

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la**

**Recherche Scientifique**

**Université « Dr. Tahar Moulay » Saïda**

**FACULTE DES SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**



**Mémoire Elaboré en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie**

**Option : Biotechnologie végétale**

**Présenté par :**

**M<sup>elle</sup> : HERRI Meriem**

**M<sup>elle</sup> : YUCEF Fethia**

**Sur le thème intitulé**

**Contribution à l'évaluation des activités biologiques de l'extrait aqueux de salvia argentea**

**Devant la commission de jury, composée de :**

**Président : Mme BENABDESSLEM Yasmina.....MAA UT.M .de saida**

**Examineur : Melle CHIKHI Amira.....MAA UT.M. de saida**

**Encadreur : Dr HACHEM Kadda.....MCA UT.M.de saida**

**Année académique 2018/ 2019**

# Remerciment

*Avant toute chose, nous remercions le bon Dieu le tout puissant, pour le courage qu'il nous a donné de force pour mener ce travail jusqu'à la fin.*

*Nous tenons à exprimer nos remerciements les plus profonds à notre encadreur Mdm Hâchem. Yasmine pour sa confiance qu'il nous a témoignée, et pour tous les conseils qu'il a toujours partagés avec nous.*

*Nos remerciements les plus vifs s'adressent à la présidente de jury.. et les membres de jury ..... d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre modeste travail.*

*Nous ne saurions également oublier tous ceux qui nous ont aidés dans la réalisation de ce mémoire.*

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail et profonde gratitude à ma mère et mon père pour l'éducation qu'ils m'ont prodigué: avec tous les moyens et au prix de toutes les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour le sens du devoir qu'ils m'ont enseigné depuis mon enfance.*

*Je le dédie particulièrement à mon frère "lhadj" à mes sœurs khadidja, Amina, Souhila, Fatima Zohra et aussi à tout ma famille je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.*

*À tout mes amies spécialement mon amie plus proche "Zohra"  
À mon binôme "Fethia", et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.*

*Meriem*

# *Dédicace*

*Je m'incline devant Dieu tout puissant qui m'a ouvert  
la porte du savoir et m'a aidé la franchir. Je dédie ce  
modeste travail:*

*Mes chers parents, pour leur endurance et leurs  
sacrifices sans limites*

*Mes frères surtout Mon petite frère boukkeur ET  
sœurs, en reconnaissance de leur affection toujours  
constante Tous mes proches Mes amis Mes  
camarades de promotion*

*Tous mes enseignants surtout Mr hachem kadda pour  
Encadrement*

*tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce  
mémoire*

*Fethia*

## Résumé

L'objectif de cette étude est l'évaluation l'activité anticoagulant et antioxydant à partir l'extrait aqueux de *salvia argentea*.

*Salvia argentea* est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle dans le traitement des maladies respiratoires .Cette espèce originaire d'Afrique du nord, pousse spontanément dans la région (Saïda), si pour ça on a choisir la.

Nous avons commencé notre travail par l'extrait aqueux de *salvia argentea* ; qui a obtenu par agitation magnétique avec un rendement de 0.32%.

L'activité anticoagulante d'extrait aqueux de *salvia argentea* a été également évaluée in vitro L'activité anticoagulante de l'extrait a été évaluée in vitro à différentes concentrations, en utilisant l'héparine comme témoin positif. Le temps de coagulation est prolongé en présence de l'extrait ce qui démontre qu'il exerce un effet anticoagulant .Cet effet est plus marquée et s'accroît pour les fortes concentrations jusqu'à l'inhibition totale de la coagulation sanguine.

Par ailleurs, l'activité d'antioxydant de l'extrait aqueux confectionnée in vitro a montré un pouvoir de piégeage du radical libre DPPH avec une IC50 égal à 7.05mg/ml, plus fiable que l'acide ascorbique.

**Mots clés** : extrait aqueux, *salvia argentea*, activité anticoagulant, activité antioxydant.

## **Abstract**

The objective of this study is the evaluation of the anticoagulant and antioxidant activity from the aqueous extract of *salvia argentea*.

*Salvia argentea* is a plant used in traditional medicine in the treatment of respiratory diseases. This species native to North Africa, grows spontaneously in the region (Saïda), if for that we choose the.

We began our work with the aqueous extract of *salvia argentea*; which obtained by magnetic stirring with a yield of 0.32%.

The anticoagulant activity of aqueous *salvia argentea* extract was also evaluated in vitro. The anticoagulant activity of the extract was evaluated in vitro at different concentrations, using heparin as a positive control. The coagulation time is prolonged in the presence of the extract which demonstrates that it exerts an anticoagulant effect. This effect is more marked and accentuates for the high concentrations until the total inhibition of blood coagulation. Moreover, the antioxidant activity of the aqueous extract made in vitro has shown a free-radical scavenging capacity DPPH with an IC<sub>50</sub> equal to 7.05 mg / ml, more reliable than ascorbic acid.

**Keys Word:** aqueous extract, *salvia argentea*, anticoagulant activity, antioxidant activity.

## الملخص

الهدف من هذه الدراسة هي تقييم النشاط المضاد للتخثر و مضاد الأوكسدة انطلاقا من الفضي هو نبات يستخدم في الطب التقليدي , علاج أمراض الجهاز التنفسي , و ينمو هذا النوع من النبات في شمال إفريقيا , و خصوصا في منطقة سعيدة , لهذا اخترناه لإجراء هذه الدراسة.

,والتي تم الحصول عليها عن طريق

التحريك المغناطيسي مع العائد المقدر ب 0.32 .

تم تقييم النشاط المضاد للتخثر لمستخلص الصوج الفضي في المخبر البيولوجي

كما تم تقييم نشاط مضادات التخثر للمستخلص في المخبر بتراكيز مختلفة ، باستخدام الهيبارين كعنصر تحكم إيجابي. يدوم وقت التخثر في وجود الخلاصة التي توضح أنها تمارس تأثيراً مضاداً للتخثر. هذا التأثير يكون أكثر وضوحاً ويبرز في التراكيز العالية حتى تثبيط تخثر الدم الكلي.

علاوة على ذلك، أظهر النشاط المضاد للأوكسدة في المستخلص المائي الذي تم تصنيعه في

المخبر قدرة نظافة حرة جذرية DPPH IC50 7.05 /

موثوقية من حمض الأسكوربيك.

الكلمات المفتاحية:

## **Table des matières :**

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction	01
Chapitre01 : synthèse bibliographie	
I-1-Généralité sur les plantes médicinale	02
I-1-1- Historique des plantes médicinales	02
I-1-2- La famille de lamiaceae	02
I-1-1-2- Le genre salvia	03
I-1-2-2- Le principe actifs des plantes du genre salvia	03
I-1-2-3- Travaux sur le genre salvia	04
I-1-2-4- Utilisation traditionnelle de genre salvia	04
I-2-Salvia argentea	04
I-2-1-Noms vernaculaires de salvia argentea	05
I-2-2- Taxonomie	05
I-2-3- Caractères botanique du salvia argentea	05
-Tige	05
-Feuille	06
-Fleurs et Fruits	06
-Racines	06
I-2-4-Composition chimique l'huile essentielle de salvia argentea	07
I-2-5- Répartition géographique et description morphologique de salvia argentea	07
I-2-6- Effets thérapeutique	08
II- Métabolite des plantes	08
II-1-Les métabolites primaires	08
II-2-Les métabolites secondaires	09
II-2- Les polyphénols	11
II-2-1-Les polyphénols	11
II-2-1-2- Structure chimique et classification	12
-Biosynthèse	14
II-2-1-3- Effet biologiques des polyphénols	15
II-2-2- Les flavonoïdes	16
II-2-2-1- Effet biologique des flavonoïdes	16
II-2-2-1-1- effet antioxydant et peroxydant	19
II-2-2-1-2- Effet cardiovasculaire	19
II-2-3- Terpenoïdes	20
II-2-3-1- Définition	21
II-3-2- Biosynthèse	21
II-3-2-1- Voie mévalonate	21
II-3-2-3- Voie desoxyxylulose	21
II-3-3- Classification	22

II-3-3-1- Monoterpènes	22
II-3-3-2- Sesquiterpènes	22
II-3-3-3- diterpènes	22
II-3-3-4- triterpénoïdes et stéroïdes	23
II-3-3-5- Tétraterpènes	23
la phytothérapie	23
1-définition	23
2-différent type de la phytothérapie	23
3-quelque terme concernant a la phytothérapie	24
4- Les avantages de la phytothérapie	25
5-les avantages et les risques de la phytothérapie	25
6-mode de préparation des plantes pour la phytothérapie	25
-Infusion	25
-la décoction	25
-La macération	26
-Les extraits	26
-La poudre	26
II-1-Préparation des plantes	26
II-1-1-la récolte des plantes	26
II-1-2-Séchage et conservation des plantes	26
-séchage	26
-conservation	26
II-1-3-l'extraction des plantes médicinales	27
-Extraction (solide –liquide)	27
III-Les activités biologiques	27
III-1-Activité anticoagulation	27
-Introduction	27
III-1-1-Notion de l'hémostase	28
III-1-2-Coagulation du sang	28
III-1-2-1-Voie extrinsèque ou voie tissulaire	28
III-1-2-1-1-Voie intrinsèque ou voie cellulaire	30
III-1-2-1-2-Voie commune	30
III-1-3- Anticoagulant naturel	31
III-1-3-1-Le mécanisme de la coagulation	31
III-1-3-2-les différents type d'anticoagulant	31
III-1-3-2-1-Anticoagulant ou antithrombotiques	31
III-1-3-2-2-Anticoagulant naturels	32
partie expérimentale	
Matériels et méthodes	33
-l'objectif	33
Matériel biologique	36
1-matériel végétale	33
1-1-préparation des plantes	33
-Récolte et séchage	33
2-l'extrait aqueux	35
2-2-préparation de l'extrait aqueux	35
-extraction par agitation magnétique	35
3-Les tests biologiques	36

3-1-test anticoagulation	36
3-1-1-Matérielles Utilisé pour évaluation activité anticoagulation	36
3-1-2-Réactif	36
3-1-3-protocole utilisé	36
-Prélèvement du sang	36
-protocole expérimentale schématisé	38
3-2-test antioxydant	39
3-2-1-principe	39
3-2-2-Matériels et réactifs	39
3-2-3-Protocole	39
Résultat et discussion	40-48
Conclusion	49
Référence bibliographique	

## **Liste des figures :**

<b><u>Figures</u></b>	<b><u>Page</u></b>
Figure01 : La tige de salvia argentea	05
Figure02 : feuille de salvia argentea	06
Figure03 : racine de salvia argentea	06
Figure04 : Répartition de salvia argentea dans le monde	07
Figure05 : photo de salvia argentea.	08
Figure06 : classification des polyphénols avec exemple pour chaque classe	13
Figure07: structure chimiques de principaux polyphénols	14
Figure08 : Effets des polyphénols dans le maintien de l'intégrité de l'endothélium vasculaire	16
Figure09 : Effets biologique de polyphénols	16
Figure10 :Structure de base des flavonoides	21
Figure11 : structure chimiques de quelque flavonoïde	21
Figure12 :Structure de la molécule d'isoprène	22
Figure13 : cascade de coagulation	30
Figure14 : image de répartition géographique de lieu de récolte	33
Figure15 : différents étape pour préparation matériel végétale	34
Figure16 :l'image différent étape de préparation l'EA de SA	34
Figure17: Extraction par agitation	35
Figure18 : Filtration d'extrait	35
Figure19: extrait aqueux après filtration	35
Figure20 : prélèvement de sang	36
Figure21: protocole expérimentale schématisé de l'activité anticoagulant	38
Figure 22: Extrait aqueux après séchage	40
Figure23: préparation des valeurs du temps de coagulant (min) pour les faibles concentrations de l'extrait aqueux de salvia argentea	42
Figure24 : La représentation des valeurs du temps de coagulation (min) pour les fortes concentrations de l'extrait aqueux de salvia argentea	43
Figure25 : Témoin(-) et Témoin(+)	44
Figure26 : Tube a concentration 0.1 avec témoin (+)	44
Figure26 : Tube a concentration 0.3 ml	44

Figure27 : Tube a concentration 0.5 ml	44
Figure28 : Tube a concentration 1 ml	44
Figure29 : Tube a concentration 2 ml avec témoin (+)	44
Figure30 : Réaction de test DPPH (2-2diphényl 1 picrylhydrazyl)	46
Figure31 : pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations d'EA	47
Figure32 : pourcentage d'inhibition d'acide ascorpique en fonction des différentes concentrations d'EA	47

### **Liste des Tableaux :**

<b><u>Tableau01</u></b> : représente la méthode utilisée pour évaluer l'activité anticoagulante	37
<b><u>Tableau02</u></b> : represent le résultat obtenu pour le rendement	40
<b><u>Tableau03</u></b> : représentation les résultats d'anticoagulation	41

## Liste des abréviations :

<b>S argentea</b>	<b>Salvia argentea</b>
<b>S</b>	<b>Salvia</b>
<b>EA</b>	<b>Extrait aqueux</b>
<b>AVK</b>	<b>anti-vitamines K</b>
<b>Min</b>	<b>Minute</b>
<b>h</b>	<b>Heure</b>
<b>DPPH</b>	<b>Piégeage du radical 2.2 diphényle-1-picrylhydrazyl</b>
<b>g</b>	<b>Gramme</b>
<b>IC50</b>	<b>Inhibition de concentration à50%</b>
<b>C</b>	<b>Carbone</b>
<b>C°</b>	<b>Dégréé silius</b>
<b>C</b>	<b>Concentration</b>

# Introduction générale

---

Le monde des végétaux est plein de ressources et de vertus d'où l'homme puise non seulement sa nourriture mais aussi des substances actives qui procurent souvent un bienfait à son organisme parfois affecté de trouble insidieux (**Baba-Aissa ,2000**).

La connaissance par l'homme de l'utilisation des plantes, qu'il s'agisse de plantes alimentaires, médicinales ou toxiques, est très ancienne (**Sévenet et Tortora, 1994**).

Il existe une grande variété d'herbes qui sont utilisées à des fins culinaires dans le monde entier et qui sont également reconnus pour leurs effets bénéfiques sur la santé et ont donc été utilisées en médecines traditionnelle .En plus de leur valeur nutritive, les herbes contiennent de nombreux composants phytochimiques avec des effets bioactifs, améliorant ainsi la santé humaine (**Guiné et Gonçalves, 2016**).

En raison de la prévalence des maladies cardiovasculaires, le nombre de prescriptions de médicaments anticoagulants est en constante augmentation. Mais le nombre de personnes qui ont recours à des traitements de phytothérapie est lui aussi croissant. La question de savoir si l'usage de certaines plantes médicinales peut perturber l'action des médicaments anticoagulants se pose donc sérieusement.

Au préalable, il est utile de rappeler qu'il existe plusieurs catégories de médicaments corrigeant les troubles de l'hémostase qui agissent à différentes étapes de la coagulation. L'ensemble des phénomènes physiologiques qui concourent à l'arrêt d'un saignement et au maintien de la fluidité du sang dans les vaisseaux est d'une extrême complexité. Les mécanismes qui contrôlent la coagulation et la fibrinolyse doivent pouvoir maintenir l'hémostase locale pour éviter le saignement jusqu'à la réparation du vaisseau endommagé tout en évitant les risques d'une coagulation à large échelle qui pourraient compromettre l'écoulement du sang dans les vaisseaux sanguins. (**Gilles Corjon et al.2016** ).

Beaucoup de plante sont particulièrement riche en composés phénoliques, qui constituent une classe importante d'antioxydant (**Yoo et al ,2010 ; Oancea et al, 2012**).

A cet effet, des études scientifiques s'intéressent à la phytochimie et aux activités des extraits de plantes, dans le but d'élargir les perspectives de valorisation des produit naturels (**Atik et al. ,2008 ; Ksouri et al. ,2012**).

Les études sur salvia argentea avant très rares voir in existantes d'on l'utilité de notre travail qui aeveux une évaluation des activités biologique de l'extrait aqueux de salvia argentea. Il est basé sur deux étapes :

1-préparation l'extrait aqueux de salvia argentea.

2-évalue les activités biologiques :

-évaluation de l'activité anticoagulante de l'extrait aqueux de salvia argentea sur le sang humain.

-évaluation de l'activité antioxydante de nos extraits par la méthode : piégeage du radical DPPH.

### I-1- Généralités sur les plantes médicinales :

L'usage des plantes en médecine est très ancien. On a même découvert que les animaux sauvages utilisent instinctivement certaines plantes pour se soigner ! Aujourd'hui, pour que la médecine traditionnelle puisse porter ses fruits à une large échelle, et de manière encore plus efficace, il lui faut rencontrer la médecine dite «moderne».

Les plantes médicinales font partie de l'histoire de tous les continents : en Chine et en Inde, à travers les siècles, le savoir concernant les plantes s'est organisé, documenté et a été transmis de génération en génération. Aujourd'hui, le recours à la médecine par les plantes connaît un regain d'intérêt dans les pays occidentaux, particulièrement pour traiter les déséquilibres entraînés par la vie moderne, qu'il s'agisse du stress ou des problèmes de poids. Le recours à la médecine par les plantes devient quotidien, sous forme de prévention, et n'est plus réservé au traitement des maladies (CTA).

#### I-1-1- Historique des plantes médicinales :

Dès son apparition, il y a 3 millions d'années seulement, l'homme a utilisé les plantes à d'autres fins que de la nourriture.

La trace d'utilisations médicinales très anciennes se trouvent dans les civilisations chinoise, indienne (Médecine ayurvédique), et grecques. Les médicaments étaient d'origine végétale et étaient répartis dans chaque catégorie en herbes, arbres, fruits, graines et légumes.

- Plus tard, un supplément fut ajouté à l'ouvrage avec une liste d'autres remèdes minéraux et animaux (Adossides, 2003).

