



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : de Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Effet protecteur de l'extrait phénolique de la plante *Centaurea sp.* sur
la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide chez des rats
mâles de souche *Wistar albinos***

Présenté par : Lafehal Chaïma

Le : 24/06/2025

Jury d'évaluation :

Présidente : Pr. Amrani Amel (Prof - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr. Boubekri Nassima (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examinateur : Dr. Kabouche Sami (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examinatrice : M^{me} Dehili Nedjoua (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Année universitaire
2024 - 2025**

Remerciements

Je remercie en premier lieu Dieu tout puissant de m'avoir accordé la puissance et la volonté pourachever ce travail.

Avec tous mes sentiments de respect, je tiens à remercier chaleureusement Dr Boubekri Nassima pour avoir assuré l'encadrement de ce mémoire et pour son aide précieuse et tous les efforts qu'il a fourni pour la réalisation de ce travail. C'est grâce à sa grande disponibilité, ses conseils et ses orientations que j'ai pu mener à bien ce travail.

Je Tiens également à remercier la doctorante Bouderaa Kalthoum pour son aide, sa disponibilité, sa patience et ses précieux conseils lors de mes expérimentations, Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Je remercie sincèrement la présidente du jury, Mme Amrani Amel, et à l'examinateur, Mr Kabouche Sami pour l'intérêt qu'ils ont porté à l'examen et à l'évaluation de ce travail.

J'ajoute aussi un grand merci à l'enseignant Boulkendoul Ramzi qui a pris du temps pour me conseiller. Merci pour leur disponibilité, leur patience et leur bienveillance.

je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Docteur Djarida Adraa, spécialiste en anatomie pathologique à l'hôpital EPH 'Chelghoum', pour leur aide précieuse et leur contribution significative à la préparation pratique de ce mémoire.

Je suis également reconnaissante envers ma famille, qui ont été source de force et de motivation. Son soutien inconditionnel m'a permis de poursuivre mes aspirations académiques avec détermination, ainsi qu'envers mes collègues et amies qui ont partagé ce voyage avec moi , pour leur soutien, leurs discussions stimulantes et leurs encouragements constants.

Afin de n'oublier personne, mes remerciements les plus sincères s'adressent à tous ceux qui ont aidé et contribué de diverses manières à la préparation de cette thèse. Ainsi qu'à l'équipe enseignante pour la richesse et la qualité de son enseignement.

إهداه تخرجى

الحمد لله الذي يسر البدایات و اکمل النهایات و بلغنا الغایات

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات ها نا الیوم أعيش شعور هذه الاية

" فَرِحَيْنَ بِمَا آتَاهُمُ اللَّهُ مِنْ فَضْلِهِ"

لم تكن الرحلة قصيرة و لا ينبغي لها ان تكون لم يكن الحلم قريبا و لا الطريق كان محفوفا بالتسهيلات لكنني فعلتها من قال
انا لها "نالها" و انا لها ان ابت رغمها عنها اتيت بها

بكل حب اهدي ثمرة نجاحي و تخرجى

الى ضلعي الثابت و امني الابدي ، الى من احمل اسمه بكل فخرالى من احتضن حلمي و روحي الى الرجل العظيم الذي
اكرمني بفضله و شجعني للوصول سندی و مصدر قوتي " ابی الغالی "

الى انيسة العمر و حببیة الروح و اعظم نعم الله على التي ضمت اسمي بدعواتها في ليلها و نهارها و أضاءت بالحب دربي و
انارت باللطف و الود طریقی و كانت لي سحابا ماطرا بالحب و البذل و العطاء و كانت سببا بعد الله فيما انا عليه الان " امي
الغالیة "

اطال الله في عمرهما و ادامهما لي سندا لا عمر له

الى السند و الكتف الثابت ، الى من شد الله بهم عضدي فكانو خير معين اخوتي " مهدي ، ايمان ، بلال "

الى امان ايامي الى ملهمة نجاحي من كانت الداعم الأول لتحقيق طموحي الى من كانت ملجاي، الى من افضلها على نفسي يا
اعظم اسباب نجاحي يا كل الداعمين يا فخري شکرا يا من لولا فضل الله ثم لولاه لم اصل

"اخت فلبی و صدیقة عمری سماح "

الى من امنوا و راهنوا على نجاحي و كانوا لاحلامي سندا و لامني عونا و لحياتي انسا و سرورا و نورا "عائلة امي "

الى تلك الروح الطاهرة "جدي العزيز" رحمه الله

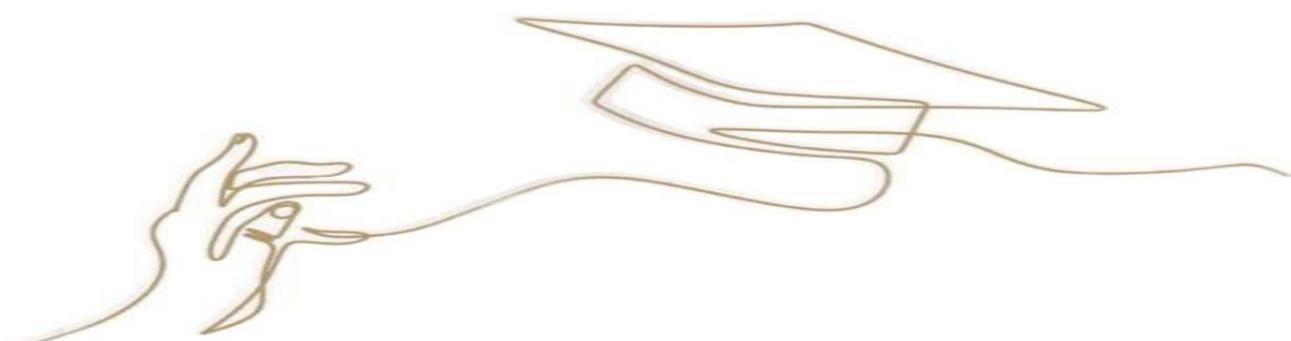
و ان كان في صد الأیام خير فصحتكم خير ما جادت به الصدف ، الى من كانوا سندا لاحلامي و امالی و رفاق نجاحي الى
صدیقات المواقف لا السنین " صدیقاتی "

صدیقات العمر "امیرة ، لینة ، فردوس "

الى اساتذتي طيلة مشواري الدراسي الذين رافقونا في دربنا لكل من كان عونا و سندا شکرا لكم

و في الختام الحمد لله عند البدء و عند الختام ، فما تناهى درب و لا ختم جهد و لا تم السعى الا بفضله

"آخِرُ دَعْوَاهُمْ أَنِ الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ"



Effet protecteur de l'extrait phénolique de la plante *Centaurea sp.* sur la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide chez des rats mâles de souche *Wistar albinos*

Résumé

Les anticancéreux sont des médicaments utilisés dans le traitement des tumeurs malignes. Leur usage est souvent limité par des effets secondaires importants liés à leur toxicité sur les cellules saines.

Ce travail de recherche a porté sur l'investigation de l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de *Centaurea sp.* (200 mg/kg, par gavage pendant 6 jours) contre la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide (200 mg/kg, le 4^{ème} jour par voie intrapéritonéale) chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Les transaminases (AST, ALT), cholestérol, triglycérides, LDL et LDH ont été estimés. Une étude histopathologique a été déterminée.

L'administration de CP a entraîné une augmentation très significative des enzymes hépatiques (AST, ALT), des marqueurs lipidiques (cholestérol total, triglycérides, LDL) et de la LDH, témoignant d'une atteinte hépatique sévère accompagnée d'un déséquilibre métabolique et d'un stress oxydatif. Ce dysfonctionnement a été accompagné par des altérations et des changements de l'architecture hépatique

Le prétraitement par l'extrait *n*-butanolique ou la vitamine E a significativement atténué les altérations biochimiques induites, mettant en évidence un effet hépatoprotecteur potentiel. Ces résultats ont été corroborés par l'analyse histologique, laquelle a révélé que, contrairement au groupe traité par le CP seul (présentant une nécrose hépatocytaire, une congestion vasculaire et une infiltration inflammatoire), les groupes co-traités ont conservé une architecture hépatique relativement intacte, accompagnée d'une réduction marquée des lésions histopathologiques.

Ces résultats indiquent que l'extrait *n*-butanolique de *Centaurea sp.* exerce une activité hépatoprotectrice comparable à celle de la vitamine E, probablement via ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et stabilisatrices des membranes. Cette plante pourrait constituer une approche naturelle prometteuse pour limiter les effets secondaires hépatotoxiques du cyclophosphamide en chimiothérapie.

Mots clés : Cyclophosphamide, *Centaurea sp.*, Hépatotoxicité, Activité antioxydante, Polyphénols.

Protective effect of the phenolic extract of *Centaurea sp.* on cyclophosphamide-induced liver toxicity in male *Wistar albino* rats

Abstract

Anticancer agents are drugs used in the treatment of malignant tumors. Their use is often limited by significant side effects due to their toxicity on healthy cells.

This research focused on investigating the protective effect of the *n*-butanol extract of *Centaurea sp.* (200 mg/kg, administered orally for 6 days) against cyclophosphamide-induced toxicity (200 mg/kg, administered intraperitoneally on the 4th day) in male *Wistar albino* rats. Serum levels of transaminases (AST, ALT), cholesterol, triglycerides, LDL, and LDH were measured. A histopathological study was also conducted.

Administration of cyclophosphamide led to a highly significant increase in hepatic enzymes (AST, ALT), lipid markers (total cholesterol, triglycerides, LDL), and LDH, indicating severe liver injury associated with metabolic imbalance and oxidative stress. Alterations and structural changes in liver architecture accompanied this dysfunction.

Pretreatment with the *n*-butanol extract or vitamin E significantly attenuated the induced biochemical disturbances, highlighting a potential hepatoprotective effect. These findings were supported by histological analysis, which revealed that, unlike the CP-only treated group (showing hepatocellular necrosis, vascular congestion, and inflammatory infiltration), the co-treated groups maintained relatively preserved liver architecture, with a marked reduction in histopathological lesions.

These results indicate that the *n*-butanol extract of *Centaurea sp.* exerts a hepatoprotective activity comparable to that of vitamin E, likely through its antioxidant, anti-inflammatory, and membrane-stabilizing properties. This plant may represent a promising natural approach to mitigating the hepatotoxic side effects of cyclophosphamide during chemotherapy.

Keywords: Cyclophosphamide, *Centaurea sp.*, Hepatotoxicity, Antioxidant activity, Polyphenols.

التأثير الوقائي للمستخلص الفينولي لنبات *Centaurea sp.* ضد السمية الكبدية الناتجة عن السيكلوفوسفاميد عند ذكر

الجرذان من سلالة *Wistar albino*

ملخص

العوامل المضادة للسرطان هي أدوية تُستخدم في علاج الأورام الخبيثة. غالباً ما يكون استخدامها محدوداً بسبب الآثار الجانبية الكبيرة الناتجة عن سميتها للخلايا السليمة.

تناول هذا العمل دراسة التأثير الوقائي للمستخلص بيتانولي لنبات *Centaurea sp.* (جرعة 200 ملغم/كغم) عن طريق الفم لمدة 6 أيام) ضد السمية الناتجة عن السيكلوفوسفاميد (جرعة 200 ملغم/كغم، في اليوم الرابع عن طريق الحقن تحت الصفاق) لدى ذكور الجرذان من سلالة ويسطار ألينو. تم تقدير مستويات الانزيمات الكبدية (ALT، AST)، الكوليستيول، الدهون الثلاثية، البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة(LDL)، وإزيم LDH كما تم إجراء دراسة نسيجية.

أدى العلاج المسبق بالمستخلص النباتي أو فيتامين E إلى تقليل هذه التغيرات الكيميائية الحيوية بشكل ملحوظ، مما يشير إلى تأثير وقائي. وأكّد التحليل النسيجي هذه الملاحظات، حيث تسبّب السيكلوفوسفاميد في نخر خلايا الكبد، واحتقان، وتسلاّل النباتي، في حين حافظت المعالجات المشتركة على بنية الكبد مع انخفاض ملحوظ في الأضرار.

تشير هذه النتائج إلى أن المستخلص بيتانولي لنبات *Centaurea sp.* يحتوي بنشاط وقائي للكبد مشابه لذلك الذي يقدمه فيتامين E، ويرجع ذلك على الأرجح إلى خصائصه المضادة للأكسدة، المضادة للالتهاب، والمشبّطة لأغشية الخلايا. وقد تشكّل هذه النبتة بمحاج طبيعياً واعداً للحد من الآثار الجانبية لسمية الكبد الناتجة عن السيكلوفوسفاميد في العلاج الكيميائي.

الكلمات المفتاحية: سيكلوفوسفاميد، سمية كبدية ، ، نشاط مضاد للأكسدة، فينولات.

