était capable de prolonger le temps de coagulation significativement moins que le temps de prothrombine, les concentrations de 5 mg/ml à 30 mg/ml n'ont pas montré de différence nette, mais la différence est apparue aux concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml, c'est ce qu'indiquait. Cependant, l'ail est capable d'exercer une activité anticoagulante, ainsi que pour le test à la céphaline activée, les résultats ont montré que l' *Allium sativum* capable de prolonger le temps de coagulation de manière très significative  $p < 0,001$  à des concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml après addition d'extrait d' *Allium sativum* au plasma, cette activité est plus efficace sur la voie de la coagulation interne.

Pour *Laurus nobilis* aux concentrations de 60 mg/ml et 90 mg/ml, les résultats ont montré que les temps de coagulation obtenus montraient que l'extrait polysaccharidique exerce une activité anticoagulante par rapport au témoin avec une différence significative  $p < 0,001$ . L'activité est plus efficace sur la voie interne que sur la voie externe.

En conclusion, ces résultats peuvent être considérés comme très prometteurs et méritent plus de recherche, afin de produire un anticoagulant d'origine végétale avec moins d'effets secondaires qu'un anticoagulant animal (héparine).

**Mots-clefs :** Hémostase, *Allium sativum*, *Laurus nobilis*, polysaccharides, activité anticoagulante, TP, TCK, fibrinogène.

**Laboratoires de recherche :** Laboratoire de biologie moléculaire Université Frères Mentouri, Constantine 1

**Encadreur :** DEHILI N (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 01 :** LALAOUI K (Pr - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice 02 :** BOUBEKRI N (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).