#### I-1-2- La famille de lamiaceae :

Les lamiacées constituent une famille très diversifiée avec environ 230 genres et environ 7100 espèces dans le monde (Harley et al., 2014). Elle est aussi bien répandue dans les zones tropicales que dans les zones tempérées du monde. La plus grande diversité est rencontrée selon cet ordre : le bassin méditerranéen, l'Asie centrale, le continent Américain, les Iles du Pacifique, l'Afrique équatoriale et la Chine.

Un des traits les plus caractéristiques de cette famille réside dans le fait que plusieurs genres renferment des terpènes qui sont responsables de l'odeur aromatique de ces plantes et qui sont utilisés dans la médecine traditionnelle et dans les plats de cuisine.

Du point de vue chimique, cette famille a fait l'objet d'intenses investigations dans le but d'isoler différents types de composés. Parmi les genres qui sont en cause, on cite : *Ajuga rhabdosia*, *Teicrium*, *Salvia*, *Scutellaria*, *Stachys*, *Leonurus*, *Ballota*, *Coleus*, *Thymus*, *Phlomis*.

Ces études ont permis d'isoler un grand nombre de métabolites secondaires tels que les stérols, flavonoïdes, iridoïdes, sesquiterpènes, diterpènes et triterpènes (Hanson, 1995 ; Ulubelen et al., 2001).

### **I-1- 2- 1- Le genre *salvia* :**

La salvia est un genre de plante faxinant .le mot salvia vient du latin « salvare » qui signifie « sauver et guérir ».ce nom a été traduit en (sauge) en français et en « swage » en ancien anglais (**Grieve, 1980**)

Puis en (sage) aujourd'hui .ce genre est l'un des plus répondus de la famille lamiaceae, il est largement distribué dans diverses régions, y compris les zones tempérées et chaudes du monde comme la méditerranée, ou elle est représentée par 36 espèces (**Hedge1972**).

L'Asie centrale, les iles du pacifique, l'Afrique tropicale et l'Amérique (**wu et al., 2012**).Presque 1000 espèces de salvia ont été utilisées dans de nombreuses façons : les huiles essentielles utilisées en parfumerie, les fleurs utilisées comme rouge les feuilles utilisées pour les varices, l'huile de graines comme émollient, les racines comme un tranquillisant (**kintzios, 2000**).En méditerranée, la salvia est utilisée pour ses propriétés antispasmodique ,antibactérienne , antifongique ,diurétique ,régulatrice des désordres du cycle menstruel ,antihémorragique (utérus )et antiulcéreuse(**achenbach et al.,1992**). Elle a été employé dans l'ancienne egypte pour augmenter la fertilité des femmes (**schaenberg et paris ,1990**).

L'Algérie compte 23 espèces du genre salvia (**Quezel et santa. 1963**), dont salvia argentea, objet de notre étude.

### **I-1-2-2- Les principes actifs des plantes du genre *salvia* :**

Le principe actif c'est une molécule contenu dans une drogue végétale ou dans une préparation à base de drogue végétale ou et utilisé pour la fabrication des médicaments (**pelt. ,1980**).

Cette molécule présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animale, elle est issue de plantes fraîches ou des séchées, nous pouvons citer coties comme des par ties utilisées : les racines, écorces, sommités fleuries, feuilles, fleurs, fruits, ou encore les graines (**benghanou, 2012**).

Les plantes contiennent des métabolites secondaires peuvent être considérées comme des substances indirectement essentiels à la vie des plantes par contre métabolite primaires qu'ils sont les principales dans le développement et la croissance de la plante, les métabolites secondaires participent à l'adaptation de la plantes avec l'environnement, ainsi à la tolérance contre les chocs (lumière UV, les insectes nocifs variation de la température...)(**Sarin-Manchado et cheynier,2006**).Ils sont des éléments essentiels de la coévolution des êtres vivants ce qui explique leur très grande diversité et leur intérêt particulier pour la recherche de nouveaux médicaments.

### **I-1-2-3- Travaux sur le genre *salvia* :**

Beaucoup d'articles scientifiques sont publiés par des médecins, des pharmaciens, des biologistes et des chercheurs qui travaillent sur les multiples propriétés des huiles essentielles de genre *Salvia* et l'intérêt s'est porté tout particulièrement sur différentes activités biologiques (antimicrobienne, antioxydant.....).

### **I-1-2-4- Utilisation traditionnelle de genre *salvia* :**

L'appellation latine démontre bien l'importance de la sauge dans la pharmacopée traditionnelle. En effet *Salvia* en latin signifie guérir et "salvare" qui veut dire sauver. *Salvia* a toujours été considérée comme une plante magique qui sauve des vies humaines (**Kabouche,2005**).

La sauge est appliquée en gargarisme contre les inflammations de la bouche (les aphtes, les gingivites, l'amygdalite et l'ulcère ...), les abcès, et aussi pour la cicatrisation des plaies. Les infusions de la sauge sont appliquées pour le traitement de plusieurs maladies comme la circulation sanguine. Cette plante aromatique est employée dans la cuisine pour son goût puissant légèrement amer et camphré.

Elle est utilisée dans la prise en charge de différents problèmes digestifs : ballonnements épigastriques, digestion lente, renvois et flatulences. Aussi comme antibactérien, antiviral, anti tumoral, antispasmodique, antioxydant, calmante, céphalique, fébrifuge, les traitements anti-inflammatoires et des troubles mentaux et nerveux. Elle est également ajoutée comme désinfectant, cataplasmes et dans certains bains contre les maladies de la peau d'origine mycosique et pour des raisons encore mystérieuses. Elle semblerait efficace contre l'asthénie consécutive à une maladie infectieuse, et contre l'hyperhidrose nocturne, notamment lorsqu'elle est liée à la ménopause (**Marc-Antoine-loise, 1796 ; Bruneton, 2009**).

### **I-2- *Salvia argentea* :**

La Saugue argentée (*Salvia argentea*), connue sous ce nom par référence à son aspect laineux et à son feuillage d'argent dû à l'existence de poils denses sur les deux côtés des feuilles. Est une plante herbacée, annuelle ou bisannuelle de la famille des Lamiacées. Originaires d'Afrique du Nord, elle s'adapte bien à un climat tempéré. Elle forme une rosette de feuilles la première année, et fleurit la seconde année. Les feuilles sont recouvertes d'un duvet argenté, très doux au toucher, qui rend cette sauge populaire auprès des horticulteurs. Les fleurs, blanches, sont verticillées le long de tiges d'environ 50 cm de haut (**Hedge., 1972**) *S. argentea* se trouve sur les parcours, les prairies, la clairière de broussailles, aux bords des routes, des champs cultivés ou abandonnés. Indifférente au substrat, elle se développe sur les sols rocheux et les endroits ensoleillés. À une altitude comprise entre 50 et 1.700 m. Le développement et la survie de *S. argentea* dépendent des conditions climatiques. En effet, les précipitations et les températures élevées, supérieures à celles caractérisant les régions d'origine sont jugées défavorables à la croissance de l'espèce et se sont même révélés être nuisibles (**Mossi et al. , 2011**). *S. argentea* L Diffère de *S. patula*, d'après M. Pomel, par ses

feuilles non cordiformes à la base; par la lèvre supérieure du calice à dents moins inégales et plus écartées; par son connectif plus fortement denté au point où il s'élargit. *S. patula* est considérée très polymorphe (**Battandier., 1888**).

### **I-2-1- Noms vernaculaires de *salvia argentea* :**

**Arabe** : Ferrache en neda

**Français** : la sauge argentée

**Anglais** : Silver sage

### **I-2-2-Taxonomie :**

Selon (**Quezel et santa, 1963**) l'espèce *salvia argentea* appartient à la classification suivante :

**Règne** : plante

**Division** : Magnoliophyta

**Classe** : Magnoliopsida

**Ordre** : Lamiales

**Famille** : Lamiaceae

**Genre** : *Salvia*

**Espèce** : *Salvia argentea*

### **I-2-3- Caractères botaniques du *salvia argentea* :**

#### **Tiges :**

*Salvia argentea* possède des tiges fortes, dressées, apparaissent portent de grandes feuilles opposées, pubescentes, de forme triangulaire. Les tiges peuvent atteindre une hauteur de 50 à 90 cm et d'une amplitude de 60 à 80cm (**nabi, 2016**).



**Figure 01 : la tige de *salvia argentea* (nabi, 2016)**

### Feuille :

*Salvia argentea* est une plante à feuilles caduques très variables en taille, texture et forme. De couleur verte jaunâtres, simple et opposées. Elles sont ovales à oblongues dentées, laineuses, de 20 cm de long et pétiolées avec un bord crénelé, Les feuilles sont recouvertes d'un duvet argenté, très doux au toucher, qui rend cette sauge populaire auprès des horticulteurs (nabi, 2016).



Figure02 : La feuille de *salvia argentea* (photo prises par Herri et Youcef).

### Fleurs et Fruits :

La floraison de *salvia argentea* a lieu de juillet à aout .Les plantes présentent des fleurs labiées de couleur blanche ou rosées de 3cm de long, calice gris .Les fleurs s'organisent en panicule.2-8 fleurs en verticilles axillaires avec divers bractées colorées, blanches, sont verticilles et hermaphrodite (Hedge, 1972).

### Racines :

Les racines de *salvia argentea* sont épaisses et tubéreuses (pivotantes) ce qui la rend résistante à la chaleur et à la sécheresse, mais sensible à l'humidité hivernale.

Les racines poussent sur des sols frais et préfèrent une exposition ensoleillée .Le substrat doit être limono-graveleux avec un PH entre 8et 10.Elles supportent des températures jusqu'à -29°



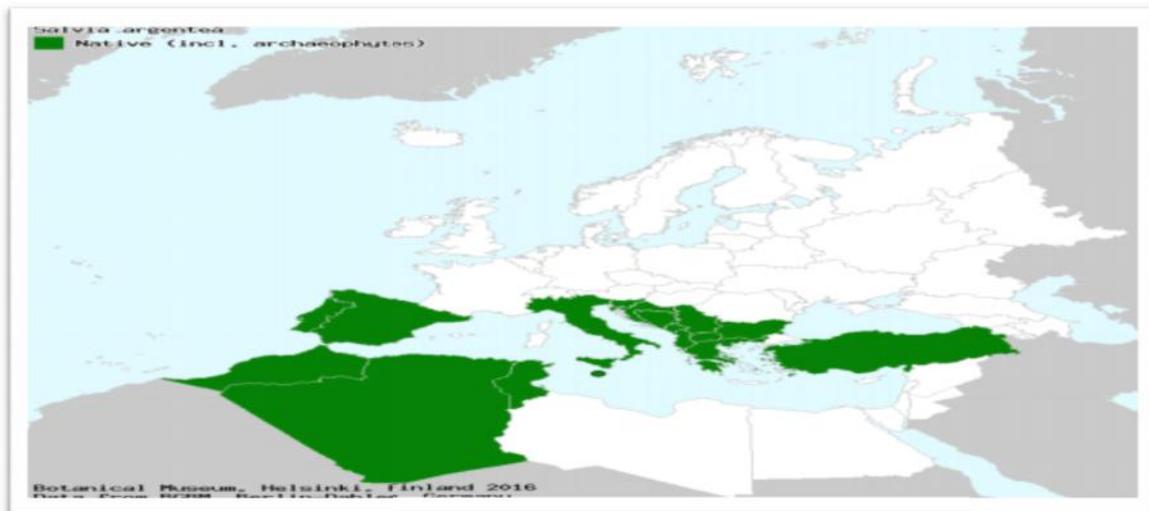
Figure 03: Racine de *salvia argentea* (saidle et zoui 2018).

### I-2-4- Composition chimique l'huile essentielle de *salvia argentea* :

Les résultats d'une étude s'intéressant à la composition chimique de l'huile essentielle et des extraits non polaires (éther de pétrole, dichlorométhane) des parties aériennes (fleurs, feuilles et tiges) de *Salvia argentea*, a révélée après analyse, les constituants suivants comme étant le principal constituant de l'huile essentielle de menthatriène ( 12,1% ) , globulène 9,9 % et 14,1 %), heptacosane (8,4 % et 10,5 %), hentriacontane ( 8,3 % et 10,9 %), tétradécanal ( 8,4 % et 10,2 %) et méthyltriacontane ( 7,9 % et 7,6 %) ont été reconnus comme étant les principaux constituants des extraits dans l'éther de pétrole et de dichlorométhane , respectivement, alors que le linoléate de méthyle ( 36,6 % et 13,5 %) et le myristolate de méthyle (10,5 % et 18,5 %) ont été reconnus comme étant les principaux constituants des extraits méthylés (Riccobono et al., 2016).

### I-2-5 Répartition géographique et description morphologique de *Salvia argentea* :

Est une plante herbacée vivace originaire de la région méditerranéenne *S. argentea*, au nord ouest de l'Afrique (Maroc, nord de l'Algérie, Tunisie), le sud de l'Europe (Espagne, Portugal, Italie, Sicile, Malte, Albanie, Bulgarie, Slovaquie, Croatie, Bosnie, Kosovo, Monténégro, Serbie, Macédoine et Grèce) et à l'extrême ouest de l'Asie (Turquie).



**Figure 04: Répartition de *salvia argentea* dans le monde (Riccobono et al.2015).**

C'est une plante bisannuelle, se trouve principalement sur les prairies. Pierres, le basalte, les sols volcaniques et les falaises rocheuses (Riccobono et al.2015), à tiges et inflorescences visqueuses, verticillastres supérieurs stériles, constitués seulement par des bractées. *S. argentea* a une grande zone basique de feuilles qui mesurent 1m de large et 30 - 60 centimètres de haut (Figure 02). Les différentes feuilles sont de 20 - 30 centimètres de long et de 15 centimètres de large. Les deux surfaces de feuille sont fortement couvertes de poils soyeux qui lui donnent un aspect laineux. Les feuilles sont doux au contact, émergent d'abord en tant que blanc argenté distinctif et en se tournant alors vers gris-vert après la fleuraison. Le temps frais en automne fait virer la couleur des feuilles en argentée. En début d'été, lorsqu'elle atteint environ 1m de hauteur, elle développe des fleurs blanches-rosées à

corolle 3 fois plus longue que le calice Pâturages rocailleux et arides (**Quezel et Santa, 1963 : Clebsch et Barner, 2003**).

En Italie, les jeunes feuilles de *S. argentea* ont été topiquement utilisées comme hémostatiques (**Pieroni et al., 2004**), tandis que les feuilles basales, pelées et cuites à la vapeur, ont été consommées comme nourriture en Espagne (**Tardio et al. 2006**).



**Figure 05 : Photo de *S. argentea* (photos prises par Herri et Youcef).**

### **I-2-6- Effets thérapeutique :**

Selon **Barnes et al. (2007)** de nombreux usages avancent que fumer des feuilles séchées de *Salvia argentea* produirait des effets très légers ou ordinaires. Cette idée erronée tient au fait qu'une certaine quantité de feuilles doit être fumée pour entraîner des effets psychoactifs, ou alors que la température de combustion lors de l'expérience n'est pas assez élevée pour faire évaporer la salvinoline A (étant donné que la vaporisation se produit à de hautes températures). Les effets varient beaucoup selon les doses et les individus. Lorsque *Salvia argentea* est fumée, les effets principaux sont rapidement sensibles. Le « sommet » le plus intense est atteint aux alentours d'une minute et dure environ cinq minutes, suivi d'un retour graduel à la réalité. A 10 minutes, des effets typiques moins intenses mais toujours perceptibles persistent, laissant toutefois la priorité à un retour de la perception ordinaire qui se construit jusqu'au point initial, aux alentours de 20 minutes. Mâcher les feuilles provoque une apparition plus tardive des effets, en 10 à 15 minutes. Dans l'usage du jus selon la méthode traditionnelle, les effets apparaissent environ 20 minutes après l'ingestion (**Walker et al., 2004**). A faible doses, l'usager peut faire l'expérience de rires spontanés, bégaiements, effets visuels stroboscopiques ou nan sens accru de la couleur ou texture. Les doses intermédiaires ressembleraient à une distorsion du temps et des hallucinations visuelles (motifs fractals, formes géométriques) deviennent de plus en plus sensibles. Des sensations

tombantes, similaires mais plus prononcées à ce qui est occasionnellement ressenti au début du sommeil sont aussi dactyles.

A doses élevées, mes effets sont plus nombreux et puissants. Ceux-ci peuvent éventuellement inclure une expérience de décorporation, une perception de distorsion dimensionnelle, des vertiges, des sensations d'ouïe saturée, sensation de vent ou pression physique, dissolution de l'ego, dissociation ou perte de la parole, expérience de réalités alternatives (**Hughes G.M et al. 2008**).

Les effets de *Salvia argentea* sont souvent décrits par erreur comme ceux du LSD, par des personnes n'ayant jamais consommé la substance, notamment politiciens et journalistes. Les usagers au contraire, décrivent ses effets comme uniques à la substance (38,4%), ou comme similaires à la méditation, au yoga ou une transe (23,2%) ; seulement 17,7% d'usagers trouvent une ressemblance aux autres psychoactifs sérotonine énergiques (mescaline, psilocybine, LSD, et) (**Walker et al. 2004**).

## II- Métabolites des plantes

Les plantes ont une importance capitale pour la survie de l'homme et des différents écosystèmes. Elles renferment une part importante des composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques ayant lieu dans l'organisme. Les métabolites sont les molécules issues du métabolisme des végétaux ou d'animaux.

On distingue deux classes de métabolites : métabolites primaires et métabolites secondaires (**Hartmann, 2007**).

### II-1- Les métabolites primaires :

Les métabolites primaires sont caractérisés par leur caractère nécessaire et vital à la survie de la cellule ou de l'organisme (**Diallo, 2000**).