Sommaire

	<i>Pages</i>
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction.....	1
<i>Chapitre I : Synthèse bibliographique</i>	
1. Cancer et chimiothérapie.....	3
2. Cyclophosphamide.....	5
2.1 Définition.....	5
2.2 Pharmacocénitique.....	7
2.2.1 Absorption	7
2.2.2 Distribution	7
2.2.3 Excrétion	8
2.2.4 Métabolisme.....	8
2.3 Mécanisme d'action de la cyclophosphamide.....	10
2.3.1 Effet alkylant sur l'ADN.....	10
2.3.2 Effets immunosupresseurs.....	12
2.4 Mécanismes de toxicité et effet indésirables.....	12
2.4.1 Toxicité hématologique du cyclophosphamide.....	12
2.4.2 La cardiotoxicité.....	13
2.4.3 Néphrotoxicité du cyclophosphamide.....	16
2.4.4 Hépatotoxicité du cyclophosphamide	18
2.4.5. Reprotoxicité du Cyclophosphamide.....	20
3. La famille des Asteraceae	23
3-1-Le genre <i>Centaurea</i>	23
3-1-1- Les espèces du genre <i>Centaurea</i> en Algérie	24
3-1-2- Usages thérapeutiques traditionnels des <i>Centaurea</i> en Algérie et au Maghreb...25	
3-1-3- Description phytochimique du genre <i>Centaurea</i>	26
➤ Flavonoïdes	27
➤ Lactones sesquiterpéniques	27
➤ Acides phénoliques	27
➤ Polyacétylènes	27

➤ Huiles essentielles	28
➤ Autres composés secondaires.....	28
3-1-4- Activités biologique des flavonoïdes	28
➤ Activité antioxydante	28
➤ Activité anti-inflammatoire	29
➤ Activité cardioprotectrice	29
➤ Activité neuroprotectrice	29

Chapitre II : Protocoles expérimentaux

1. Matériel végétal.....	31
2. Expérimentation animale.....	31
2.1. Animaux et conditions d'hébergements	32
2.2. Induction de la toxicité et traitement des rat.....	32
2.2.1. Effet préventif de la fraction n-butanolique de Centaurea sp. contre la toxicité aiguë induite par le cyclophosphamide (200 mg/kg)	32
2.2.2. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes.....	33
2.2.3. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques.....	34
2.2.3.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT).....	34
2.2.3.2. Evaluation de l'activité enzymatique de (ALAT)	34
2.2.3.3. Evaluation de l'activité enzymatique de LDH	35
2.2.3.4. Dosage de cholestérol LDL	35
2.2.3.5. Dosage du cholestérol plasmatique	35
2.2.3.6. Dosage des triglycérides plasmatiques	36
2.2.4 Examens d'anatomie-pathologiques.....	36
3. Evaluation statistique	38

Chapitre III : Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude expérimentale <i>in vivo</i>	41
1.1 L'effet protecteur de l'extrait de la plante vis-à-vis de la toxicité aiguë induite par le cyclophosphamide.....	41
1.1.1 Les enzymes transaminase AST et ALT	47

1.1.2. L'effet sur les taux des triglycérides et le cholestérol	43
1.1.3. L'effet sur les taux LDH et LDL	44
1.2. Etude Histopathologique.....	46
1.2.1. Au niveau du foie	46
2. Discussion.....	50
<i>Conclusion et perspective</i>	56
<i>Références bibliographiques</i>	57

Liste des abréviations

AST	Aspartate aminotransférase
ALT	Alanines aminotransférases
AVC	<i>Accident vasculaire</i> cérébral
ATR-Chk1	Ataxia Telangiectasia and Rad3-related- Checkpoint kinase 1
ATM-Chk2	Ataxia-telangiectasia mutated related checkpoint kinase 2
Bax	BCL2 Associated X Protein
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
COX-2	Cyclo-oxygénase 2
CYP2A6	Cytochrome p450 2A6
CYP2B6	Cytochrome P450 2B6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP-450	Cytochromes P450
CD4	Cluster de différenciation 4
CP	Cyclophosphamide
CAT	Catalase
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
ERK	Protéine kinase activée par les extracellulaires récepteurs
EXT	Extrait
eNOS	Endothelial Nitric Oxide Synthase
FSH	Hormone folliculo-stimulante
GSH	Glutathion
GPx	Glutathion peroxydase
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
l'IL-1β	Interleukine-1b
l'IL-6	Interleukine-6
iNOS	Oxyde nitrique synthase inducible
JNK	kinase N-terminale c-Jun
LB	Lymphocytes B
LT	Lymphocytes T
LH	Hormone lutéinisante
LDH	Lactate déhydrogénas
LDL	lipoprotéines de basse densité
LPO	Peroxydation lipidique
5-LOX	5-lipoxygénase
MDA	Malondialdéhyde
MEK	Méthyléthylcétone
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
NaCl	Sodium Chloride
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2-like 2
NF-κB	Nuclear factor-kappa B
NO	Monoxyde d'azote
O₂⁻	Anion superoxyde
OH[.]	Radical hydroxyle
P53	Protéine kinase p53
P38	Protéine kinase p38
PD-1	Programmed cell Death protein 1
PH	Potential d'Hydrogène
ROS	Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)

SOD	Superoxyde dismutase
SNC	Système Nerveux Central
TNFα	Tumor Necrosis Factor- α
TLR-4	Toll-like receptor 4

Liste des figures

	<i>Page</i>
Figure 1 : Structures chimiques du cyclophosphamide.....	6
Figure 2 : Métabolisme du cyclophosphamide.....	8
Figure3 : Représentation schématique de la voie métabolique d'activation du cyclophosphamide	10
.....	10
Figure 4 : Formation de l'ion aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité alkylante	
Sur l'ADN.....	11
Figure 5 : Métabolisme du cyclophosphamide	14
Figure 6 : Représentation schématique de la cardiotoxicité induite par les agents	16
Figure 7 :Mécanisme par lequel le cyclophosphamide induit la néphrotoxicité	18
Figure 8 : Mécanisme proposé expliquant comment le stress oxydatif induit par le cyclophosphamide.....	20
Figure 9 : Le mécanisme du cyclophosphamide associé à un déséquilibre du système redox du glutathion et à une augmentation de l'activité de la caspase 3.....	22
Figure 10 : <i>Centaurea Africana</i>	25
Figure 11 : <i>Centaurea cyanus</i>	25
Figure 12 : Les lots de Rat	32
Figure 13 : Un rat reçoit l'extrait de la plante par gavage.....	33
Figure 14 :Un rat reçoit sa dose de cyclophosphamide par voie intrapéritonéale.....	34
Figure 15 : Un rat reçoit l'eau distillée par gavage.....	33
Figure 16 : Un rat sur la planche de dissection.....	34
Figure 17 : Échantillons d'organes en solution physiologique.....	
.....34	34
Figure 18 : Échantillons d'organes en formol	37
Figure 19 : Préparation des cassettes des échantillons	37
Figure 20 : Etape de déshydratation	38
Figure 21 : Préparation des blocs	38
Figure 22 : Préparation de la coupe histologique	39
Figure 23 : Préparation de lames pour l'étude anatomique	40
Figure 24 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases ALT.....	41

Figure 25 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases AST	42
Figure 26 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration du cholestérol	43
Figure 27 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration des triglycerides	44
Figure 28 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur le taux d'LDH chez les différents groupes.....	45
Figure 29 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur le taux d'LDL chez les différents groupes.....	45
Figure 30 : Histologie des foies des rats témoins.....	46
Figure 31 : Histologie des foies des rats traités avec l'extrait de la plante (200mg/kg)	47
Figure 32 : Histologie du foie des rats du groupe toxique (groupe traité par cyclophosphamide (200 mg/kg)	48
Figure 33 : Histologie du foie des rats traités par CP (200 mg/kg) et l'extrait de la plante <i>Centaurea sp</i> (200 mg / kg)	49
Figure 34 : Histologie du foie des rats traités par CP (200 mg/kg) et la vitamine E (300 mg / kg)	49

Liste des tableaux

Tableau 1 :.....	47
-------------------------	----

Introduction

Introduction

La chimiothérapie représente l'une des approches thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement du cancer. Elle repose sur l'utilisation de substances cytotoxiques capables d'inhiber la prolifération des cellules tumorales, en interférant avec le cycle cellulaire et la réplication de l'ADN. Cependant, ces agents ne distinguent pas toujours les cellules cancéreuses des cellules normales à division rapide, telles que celles de la moelle osseuse, des follicules pileux ou de la muqueuse gastro-intestinale, ce qui engendre des effets indésirables importants (Lu et al., 2021; Chalopin, 2022).

Le cyclophosphamide (CP) est un agent alkylant bifonctionnel de la famille des oxazaphosphorines, largement utilisé dans le traitement de divers types de cancers (lymphomes, leucémies, cancers du sein, etc.) ainsi que dans les maladies auto-immunes (telles que le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite rhumatoïde) en raison de ses propriétés immunosuppressives (Makanga et al., 2020; Bo-Subait et al., 2024). Une fois administré, le CP est une prodrogue qui nécessite une activation hépatique par le cytochrome P450, en particulier les isoformes CYP2B6 et CYP3A4, pour produire ses métabolites actifs : le phosphoramide moutarde (cytotoxique) et l'acroléine (toxique) (Naccache et al., 2022).

L'un des effets secondaires majeurs du CP est sa toxicité hépatique, largement attribuée à la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'acroléine, en particulier, est un composé hautement électrophile capable de réagir avec les groupes thiol des protéines et du glutathion (GSH), ce qui provoque un stress oxydatif, une peroxydation lipidique et une inflammation (Qin et al., 2022). Ce déséquilibre redox se manifeste par une augmentation des taux d'enzymes hépatiques, et une perturbation des paramètres lipidiques, traduisant des lésions tissulaires et des altérations du métabolisme hépatique (Bambara et al., 2022; El-Serafi & Steele, 2024).

Les plantes médicinales occupent une place centrale dans la médecine traditionnelle et contemporaine grâce à leur richesse en composés bioactifs, tels que les flavonoïdes, les phénols, les alcaloïdes et les terpènes, qui leur confèrent des propriétés pharmacologiques variées, notamment antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et anticancéreuses (Nacef et al., 2022; Ouedraogo et al., 2024). Leur rôle dans la prévention et l'atténuation des effets secondaires des traitements lourds, comme la chimiothérapie, suscite un intérêt croissant. Plusieurs études ont démontré que certains extraits de plantes peuvent moduler le stress oxydatif, protéger les cellules saines, et améliorer la tolérance des patients aux traitements anticancéreux (Boualem & Khatir,

2024). Ainsi, l'intégration des plantes médicinales comme adjutants naturels aux traitements conventionnels représente une voie prometteuse vers une médecine plus efficace et moins toxique (Bai et al., 2024; Yebouk, 2025).

La recherche de molécules naturelles capables de contrer les effets délétères du CP a suscité un intérêt croissant. Les plantes médicinales, en particulier celles riches en flavonoïdes, polyphénols et autres métabolites secondaires, sont de plus en plus étudiées pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cytoprotectrices. Parmi ces plantes, le genre *Centaurea* (famille des Asteraceae), comprenant plus de 500 espèces réparties dans les régions méditerranéennes, est bien connu en phytothérapie traditionnelle pour ses effets hépato- et gastroprotecteurs (Benhassine et al., 2015; Siham Khamadj, 2019).

Les extraits de *Centaurea* sont particulièrement riches en flavonoïdes (lutéoline, apigénine, quercétine), en acides phénoliques (acide caféïque, acide chlorogénique), en lignanes et en tanins, dont les effets antioxydants ont été largement démontrés *in vitro* et *in vivo* (Ostad et al., 2016; Tüfekçi et al., 2024). Ces composés agissent en piégeant les ROS, en inhibant les enzymes pro-oxydantes (comme la NADPH oxydase), en stabilisant les membranes cellulaires, et en activant les voies de signalisation cytoprotectrices telles que Nrf2/ARE (nuclear factor erythroid 2-related factor 2 / antioxidant response element) (Sokovic et al., 2017).

En parallèle, la vitamine E (α -tocophérol) constitue l'un des antioxydants liposolubles les plus puissants connus. Présente dans les membranes cellulaires, elle agit comme piégeur de radicaux peroxyyles, empêche la propagation de la peroxydation lipidique, et protège les lipoprotéines circulantes, notamment les LDL, de l'oxydation (Chen et al., 2025). Plusieurs études ont montré que la vitamine E améliore le statut antioxydant endogène (augmentation de la SOD, CAT, GPx) et réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) dans des modèles animaux de toxicité hépatique induite par le CP (Xiao et al., 2022).

Dans ce contexte scientifique, il est pertinent d'évaluer l'effet hépatoprotecteur potentiel de l'extrait *n*-butanol de *Centaurea sp.* et de le comparer à celui de la vitamine E dans un modèle expérimental de toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide chez le rat. Les paramètres évalués incluent les enzymes hépatiques (AST, ALT, LDH), les marqueurs lipidiques (cholestérol total, triglycérides, LDL), et l'intégrité cellulaire. Une telle étude pourrait contribuer au développement de stratégies complémentaires ou alternatives pour réduire la toxicité des agents chimiothérapeutiques en oncologie.

*Rappel
bibliographique*

1- Cancer et chimiothérapie

Le cancer est une pathologie multifactorielle caractérisée par une prolifération incontrôlée de cellules anormales résultant d'altérations génétiques et épigénétiques affectant les mécanismes régulateurs de la division et de l'apoptose cellulaires. Ces mutations, qui peuvent être spontanées ou induites par des facteurs environnementaux (carcinogènes, radiation, infections virales), conduisent à une perte de contrôle du cycle cellulaire et à une capacité accrue des cellules tumorales à échapper aux mécanismes de surveillance immunitaire. Les cellules cancéreuses développent des caractéristiques distinctives, notamment l'autosuffisance en signaux de croissance, l'évasion de l'apoptose, la potentialisation des processus métaboliques et l'acquisition d'un potentiel métastatique (Hanahan & Weinberg, 2011; Brown et al., 2023; Jafari et al., 2023).

La chimiothérapie constitue l'une des approches thérapeutiques majeures pour le traitement du cancer, en particulier dans les tumeurs métastatiques. Elle consiste en l'administration de substances cytotoxiques visant à éradiquer les cellules cancéreuses ou à inhiber leur prolifération. Ces agents agissent principalement en ciblant les mécanismes de division cellulaire, ce qui explique que les cellules à renouvellement rapide, telles que celles de la moelle osseuse, du système digestif et des follicules pileux, soient également affectées, entraînant des effets indésirables notables (Ninot et al., 2022; Soulabaille et al., 2023). Ces médicaments sont classés en plusieurs catégories en fonction de leur mode d'action.

Les agents alkylants, comme le cyclophosphamide et le cisplatine, exercent leur effet cytotoxique en induisant des lésions de l'ADN par la formation de liaisons covalentes, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire et la mort des cellules tumorales (Kelland, 2007). Les antimétabolites, tels que le 5-fluorouracile et le méthotrexate, inhibent la synthèse des bases nucléotidiques essentielles à la réPLICATION de l'ADN, limitant ainsi la division cellulaire (Longley et al., 2003). D'autres agents, comme les inhibiteurs des topoisomérasées (doxorubicine, étoposide), bloquent l'activité des enzymes topoisomérasées I et II, qui sont essentielles à la relaxation et au superenroulement de l'ADN, ce qui provoque des cassures létales dans l'ADN (Pommier et al., 2010). Enfin, les agents antimicrotubules, notamment les taxanes et les vinca-alcaloïdes, perturbent la dynamique du cytosquelette en inhibant l'assemblage ou le désassemblage des microtubules, ce qui bloque la mitose et conduit à l'apoptose des cellules tumorales (Jordan & Wilson, 2004).

L'administration de ces agents suit généralement des protocoles standardisés, tels que le FOLFOX (5-fluorouracile, leucovorine, oxaliplatine) utilisé dans le cancer colorectal

métastatique, ou le protocole AC-T (doxorubicine-cyclophosphamide suivi de paclitaxel) prescrit dans le cancer du sein. Toutefois, malgré leur efficacité, ces traitements sont souvent confrontés à des phénomènes de chimiorésistance. Cette résistance peut être due à des modifications génétiques, comme la surexpression de pompes d'efflux (ex : P-gp), qui réduisent l'accumulation intracellulaire des agents cytotoxiques, ou encore à la plasticité du microenvironnement tumoral, qui contribue à la survie des cellules cancéreuses (Gottesman, 2002).

La toxicité de la chimiothérapie est un facteur limitant majeur, en raison de son action non spécifique sur les cellules à renouvellement rapide. Parmi les principaux effets secondaires observés, la myélosuppression est l'un des plus préoccupants. Elle se traduit par une diminution des lignées cellulaires sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes), augmentant ainsi le risque d'infections, d'anémie et de saignements spontanés (Allen et al., 2007). Les troubles gastro-intestinaux, tels que la mucite et les nausées, sont également fréquents en raison de l'atteinte des cellules de la muqueuse digestive, ce qui peut entraîner une inflammation douloureuse et des perturbations de l'absorption des nutriments (Sonis, 2004). Enfin, certaines chimiothérapies, en particulier celles à base d'oxaliplatine et de taxanes, induisent des neuropathies périphériques, qui se manifestent par des fourmillements, des douleurs et une altération de la motricité fine, impactant ainsi significativement la qualité de vie des patients (Staff et al., 2017).

Pour pallier ces limitations, de nouvelles approches thérapeutiques émergent. Parmi elles, les thérapies ciblées représentent une avancée majeure. Ces traitements, tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, erlotinib) ou les anticorps monoclonaux (trastuzumab, béravacizumab), permettent d'attaquer spécifiquement les altérations moléculaires des cellules tumorales, réduisant ainsi la toxicité systémique (Mendelsohn & Baselga, 2003). L'immunothérapie constitue une autre avancée révolutionnaire. En réactivant le système immunitaire grâce aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (anti-PD-1, anti-CTLA-4), cette approche favorise l'élimination des cellules cancéreuses par les lymphocytes T, ce qui a considérablement amélioré le pronostic de nombreux cancers avancés (Topalian et al., 2015).

D'autres stratégies innovantes incluent la chimiothérapie métronomique, qui consiste en l'administration continue de faibles doses de chimiothérapie pour perturber l'angiogenèse tumorale tout en minimisant les effets secondaires (Mir, 2024). Par ailleurs, la nanomédecine ouvre de nouvelles perspectives en optimisant la délivrance ciblée des agents chimiothérapeutiques grâce à des nanoparticules, augmentant ainsi leur efficacité tout en diminuant leur toxicité (Peer et al., 2020).

2- Le cyclophosphamide

Les débuts de la chimiothérapie anticancéreuse remontent au début du XX^{ème} siècle, avec les premières expérimentations sur des tumeurs chez les rongeurs. Dans ce contexte, le cyclophosphamide (CP), synthétisé dans les années 1950, s'est rapidement imposé comme une percée majeure. Après son approbation par la FDA en 1959, il est devenu l'un des médicaments les plus utilisés contre divers cancers, notamment le lymphome diffus à grandes cellules B (Ogino & Tadi, 2025a).

Le succès du CP repose sur un concept innovant pour l'époque : l'activation enzymatique d'un promédicament inactif au sein des tissus tumoraux. Cette stratégie visait à limiter les effets toxiques systémiques, en s'assurant que la substance active ne se libère que là où elle est réellement nécessaire. Une idée similaire avait été appliquée auparavant avec l'Honvan (diphosphate de diéthylstilbestrol), un traitement du cancer de la prostate, qui est activé par les phosphatases acides présentes dans les cellules tumorales.

À cette époque, le principal agent disponible était la moutarde azotée, un composé efficace mais extrêmement toxique. Les chercheurs ont alors tenté de neutraliser cette toxicité en la modifiant chimiquement : en l'intégrant dans une liaison phosphoramidée, ils ont conçu une version inerte qui devait être activée spécifiquement par une enzyme, la phosphoamidase, supposée plus abondante dans les tissus cancéreux. Ce mécanisme permettait ainsi une libération ciblée de l'agent actif, la moutarde phosphoramide, directement au niveau tumoral (Emadi et al., 2009a ; Catley et al., 2011).

2-1- Definition

Le cyclophosphamide (N,N-bis(2-chloroéthyl)-2-oxo-1,3,2λ⁵-oxazaphosphinan-2-amine) est un agent alkylant oxazaphosphoré, dérivé des moutardes azotées, largement utilisé en oncologie et en immunologie. Il se distingue par ses effets cytotoxiques puissants et immunsupresseurs, ciblant aussi bien les lymphocytes T que B. Sur le plan thérapeutique, il est considéré comme un médicament de première ligne dans le traitement des glomérulonéphrites sévères, notamment les lupus néphrites ou les vascularites auto-immunes. Il figure aussi parmi les agents cytostatiques majeurs utilisés en chimiothérapie (figure 1) (Zhang et al., 2020).

Son mécanisme d'action repose sur l'alkylation de l'ADN, en particulier sur la base guanine de l'anneau imidazole, où il forme des liaisons covalentes avec les groupes amine, phosphate ou carboxyle. Ces modifications induisent des cassures de brins d'ADN, bloquent la réplication cellulaire et déclenchent l'apoptose dans les cellules tumorales (Cengiz et al., 2020).

Malgré son efficacité thérapeutique, le CP peut entraîner des effets indésirables notables, tels que des troubles digestifs, une suppression de la moelle osseuse et un risque infectieux à court terme, ainsi qu'une toxicité reproductive, des lésions urinaires et une augmentation du risque de cancers secondaires à long terme (Dabbish et al., 2024a).

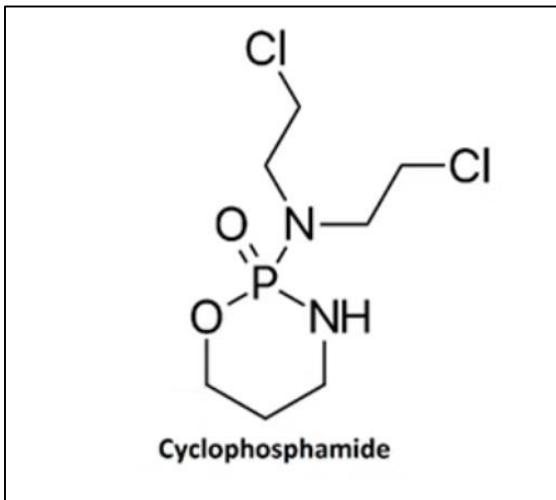


Figure 1 : Structures chimiques du cyclophosphamide (CHEMISTRY, 2024)

Le CP reste un agent chimiothérapeutique essentiel pour le traitement de plusieurs tumeurs solides, maladies infectieuses, inflammatoires et auto-immunes. Il est également utilisé dans les greffes de moelle osseuse, notamment pour la mobilisation des cellules souches et le conditionnement prétransplantatoire, ainsi que pour la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte après transplantation. De plus, il joue un rôle clé dans la préparation des transplantations de cellules souches hématopoïétiques et le traitement des malignités hématologiques (Alrefaei et al., 2022).

Le CP est un promédicament biologiquement inactif qui nécessite une activation par le cytochrome P450. Il est d'abord converti en intermédiaires hydroxylés, qui subissent ensuite une dégradation pour produire les composés actifs : la moutarde phosphoramide et l'acroléine. L'interaction entre la moutarde phosphoramide et l'ADN entraîne la mort cellulaire. Un autre métabolite, le chloroacétaldéhyde, est excrété dans l'urine et se forme lors de la détoxicification du cyclophosphamide. L'acroléine et le chloroacétaldéhyde sont associés à diverses toxicités (Revannasiddaiah et al., 2020; Alrefaei et al., 2022; El-Serafi & Steele, 2024).

2-2- Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la CP repose sur plusieurs étapes clés, notamment son absorption, sa distribution dans l'organisme, ainsi que sa biotransformation avant d'exercer son effet thérapeutique.

2-2-1-Absorption

La CP peut être administrée par voie intraveineuse (IV) ou orale. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse, elle contourne l'étape d'absorption et atteint immédiatement la circulation systémique. En revanche, après administration orale, elle doit traverser le tractus gastro-intestinal avant d'être absorbée. L'absorption gastro-intestinale de la CP est rapide et efficace, avec une biodisponibilité orale supérieure à 75 %. Après administration orale, la concentration plasmatique maximale (Cmax) est atteinte en 0,5 à 3 heures. Cette variabilité est due à des différences interindividuelles dans la vidange gastrique et le métabolisme intestinal. La prise alimentaire peut légèrement retarder l'absorption, mais n'a pas d'effet significatif sur la biodisponibilité globale (G. J. Veal et al., 2016).

2-2-2-Distribution

Après absorption, la CP est rapidement distribuée dans l'ensemble des tissus, y compris le foie, les reins, la moelle osseuse et le système nerveux central. Son volume de distribution (Vd) est estimé entre 0,5 et 0,8 L/kg, ce qui indique une distribution modérée à large dans l'organisme. La CP présente une faible liaison aux protéines plasmatiques, estimée entre 10 et 30 %, ce qui favorise son libre passage vers les tissus cibles et facilite son métabolisme hépatique. En revanche, ses métabolites actifs, notamment le 4-hydroxycyclophosphamide et la phosphoramidate moutarde, présentent une liaison protéique plus importante, ce qui peut influencer leur demi-vie et leur diffusion dans certains compartiments biologiques (Ogino & Tadi, 2025b).

La CP et certains de ses métabolites peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, mais leur pénétration dans le SNC reste limitée en raison des transporteurs d'efflux et de la nature hydrophile de certains métabolites. Toutefois, des concentrations détectables dans le liquide céphalorachidien permettent son efficacité dans certaines pathologies du SNC, comme certains lymphomes. La demi-vie plasmatique de la CP varie entre 3 et 12 heures, en fonction de l'individu et de l'état de la fonction hépatique et rénale. Cette large variabilité est principalement due aux différences interindividuelles dans l'activité des enzymes du cytochrome P450, responsables de la conversion du médicament en ses formes actives (Pass et al., 2005; Chinnaswamy et al., 2011).

2-2-3-Excrétion

L'élimination rénale est le principal mode d'excrétion de la PC et de ses métabolites, avec environ 60 % retrouvés dans les urines en 24 à 48 heures. Sa clairance rénale est faible (5-11 ml/min), suggérant une réabsorption tubulaire. L'élimination peut être influencée par le pH urinaire, le débit de filtration glomérulaire et l'hydratation. L'acroléine, un métabolite toxique, peut causer une cystite hémorragique, prévenue par l'administration de mésna et une hydratation adéquate (McDonald et al., 2003; Doherty et al., 2013).