- Les glucides représentent une source d'énergie surtout au niveau des parois Cellulaire (cellulose).
- Les lipides constituent aussi une source d'énergie présente dans les membranes cellulaires.
- Les amino-acides représentent une source primaire de construction des protéines

### II-2- Les métabolites secondaires :

Sont des molécules ayant une répartition limitée dans l'organisme de la plante. Ils sont nécessaires à sa défense contre les agressions extérieures. Cependant, ils ne sont pas toujours nécessaires à la survie de la plante.

Les produits du métabolisme secondaire qui sont émis en très faible quantité, sont d'une grande variété structurale (plus de 200000 structures définies). Ces composés marquent de manière originale, un genre, une famille ou une espèce de plante et permettent parfois d'établir une taxonomie chimique. Les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses

recherches, ils ont un intérêt multiple, ils sont mis à profit aussi bien dans l'industrie alimentaire, cosmétique que pharmaceutique.

Ils sont largement utilisés en thérapie comme vasculo-protecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-radicalaires.

La pharmacie utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale et la recherche trouve chez les plantes des molécules actives nouvelles ou des matières premières pour la hémisynthèse de composés actifs. On a longtemps employé des remèdes traditionnels à base de plantes sans savoir à quoi étaient dues leurs actions bénéfiques. L'isolement de principes actifs au XIX<sup>ème</sup> siècle, a contribué à l'amélioration des connaissances des structures, ce qui a permis de passer progressivement d'une phytothérapie traditionnelle souvent empirique, acceptée parfois avec une certaine méfiance à une thérapie moderne, acceptée scientifiquement.

Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, des synthèses de composés analogues (métabolites secondaires) ont commencés à naître; et afin d'augmenter leurs efficacités pharmacologiques, des études des structures et des activités biologiques issues des dérivés prénylés de ces métabolites ont été réalisés. La prénylation consistait à la fixation d'une chaîne latérale (pentényle, géranyle et farnésyle) sur une molécule acceptante.

Métabolites secondaires constituent un groupe de produits naturels qu'il convient d'explorer pour leurs propriétés antioxydantes, anti microbiennes, anti-inflammatoires et anti carcinogènes ou mutagènes (**Epifano et al.2007**).

Ce sont des composés très hétérogènes tant par leur composition que par leur structure.

Pendant longtemps, ces composés ont été considérés comme secondaires et métaboliquement inactifs, ils ne suscitaient donc que peu d'intérêt.

A l'heure actuelle, cette opinion a changé, du fait de nombreuses recherches qui ont largement montrées que ces composés ne sont pas inertes et contribuent efficacement dans la biosynthèse de divers métabolites de l'organisme.

Chez les végétaux, ils sont soumis à d'importantes variations quantitatives et qualitatives, ce qui témoigne d'une dynamique biochimique incontestable (**Brzozowska et al.1976**). Ils interviennent dans des processus vitaux les plus divers. D'où l'importance croissante des études consacrés à ces composés. Leurs mode d'action et leurs signification physiologique ne sont pas encore suffisamment claires, d'où la place de plus en plus large qui revient aux études de ces composés et de leurs fonctions.

On trouve des métabolites secondaires dans toutes les parties de plantes, mais ils sont distribués différemment selon leurs rôles. Cette distribution varie d'une plante à l'autre. Parmi les principales familles de métabolites secondaires trouvées chez les plantes on distingue :

Les composés phénoliques qui interviennent dans les interactions plante-plante (allélopathie, inhibition de la germination et de la croissance). Parmi ces composés, on citera

les polyphénols, les lignines, les stilbènes, les flavonoïdes, les phénylpropanoïdes, les anthocyanes et les tannins.

Les alcaloïdes, renferme un atome d'azote dans la structure. Parmi ces derniers, certains relèguent de l'acide cyanhydrique quand les plantes sont abîmées. Ils sont synthétisés à partir d'acides aminés. On citera la nicotine, l'atropine, la codéine, la lupinine.

Les mucilages: Ces sont des polymères complexes de fructose, d'acide gluconique et d'acide manuronique. Les mucilages sont des mélanges colloïdaux qui gonflent avec l'eau (agar agar).

Les gommes et les résines: Ces sont des substances produites par la plante à la suite d'une blessure.

Les huiles essentielles: Ces sont des liquides concentrés et hydrophobes des

Composés aromatiques (odoriférants) volatils d'une plante, ces essences sont très volatiles et non miscibles à l'eau.

Les latex: Ces sont des substances sécrétées ou fabriquées par des cellules laticifères (vraies ou anastomosées) et qui ont la particularité de se solidifier au contact de l'air.

### II-2-1- Les polyphénols

#### II-2-1-1- Les polyphénols :

Les composés phénoliques ou les polyphénols(PP) sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, largement distribués possédant plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions et comportant au moins 9000 structures connues différentes (**Bahorun, 1997**), allant de molécules phénoliques simples de bas poids moléculaire tels que, les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tannins (**Akowauh et al., 2004**). Ils font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (**Martin et Andriantsitohaina, 2002**). Ces corps jouent un rôle fondamental car sont des éléments importants de qualités sensorielles (couleur et caractères organoleptiques) et nutritionnelles des végétaux, tels que les légumes, les fruits, les céréales ou les fruits secs, ainsi que dans les boissons, le café, le cacao ou le thé. que consomme l'homme environ un gramme de polyphénols chaque jour, soit dix fois plus que de vitamine C et 100 fois plus que de caroténoïdes ou vitamine E (**Scalbert, et al., 2005**). L'activité antioxydante des polyphénols est reconnue et pourrait expliquer leur rôle potentiel dans la prévention de plusieurs maladies associées au stress oxydatif, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

### II-2-1-2- Structures chimiques et classification

La structure chimique est identique à tous les polyphénols : un ou plusieurs noyaux aromatiques hydroxylés. Les polyphénols sont classés en différents groupes en fonction du nombre de noyaux aromatiques qui les composent et des éléments qui les relient.

On distingue les phénols simples (parmi eux les acides phénoliques), les flavonoïdes, les lignanes et les stilbènes (**Boros, 2010**). En plus de cette diversité, les phénols sont présents naturellement sous forme conjuguée : avec des sucres, des acides organiques, entre eux.

Les polyphénols sont répartis en plusieurs classes (figures 06 et 07)

Les phénols simples (C<sub>6</sub>): un seul noyau phénol comme pour les acides

Phénoliques (C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>).

Les flavonoïdes (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>): 2 noyaux aromatiques reliés par un hétérocycle oxygéné.

Les tanins hydrolysable et non-hydrolysable.

Les stilbènes (C<sub>6</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>).

Les lignanes, les lignines et les coumestanes : 2 unités de phénylpropane.

Autres phytoestrogènes.

Les saponines (triterpénoïdes).

Les phytostérols et les phytostanols (**Paraskevi, Moutsatsou, 2007**). Bien qu'ils ne soient pas des polyphénols, on ajoute ordinairement à cette liste les isothiocyanates, qui dérivent de l'hydrolyse des glucosinolates (**Dacosta, 2003**).

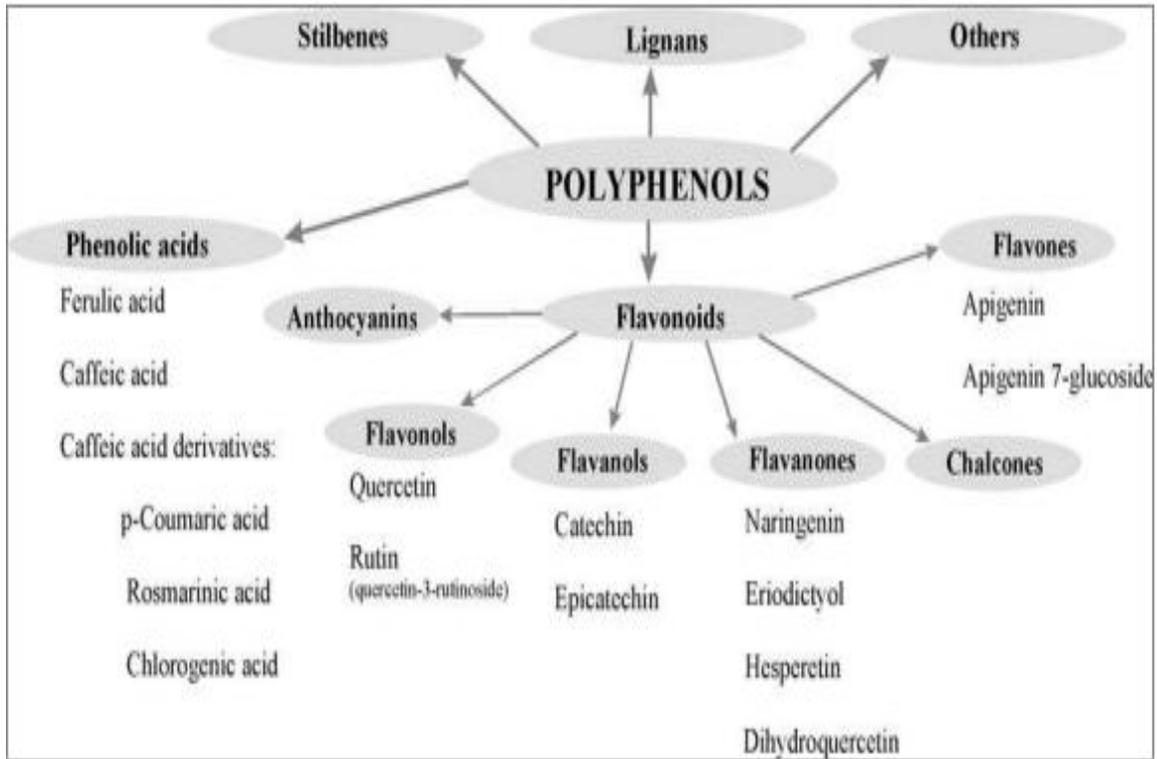
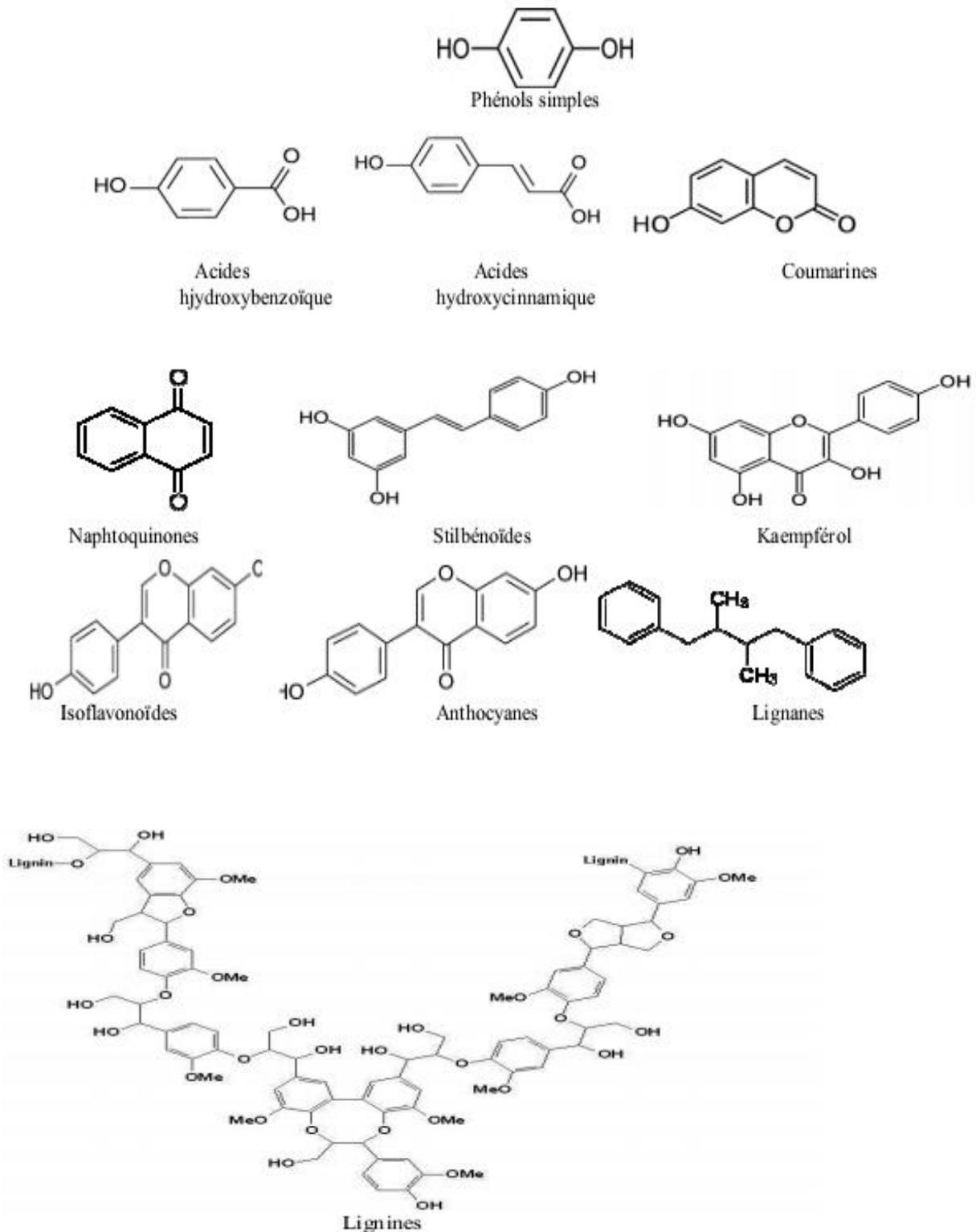


Figure 06 : classification des polyphénols avec exemples pour chaque classe (boros et al. , 2010).



**Figure 07** : structures chimiques de principaux polyphénols (Scalbert et Williamson, 2000).

### - Biosynthèse :

Les polyphénols sont synthétisés par de deux voies biosynthétiques :

- celle de l'acide shikimique, qui conduit après transamination et désamination, aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples (**Knaggs, 2003**).
- celle issue de l'acétate, qui conduit à des poly  $\beta$ -coesters (polyacétates) de longueur variable menant par cyclisation à des composés polycycliques tels que les dihydroxy-1,8 anthraquinones ou les naphtoquinones (**Bruneton, 1999 ; Naczk, et Shahidi, 2004**).

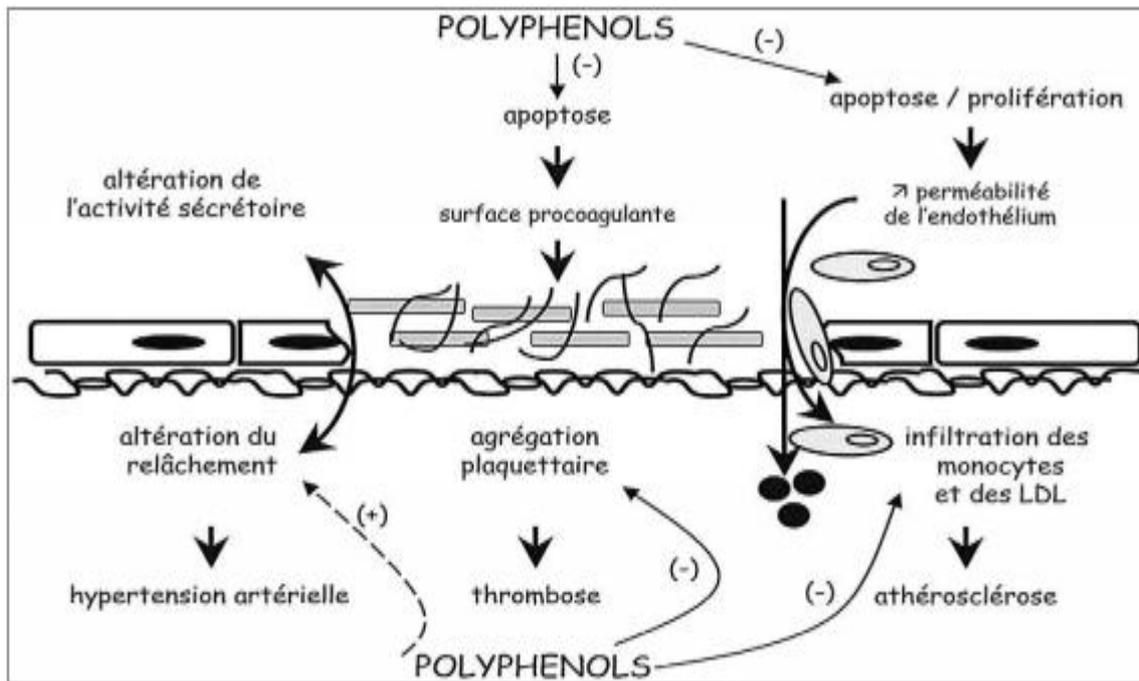
De plus la diversité structurale des composés polyphénoliques due à cette double origine biosynthétique, est encore accrue par la possibilité d'une participation simultanée des deux voies dans l'élaboration de composés d'origine mixte, les flavonoïdes (**Martin et Andriant-sitohaina, 2002**).

### II-2-1-3- Effets biologiques des polyphénols

Les composés polyphénoliques sont d'ailleurs de plus en plus utilisés en thérapeutique (**Crozier, et al. 2010**). De nombreux travaux suggèrent que les polyphénols participent à la prévention des maladies cardio-vasculaires (**Manach, et al. 2005**). Leur consommation se traduit par une augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma dans les heures qui suivent le repas. Parvenus au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins ou LDL), qui est l'un des facteurs clé du processus physiopathologique de l'athérosclérose.