2-2-4-Métabolisme

Le CP est largement métabolisé en métabolites actifs et inactifs. Son profil métabolique, incluant les métabolites les plus abondants, est illustré dans la figure 2.

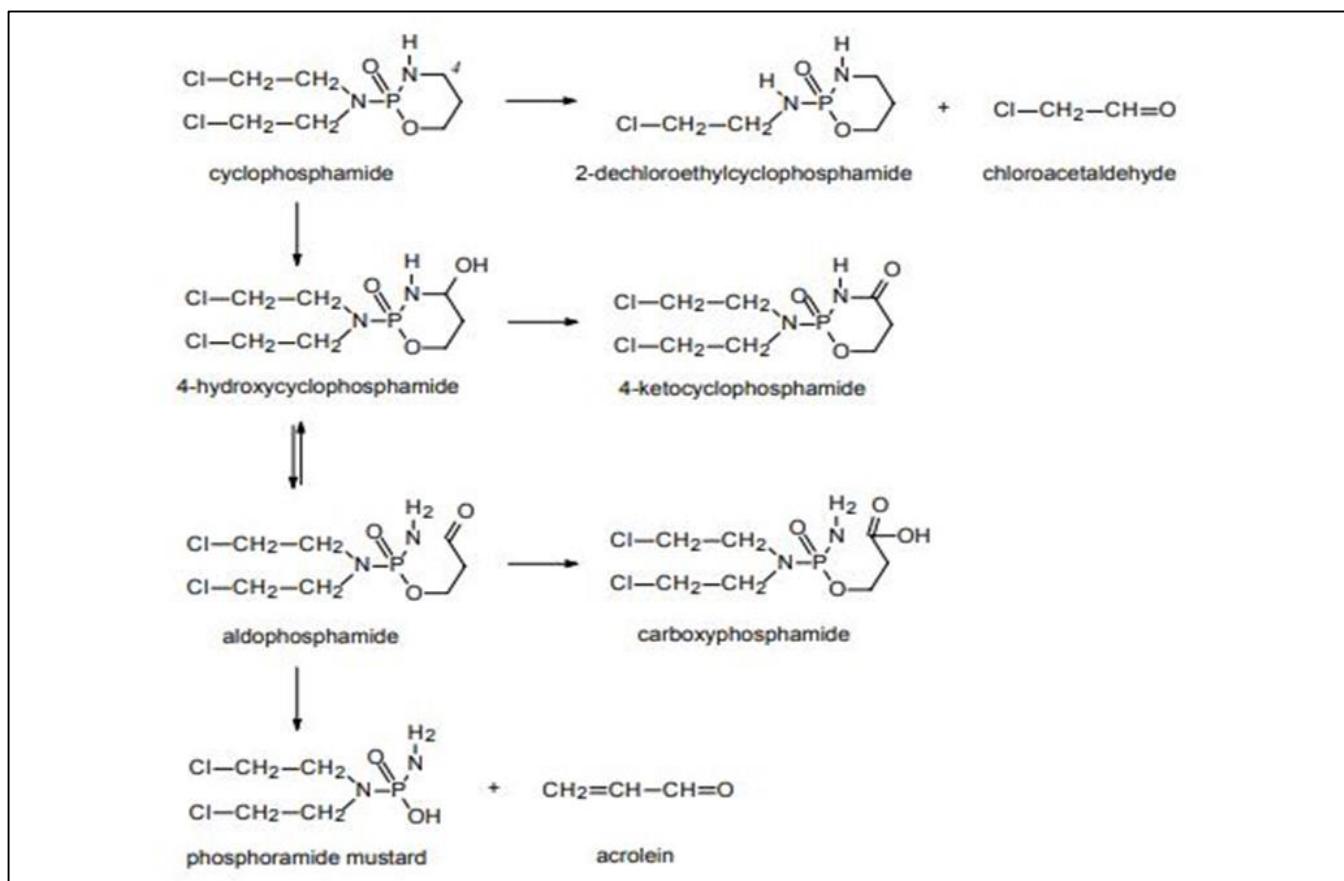


Figure 2 : Métabolisme du cyclophosphamide. Les voies d'inactivation sont représentées horizontalement et l'activation du CP verticalement (De Jonge et al., 2002)

➤ Métabolites actifs

Le foie est le principal site d'activation du CP. Environ 70 à 80 % de la dose administrée sont métabolisés par les oxydases microsomaux hépatiques à fonction mixte, appartenant au système enzymatique du cytochrome P450 (CYP), pour former du 4-hydroxycyclophosphamide. Plusieurs isoenzymes CYP sont impliquées dans cette bioactivation chez l'homme, notamment les CYP2A6, 2B6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C18 et 2C19. Parmi celles-ci, le CYP2B6 présente l'activité 4-hydroxylase la plus élevée, contribuant à plus de 80 % de la conversion totale du CP (Mangó et al., 2023).

La majorité des métabolites terminaux du CP sont cytotoxiques, notamment le 4-hydroxycyclophosphamide, qui se pénètre facilement dans les cellules et se transforme en aldophosphamide (Aldo) par ouverture de cycle. Ce métabolite, très instable, se décompose spontanément en moutarde phosphoramide par β -élimination de l'acroléine. La libération de la moutarde phosphoramide et de l'acroléine à partir de l'aldophosphamide est catalysée par des bases générales et peut également être facilitée par les 3'-5' exonucléases intracellulaires. Cette conversion peut également être partiellement catalysée par l'albumine ou d'autres protéines (Hong et al., 2025).

➤ Métabolites inactifs

L'une des principales voies de désactivation du CP repose sur l'oxydation de l'aldophosphamide en carboxyphosphamide (également appelé moutarde O-carboxyéthylcyclophosphoramide). Ce métabolite devient inactif sous l'action de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH1A1), et dans une moindre mesure par ALDH3A1 et ALDH5A1. Par ailleurs, le 4-hydroxycyclophosphamide peut être oxydé par l'alcool déshydrogénase (ADH), conduisant à la formation du 4-kétocyclophosphamide (G. Veal et al., 2016).

L'acroléine, un métabolite toxique du cyclophosphamide, est détoxifiée par conjugaison avec le glutathion (GSH). Ce dernier interagit à la fois avec le métabolite actif, le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP), et avec l'acroléine. L'acroléine est ensuite métabolisée et détoxifiée par la glutathion S-transférase P (GSTP) via sa conjugaison avec le GSH. En l'absence de GSH, l'acroléine peut réagir avec les protéines circulantes et cardiaques, formant ainsi des adduits protéine-acroléine, susceptibles de contribuer aux lésions cardiaques et à la cardiotoxicité (Dabbish et al., 2024b; Olowe et al., 2024a).

2-3- Mécanisme d'action de la cyclophosphamide

2-3- 1-Effet alkylant sur l'ADN

La phosphoramide moutarde, principal métabolite actif de la CP, exerce son effet cytotoxique en alkylant l'ADN des cellules cibles. Cette alkylation concerne principalement l'atome d'azote en position 7 (N7) de la guanine, entraînant diverses altérations de l'ADN. Parmi ces altérations, on retrouve la formation d'adduits monoalkylés, qui modifient la structure de l'ADN et peuvent conduire à des mutations lors de la réplication. De plus, la phosphoramide moutarde favorise la création de ponts interbrins, reliant les deux brins de l'ADN par des liaisons covalentes, ce qui empêche leur séparation et bloque la réplication et la transcription (Clere & Faure, 2018). Elle peut également provoquer des ponts intrastrands, qui perturbent l'activité des polymérasées et altèrent la lecture de l'ADN (figure 3, 4) (Harambat et al., 2012; Caron, 2019).

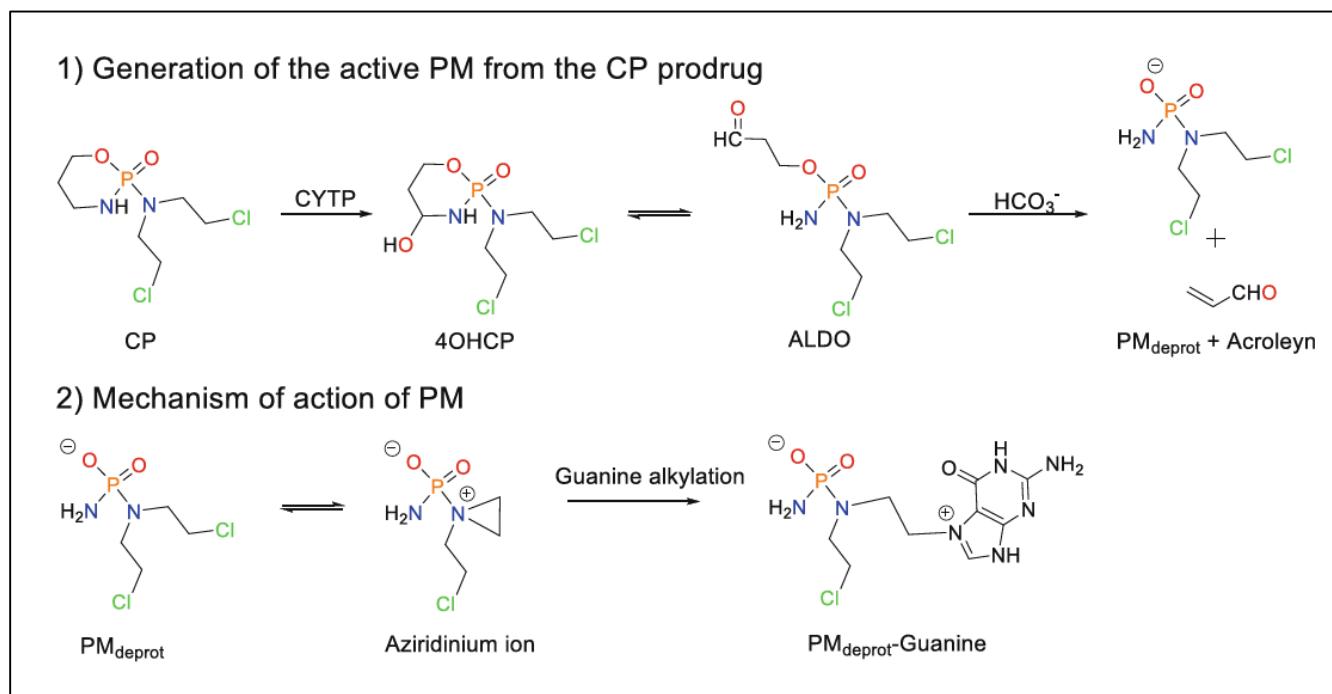


Figure 3 : Représentation schématique de la voie métabolique d'activation du CP menant à la formation de l'agent alkylant de l'ADN (Dabbish et al., 2024a)

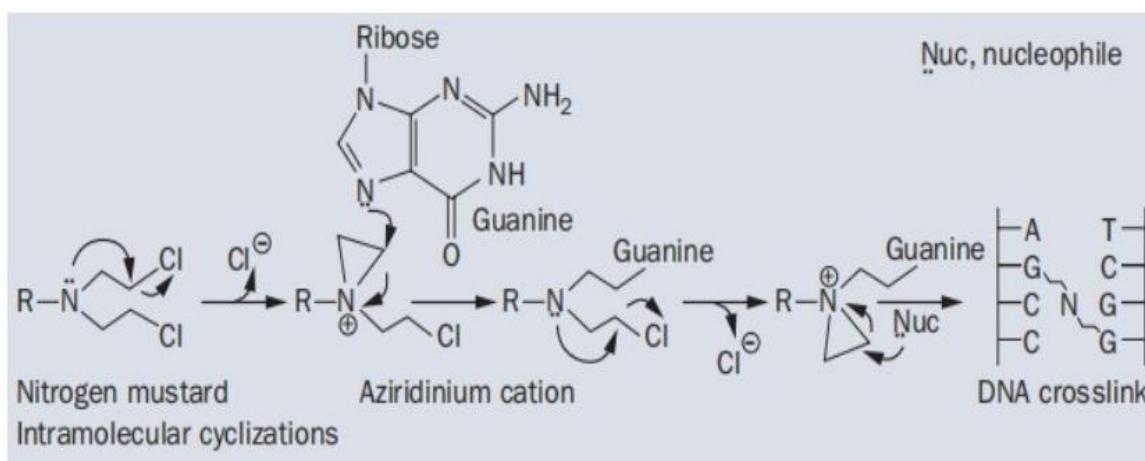


Figure 4 : Formation de l'ion aziridinium à partir de la moutarde azotée et son activité alkylante sur l'ADN. (Dans l'ypérite, l'atome d'azote déplace le chlorure pour donner un cation intermédiaire à trois chaînons, appelé aziridinium. Cet ion réagit facilement avec les nucléophiles. La position N-7 de la guanine dans l'ADN est fortement nucléophile et peut être facilement alkylée par le cation aziridinium. La deuxième transformation chimique de la moutarde azotée fournit un autre ion aziridinium qui, par réaction avec un autre nucléophile de l'ADN, forme une liaison transversale de l'ADN) (Costa et al., 2023)

Les dommages causés à l'ADN ont un impact direct sur le cycle cellulaire, particulièrement aux phases S et G2. L'arrêt du cycle cellulaire en phase S est provoqué par l'inhibition des hélicases et des polymérases, ce qui bloque la progression des fourches de réplication. Cet arrêt est médié par la voie ATR-Chk1(Ataxia Telangiectasia and Rad3-related- Checkpoint kinase 1), un système de signalisation cellulaire qui détecte les anomalies de réplication et empêche la poursuite du cycle (Pourquier, 2011). En phase G2, l'accumulation de dommages entraîne l'activation de la voie ATM-Chk2, retardant l'entrée en mitose afin de permettre une éventuelle réparation de l'ADN ou, en cas d'échec, d'initier l'apoptose (Ben Abid et al., 2007; Chabalier, 2024).

L'efficacité thérapeutique de la CP peut cependant être limitée par plusieurs mécanismes de résistance. La surexpression de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) constitue un facteur majeur de résistance, car cette enzyme inactive l'aldophosphamide avant sa conversion en phosphoramide moutarde, réduisant ainsi son effet cytotoxique. De plus, certaines cellules tumorales augmentent l'activité de leurs systèmes de réparation de l'ADN, tels que la recombinaison homologue (HR) et la réparation par excision des nucléotides (NER), leur permettant de corriger les dommages causés par l'alkylation. Enfin, l'activation de pompes d'efflux (P-gp, MRP1) (P-glycoprotéine, Multidrug Resistance-associated Protein 1) peut limiter l'accumulation intracellulaire des métabolites actifs de la CP, réduisant ainsi son efficacité (Desmeules, 2006; Tremblay et al., 2017; Caron, 2019).

2-3-2-Effets immunosuppresseurs

En plus de son action anticancéreuse, la cyclophosphamide possède de puissants effets immunosuppresseurs en plus de son action anticancéreuse (Guillevin, 2020). Elle entraîne une déplétion des lymphocytes T et B, réduisant ainsi l'activité du système immunitaire. Son action inhibe également la prolifération des cellules immunitaires et diminue la production de cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-2 (IL-2) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), contribuant ainsi à une modulation importante de la réponse immunitaire (Ait Ben Haddou et al., 2009; Feriani et al., 2014).

Ces propriétés expliquent son utilisation dans le traitement des maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique (LES), où elle est administrée pour contrôler les formes sévères telles que la néphrite lupique. Son efficacité repose sur son effet cytotoxique ciblant préférentiellement les lymphocytes T CD4 $^{+}$ et les lymphocytes B, entraînant une diminution de l'hyperactivité immunitaire caractéristique des maladies auto-immunes (Gouin et al., 2020).

En outre, la CP est couramment utilisé en hématologie et en transplantation d'organes pour la prévention du rejet de greffe. Dans ce contexte, elle est employée comme agent de conditionnement avant les greffes de moelle osseuse, réduisant ainsi le risque de rejet et favorisant la prise de la greffe en supprimant le système immunitaire du receveur (Gouin et al., 2020).

Ainsi, au-delà de son rôle en oncologie, la CP constitue un immunosuppresseur majeur, largement exploité dans diverses indications thérapeutiques nécessitant une suppression contrôlée du système immunitaire.

2-4-Mécanismes de toxicité et effets indésirables

2-4-1-Toxicité hématologique du cyclophosphamide

La myélosuppression induite par le cyclophosphamide constitue l'un des effets indésirables hématologiques les plus fréquents de ce médicament. En ciblant les cellules à renouvellement rapide, notamment les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, il entraîne une inhibition de la production des cellules sanguines (Manavi et al., 2024). Son métabolite actif, la phosphoramide moutarde, agit en alkylant l'ADN des précurseurs médullaires, ce qui bloque leur prolifération et leur différenciation, provoquant ainsi une pancytopenie. Cliniquement, cette toxicité se manifeste par une neutropénie, caractérisée par une chute des neutrophiles en dessous de 1500 cellules/mm 3 , généralement observée entre 7 et 14 jours après l'administration du

médicament, ce qui expose les patients à un risque accru d'infections. Elle entraîne également une thrombocytopénie, définie par un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³, augmentant le risque de saignements et d'hémorragies, ainsi qu'une anémie avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL, responsable d'asthénie et de pâleur. Ces effets sont dose-dépendants et deviennent particulièrement significatifs lorsque la dose dépasse 2 g/m² (Zéphir, 2023). Pour limiter ces complications, une surveillance régulière de la numération formule sanguine est essentielle, associée à des mesures préventives telles que l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques pour la neutropénie, des transfusions plaquettaires en cas de thrombocytopénie sévère, ou encore une supplémentation en fer et en érythropoïétine pour la prise en charge de l'anémie. L'adaptation posologique en fonction de l'évolution des paramètres hématologiques est également une approche clé afin de limiter la toxicité du CP tout en maintenant son efficacité thérapeutique (Emadi et al., 2009b; Souchet et al., 2023).

2-4-2-La cardiotoxicité

Le mécanisme cellulaire de la toxicité de la CP est dû à la production de radicaux libres d'oxygène hautement réactifs par les métabolites. La CP est métabolisée par le cytochrome P450 hépatique en 4-hydroxy cyclophosphamide qui produit le métabolite moutarde phosphoramide et l'acroléine qui alkylent l'ADN et les protéines, produisant des liaisons transversales, ce qui endommage les cellules cancéreuses et saines (figure 5) (Attia et al., 2023).

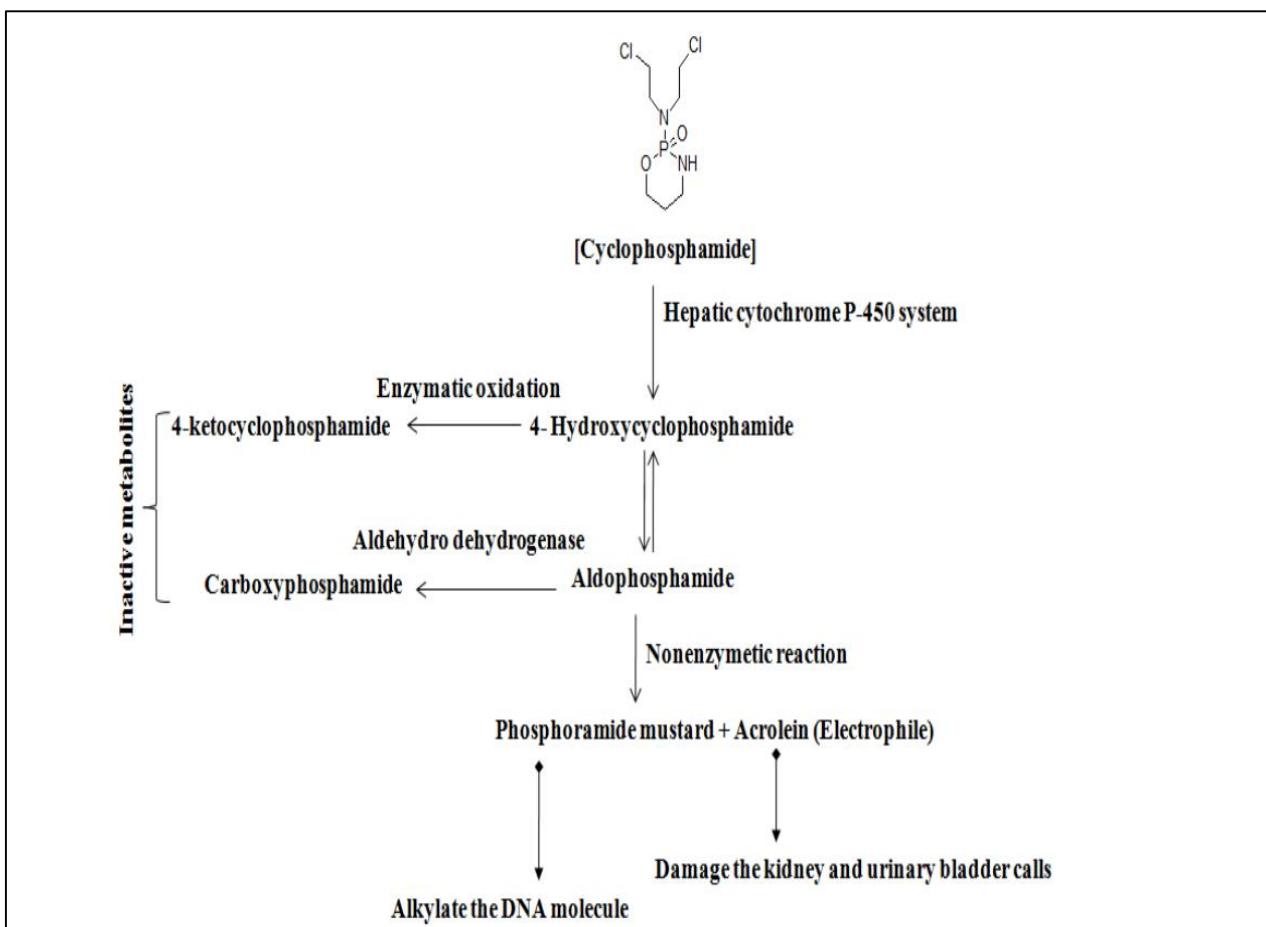


Figure 5 : Le cyclophosphamide (CY) est métabolisé dans le foie par le cytochrome P-450 (CYP2B6/CYP2C19) en 4-hydroxy-cyclophosphamide (HCY), qui entre dans les cellules sous forme d'aldocyclophosphamide (AldoCY). Ce dernier peut subir une β -élimination pour produire la moutarde phosphoramide (PM) et l'acroléine, responsables de l'effet thérapeutique mais aussi de la toxicité. Alternativement, AldoCY peut être oxydé par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) en o-carboxyéthyl-moutarde phosphoramide (CEPM) (Kurauchi et al., 2017)

L'effet thérapeutique élevé de la CP est attribué au phosphoramide, tandis que l'autre métabolite de la CP, l'acroléine, est associé à des effets secondaires toxiques qui interfère avec la cardiotoxicité qui présente une combinaison de symptômes et de signes de myopéricardite, ce qui peut entraîner une complication fatale telle que l'insuffisance cardiaque congestive, l'arythmie et la tamponnade cardiaque (Omole et al., 2018; Kadour-Mouhabeddine, 2023).

Le CP perturbe la respiration cellulaire et endommage la membrane mitochondriale interne des cardiomyocytes, provoquant une perméabilité accrue aux ions calcium via un stress oxydatif. Sa cardiotoxicité est liée à une production excessive de radicaux superoxydes (O_2^-) et de peroxyde

d'hydrogène (H_2O_2). Ces espèces réactives de l'oxygène (ERO) altèrent les structures cardiaques en dépassant les capacités antioxydantes des mitochondries, entraînant des dommages oxydatifs à l'ADN, aux protéines et aux lipides membranaires (Viswanatha Swamy et al., 2013; Cristofano M et al., 2021; Mota et al., 2021).

Le CP induit une réaction inflammatoire au niveau du tissu cardiaque, entraînant des altérations dégénératives des cardiomyocytes par l'intermédiaire de trois mécanismes interdépendants (Olowe et al., 2024a). Tout d'abord, il provoque un stress oxydatif et nitrosatif marqué, résultant de l'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, principalement par l'activation des isoformes inducible (iNOS) et endothéliale (eNOS) de la NO synthase. Cette activation favorise la formation de peroxynitrite, un agent hautement cytotoxique. Ensuite, le CP stimule la voie de signalisation TLR-4/p38MAPK/JNK, induisant l'expression accrue de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 β et la COX-2. Parallèlement, il inhibe la voie MEK/ERK, accentuant les dysfonctionnements mitochondriaux et compromettant la production d'ATP. Enfin, l'activation du facteur de transcription NF- κ B par ces cascades inflammatoires entraîne sa translocation nucléaire, ce qui amplifie la réponse inflammatoire par la production massive de cytokines. Ce processus est aggravé par l'altération de la fonction mitochondriale, qui provoque une accumulation intracellulaire de calcium (Ca^{2+}), déclenchant des phénomènes de nécrose cellulaire et altérant la contractilité cardiaque. L'ensemble de ces mécanismes (stress oxydatif, inflammation excessive et déséquilibre énergétique) contribue à la cardotoxicité aiguë et chronique observée avec le CP, mettant en lumière le rôle potentiel des agents antioxydants comme stratégie protectrice (Morelli et al., 2022; Alizadehasl et al., 2024).

Le CP induit une cardotoxicité complexe via plusieurs mécanismes interconnectés. Il perturbe l'équilibre de l'enzyme eNOS, favorisant la production de peroxynitrite et un stress nitratif. Son métabolite toxique, l'acroléine, aggrave les lésions cardiaques en formant des adduits protéiques, générant un stress oxydatif par interaction avec le glutathion, et en activant les caspases et le NF- κ B. Cette activation entraîne l'apoptose des cellules cardiaques et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF α . De plus, les métabolites du CP réagissent avec les récepteurs Fas et TNF- α , contribuant à l'apoptose des cellules cardiaques (figure 6) (Kurauchi et al., 2017; Kamel et al., 2022).