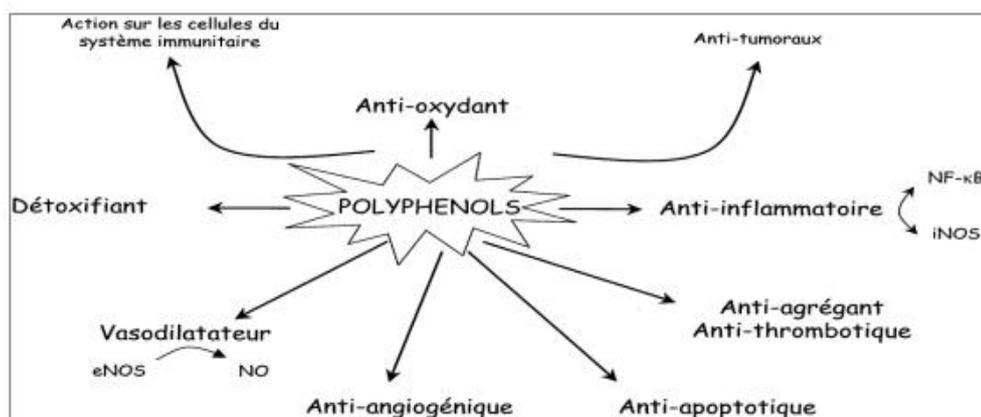
En inhibant l'oxydation des LDLs, ils limitent leur incrustation dans les parois des artères qui contribuent à l'épaississement des parois et à réduire le flux de sang qui parvient au niveau des tissus. Les polyphénols agiraient aussi en inhibant l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères (**Manach, et al. 2005**). Ils sont regroupés dans la catégorie de veinotoniques et des vasculo-protecteurs (**Ghosh, et al. 2009**).

Un certain nombre de molécules polyphénoliques sont également en étude clinique comme des antiagrégants plaquettaires ou hypotenseurs sans résultats probants (**Martin et Andriant sitohaina, 2002**).



**Figure08 :** Effets des polyphénols dans le maintien de l'intégrité de l'endothélium vasculaire. Les symboles (-) représentent l'effet inhibiteur des polyphénols, et les symboles (+) montrent l'amélioration de la vasodilatation endothéliale par les polyphénols (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

Les polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques dans la qualité alimentaire, impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (Baharun, 1997). Ces composés montrent des activités antioxydantes (Gomez-Caravaca et al., 2006 ; Xiuzhen et al., 2010), anticarcinogènes, anti-inflammatoires, antiathérogènes, antithrombotiques, analgésiques, antibactériennes, antiviraux (Babar Ali, et al., 2007), antiallergènes, vasodilatateurs (Falleh et al., 2008 ; Hodgson, 2010).



**Figure 09 :** effets biologiques des polyphénols (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

### II-2-2- Les flavonoïdes :

L'expression flavonoïde a été introduite en 1952 par Geissman et Hinreiner pour désigner les pigments ayant un squelette (C6-C3-C6), provenant du mot latin flavus qui signifie jaune (**Bouakaz, 2006**). Occupant une place prépondérante dans le groupe des phénols, les flavonoïdes sont des métabolites secondaires ubiquistes des plantes.

On estime que 2 % environ de l'unique photo-synthétisé par les plantes, soit quelques 109 tonnes par an, est converti en flavonoïdes (**Lhuillier, 2007**). Les plus couramment vendus ou utilisés en tant que compléments alimentaires. La vanilline et l'acide vanillique, le resveratrol, l'acide ellagique, les curcumine, stilbène, epigallocatechine gallate et la quercétine (**Ferguson, 2001**).

L'intérêt nutritionnel pour les flavonoïdes date de la découverte de la vitamine C, à la suite des travaux de Szent Gyorgyi en 1938. Le scorbut expérimental cède à l'ingestion de jus d'agrumes mais résiste à la seule administration d'acide ascorbique. Plus pratiquement, les symptômes hémorragiques du scorbut liés à la fragilité des vaisseaux sont guéris par des extraits de Paprika et du jus de citron alors que l'acide ascorbique seul est inefficace. Les analyses chimiques ont montré que la fraction active était de nature flavonoïque. Cette action des flavonoïdes sur la perméabilité vasculaire a été appelée propriété vitaminique P (P étant la première lettre du mot perméabilité). Cette notion de vitamine P n'existe plus à l'heure actuelle puisqu'elle ne correspond pas à la définition classique des vitamines. Ils sont considérés comme des micronutriments importants puisqu'ils peuvent jouer des rôles antioxydants ou posséder des propriétés biologiques diverses (**Milane, 2004**).

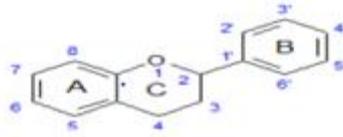


Figure 10 : structure de base des flavonoïdes (Dacosta, 2003)

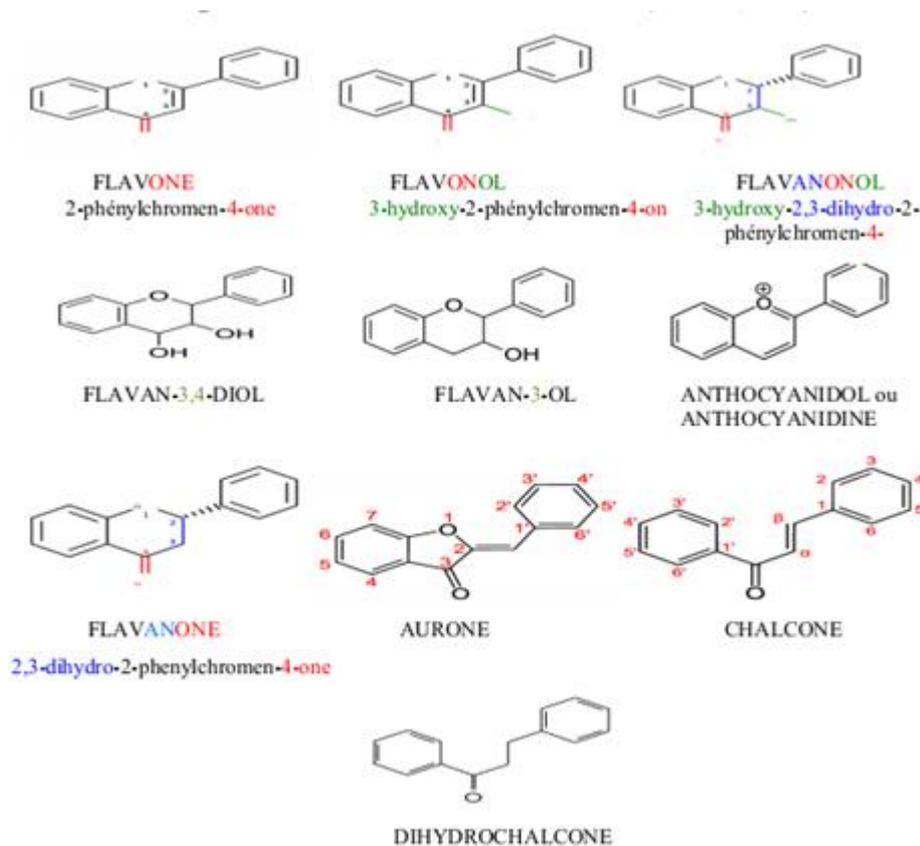


Figure 11 : Structures chimiques de quelques flavonoïdes (Scalbert et Williamson, 2000).

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et de ce fait possèdent le même élément structural de base. Ils peuvent être regroupés en différentes classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, le noyau B relié à l'hétérocycle C dans les positions 2, 3 (figure 10). Dans la position 2 : le flavonoïde est appelé Flavane. Si la position 4 de la flavane porte un groupement carbonyle la flavane est appelée Flavanone. Si la liaison C2-C3 dans le squelette de la flavanone est insaturée le composé est nommé Flavone. Si le squelette est substitué en position 3 par un groupement hydroxyle il est désigné par le nom de Flavonol. Dans la position 3 : le flavonoïde est désigné par le terme Isoflavane (Bouakaz, 2006).

### - Biosynthèse :

Les flavonoïdes possèdent tous le même élément structural de base, car ils dérivent d'une origine biosynthétique commune. Le cycle A est formé à partir de trois molécules de malonyl-coenzyme A (malonyl-CoA), issues du métabolisme du glucose. Les cycles B et C proviennent eux aussi du métabolisme du glucose, mais par la voie du shikimate via la phénylalanine qui est convertie en -coumarate puis en -coumaroyl-CoA. Le -coumaroyl CoA et les 3 malonyl CoA se condensent en une seule étape enzymatique pour former une chalcone, la 4, 2',4', 6'-tétrahydroxychalcone. Le cycle C se forme par cyclisation de la chalcone, réaction catalysée par la chalcone-isomérase qui induit une fermeture stéréospécifique du cycle conduisant à une seule 2(S)-flavanone : la naringénine. Ce cycle s'hydrate ensuite pour former les différentes classes de flavonoïdes (**Lhuillier, 2007**). Des étapes ultérieures surtout de glycosylation et acylation amènent les flavonoïdes à la forme définitive dans laquelle elles se trouvent in vivo (**Bouakaz, 2006**).

### II-2-2-1- Effets biologiques des flavonoïdes

#### II-2-2-1-1- Effets antioxydant et pro-oxydant :

Les flavonoïdes sont des composés avec une activité anti-oxydante prononcée (**Hodek, et al. 2002**). Les flavonoïdes expriment les propriétés antioxydantes par :

Le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO), La suppression de la formation des ERO par l'inhibition de quelques enzymes ou chélation des ions métalliques, impliqués dans leur production, La protection des systèmes de défense antioxydants de l'organisme (**Boudiaf, 2006**).

#### II-2-2-1-2- Effets cardiovasculaires :

De nombreux travaux publiés dans le N°31 de la revue scientifique, *Molecular Aspects of Médecine* pour l'année 2010 suggèrent que les flavonoïdes participent à la prévention des maladies cardiovasculaires (Etudes faites par plusieurs auteurs, Crozier, ; Das, ;Fraga, ;Hodgson,; Larossa, et Perez viscaïno., et al,2010). Leur consommation se traduit par une augmentation transitoire de la capacité antioxydante du plasma dans les heures qui suivent le repas. Parvenus au niveau des artères, ils préviennent l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (Low Density Lipoproteins ou LDL), qui est l'un des facteurs clés du processus physiopathologique de l'athérosclérose (épaississement des artères qui contribue à réduire le flux sanguin et peut conduire à l'asphyxie des tissus irrigués).

En inhibant l'oxydation des LDL, ils limitent leur incrustation dans les parois des artères qui contribue à l'épaississement des parois et à réduire le flux de sang qui parvient au niveau des tissus. Les flavonoïdes agiraient aussi en inhibant l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose qui peut conduire à l'occlusion des artères (**Scalbert, et al., 2005**). Des études cliniques réalisées au Royaume-Uni, l'Australie, et l'Europe ont montré que les flavonoïdes améliorent le fonctionnement de l'endothélium la couche cellulaire qui tapisse les surfaces des vaisseaux sanguins et qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du

bon fonctionnement du système vasculaire en réduisant les risques d'athérosclérose (**Peters, et al., 2001; Mulvihill, et Huff., 2010**), une étude similaire a été réalisée en Arabie Saoudite confirmant les résultats précédents (**Hakim, et al., 2003**), donc les flavonoïdes possèdent des effets préventifs contre les risques de thrombose limiteraient les risques d'infarctus du myocarde. Autre étude ont montré que Les flavonoïdes notamment les coumarines sont des agents anticoagulants, antiagrégants plaquettaire (**Zhou, et al., 2009**), et antiathérogènes ce qui explique leur effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires (**Chang, et al., 2009**). La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes est d'être "veino-actifs", c'est-à-dire capables de diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et de renforcer leur résistance (**Bruneton, 2009**), donc ils participent à renforcer l'élasticité, l'étanchéité des vaisseaux sanguins. Ils contribuent également à améliorer l'irrigation et la dilatation des artères et réguleraient ainsi la tension artérielle. Ils participeraient également à lutter enfin contre l'altération des fibres de collagène, indispensable au maintien de la santé cellulaire (**Mulvihill et Huff., 2010**). Les rapports épidémiologiques ont démontré que les gens peuvent avoir une incidence plus limitée en maladies du cœur, s'ils ont une ingestion diététique élevée en flavonoïdes (**Xu et al., 2007**). Parmi les 17 flavonoïdes examinés par Xu et ses collaborateurs (2007), les agents de relaxation vasculaires les plus efficaces sont l'apigénine, lutéoline, kaempferol et l'agénisteine. Cette relaxation est attribuée à l'action directe des flavonoïdes sur le muscle lisse vasculaire.

### II-2-3- Terpenoïdes

#### I-2-3-1- Définition :

Appelés aussi terpènes, constituent une vaste groupe de métabolites secondaires, sont des hydrocarbures naturels, de structure cyclique ou de chaîne ouverte (**Hallal, 2011**). En effet les plantes synthétisent plus de vingt deux mille dérivés isopréniques qui possèdent des structures, des propriétés physiques et chimiques et activités biologiques très diverses (**Conlly, 1992**). Ils répondent dans la plupart de cas à la formule générale (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>) (**Seenivasan., 2006**) c'est-à-dire leur particularité structural la plus importante est la présence dans leur squelette d'unité isoprénique (Figure 12) à 5 atomes de carbone (**Hernandez-Ochoa, 2005**).

Les précurseurs de tous les isopréniques, le pyrophosphate d'isopentényle (IPP) et son isomère allylique pyrophosphate diméthylallyl (DMAPP), avec près de 40 mille structures moléculaires (**YU et Utsumi, 2009**). Ils constituent une importante classe de produits secondaires, hydrophobes quelquefois volatils et unis par une origine commune (**Seaman, 1982**).

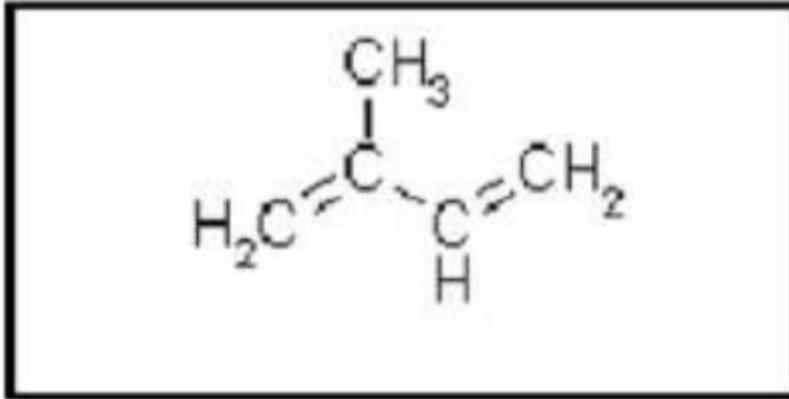


Figure12 : Structure de la molécule d'isoprène (Calsamiglia et al., 2007).

### I-3-2-Biosynthèse

Les terpenoïdes sont des métabolites secondaires synthétisés par les plantes, les organismes marins, les champignons et même les animaux, ils résultent de l'enchaînement de plusieurs unités isopréniques (Bhats et al., 2005). L'isopentényl- diphosphate (IPP) et le diméthylallyl- diphosphate (DMAPP), équivalents biologiques de l'isoprène, sont les précurseurs communs de tous les isoprénoïdes et peuvent s'isomériser grâce à une enzyme l'IPP isomérase (Spurgeon et Porter, 1981), chez les plantes supérieures, les isoprénoïdes sont synthétisés par deux voies biochimiques indépendantes, voie de mévalonate et la voie desoxyxylulose-5-phosphate (Sharkey, 1991).

#### I-3-2-1- Voie de mévalonate

Se fait dans le cytosol et le reticulum endoplasmique, la plus anciennement connue, utilise l'acétyl-CoA comme point de départ, tout comme la biosynthèse des acides gras (Sharkey, 1991).

#### I-3-2-3- Voie desoxyxylulose-5- phosphate

La voie de desoxyxylulose-5- phosphate (DXP) qui fut découverte chez les organismes procaryotes, puis généralisée selon les dernières recherches aux chloroplastes des plantes supérieures donne naissance aux précurseurs d'isoprènes, monoterpènes, diterpènes et tétraterpènes et ce à partir des produits issus directement de la photosynthèse; la pyruvate et glyceraldéhyd 3-phosphate (Lichtenthaler , 1999).

### I-3-3- Classification

Selon le nombre d'unités isopréniques qui les constituent, on distingue : les terpènes ou monoterpènes en C10, les sesquiterpènes en C15, les diterpènes en C20, les triterpènes C30, et les tétraterpènes C40 (**Guignard, 1996**).

#### I -3-3-1- Monoterpènes

Sont volatils entraînés à la vapeur d'eau, d'odeur souvent agréable et représentent la majorité des constituants des huiles essentielles, parfois plus de 90%; ils peuvent être acycliques (Mycènes, ocymk2éne), monocycliques (terpinéne, p-ciméne) ou bicycliques

(Pinène, sabinéne) (**Bruneton, 1999**).

Ils existent sous la forme d'hydrocarbures simples (limonène, Mycènes ...), d'aldéhydes (linalal, géranial...), d'alcools (linalol, geraniol...) et d'acides (acide linalique géranique...) voire d'esters (acétate de linalyle ...), ce sont des composés aromatiques qui constituent les essences florales, les huiles essentielles et les résines (**Singh et al., 1989**).

#### I -3-3-2.- Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont des molécules à 15 atomes de carbone constituées de trois unités isopréniques et dérivant du Farnésyle diphosphate (FPP) (**Wink, 2003**); il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes, elle contient plus de 3000 molécules comme par exemple: - caryophyllène, -bisabolène, -humulène, -bisabolol, farnesol.

#### I -3-3-3- Diterpènes

Les diterpènes sont formés de quatre unités isoprènes (C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>) (**Hernandezchoa,**

**2005**), ils comprennent les gibbérellines (phytohormones du développement impliquées dans des processus cellulaires fondamentaux tels que la germination (**Graebe, 1987**)).

#### I -3-3-4- Triterpénoïdes et stéroïdes

Les triterpènes sont des composés en C30 issus de la cyclisation de l'époxysqualène ou du scalène (**Krief., 2003**). Les stéroïdes sont dérivés de triterpènes tétracycliques et possèdent un squelette cyclopentaperhydro phénanthrène. Beaucoup de stérols se produisent sous forme de glycosides caractérisés par les saponines stéroïdiens (**Hanson, 2003**)

##### I. Saponines (Groupes de stéroïdes)

Le mot saponine est dérivé du mot latin sipo. Les saponines ont reçu leur nom du fait

qu'elles produisent une mousse semblable à celle du savon (**Hart et al., 2008**), Ils sont des

glycosides à poids moléculaire élevé, regroupant un ensemble complexe et chimiquement très

diversifié de molécules triterpéniques ou stéroïdes. Elles se composent d'une fraction aglycone hydrophobe (un noyau stéroïdique ou triterpéniques) liée à une chaîne mono ou polysaccharidique hydrophile (**Wallace , 2004**).

### **I-3-3-5- Tétraterpènes (comme Caroténoïdes)**

#### **I-3-3-5-1 Caroténoïdes**

Les caroténoïdes sont des pigments rouges ou jaunes (**Hanson, 2003**), possédant un chromophore caractéristique (au moins 10 doubles liaisons conjuguées) expliquant leur couleur jaune-orangée et leur sensibilité à l'oxydation. Pour cela, les caroténoïdes sont employés en industrie agro-alimentaire principalement pour leur pouvoir colorant (safran :

*Crocus sativus* L.) mais on peut aussi noter qu'ils sont préconisés en cas de photo dermatose

Puisqu'ils interfèrent avec les processus de photo-oxydation (**Krief, 2003**).

### **La phytothérapie**

Depuis l'existence, les hommes se sont soignés avec les plantes qu'ils avaient à leur disposition. Qu'est-ce qui les a guidés à employer une plante plutôt qu'une autre ? Le hasard ? La religion ? La superstition ? L'expérience, certainement (**Iserin et al . , 2001**).

Aujourd'hui, les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (**Hans, 2007**).

En effet sur les 300 000 espèces végétales dénombrées sur la planète, plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des propriétés médicinales (**Millogo et al., 2005**).

### **1- Définition de la Phytothérapie :**

Le mot "Phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : "phuton" et "therapeia" qui désignent respectivement "plante" ou "végétale" et "traitement" et qui veut dire «Soigner par les plantes» (**Iesv, 2015/2016**).

La phytothérapie est une science à la fois ancestrale et moderne (**Iesv, 2015/2016**), qui signifie approche thérapeutique utilisant des plantes médicinales dans leur intégralité pour leurs propriétés thérapeutiques (**Bach et al., 2006**). C'est donc une technique de soins qui utilise les plantes pour venir à bout des causes et symptômes de diverses maladies (**Caroline et Michel, 2013**). Elle peut se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Wichtel et al. , 2003**).

La Phytothérapie compte parmi les premières et les plus anciennes méthodes curatives.

C'est ainsi que les êtres humains utilisent des plantes depuis des siècles voire des millénaires à des fins thérapeutiques sur l'ensemble de notre planète (**Beatrix et al., 2013**).

Une phytothérapie efficace repose sur la qualité de la plante utilisée : plante fraîche, plante sèche, sur son extrait, et aussi sur sa teneur et sa richesse en actifs. De plus, un produit à base de plante, doit – pour avoir une efficacité optimale – rétablir toute la complexité moléculaire qui est à l'origine de son activité thérapeutique (Iesv, 2015/2016).

### 2- Différents types de la Phytothérapie :

Tout d'abord se place la phytothérapie traditionnelle. C'est une thérapie de substitution qui a pour but de traiter les symptômes d'une infection qui se base sur l'utilisation de plantes selon les capacités découvertes expérimentalement [Site1].

Ce type de phytothérapie est encore très répandu dans de nombreux pays mais il n'est pas conventionnel car il ne repose pas, dans la plupart des cas, sur des études cliniques [Site1].

La seconde forme existante est la phytothérapie clinique, qui est une médecine de terrain dans laquelle le malade passe avant la maladie. Une approche globale du patient et de son environnement est nécessaire pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet (Moreau, 2003). Elle repose sur les avancées de la recherche, des preuves scientifiques reconnues et des extraits actifs des plantes [Site1].

Il est important de préciser que connaître une plante, c'est aussi être conscient de ses limites et de ses dangers car la phytothérapie n'est en aucun cas une technique douce. Son utilisation thérapeutique nécessite une bonne connaissance de la matière médicale (Chabrier, 2010).

Il est donc très important que la médecine traditionnelle et la médecine moderne collaborent :

- afin de permettre la validation et l'amélioration des remèdes traditionnels.
- afin de pouvoir apprendre l'une de l'autre et se compléter, en faisant évoluer la recherche (CTA, 2007).

### 3- Quelques termes scientifiques concernant la phytothérapie traditionnelle et moderne :

- **Aromathérapie** : C'est l'art et la science d'utiliser les essences des plantes ou les huiles essentielles qui mettent les arômes et les bienfaits des plantes au service de la santé et la beauté (Colette, 2007).
- **Gemmothérapie** : Une thérapie utilisant des bourgeons végétaux et autres tissus embryonnaires vivants sous forme buvable, dont le but est de réaliser un drainage profond de l'organisme (Halfon, 2011).
- **Herboristerie** : Correspond à la méthode de phytothérapie la plus ancienne. L'herboristerie se sert de la plante fraîche ou séchée ; elle utilise soit la plante entière, soit une partie de celle-ci (écorce, fruits, fleurs) (Besançon, 2012).
- **Phytothérapie pharmaceutique** : Utilise des produits d'origines végétales obtenus par extraction et qui sont dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités suffisantes pour avoir une action soutenue et

rapide. Ils sont présentés sous forme de sirop, de gouttes, de gélules, de lyophilisats...etc. (Strang, 2006 ; [Site2]).

#### 4- Les avantages de la phytothérapie :

Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages.

Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments décroît. De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs (Iserin et al. 2001).

Le grand intérêt de la phytothérapie est la bonne tolérance des plantes, lorsque celles -ci sont utilisées aux bonnes posologies. Les effets secondaires, sont généralement mieux connus que pour les molécules de synthèse (Arnal-Schnebelen, 2004).

Généralement, les plantes médicinales d'usage courant ne provoquent que très peu d'effet indésirable, de plus, l'usage est simple et a domicile et l'effet recherché est pratiquement immédiat (Robert, 2010).

#### 5- Les inconvénients et les risques de la phytothérapie

Certaines plantes peuvent s'avérer dangereuses (allant jusqu'à provoquer la mort) mais elles ne seront jamais prescrites, même à de faibles doses. Parmi les risques rencontrés face à cette discipline, on peut citer :

- Surdosage
- Allergie
- Contaminations par des toxiques divers (métaux lourds, micro-organismes)
- Présence d'une substance allopathique dans la préparation
- Interaction avec d'autres plantes ou traitements en particuliers allopathique
- Modification des doses absorbées (Cavalier et al. 2015).

#### 6- Modes de préparation des plantes pour la phytothérapie :

Il y a plusieurs modes de préparation des plantes en phytothérapie, et cela selon l'usage que l'on veut en faire. Les modes de préparation les plus courants sont :

- **L'infusion** : Elle se fait généralement avec les fleurs et les feuilles des plantes, mais il est possible de faire infuser des racines et des écorces. On peut l'obtenir en plongeant une plante (une cuillerée à café par tasse) dans de l'eau bouillante et laissez infuser entre 10 et 20min, dans un récipient couvert. Une infusion peut se conserver au réfrigérateur pendant 48 heures maximum. En principe, il est préférable de ne pas sucrer les tisanes (Nogaret-Ehrhart, 2003).
- **La décoction** : Elle se fait en mélangeant le macérât et le solvant à température ambiante.

On fait bouillir le mélange à feu doux. D'une part, on ne peut préparer de décoction lorsque la chaleur détruit les ingrédients actifs, d'autre part, la chaleur peut accentuer leurs effets (**Sean et Timothy., 2005**).

- **La macération** : Consiste à maintenir en contact la drogue avec un solvant à température ambiante pendant une durée de 30 minutes à 48 heures.

Cette méthode permet une extraction douce des principes actifs, surtout lorsqu'ils sont thermolabiles (**Chabrier, 2010**).

- **Les extraits** : Communément, cela désigne la plante avec tous ses principes actifs, c'est-à-dire la plante entière de laquelle sont retirées les parties fibreuses et l'eau. Il existe plusieurs sortes d'extraits « L'extrait sec, L'extrait liquide, Les extraits standardisés, Les lyophilisats » (**Caroline et Michel, 2013**)
- **La poudre** : Elle s'obtient en pulvérisant une plante, soit au moulin à café, soit au mortier et au pilon. Elle peut être aisée en passant la plante au four à feu très doux pendant quelques instants (**Morigane, 2007**).

### 6-1- Préparation des plantes :

#### - La récolte des plantes :

La récolte des plantes médicinales est une étape très importante, notamment en médecine traditionnelle. Elle doit être effectuée au moment le plus favorable afin de conserver l'efficacité des principes actifs (**Delille ,2007**).

#### - Séchage et conservation des plantes

##### Séchage :

Le séchage, qui élimine la majeure partie de l'eau d'une plante, doit être commencé sitôt la récolte terminée et réalisé avec soin.

##### Conservation :

Pour conserver les plantes, on les sèche, selon les cas, au soleil, au four, à l'étuve, au séchoir ou dans un grenier aéré. Il est préconisé Avant de sécher les plantes de les débarrasser des substances étrangères et des portions mortes ou altérées. Concernant les racines elles doivent être séchées à l'air et Conservées à l'abri de l'humidité. Les racines charnues sont coupées en tranches minces, disposées en chapelets et desséchées à l'étuve (**Valnet ,1983**).

### 7- L'extraction des plantes médicinales :

#### Extraction (solide-liquide) :

L'extraction solide-liquide est une opération de transfert de matière entre une phase qui contient la matière à extraire «solide», et un solvant d'extraction «liquide». Le but de cette opération est d'extraire et de séparer un ou plusieurs composants mélangés à un solide dans un solvant.

L'extraction est une étape nécessaire et présente dans de nombreux procédés de fabrication dans les différents domaines industriels relevant de la pharmacie, de la cosmétique, de la parfumerie et de l'agroalimentaire.

Au cours de la dernière décennie, la préoccupation pour la qualité et la sécurité des aliments et des médicaments, occupent une grande place avec les règlements pour le niveau de toxicité, et la volonté d'accroître la préférence pour les produits «naturels» par opposition aux substances synthétiques.

En outre, la croyance populaire qui présente ce qui est «naturel» comme bon, fournit une incitation positive au développement de l'industrie des produits naturels, en particulier dans les aliments, les aromatisants, les produits de parfumerie, et le secteur pharmaceutique. Il ne fait aucun doute que la sécurité des producteurs et des consommateurs est désormais devenue une exigence majeure de tout produit ou procédé. En conséquence, les règlements sur l'utilisation de solvants dangereux, cancérigènes ou toxiques ainsi que les coûts élevés de l'énergie pour la régénération du solvant ont réduit la croissance des industries conventionnelles d'extraction de produits naturels (**Herzi, 2013**).

### III-Les activités biologiques :

#### III-1-Activité anticoagulation :

##### Introduction

Les anticoagulants font partie des médicaments antithrombotiques dont le but est d'empêcher la formation d'une thrombose. Ils agissent en évitant la formation de la thrombine et donc du réseau de fibrine.

Le sang reste fluide dans les vaisseaux car il existe un équilibre entre les facteurs procoagulants (favorisant la formation de caillots) et les mécanismes qui s'y opposent ou les détruisent. La thrombose provient de la rupture de cet équilibre vers des phénomènes de coagulation (**Lamarre, 2004**).

La formation de ce thrombus peut avoir des conséquences graves (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde,...) mais rappelons qu'à la base, il est destiné à colmater les brèches provenant de lésions vasculaires (**Cahier2, 2013**).

### III-1-1- Notion de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux, soit arrêtent les hémorragies et empêchent les thromboses.

On distingue classiquement trois temps de l'hémostase :

- l'hémostase primaire, ferme la brèche vasculaire par un "thrombus blanc" (clou plaquettaire);
- la coagulation qui consolide ce premier thrombus en formant un réseau de fibrine emprisonnant des globules rouges (thrombus rouge) ;
- la fibrinolyse, permet la destruction des caillots, ou la limitation de leur extension. Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase (**Schved, 2007**).

### III-1-2- Coagulation du sang :

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme central permettant de transformer le fibrinogène en fibrine, est la thrombine. Le processus de formation de la thrombine est complexe avec une série d'activations enzymatiques qui surviennent à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes, cellules endothéliales ou monocytes (**Schved, 2007**). C'est un phénomène localisé au site de la brèche vasculaire car cette cascade de réactions, malgré son auto-amplification, est limitée et régulée par différents systèmes d'inhibiteurs physiologiques. L'équilibre entre la coagulation et les mécanismes qui vont la limiter est fondamental, une rupture ayant pour conséquence un risque hémorragique (déficit en facteurs) ou thrombotique (excès de facteurs activés ou déficit en inhibiteurs) (**Manallah, 2012**).

Elle est divisée en deux voies, la voie extrinsèque et la voie intrinsèque,

Suivie d'une voie commune après l'activation du Facteur X (FX) (**De Caterina et al. 2012 ; Pierce et al. 1999**). Elle nécessite l'intervention de nombreux facteurs plasmatiques, nommés de I à XIII. Ces facteurs sont présents sous forme de précurseurs inactifs dans le sang. Lorsqu'ils sont activés par protéolyse, on leur adjoint la lettre « a ». Les facteurs sont synthétisés par le foie (**Penche, 2015**).

### 1-2-1- Voie extrinsèque ou voie tissulaire

Elle utilise les facteurs tissulaires libérés lors de la lésion vasculaire. En présence de calcium et du facteur tissulaire lié aux phospholipides des membranes cellulaires, le facteur VII s'active en devenant la convertine (VIIa). Le VIIa lié au facteur tissulaire permet d'activer le facteur X lorsque le facteur tissulaire est en excès. Mais, en présence de peu de facteur tissulaire, le facteur VIIa pourra activer le facteur IX (**Pench, 2015**).

### 1- Voie intrinsèque ou voie cellulaire

Elle est ainsi dénommée car toutes les protéines nécessaires à cette voie se trouvent dans le plasma (**Harif, 2007**). Cette voie nécessite l'intervention du système contact.

Il comprend quatre facteurs (XII, XI, prékallikréine et kininogène de haut poids moléculaire). L'activation du système contact peut être déclenchée par le contact du facteur XII avec une surface chargée négativement mouillable ou certains composés biochimiques. Le facteur IX activé en présence du facteur VIII activé permet l'activation du facteur X. La distinction de ces deux voies reste utile pour le diagnostic des pathologies de la coagulation et de leur exploration. Toutefois les travaux récents ont montré que la voie tissulaire est prépondérante in vivo.

La voie intrinsèque venant renforcer ou suppléer cette voie dans certains cas (**Pench, 2015**).

### 2- Voie commune :

Cette voie correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. Dans un premier temps il y a une activation de la prothrombine en thrombine par le complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le Calcium et les phospholipides plaquettaires. La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrines qui vont former le caillot de fibrine par des liaisons électrostatiques. Ce caillot reste soluble. Le facteur XIII activé par la thrombine va agir sur le caillot pour le rendre insoluble par la transformation des liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes (**Harif, 2007**).

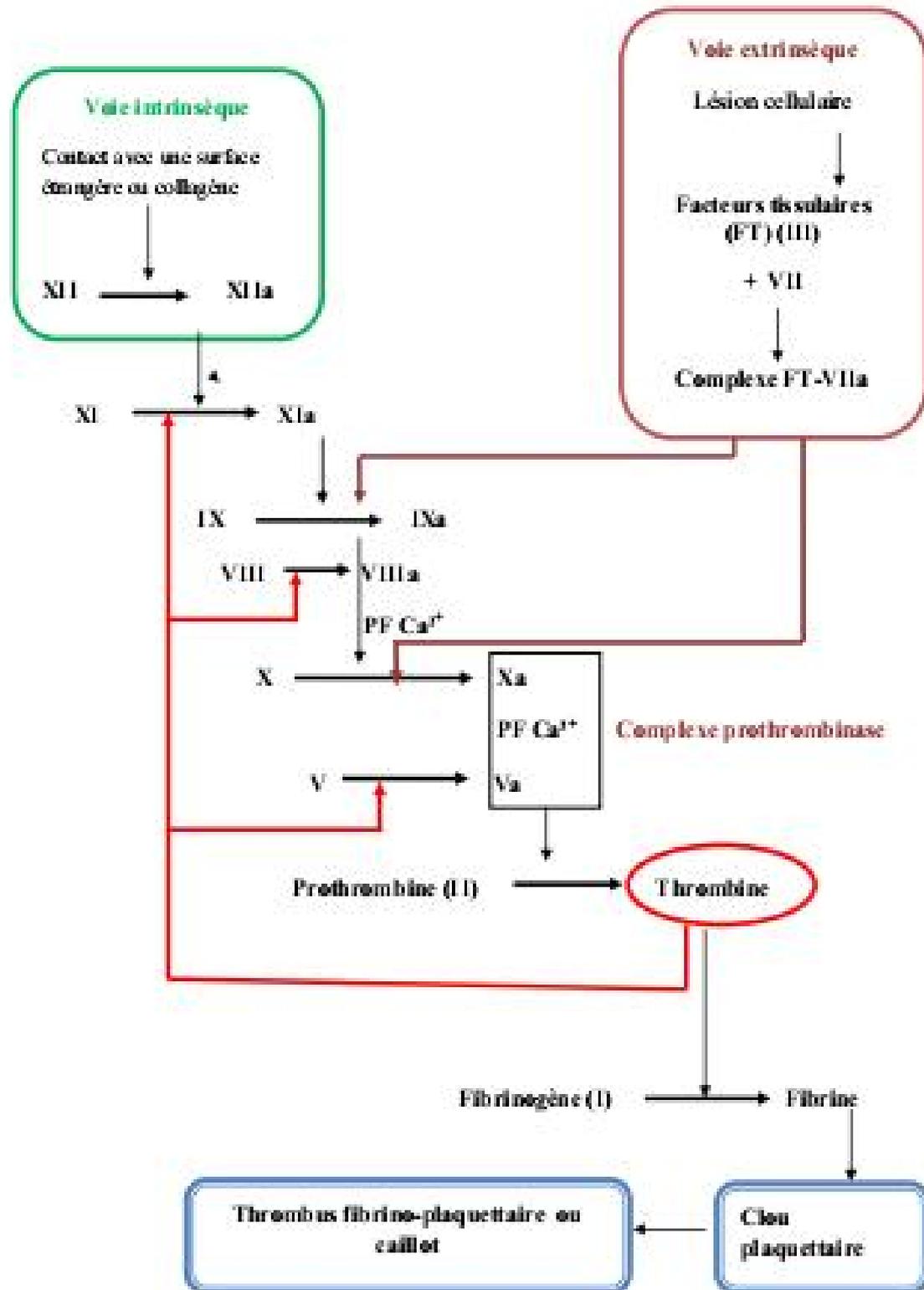


Figure 13 : Cascade de coagulation (Gibout, 2014).