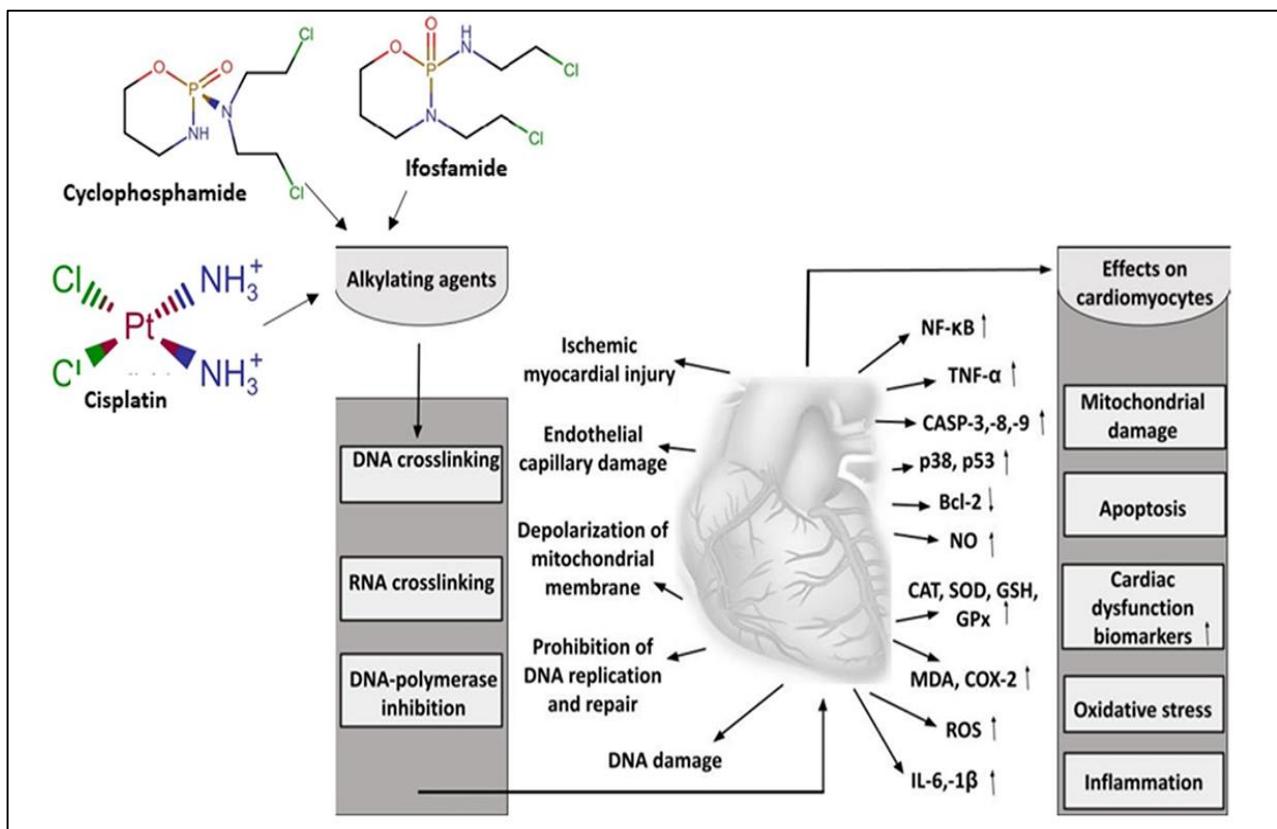


Figure 6: Représentation schématique de la cardiotoxicité induite par les agents alkylants. TNF- α , tumor necrosis factor-alpha; NF- κ B, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; IL-1 β -6, interleukin-1beta-6; MDA, malondialdehyde; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GSH, glutathione; CASP-3,-8,-9, caspase-3,8,9; Bcl-2, B-cell lymphoma 2; NO, nitric oxide; ROS, reactive oxygen species; COX-2, cyclooxygenase-2 (Nagy et al., 2024)

2-4-3-Néphrotoxicité du cyclophosphamide

La néphrotoxicité moléculaire du CP repose sur une cascade d'événements biologiques complexes impliquant le stress oxydatif, l'inflammation et l'apoptose cellulaire, principalement au niveau des cellules tubulaires rénales. Après administration, le CP, un agent alkylant largement utilisé en oncologie et en immunothérapie, est transformé par les enzymes hépatiques du cytochrome P450 en plusieurs métabolites, dont la 4-hydroxycyclophosphamide (forme active) et l'acroléine, un métabolite secondaire hautement toxique. Ce dernier est surtout responsable des lésions tissulaires au niveau rénal (Alshahrani et al., 2022; Ayza et al., 2022).

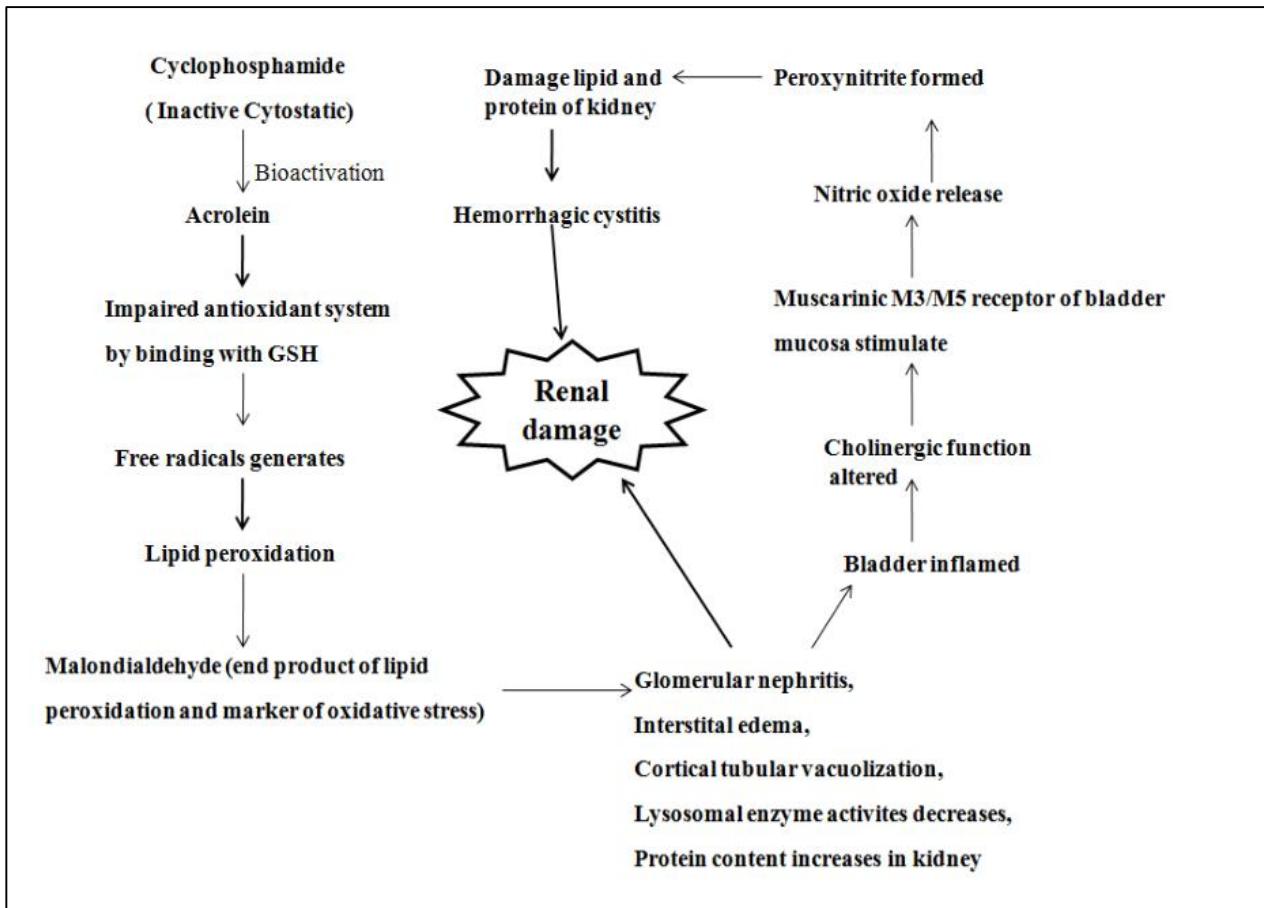
Au niveau moléculaire, l'acroléine interagit directement avec les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN des cellules tubulaires, favorisant une production massive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme le superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les radicaux

hydroxyles (OH[•]). Cette accumulation de ROS dépasse les capacités antioxydantes endogènes (glutathion, superoxyde dismutase, catalase), entraînant un stress oxydatif. Ce déséquilibre provoque la peroxydation lipidique, des mutations de l'ADN, des altérations des protéines et des dommages mitochondriaux irréversibles (Alaqueel & Al-Hariri, 2023).

Parallèlement, le stress oxydatif induit l'activation des voies inflammatoires, notamment NF-κB, qui favorise l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β et IL-6. Cette activation inflammatoire attire les cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles) vers les tissus rénaux, exacerbant les lésions tubulo-interstitielles (Kara, 2024).

Enfin, le CP et ses métabolites déclenchent l'apoptose cellulaire, en particulier via la voie intrinsèque mitochondriale. Le stress oxydatif provoque la perméabilisation de la membrane mitochondriale, libérant du cytochrome c dans le cytosol. Cela entraîne l'activation de la caspase-9, puis de la caspase-3, qui initient la dégradation programmée des composants cellulaires. L'augmentation de l'expression des protéines pro-apoptotiques comme Bax, et la réduction de celles anti-apoptotiques comme Bcl-2, favorisent cet effet cytotoxique (Singh et al., 2014a).

Des études récentes ont exploré des stratégies pour contrecarrer cette toxicité. Des agents naturels comme la naringénine (un flavonoïde), la sésamine (un lignane issu du sésame) et la coenzyme Q10 (un antioxydant mitochondrial) ont montré, chez le rat, une efficacité notable pour réduire les dommages rénaux induits par le CP. Ces composés agissent en diminuant la production de ROS, en inhibant les cytokines pro-inflammatoires, et en régulant l'expression des gènes apoptotiques, ce qui préserve la fonction rénale (figure 7) (Ayza et al., 2022; Çetik-yıldız et al., 2024).



Figuure 7 : Mécanisme par lequel le cyclophosphamide induit la néphrotoxicité (Singh et al., 2014b)

2-4-4-Hépatotoxicité du cyclophosphamide

L'hépatotoxicité induite par le CP repose sur une série d'événements moléculaires complexes impliquant le stress oxydatif, l'inflammation hépatique et l'apoptose des hépatocytes.

Après administration, le CP est métabolisé principalement dans le foie par le système enzymatique cytochrome P450 (CYP2B6 et CYP3A4), générant des métabolites actifs comme la 4-hydroxycyclophosphamide et des métabolites toxiques, notamment l'acroléine. Cette dernière est fortement réactive et est considérée comme le principal agent hépatotoxique. Elle induit une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme le peroxyde d'hydrogène et les radicaux superoxydes, qui attaquent les lipides membranaires, les protéines cellulaires et l'ADN, provoquant une peroxydation lipidique, une perte de l'intégrité membranaire et des mutations cellulaires (Voelcker, 2023). Ce stress oxydatif s'accompagne d'une chute des niveaux

d'antioxydants naturels, tels que le glutathion, la superoxyde dismutase et la catalase, accentuant ainsi les lésions hépatiques (Aladaileh et al., 2019; Jali et al., 2023) .

Simultanément, la production de ROS active la voie du facteur de transcription NF-κB, qui entraîne la surexpression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1 β et IL-6, favorisant une inflammation hépatique chronique. Cette inflammation attire des cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles) dans les tissus hépatiques, aggravant les dommages cellulaires et favorisant la fibrose. Le stress oxydatif et inflammatoire active aussi les voies apoptotiques, en particulier la voie mitochondriale intrinsèque, où l'augmentation du rapport Bax/Bcl-2 provoque la perméabilisation de la membrane mitochondriale, la libération de cytochrome c et l'activation en cascade des caspases (caspase-9 puis caspase-3), entraînant la mort programmée des hépatocytes (Temel et al., 2020; Althunibat et al., 2023).

Des recherches récentes ont mis en évidence le rôle protecteur de certains composés antioxydants naturels dans la prévention de cette hépatotoxicité. Par exemple, la sésamine (un lignane issu du sésame), la taxifoline (un flavonoïde) et la chrysin (présente dans le miel) ont démontré leur capacité à atténuer les effets toxiques du CP dans des modèles animaux. Ces molécules agissent principalement en réduisant les taux de MDA (un marqueur de peroxydation lipidique), en restaurent les niveaux d'antioxydants endogènes, en inhibant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et en modulant l'activité des caspases, limitant ainsi l'apoptose hépatocytaire (figure 8) (Caglayan et al., 2018; Temel et al., 2020).

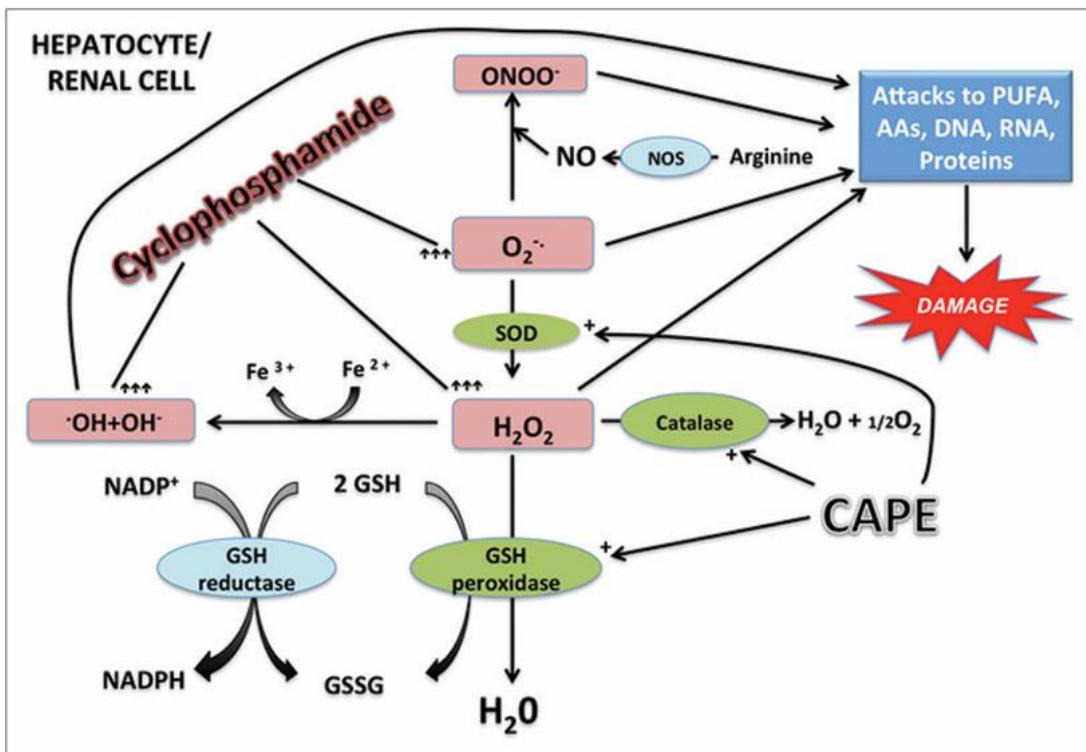


Figure 8 : Mécanisme proposé expliquant comment le stress oxydatif induit par le cyclophosphamide est neutralisé par les enzymes antioxydantes dans différentes parties des hépatocytes et des cellules rénales, et comment le CAPE exerce ses effets protecteurs contre le stress oxydatif (Akyol et al., 2016).

AAs: Amino acids, CAPE: Caffeic acid phenethyl ester, CAT: Catalase, Fe^{2+} : Ferrous iron, GPx: Glutathione peroxidase, GSH: Reduced glutathione, GR: Glutathione reductase, GSSG: Oxidized glutathione, H_2O : Water, NADP⁺: Oxidized nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH: Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, O_2^- : Molecular oxygen, O_2^- : Superoxide anion radical, OH^- : Hydroxyl ion, OH^- : Hydroxyl radical, ONOO^- : Peroxynitrite, NO: Nitric oxide, NOS: Nitric oxide synthase, PUFA: Polyunsaturated fatty acid, SOD: Superoxide dismutase

2-4-5- Reprotoxicité du cyclophosphamide

Le CP, est reconnu pour ses effets reprotoxiques sévères, affectant aussi bien la fertilité masculine que féminine. Au niveau moléculaire, sa toxicité repose principalement sur la formation de métabolites actifs, notamment la phosphoramide moutarde, qui induit des dommages à l'ADN par alkylation, entraînant des cassures double brin, des mutations et une activation des voies apoptotiques via des protéines telles que p53 et Puma. Ces altérations génétiques perturbent la spermatogenèse et l'ovogenèse, menant à la mort des cellules germinales (Olowe et al., 2024a).

Par ailleurs, le CP perturbe profondément l'équilibre endocrinien en inhibant la synthèse et la régulation des hormones sexuelles essentielles à la fonction reproductive. Il agit notamment sur les cellules de Leydig dans les testicules, responsables de la production de testostérone, ainsi que sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, réduisant les niveaux de l'hormone lutéinisante

(LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Cette altération hormonale se traduit par une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse, une dégénérescence des tubules séminifères et une réduction du volume et de la qualité du liquide séminal (Yang et al., 2021).

En parallèle, le CP induit un stress oxydatif intense en générant un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), telles que le radical superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^-). Ces ROS, lorsqu'ils dépassent les capacités des systèmes antioxydants entraînent une peroxydation des lipides membranaires, des dommages oxydatifs aux protéines et à l'ADN mitochondrial. Les mitochondries, organites clés dans la production d'ATP et dans l'apoptose, deviennent dysfonctionnelles, ce qui affecte directement la mobilité, la morphologie et la viabilité des spermatozoïdes, réduisant leur pouvoir fécondant (Barekati et al., 2008).

Chez la femme, cette situation est aggravée par une perte de la réserve ovarienne, provoquée par l'activation prématuée des follicules primordiaux suivie d'apoptose, ainsi que par des altérations épigénétiques des ovocytes survivants. Ces modifications conduisent à une maturation ovocytaire incomplète, une accumulation insuffisante d'ARNm maternels, une aneuploïdie, une fragmentation mitochondriale, et une altération du développement embryonnaire précoce (figure 9) (Chen et al., 2024; Olowe et al., 2024b).

Des études récentes montrent en outre que cette toxicité peut être transmise à la descendance par des effets épigénétiques ou génétiques, renforçant la nécessité de mesures de préservation de la fertilité avant traitement, comme la cryoconservation des gamètes, et d'une co-administration potentielle d'agents antioxydants tels que le CAPE (ester phénéthylique de l'acide caféïque) (Abdi et al., 2024).

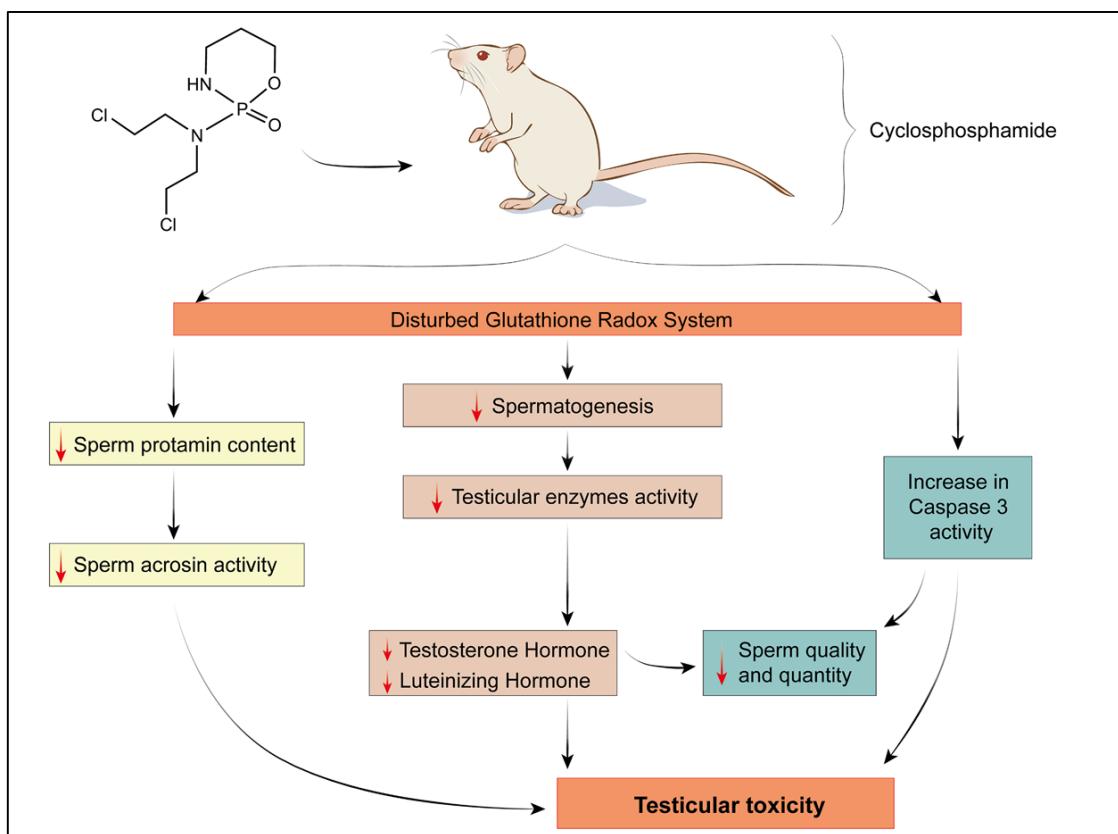


Figure 9 : Le mécanisme du cyclophosphamide, associé à un déséquilibre du système redox du glutathion et à une augmentation de l'activité de la caspase 3, entraîne une diminution des niveaux d'hormones sexuelles masculines, une mauvaise qualité du sperme et une toxicité testiculaire (Olowe et al., 2024a)

3- La famille des Asteraceae

La famille des Asteraceae, également appelée Compositae, est l'une des plus grandes familles de plantes à fleurs. Elle regroupe près de 25 000 espèces connues, répartis en 1600 genres et 17 tribus à travers le monde. Cette famille est présente sur tous les continents, à l'exception de l'Antarctique, avec une prédominance dans les régions tempérées. La famille des Asteraceas est la plus importante en Algérie puisqu'elle comprend 408 espèces répartis en 109 genres (Quezel & Santa, 1963a; Chatelain et al., 2018; Rebbas et al., 2021).

Le genre *Centaurea* comprend 46 espèces et se caractérise par une inflorescence particulière appelée capitule, où de nombreuses petites fleurs, ou fleurons, sont regroupées sur un réceptacle commun entouré de bractées formant un involucre. Cette disposition donne l'apparence d'une seule fleur, bien que chaque fleuron soit une fleur complète en soi. Les fleurs peuvent être tubulées ou ligulées, et les fruits produits sont des akènes souvent surmontés d'un pappus facilitant leur dispersion. Les feuilles des Asteraceae sont généralement alternes et peuvent présenter diverses formes, allant de simples à profondément lobées (Gordo et al., 2021; Payette, 2023).

3-1-Le genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea*, communément appelé "centaurée", appartient à la famille des Asteraceae et comprend de nombreuses espèces réparties principalement en Europe, en Afrique du Nord et en Asie occidentale. Le genre *Centaurea* compte environ 700 espèces et 600 sous-espèces. Il est répandu aussi bien sur le territoire algérien qu'en Europe méridionale, dans le bassin méditerranéen, à l'ouest de l'Asie et sur le continent américain. En Algérie, le genre *Centaurea* est très présent avec 45 espèces qui sont décrites à travers le territoire (Quezel & Santa, 1963b; Mabberley, 1987). Les investigations phytochimiques réalisées sur ce genre de plantes montrent que les centaurées sont très riches en métabolites secondaires : notamment les lactones sesquiterpéniques, les flavonoïdes, les composés acétyléniques, les alcaloïdes et les stéroïdes (Fortuna et al., 2001).

Ces plantes sont généralement herbacées, annuelles, bisannuelles ou vivaces, avec des tiges érigées souvent ramifiées. Les feuilles sont alternes et varient en forme, allant de linéaires à pennatilobées. Les capitules, solitaires ou groupés, sont composés de fleurons tubulés, avec des bractées involucrales présentant souvent des appendices caractéristiques tels que des franges ou des épines, utiles pour l'identification des espèces (Hellwig, 2004).

Les centaurées colonisent une variété de milieux, incluant les prairies, les bords de routes, les friches et les zones montagneuses. Certaines espèces sont adaptées aux sols calcaires, tandis que d'autres préfèrent les sols siliceux (Quezel & Santa, 1963a).

Plusieurs espèces du genre *Centaurea* sont utilisées dans la médecine populaire pour soigner certaines maladies comme le diabète, les rhumatismes, la malaria, l'hypertension... (Ayad et al., 2012). Dans la médecine traditionnelle turque des variétés d'espèces du genre *Centaurea* sont utilisées pour soulager la douleur et l'inflammation, les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre et les maux de tête (Fatullayev et al., 2023). Ces utilisations ont été confirmées par des études scientifiques qui ont mis en évidence diverses propriétés biologiques telles que antipelliculaire, anti-diarrhéique, antirhumatismales, anti-inflammatoire, cholérétique, diurétique, digestive, stomachique, astringent, antipyrétique, cytotoxique et antibactériennes pour ces espèces (Sokovic et al., 2017).

La diversité morphologique et écologique des Asteraceae, et du genre *Centaurea* en particulier, en fait un sujet d'étude riche en botanique, avec des implications en écologie, en agriculture et en pharmacologie.

3-1-1- Les espèces du genre *Centaurea* en Algérie

L'espèce la plus connue du genre *Centaurea* en Algérie est sans doute *Centaurea cyanus*, communément appelée le bleuet. Originaire d'Europe, cette plante herbacée annuelle s'est largement naturalisée en Afrique du Nord, notamment en Algérie, où elle pousse spontanément dans les prairies, les champs de céréales et les terrains vagues, surtout dans les régions du nord au climat méditerranéen (Louaar et al., 2011a). *Centaurea cyanus* est facilement reconnaissable par ses fleurs d'un bleu vif, bien que des variantes blanches ou roses existent, et par ses feuilles étroites et lancéolées. Elle appartient à la famille des Asteraceae, comme les marguerites et les chardons, et se distingue par son rôle écologique important : elle attire de nombreux polliniseurs, notamment les abeilles et les papillons (Quezel & Santa, 1963a; Djeddi et al., 2011).