Certains composants animaux et végétaux contiennent des **anticoagulants naturels**. C'est dans la nature d'ailleurs, qu'une grande partie des médicaments anticoagulants aujourd'hui prescrits ont été extraits initialement.

### **III-1- 3- Anticoagulant naturel :**

#### **III-1-3-1- Le mécanisme de la coagulation :**

Le sang contient des cellules sanguines : plaquettes, globules rouges, globules blancs. D'autre part, il est composé d'un liquide appelé plasma, dans lequel on trouve les protéines de la coagulation.

En cas de lésion de la paroi interne d'un vaisseau sanguin, il se produit une série de réactions dont la finalité est d'arrêter un saignement potentiel :

- activation et agrégation des plaquettes (hémostase primaire).
- activation du processus de la coagulation.

Parfois, ce système entraîne la formation d'un caillot ou thrombus dans la veine ou l'artère, responsable de l'obstruction du vaisseau.

#### **III-1-3-2- Les différents types d'anticoagulant naturel**

##### **III-1-3-2-1- Anticoagulants ou antithrombotiques :**

Le terme « anticoagulant » est parfois un abus de langage utilisé à la place du terme « antithrombotique ». Les antithrombotiques comprennent en effet les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires. Ce sont des médicaments utilisés à titre préventif ou curatif dans le traitement des thrombus :

- Les anticoagulants comme l'héparine et les anti-vitamines K inhibent les voies de la coagulation. Ils sont prescrits dans les cas suivants :
  - prévention et traitement de la maladie veineuse thromboembolique (phlébite, embolie pulmonaire) ;
  - prothèse valvulaire mécanique, fibrillation auriculaire ;
  - ischémie aiguë de membre, syndrome coronarien aigu.
- Les antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine empêchent l'activation et l'agrégation des plaquettes. Ils agissent davantage sur les thromboses artérielles, et sont prescrits dans les cas suivants :
  - à titre préventif, dans l'athérosclérose, maladie des artères liée aux plaques d'athérome sur les parois.
  - syndromes coronariens, des accidents vasculaires cérébraux, et des thromboses artérielles.
  - fibrillation auriculaire (en cas de risque faible).

Les anticoagulants naturels sont probablement utiles dans la prévention du risque cardiovasculaire même si peu d'études existent sur le sujet. Selon leurs propriétés anticoagulante ou anti-agrégantes, leur action anti-thrombotique participerait à l'inhibition de la formation de

caillots dans le circuit artériel et veineux de l'organisme et préviendrait certains accidents cardio-vasculaires comme l'insuffisance artérielle, l'ischémie cérébrale ou encore l'infarctus du myocarde.

### III-1-3-2-2- Anticoagulants naturels :

Il convient toutefois d'être vigilant dans la consommation d'anticoagulants naturels :

- Ils ne remplacent pas un traitement médical.
- En grande quantité, ils exposent potentiellement à un risque hémorragique.
- En cas de traitement médical antithrombotique concomitant, ils peuvent favoriser des complications hémorragiques.

Les plantes peuvent agir directement sur l'hémostase ou interagir avec les médicaments de l'hémostase de plusieurs manières. Cependant, notre compréhension des mécanismes impliqués est le plus souvent spéculative en dehors de quelques études plus documentées concernant la warfarine. En l'absence d'informations fiables concernant la plupart des plantes qui peuvent perturber l'action des médicaments anti-coagulants ou des anti-agrégants plaquettaires, *la prudence exige que soit appliqué un principe de précaution chez les patients à risques (Gilles corjon, 2016).*

Les études ont confirmés les plantes médicinales couramment utilisées n'ont pas intrinsèquement des propriétés anticoagulantes mais que certaines possèdent plutôt des propriétés anti-agrégantes plaquettaires et fibrinolytiques. En l'absence de données précises, il convient d'être vigilant si on veut utiliser ces plantes en association avec des traitements médicamenteux comme les AVK ou les anti-agrégants plaquettaires. Dans la plupart des cas, les interactions sont modestes car les doses de plantes médicinales employées sont relativement faibles. En dehors de la prise d'AVK ou d'autres anticoagulants, la prudence s'impose tout particulièrement dans les cas suivants: les hémophiles, les personnes qui s'appêtent à subir une intervention chirurgicale, les femmes ayant des règles hémorragiques et les personnes atteintes d'un déficit en G6PD (glucose-6-phosphate-des hydrogénase) (Gilles corjon, 2016).

## Matériels et méthodes :

Notre travail a été réalisé au laboratoire de biologie, université Dr Tahar Moulay Saïda pendant la période allant de 01/02/2019 jusqu'aux 15/06/2019.

### L'objectif :

- Obtention de l'extrait aqueux de la poudre de feuille salvia argentea.
- évaluation des activités biologiques de l'extrait aqueux de salvia argentea :
  - Activité anticoagulante du sang humain.
  - Activité antioxydante.

## Matériels biologiques :

### 1-Matériau végétal :

Les plantes et feuilles de salvia argentea ont été recueillies dans la région de Sidi Boukeur-wilaya de Saïda, la récolte a été réalisée à la fin du mois de janvier 2019.

La situation géographique et l'image satellitaire de la région de récolte sont illustrées dans la figure :

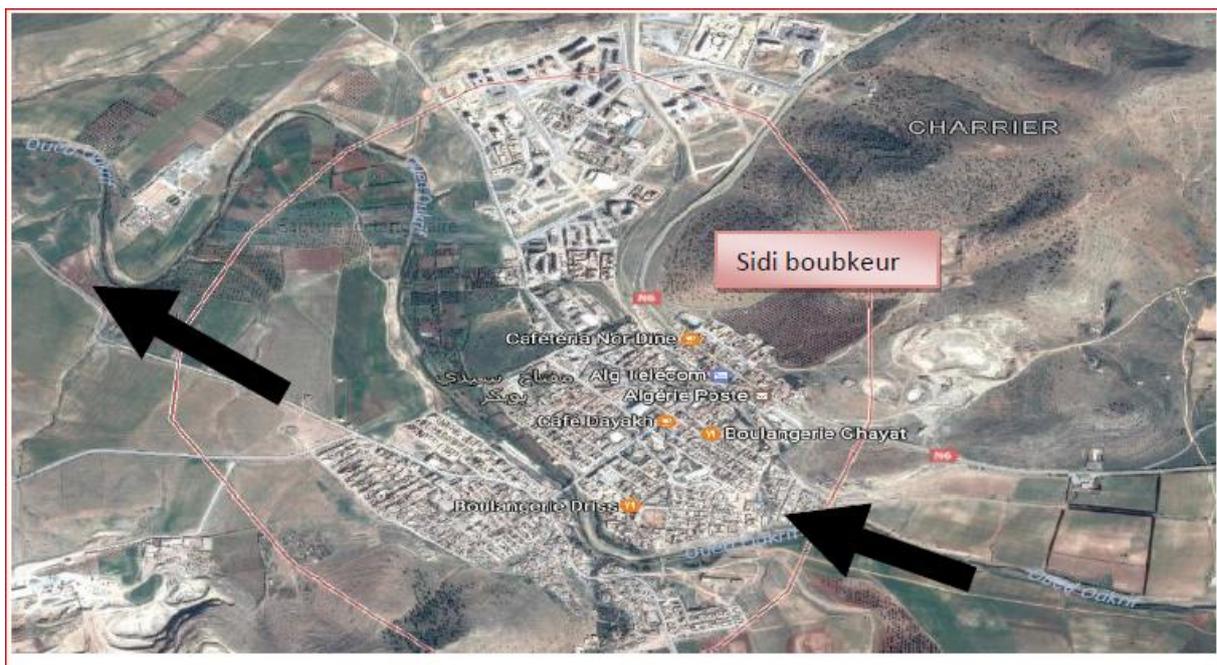


Figure14 : image de répartition géographique de lieu de récolte.

## Préparation de la plante :

### 1-Récolte et séchage :

La partie aérienne de la plante a été lavée puis séchée à l'ombre dans un endroit sec, pendant une durée d'un 21 jour, avant d'être broyée pour obtenir une fine poudre.



## 2-L'extrait aqueux

### 2-2- préparation de l'extrait aqueux :

#### \*Extraction par agitation magnétique :

Pour la préparation l'extrait aqueux nous avons mélangé 25 g poudre de *S a* avec 500 ml d'eau distillée et laisser la dans agitation pendant 30min pour devenir une solution homogène, et après 30min. On a régler température 100°C pendant 1H.

Après nous procédons à une filtration, en fin nous avons conservé l'extrait pour l'utilisation



**Figure 17** : Extraction par agitation



**Figure 18**: filtration d'extrait



**Figure 19** : extrait aqueux après filtration.

### 3- Les tests biologiques :

#### 3-1- test anticoagulation :

##### 3-1-1- matérielles utilisé pour évaluation activité anti coagulation :

Tube sec –tube héparine –portoir –micropipette –bain marie –matériel de prélèvement.

##### 3-1-2- Réactifs :

Sang humain +l'extrait aqueux de *S argentea*.

##### 3-1-3- Protocole utilisé :

###### -prélèvement du sang :

Le sang est prélever sur des volontaires sain afin d'obtenir bonne résultat.

-nous choisirons une personne en bonne santé et prélevons 10ml du sang.



**Figure 20** : prélèvement de sang (un volontaire 2019).

Apré l'incubation les tubes à différentes concentration (0.1ml ; 0.3ml ; 0.5ml ; 1ml ; 2ml) EA, dans un bain marie à température 37°C (même température des être humain) pendant 3 min. On ajoutant 1 ml de sang à chaque tube a par le témoin.

Apré 30s retire un tube de chaque concentration et incliné de 45° pour voir si il ya des coagulations ou non (**Benabdesslem, 2018**).

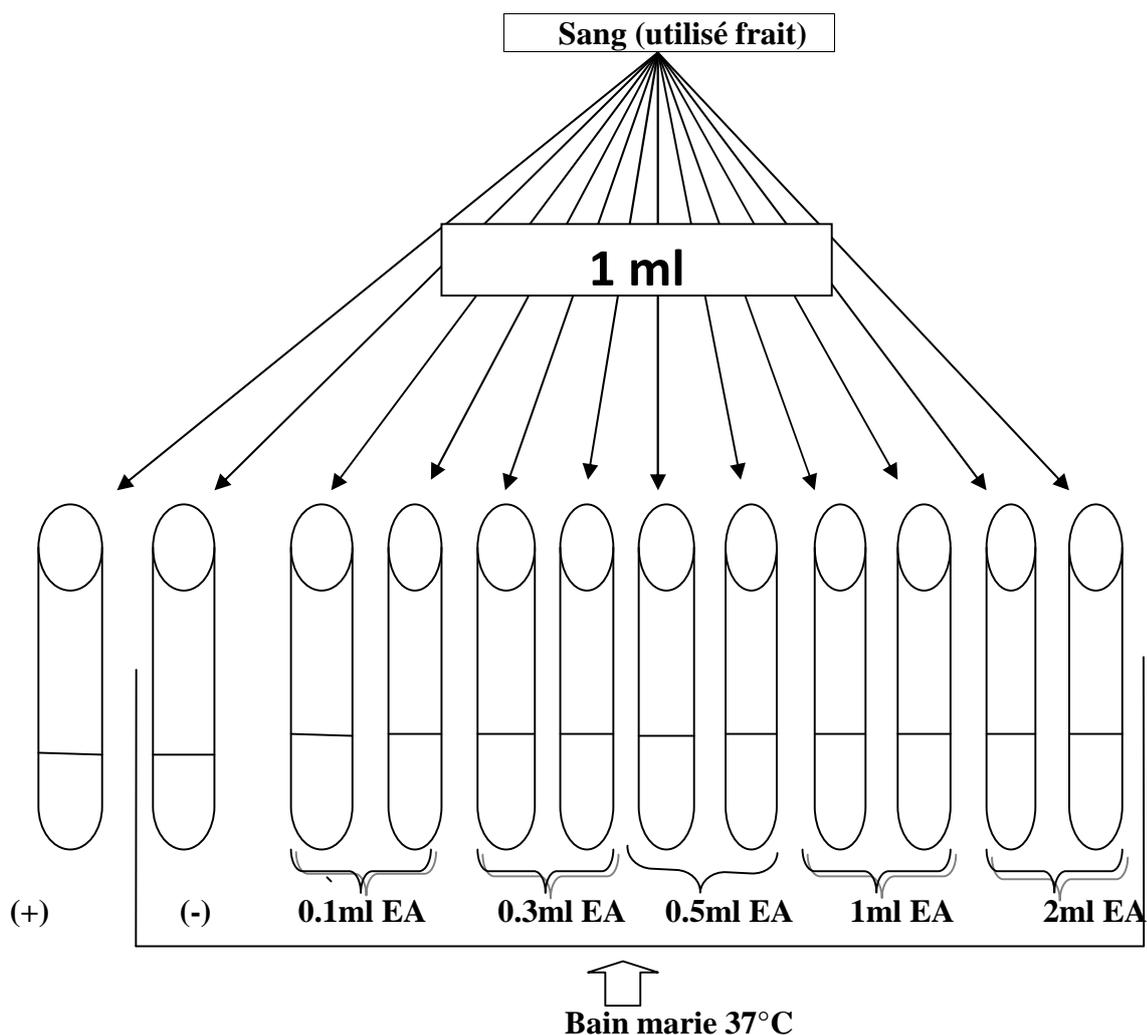
###### Note :

- Chaque concentration contient deux tubes.
- Examen fait à chaque 30 s.

**Tableau 01** : représente la méthode utilisée pour évaluer l'activité anticoagulante.

<b>Les tubes</b>	<b>Concentrations</b>
<b>Tube 1</b>	<b>Témoin (+) : sang +héparine</b>
<b>Tube 2</b>	<b>Témoin (-) : seule le sang</b>
<b>Tube 3</b>	<b>0.1ml</b>
<b>Tube 4</b>	<b>0.3ml</b>
<b>Tube 5</b>	<b>0.5ml</b>
<b>Tube 6</b>	<b>1ml</b>
<b>Tube 7</b>	<b>2ml</b>

## Protocole expérimentale schématisé



(+) : témoin positif (sang +héparine).

(-) : témoin négative (seulement le sang).

Figure 21 : protocole expérimentale schématisé de l'activité anticoagulant.

**3-2- test antioxydant :****3-2-1- principe :**

Les activités antioxydants des extraits et de l'acide ascorbique ont été évalués en utilisant le 2,2 '-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) selon le protocole adapté de **Yamaguchi et al.** (1998). Le pourcentage d'inhibition de DPPH est calculé selon l'équation :

$$\text{Equation 1 : Inhibition de DPPH(\%)} = \left(1 - \left(\frac{A_{\text{échantillon}} - A_0}{A_{\text{témoin}}}\right)\right) \times 100$$

A échantillon : est l'absorbance a 517nm d'échantillon.

A0 : est l'absorbance a 517nm d'échantillon.

A témoin : est l'absorbance a 517nm de l'eau distillée avec le DPPH.

**3-2-2-Matériels et réactifs :** méthanol, DPPH, acide ascorbique, Echantillons, Eau ultrapure, spectrophotomètre.

**3-2-3-protocole :**

Pour la mesure de l'activité, une prise de 200 $\mu$ L d'extrait aqueux à différent concentration est mise en présence de 1500 $\mu$ l d'une solution de DPPH (0.2mM, préparé dans le méthanol).

Le mélange est placé pendant 30 min à l'obscurité pour réagir et l'absorbance est mesurée à 517nm contre un témoin négatif (sans l'extrait).

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition calculés suite à la diminution de l'intensité de coloration.

### 1-Résultat pour l'extraction :

#### Calcule le rendement :

Le filtrat a été mis à l'étuve à 40°C pendant 24h pour évaporation, l'extrait sec ainsi obtenu a été pesé puis conservé au réfrigérateur.

On a obtenu 8.1g d'extrait pure.

\*le rendement d'extraction à été déterminé par la formule suivante :

$$R\% = \frac{P1 - P2}{P3} \times 100$$

P1 : poids du cristalliseur après évaporation.

P2 : poids du cristalliseur avant évaporation.

P3 : poids de la matière végétale de départ.

$$R\% = 32$$

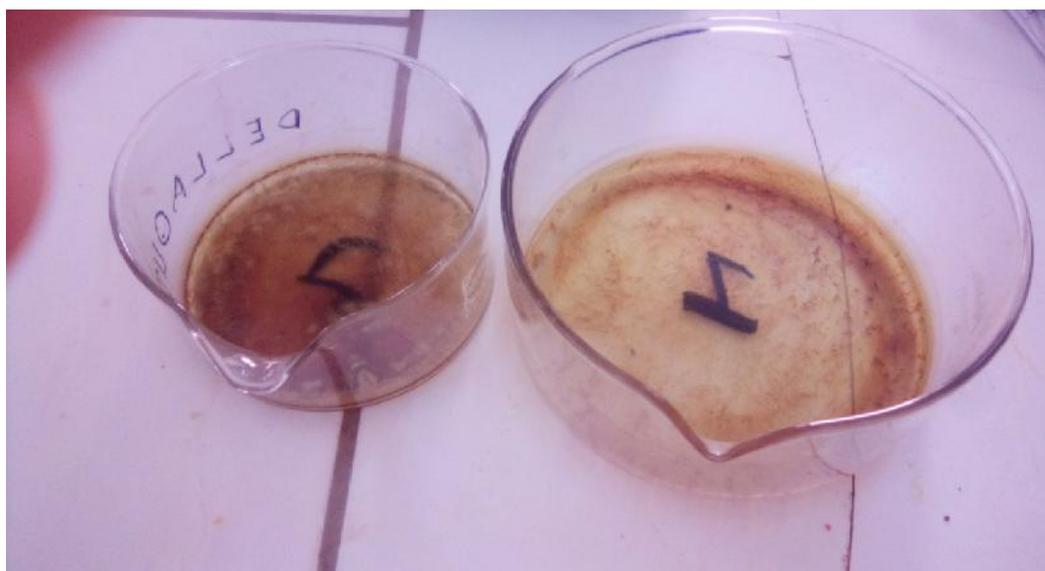


Figure 22 : extrait aqueux après séchage.

Poudre végétal de départ	Pourcentage du rendement	Couleur
25g	32 %	Marron verdâtre

Tableau 02 : représente le résultat obtenu pour le rendement.

### 2-anticoagulation :

Les anticoagulants font partie des médicaments antithrombotiques dont le but est d'empêcher la formation d'une thrombose. Ils agissent en évitant la formation de la thrombine et donc du réseau de fibrine.

Le sang reste fluide dans les vaisseaux car il existe un équilibre entre les facteurs procoagulants (favorisant la formation de caillots) et les mécanismes qui s'y opposent ou les détruisent. La thrombose provient de la rupture de cet équilibre vers des phénomènes de coagulation (**Lamarre, 2004**).

A partir des tests que l'on a fait dans le laboratoire, on détermine les résultats dans le tableau suivant :

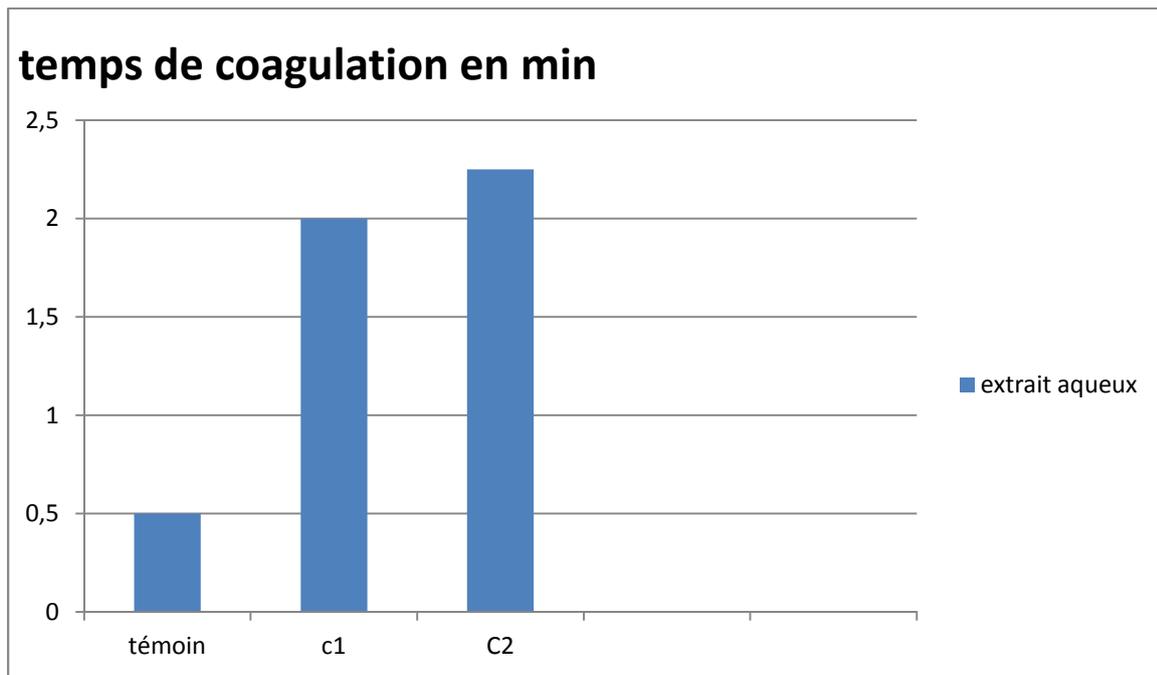
Concetrat° T de Coagulant	0.1ml	0.3ml	0.5ml	1ml	2ml	Témoin (-)	Témoin (+)
Tube 1	2min	2min 30s	2 h10min	48h	Pas de coagulation	30s	Pas de coagulation
Tube 2	2min 30s	2min45s	2h30min	48h Et plus	Pas de coagulat°	30s	Pas de coagulation

**Tableau 03 : représentation des résultats d'anticoagulation.**

### Remarque :

- Les tests ont été refaits deux fois

- Les valeurs représentées sont la moyenne des valeurs pour les deux tests.



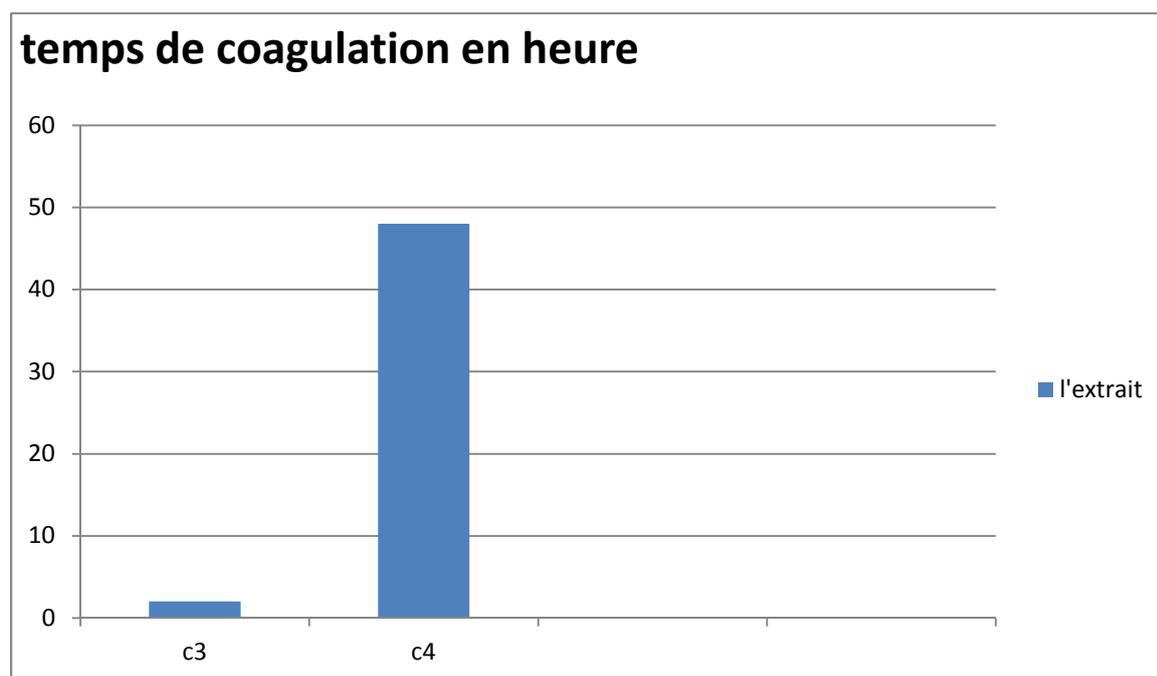
**Figure 23 : la représentation des valeurs du temps de coagulation (min) pour les faibles concentrations de l'extrait aqueux de salvia argentea.**

Il paraît que l'extrait de plante *Salvia argentea* exerce une activité anticoagulant.

-pour le témoin négatif nous avons enregistré les valeurs minimales de temps de coagulation de sang (30s).

-En ce qui concerne les tubes contenant l'extrait, le temps nécessaire à la coagulation

Sanguine était proportionnelle à la concentration (0.1 ; 0.3 ; 0.5) ml, sachant que le tube du témoin positif contenant l'héparine ne coagulait pas.



**Figure 24 : la représentation des valeurs du temps de coagulation (h) pour les fortes concentrations de l'extrait aqueux de *Salvia argentea*.**

-Nous avons opté pour tester des concentrations plus fortes (1ml ; 2ml).

- La coagulation dans le tube contenant 1ml d'extrait a été enregistrée dans une période de 48 heures, tandis que le sang du tube contenant 2ml d'extrait n'a pas coagulé, cette fluidité du sang a duré pendant 3 jours d'observation. Cela confirme que l'augmentation de la concentration affecte la durée de la coagulation du sang et sa fluidité.

- les résultats de cette présente étude confirment une activité anticoagulante de l'extrait aqueux pour Les différentes concentrations.

- A la concentration de 2ml nous avons remarqué un effet semblable à celui de l'héparine (une absence de coagulation de sang dans les deux tubes contenant l'héparine et 2ml d'extrait).

D'après les résultats obtenus, Concernant l'activité anticoagulante des différentes concentrations de (E.A.S), elle montre que la forte concentration de l'extrait (aq) augmente plus le temps nécessaire à la coagulation de sang. Cependant on a remarqué que pour les faibles concentrations le temps de coagulation est proportionnel à la concentration de l'extrait.

Les résultats de la présente étude montrent que l'extrait est capable de prolonger le temps de coagulation de sang d'une manière remarquable et cela proportionnellement à la concentration de l'extrait, jusqu'à une inhibition totale de la coagulation pour les fortes concentrations (2ml).

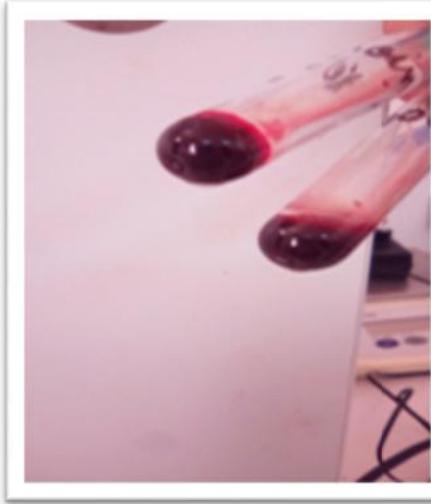


Figure25: Témoin(-) + témoin (+)



figure26 : tube à concentration 0.1 avec témoin(+)



Figure27 :tube à concentration 0.3 ml

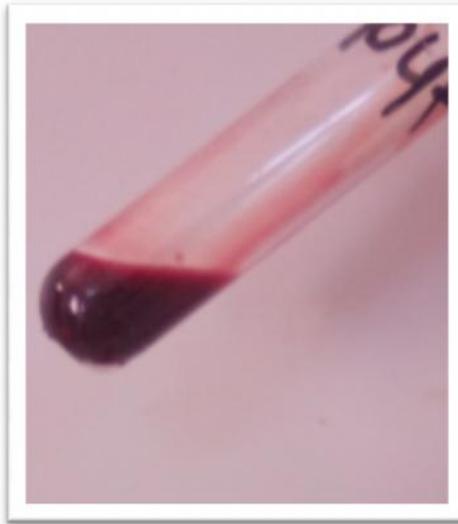


figure28 : tube à concentration 0.5ml



Figure29 : tube à concentration 1ml



figure30 : tube à concentration 2ml avec témoin (+)

**Planche :** les images correspondent les résultats de test anticoagulant

### Discussion :

A partir des résultats, nous avons observé que la concentration de la solution était proportionnelle au temps de coagulation ; Plus la concentration est élevée, plus le temps de coagulation est allongé ; Nous avons utilisé l'héparine comme témoin positif ; d'après : **Tomaru et al (2005)** que l'activité anticoagulante de l'héparine résulte de l'inactivation des enzymes de la coagulation ; en formant un complexe avec l'antithrombine III.

Pour confirmer l'effet de la plante *Sa* sur l'activité anticoagulante, nous avons comparé avec la graine *Nigella sativa* car c'est une plante anticoagulante à la lumière des études menées par **Bijak et al (2011)** qui ont démontré que les extraits sont riches en polyphénols possèdent un effet anticoagulant. Les résultats obtenus par **Pawlaczyk et al (2009)** indiquent que ce n'est pas seulement la présence des groupements sulfate comme dans l'héparine, déterminent l'activité anticoagulante. Elle peut être due aussi aux groupements carboxyliques, bien que l'effet des acides monosaccharidiques ne soit pas très important. Néanmoins la composition polymérique des acides monosaccharidiques et des polyphénols semble être responsable de cette activité.

Ultérieurement l'étude récente menée par **Pawlaczyk et al (2011)** a montré que l'activité anticoagulante est due aux polysaccharides aussi bien que aux parties aglycones des polyphénols. Cela est expliqué par la richesse en groupements COOH. Par ailleurs **Liu et al (2010)** ont rapporté que plus le nombre des groupements OH du cycle B d'un flavonol est important plus son activité inhibitrice de la thrombine est significative.

La présence des composés phénoliques est intimement liée à l'activité anticoagulante, cela peut expliquer cette forte activité anticoagulante de l'extrait aqueux de *S.a* vu la richesse de cette plante en ces composés selon une étude de **Benabdesslem et al (2017)**.

On peut conclure, que les extraits et les huiles de la plante jouent un rôle dans l'activité hémostatique s'est pour ça on peut considérer ces extraits et ces huiles comme un remède traditionnelles pour les hémorragies

En comparaison avec les résultats d'une autre étude sur la même activité sur l'extrait aqueux de *Sa* (**Sadli chaima et zoui henia, 2018**), les résultats déterminent que les fortes concentrations de 400µl ont induit une absence de coagulation, ce qui est en accord avec nos résultats obtenus avec de 2ml d'extrait.

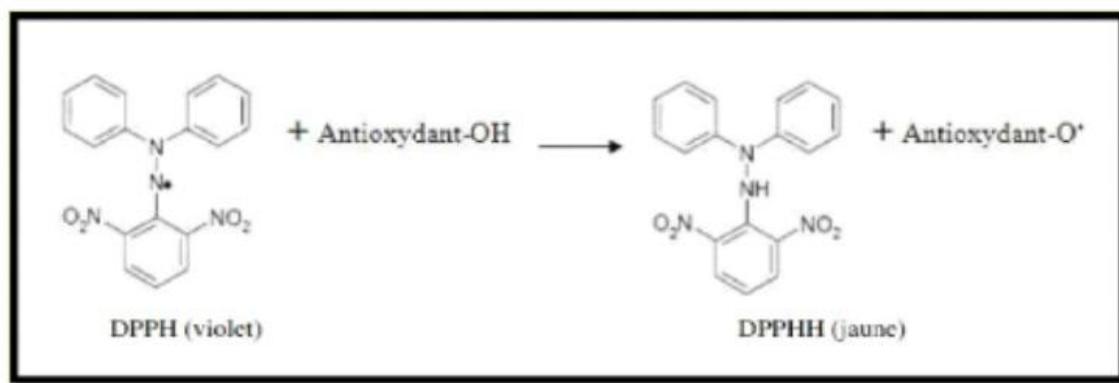
### 3-évaluation l'activité antioxydant :

#### . Test du piégeage du radical libre DPPH :

L'activité antiradicalaire a été évaluée en utilisant le DPPH, qui fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante (**Brand et al.,1995**).

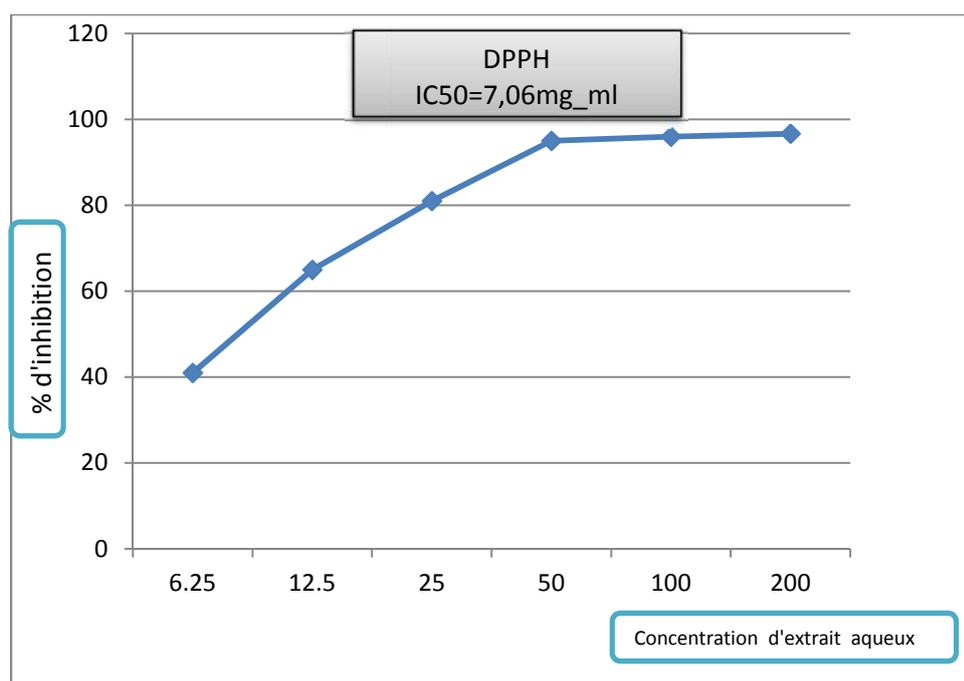
Le DPPH (2,2 -diphényl -1- picrylhydrazyl) est un radical libre stable possédant un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. Cette délocalisation empêche la polymérisation du composé, qui reste sous forme monomère relativement stable à température ambiante. Ainsi, cet état induit l'apparition d'une couleur violet foncée bien caractéristique de la solution DPPH.

Cette couleur disparaît en présence d'antioxydant lorsque le DPPH est réduit, passant au jaune pâle du groupe picryl; et l'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans le milieu à donner des protons (**Sanchez, 2002**). Le suivi de la délocalisation est réalisé par spectrophotométrie à 517nm (**Gulcin et al. 2003 ; Molyneux, 2004 ; Roginsky et Lissi 2005**).

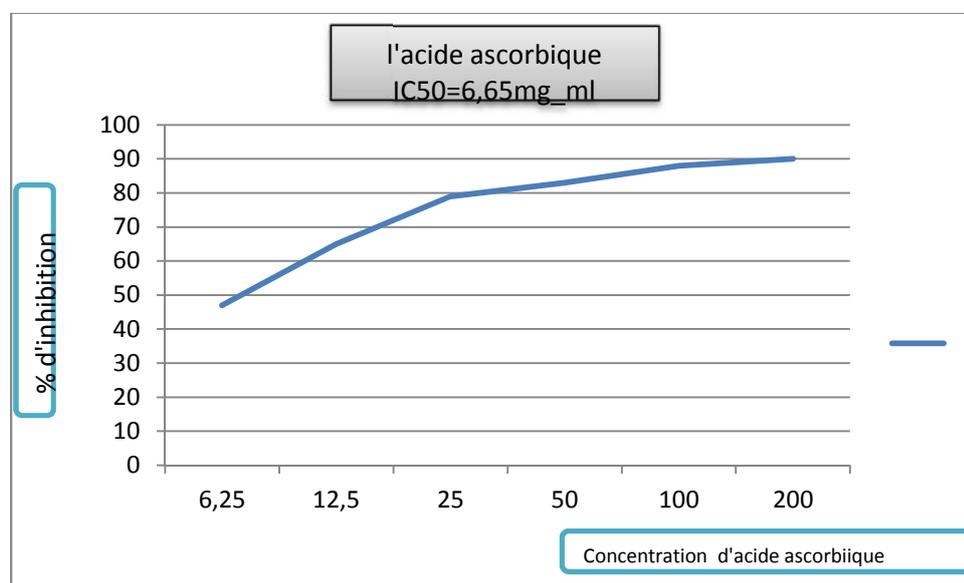


**Figure 31:** Réaction de test DPPH (2.2 Diphenyl 1 picrylhydrazyl) (Congo, 2012).

Le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction des concentrations différentes de l'extrait issu à partir des extrait aqueux de s a sont présentés dans la figure



**Figure 32** : pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations d'EA.



**Figure 33** : pourcentage d'inhibition d'acide ascorbique en fonction des différentes Concentrations d'EA.

La mesure de l'absorbance (ou densité optique DO) a été effectuée par spectrophotométrie à 517 nm, à partir des valeurs obtenues, nous avons calculé les pourcentages d'inhibition en utilisant la formule donnée auparavant.

Les valeurs obtenues nous ont permis de tracer la courbe qui représente les variations de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration d'extrait aqueux, la détermination graphique d'IC 50 se fait à partir de la courbe, qui constitue l'activité antioxydante de l'extrait aqueux de salvia argentea.

L'activité antioxydante de l'extrait aqueux de salvia argentea a été évaluée par leur activité inhibitrice sur une solution méthanolique du DPPH, les résultats seront comparés avec le standard qui est l'acide ascorbique.

L'augmentation de l'absorbance dans le milieu réactionnel indique une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés (**Hubert, 2006**).

La concentration IC<sub>50</sub>, Est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH•. Les IC<sub>50</sub> sont calculées graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés, pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées (**Bertoncelj et al., 2007 ; Marxen et al., 2007 ; Scherer et al., 2009 ; Fabri et al., 2009**).est un indice utilisé pour comparer et exprimer la puissance des capacités réductrices des substances bioactives. L'activité de l'extrait est enfin comparée à celle des antioxydants synthétiques (L'acide ascorbique sont utilisés comme contrôles positifs dans cette expérience). (**Figure-29**)

L'extrait aqueux des feuilles de salvia argentea est doté d'une activité antioxydante importante, son IC<sub>50</sub> est de 7,05mg/ml, mais relativement plus faible que celle d'acide ascorbique dont la valeur est de l'ordre de 6,65mg/ml.

## Conclusion :

L'exploitation du potentiel biologique des espèces végétales est d'un grand intérêt. Les nouvelles démarches consistent à s'intéresser à la recherche des principes actifs dans les produits naturels d'origine végétale.

En effet, la phytothérapie joue un rôle très important dans le domaine thérapeutique moderne, en constituant une base de données à travers la valorisation des activités biologiques des plantes basée sur la richesse des connaissances empiriques résultant des expériences des hommes.

Le présent travail a pour but de contribuer à l'évaluation de l'activité anti-coagulante *in-vitro* de l'extrait aqueux de *Salvia argentea* ainsi que son pouvoir antioxydant. Cette espèce spontanée de la flore méditerranéenne et abondante dans l'ouest algérien.

Nous avons pu enregistrer que le temps nécessaire à la coagulation est prolongé en présence de l'extrait ce qui démontre qu'il exerce un effet anticoagulant. Cet effet est plus marqué et proportionnel à l'augmentation de la concentration de l'extrait, jusqu'à l'inhibition totale de la coagulation sanguine aux fortes concentrations.

L'évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait aqueux de *Salvia argentea* en utilisant le radical DPPH et l'acide ascorbique comme témoin positif, révèle que *S. argentea* possède une bonne activité antioxydante.

## Références bibliographies

---

- Guinebert E., Durand P., Prost M., Grinand R., Bernigault R. 2005**, Mesure De La Résistance Aux Radicaux Libres. Sixièmes Journées De La Recherche Avicole., Pp : 554-558.
- Sayre Lm, Moreira Pi, Smith Ma, Perry G. 2008**, Metal Ions And Oxidative Protein Modification In Neurological Disease. Ann Ist SuperSanità. Vol. 41(2); Pp 143-164
- Bloomer Rj And Fisher-Wellman Kh. 2008**, Blood Oxidative Stress Biomarkers: Influence of Sex, Training Status, and Dietary Intake. Gender Medicine. 5(3) Pp 218-28.
- Kirschvink N, De Moffarts B, Lekeux P. 2008** .The Oxidant/Antioxidant Equilibrium in Horses. The Veterinary Journal. Vol.177; Pp 178–191.
- Mac Laren D, 2007**. Advances in Sports and Exercise Science Series. Nutrition and Sport. 8. Antioxidants and Free Radicals by Close GJ and Mc Ardle F. Elsevier. Madhavi D.L. Et Al; 1996; Food Antioxidants; Ed: Crc Press.
- Finaud J, Lac G, Filaire E. 2006** Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. Sports Med b, Vol. 36 (4); Pp 327-58.
- Goto M, Ueda K, Hashimoto T, Fujiwara S, Matsuyama K, Kometani T, Kanazaw, 2008 K.** A Formation Mechanism for 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Mediated By Peroxidized 2' Deoxythymidine. Free Radical Biology and Medicine, Vol.45; Pp 1318–1325.
- Roberts Ra., Smith Ra., Safe S., 2010.** Toxicological And Pathophysiological Roles Of Reactive Oxygen And Nitrogen Species. Toxicology, Vol. 276; Pp 285-94.
- Codorner-Franch P., Valls-Belles V., Arilla Codoner A And AlonsoEglesias E. 2011** Oxidant Mechanisms In Childhood Obesity: The Link Between Inflammation And Oxidative Stress. Translational Research December.
- Favier, 2003 A.** Le Stress Oxydant : Intérêt Conceptuel Et Expérimental Dans La Compréhension Des Mécanismes Des Maladies Et Potentiel Thérapeutique. L'actualité Chimique, Pp. 108-115.
- Rizzo Am., Berselli P., Zava S., 2011,** Endogenous Antioxidants And Radical Scavengers. Adv Exp Med Biol, Vol. 698; Pp 52-67.
- Lehucher-Michel MP, Lesgards Jf, Delubac O. 2001,** Stress Oxydant Et Pathologies Humaines. Press Med., Vol. 30 ; Pp 1076 – 1081.
- Piquet M. A. Et Hébuterne X. ; 2007 ;** Nutrition En Pathologie Digestive ; Ed : Doin
- Gardès-Albert M, Dominique Bonnefont-Rousselot, Zohreh Abedinzadeh Z Et Daniel Jore D, 2003.** Espèces Réactives De L'oxygène: Comment L'oxygène Peut-Il Devenir Toxique ? L'actualité Chimique., Pp: 91-96.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C.1995,** Use Of A Free Radical Method To Evaluate Antioxidant Activity. LebensmittelWissenschaft & Technologie, Vol. 28, Pp. 25-30.

## Références bibliographies

---

- Tsao, R., Yang, R., Young, J.C. , 2003.**Antioxidant Isoflavones In Osage Orange, *Maclura Pomifera* (Raf.) Schneid, *Journal Agric Food Chem*, Vol. 51 (22); Pp 6445-6451.
- Foti, M.C., Daquino, C., Geraci, C. Electron, 2004** - Transfer Reaction Of Cinnamic Acids And Their Methyl Esters With The Dpph Radical Assay, *Journal Org Chem*, , Vol.69; Pp 2309-2461.
- Milardovic, S., Ivekovic, D., Grabaric, B.S. 2006**, A Novel Amperometric Method for Antioxidant Activity Determination Using Dpph Free Radical, *Bioelectrochemistry*, , Vol.68; Pp 175-265
- Benzie, I.F.F., Strain, J.J. Ferric.1999**, Reducing (Antioxidant) Power as A Measure of Antioxidant Capacity: The Frap Assay, *Methods Enzymol*, Vol. 299; Pp 15-36.
- Ou, B.X., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J., Deemer, E.K., Prior, R.L., Huang, D.J. 2002** Novel Fluorometric Assay for Hydroxyl Radical Prevention Capacity Using Fluorescein as the Probe, *Journal Agric Food Chem*, Vol. 50 (10); pp 2772-2777.
- Lehucher-Michel Mp, Lesgards Jf, Delubac O. 2001**, Stress Oxydant Et Pathologies Humaines. *Press Med.*, Vol. 30 ; Pp 1076 – 1081.
- HERZI Nejia.2013** thèse de doctorat Extraction et purification de substances naturelles :comparaison de l'extraction au CO<sub>2</sub>-supercritique et des techniques conventionnelles.
- Hanson J R.(1995)**.Interpenoids and steaoids speciallist periodical Reports,the chemical society, London, and Nat .prod.Reports,1-12.
- Harley et al 2004**: labiates, In: kadereit, JW(Ed), the families and genera of vascular plants, Lamiales VII.spriger Berlin, 167-282.
- Quezel P., Santa S.** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, tome II. Editions du centre national de la recherche scientifique, Paris, 1963.
- **Sarni-Manchado, P.,Cheynier, V.(2006)**.Les polyphénols en agroalimentaire,Lavoisier, Editions Tec & Doc, p 398.
- **Kabouche Z (2005)**.comparative antibacterial activity of five lamiaceae essentielloils from Algeria ,*The international journal of aromatherapy* 15:129-133.
- **Hadge1972**: salvia L.In; tutin TG .Heywood VH. Burages NA, valentine DH, Walters SM, weble DA, editors.*Flora europaea.vol.3* .Cambridge university press, 188p.
- **Iserin p (2001)**.Encyclopédie des plantes médicinales (2éme Eds) doling kindersiey limited, londres, 12p.
- Bahorun, T.(1997)**. Substances Naturelles actives.La flore Mauricienne .une source

## Références bibliographies

---

d'approvisionnement potentielle. Food and Agricultural Research council Mauritias,p83-94.

**-Akowauh, G.A., Zhari, I., Norgyati, I., Sadikun, A., Khamsah, S.M. (2004).** The effects of different extraction solvents of varying polarities on polyphenols of *Orthosiphon stamineus* and evaluation of the free radical-scavenging activity. Food chemistry, 87: 559-566.

**-Martin, S., Andriantsitohaina, R.(2002).**Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. Annales de cardiologie et d'angéiologie, 51: 304–315

**-Scalbert, A.,Manach, C.,Morand, C.,Rémésy, C. (2005).**Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 45: 287–306.

**-Boros, B., Jakabova, S., Dorneyi, A., Horvath, G., Pluhare, Z., Kilar, F., Felinger, A. (2010).**Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography–mass spectrometry in *Thymus* species. Journal of Chromatography A, 1217: 7972–7980.

**-Paraskevi, Moutsatsou.(2007).**The spectrum of phytoestrogens in nature : our knowledge is expanding. Hormones, 6 (3) : 173-193.

**-Dacosta, E.(2003).**Les phytonutriments bioactifs.Yves Dacosta (éd). Paris, p317.

**-Scalbert, A.,Williamson,G. (2000).**Dietary intake and bioavailability of polyphenols. Journal of Nutrition, 130: 2073-2085.

**-Knaggs, A.R. (2003).**The biosynthesis of shikimate metabolites.Natural Product Reports, 20.

**-Bruneton,J.(1999).**Pharmacognosie,Phytochimie,Plantesmédicinales,(3 ème éd.).Editions Tec & Doc Lavoisier, p 1120

**-Nacz, M., Shahidi, F.(2004).**Extraction and analysis of phenolics in food. Journal of Chromatography A, 1054: 95–111.

**- Manach, C., Mazur, A., Scalbert, A. (2005).** Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. Current Opinion in Lipidology, 16 : 1–8.

**-Ghosh, D., Scheepens, A. (2009).**Vascular action of polyphenols. Molecular

## Références bibliographies

---

Nutrition & Food Research, 53: 322 – 331

**-Gomez-Caravaca, A.M., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A., Fernandez-Gutierrez, A. (2006).** Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41: 1220-1234.

**-Babar, A. M., Hahn, E.J., Paek, K.Y. (2007).** Methyl Jasmonate and Salicylic Acid Induced Oxidative Stress and Accumulation of Phenolics in *Panax ginseng* Bioreactor Root Suspension Cultures. *Molecules*, 12: 607-621.

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

**- Hodgson, J. M., Croft, K.D. (2010).** Tea flavonoids and cardiovascular health. *Molecular Aspects of Medicine*, 31: 495–502.

**- Yamaguchi R., Tatsumi Y., Asano M., Kato K., Ueno Y.** Effect of metal salts and fructose on the autoxidation of methyl linoleate in emulsions. *Agric Boil Chem* 1988, 52, 849-850.

**- Hanson JR5 (1995):** Interpenoids and steroids specialist periodical Reports, the chemical society, London and NAT. Prot. Reports, 1-12.

**- Kintzios S.E (2000).** sage the genus salvia .Taylor et francis e-libuary CRC press, 9 p

**- Riccobonor L ,et al(2016).** chemical composition of volatide and fixed oils from of salvia argentea L (lamiaceae) growing wild in Sicily .natural product research 1-10.

**- Martin, S., Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque Et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 51: 304–315.

**- Ferguson, L.R. (2001).** Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research*, 475: 89–111.

**- Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C. (2005).** Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 45: 287–306.

## Références bibliographies

---

- **Lhuillier, A.(2007)**.Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia* Hook.f ex Oliver,*Agauria polyphylla*Baker (Ericaceae), *Tambourissatrichophylla* Baker (Monimiaceae) et *Embelia concinna* Baker(Myrsinaceae).Thèse de doctorat. Toulouse.
- **Milane, H.(2004)**.La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère peroxydant ou capteurs de radicaux libres;études et applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat.Strasbourg.
- **Epifano F., Genovese S., Menghini L. and Curini M. 2007**. Chemistry and pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites. *Photochemistry*; 68: 939-953.
- Hartmann, T., (2007)**. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism, Review. *Photochemistry* 68 2831–2846.
- Diallo D. (2000)**. Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Mali and phytochemical study of four of them: *Glinus oppositifolius* (Aizoaceae), *Diospyros*Thèse de doctorat, Lausanne, 148-176.
- CTA** : Centre technique de coopération agricole et rurale, <http://www.cta.int>.
- AdossidesAnthoula. (2003)**: Plantes Aromatiques & Médicinales, Projet "Assistance au Recensement Agricole", p 69.
- Benabdesslem Yasmina,5December2017** Ethnobotanical Suvey,preliminary physico-Chemical and phytochemical Screening of *Salvia argentea*(L) Used by Herbalists of the saida province in Algeria laboratoire de biotoxicologie ,pharmacognosie et Valorisation biologique des plantes (LBPVBP),Département de biologie ,Faculté des sciences ,université Dr.Tahar molay de saida,BP 138 cité ENNASR, Saida 20000,Algeria;
- Nabi Karim, Baghdadi adbelkader, 2015** mémoire de fin d'étude contribution a l'étude ethno pharmacologique de *salvia argentea* université dr.Molay Taher saida .

**Annexes1** : matériels utilisé pour préparer l'extrait aqueux :

		
Agitateur magnétique	Bicher	Erlenmeyer
		
Barreau magnétique	Entonnoir	Papier filtre
		
Balance	Etuve	Cristallisoir
		
Flacon	Spatule	Eprouvette

**Annexe 2 : matériel utilisé pour l'activité anticoagulation.**

 <p>Tube sec</p>	 <p>Tube héparine</p>	 <p>Portoir</p>
 <p>Bain marie</p>	 <p>Micropipette</p>	 <p>Matériel de prélèvement</p>

**Annexe 03 : Forme d'utilisation des plantes médicinales**