Sur le plan ethnobotanique, le bleuet est également reconnu pour ses propriétés médicinales, il est traditionnellement utilisé pour traiter les inflammations oculaires (notamment en usage externe sous forme d'infusions pour les compresses), ainsi que pour ses effets diurétiques et légèrement antiseptiques. En Algérie, il est aussi parfois cultivé pour son aspect ornemental et ses utilisations en phytothérapie (Ozenda, 1992; Pirvu et al., 2012).

En Algérie, le genre *Centaurea* est représenté par plusieurs espèces notables, dont certaines sont largement répandues, tandis que d'autres sont endémiques. La plus connue reste *Centaurea cyanus*. Elle est accompagnée de *Centaurea africana*, présente dans les zones montagneuses telles que la Kabylie et les Aurès. Une autre espèce fréquente est *Centaurea calcitrapa*, particulièrement commune dans les terrains secs et ouverts du bassin méditerranéen algérien (Louaar et al., 2011b). On trouve également *Centaurea diluta* dans les zones steppiques de l'ouest, souvent dans les pâturages et les prairies ouvertes. Parmi les espèces endémiques, *Centaurea tougourensis* se distingue dans les régions sahariennes et subdésertiques de l'Est algérien, tandis que *Centaurea pungens* est localisée dans les montagnes du Tell. Ces espèces illustrent la diversité écologique et floristique de l'Algérie, en particulier dans les milieux méditerranéens, steppiques et montagnards, et certaines présentent un intérêt botanique ou patrimonial en raison de leur rareté ou de leur spécificité locale (Ayad & Akkal, 2019a; De Leonardis et al., 1984; Ozenda, 1991).



Figure 10: *Centaurea africana*
(Pictures of *Centaurea Africana*, n.d.)



Figure 11 : *Centaurea cyanus* (Photos of Cornflower (*Centaurea Cyanus*) · iNaturalist, n.d.)

3-1-2- Usages thérapeutiques traditionnels des *Centaurea* en Algérie et au Maghreb

Le genre *Centaurea*, appartenant à la famille des Asteraceae, se distingue par sa richesse en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les lactones sesquiterpéniques, les polyacéténènes, ainsi que des huiles essentielles aux propriétés thérapeutiques reconnues. Ces constituants biochimiques confèrent aux espèces du genre une grande diversité d'activités biologiques, confirmées par la pharmacologie moderne, notamment des propriétés antioxydantes, anti-

inflammatoires, antimicrobiennes, digestives, et cicatrisantes (Grisebachii et al., 2011; Belhouala & Benarba, 2021).

En médecine traditionnelle algérienne, ces plantes sont couramment utilisées pour traiter un large éventail d'affections. Certaines espèces comme *Centaurea cyanus*, sont appréciées pour leurs vertus oculaires, notamment dans le traitement des conjonctivites, orgelets et autres irritations des yeux, généralement sous forme de compresses ou infusions florales. D'autres, telles que *Centaurea calcitrapa*, sont utilisées en usage topique pour soulager les inflammations cutanées, les eczémas, les piqûres d'insectes, et parfois même les rhumatismes. Certaines espèces, comme *Centaurea africana*, sont reconnues pour leurs effets digestifs et hépatoprotecteurs, utilisées en infusion pour apaiser les troubles gastro-intestinaux ou comme stimulants toniques après maladie (Ayad & Akkal, 2019b).

Les usages varient d'une région à l'autre. Par exemple, dans les régions montagneuses de Kabylie ou de l'Aurès, les habitants recourent à des infusions de parties aériennes de certaines espèces pour soulager les douleurs menstruelles ou les maux d'estomac. Dans les zones steppiques, d'autres espèces sont utilisées en pommades ou cataplasmes pour le soin des plaies ou infections cutanées mineures (Trabsa et al., 2020).

Plus récemment, des études phytochimiques et pharmacologiques ont confirmé plusieurs de ces usages traditionnels. On a notamment isolé des flavonoïdes antioxydants à fort potentiel thérapeutique, ainsi que des lactones sesquiterpéniques présentant des propriétés anti-inflammatoires et cytotoxiques contre certaines lignées cellulaires cancéreuses. Ces résultats renforcent l'intérêt ethnopharmacologique de ces plantes, non seulement dans le contexte traditionnel mais aussi dans la perspective de développer des traitements naturels modernes (Zater et al., 2016; Azzouzi et al., 2024).

3-1-3- Description phytochimique du genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea*, riche et diversifié, est particulièrement connu pour sa teneur élevée en métabolites secondaires aux propriétés pharmacologiques variées. Les études phytochimiques menées sur différentes espèces de *Centaurea*, notamment celles endémiques d'Algérie et du bassin méditerranéen, ont révélé la présence de flavonoïdes, lactones sesquiterpéniques, acides phénoliques, polyacétylènes, huiles essentielles, ainsi que d'autres composés secondaires comme les tanins et les coumarines. Ces composés jouent un rôle essentiel dans les défenses naturelles des plantes et justifient largement leur usage en médecine traditionnelle (Louaar et al., 2011c).

➤ *Flavonoïdes*

Les flavonoïdes représentent le groupe de composés le plus abondant et le plus étudié dans le genre *Centaurea*. On les retrouve principalement dans les fleurs, les feuilles, et parfois les racines. Ils sont représentés par des flavones (comme lutéoline et apigénine) et des flavonols (tels que quercétine et kaempférone), souvent sous forme de glycosides. Ces molécules sont bien connues pour leurs propriétés antioxydantes puissantes, leur capacité à piéger les radicaux libres, ainsi que leurs effets anti-inflammatoires et antimicrobiens. Certaines études ont montré que l'extrait méthanolique de *Centaurea microcarpa* contient des flavonoïdes capables de protéger les cellules contre le stress oxydatif (Khammar & Djeddi, 2012).

➤ *Lactones sesquiterpéniques*

Typiques des plantes de la famille des Asteraceae, les lactones sesquiterpéniques sont largement représentées dans *Centaurea* sous forme de guaianolides, eudesmanolides et germacranolides. Ces molécules sont principalement retrouvées dans les tiges, racines et feuilles, et incluent des composés bioactifs tels que la cynaropicrine, la centaureine, et la repin. Elles sont connues pour leur activité cytotoxique contre certaines lignées cellulaires cancéreuses, leur propriété anti-inflammatoire, et leur potentiel antipaludique. Ces composés ont aussi été associés à des effets immunomodulateurs, ce qui les rend intéressants dans le développement de traitements à base de plantes (Bensaid et al., 2024).

➤ *Acides phénoliques*

Les acides phénoliques tels que l'acide caféïque, l'acide chlorogénique et l'acide férulique sont également présents dans plusieurs espèces de *Centaurea*. Ces composés sont particulièrement abondants dans les feuilles et les inflorescences. Ils contribuent à l'activité antioxydante globale des extraits végétaux, et ont montré des effets hépatoprotecteurs, neuroprotecteurs et anti-inflammatoires. Ils sont souvent responsables de l'amertume des infusions utilisées en médecine traditionnelle pour les troubles digestifs ou hépatiques (Bibi et al., 2024).

➤ *Polyacétylènes*

Moins fréquents mais néanmoins intéressants, les polyacétylènes ont été isolés chez certaines espèces comme *Centaurea cyanus*. Ces composés, souvent instables, sont reconnus pour leurs propriétés cytotoxiques, antimicrobiennes et parfois insecticides. Leur rôle dans les applications thérapeutiques reste encore peu exploré, mais leur potentiel est prometteur, notamment dans les domaines de la dermatologie et de la cancérologie (Rathod et al., 2023).

➤ *Huiles essentielles*

Certaines espèces de *Centaurea* libèrent des huiles essentielles riches en monoterpènes (comme l' α -pinène, le limonène) et en sesquiterpènes (comme le β -caryophyllène, l'humulène). Ces huiles sont surtout concentrées dans les inflorescences et parfois les feuilles. Elles possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques, antioxydantes et même anti-inflammatoires. Par exemple, des extraits volatils de *Centaurea dimorpha* ont montré un fort pouvoir photoprotecteur et antioxydant, ce qui soutient leur usage potentiel en cosmétique naturelle (Gözcü et al., 2024).

➤ *Autres composés secondaires*

D'autres métabolites secondaires sont également présents dans les espèces de *Centaurea*, bien que moins étudiés. Les tanins, par exemple, sont responsables de l'activité astringente des plantes et sont souvent utilisés dans le traitement traditionnel des plaies, infections cutanées, ou affections buccales. Les coumarines, quant à elles, ont été associées à des effets anticoagulants, antibactériens et hépatoprotecteurs. Des alcaloïdes en faible concentration ont aussi été détectés dans certaines espèces, mais leur rôle pharmacologique n'est pas encore bien caractérisé (Teneva et al., 2024).

3-1-4- Activités biologique des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques largement distribués dans le règne végétal, connus pour une diversité remarquable d'activités biologiques. Ils jouent un rôle crucial dans la protection des plantes et ont suscité un intérêt considérable en pharmacologie pour leurs effets bénéfiques sur la santé humaine.

➤ *Activité antioxydante*

Les flavonoïdes sont reconnus pour leur fort pouvoir antioxydant, en raison de leur capacité à neutraliser les radicaux libres et à inhiber la peroxydation lipidique. Ces composés agissent en piégeant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS), responsables de dommages cellulaires et de l'apparition de nombreuses pathologies chroniques telles que le cancer, le diabète ou les maladies neurodégénératives. Leur efficacité antioxydante dépend principalement de la position et du nombre de groupements hydroxyles sur le noyau flavonoïque. Par exemple, la quercétine, très présente dans de nombreuses espèces de *Centaurea*, est l'un des flavonoïdes les plus puissants dans cette activité. Elle protège les membranes cellulaires, l'ADN et les enzymes

contre le stress oxydatif, contribuant ainsi à la prévention du vieillissement cellulaire prématûre et de la dégénérescence neuronale (Pietta, 2000).

➤ Activité anti-inflammatoire

Les flavonoïdes exercent une action anti-inflammatoire notable, en particulier par leur capacité à inhiber les enzymes pro-inflammatoires telles que la cyclooxygénase (COX-2), la lipoxygénase (5-LOX) et la nitric oxide synthase (iNOS). De plus, ils modulent l'expression de cytokines inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α). Cette activité est très pertinente dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques telles que l'arthrite, les troubles intestinaux inflammatoires ou les affections respiratoires. La lutéoline, flavonoïde abondant dans certaines espèces de *Centaurea*, a montré une efficacité remarquable dans la suppression de l'activation de la voie NF- κ B, principale voie de signalisation inflammatoire. Cette propriété explique l'utilisation traditionnelle de certaines plantes riches en flavonoïdes pour soulager les douleurs, les inflammations articulaires ou les infections de la peau (Middleton et al., 2000).

➤ Activité cardioprotectrice

Les flavonoïdes sont également impliqués dans la protection du système cardiovasculaire. Ils agissent en améliorant la fonction endothéliale, en réduisant l'agrégation plaquettaire, en diminuant la pression artérielle, et en prévenant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), contribuant ainsi à la prévention de l'athérosclérose. Des études cliniques ont montré qu'une consommation élevée de flavonoïdes est associée à une réduction significative du risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et d'hypertension artérielle. La rutoside, flavonoïde courant dans les *Centaurea*, est souvent utilisée en phytothérapie pour renforcer la circulation veineuse et traiter les varices ou les hémorroïdes (Ross & Kasum, 2002).

➤ Activité neuroprotectrice

Certains flavonoïdes ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui leur permet de protéger le tissu nerveux contre les effets du stress oxydatif, de l'inflammation et de la toxicité excitotoxique. Ils favorisent également la neurogenèse et améliorent la plasticité synaptique, contribuant ainsi à la prévention des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et d'Huntington. Des flavonoïdes comme la catéchine, la quercétine et la rutoside, souvent présents dans les extraits de plantes médicinales comme celles du genre

Centaurea, ont montré une capacité à améliorer la mémoire, à réduire l'anxiété et à protéger les neurones contre les lésions induites par les toxines (Vauzour et al., 2008).

*Protocoles
expérimentaux*

Protocoles expérimentaux

1. Matériel végétal

La plante *Centaurea sp.* a été acquise auprès d'un herboriste. Seules les parties aériennes ont été utilisées pour l'étude. Le matériel végétal a été séché à l'abri de la lumière, de l'humidité et à température ambiante, puis finement broyé. Après séchage, la poudre obtenue a été soigneusement conservée dans des conditions optimales afin de préserver ses propriétés. La préparation de l'extrait a été réalisée au sein de l'unité de recherche « Valorisation des ressources naturelles, molécules bioactives et analyses physico-chimiques et biologiques », relevant du département de chimie de l'Université Frères Mentouri Constantine 1, par la doctorante Keltoum Boudraa.

2. Expérimentation animale

2.1. Animaux et conditions d'hébergements

Dans le cadre de l'évaluation de l'activité protectrice et antioxydante *in vivo*, des rats mâles de souche Wistar albinos, dont le poids varie entre 200 et 250 g, ont été utilisés. Ces animaux ont été obtenus par élevage au sein de l'animalerie du Département de Biologie Animale, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Mentouri Constantine 1.

À leur réception, les animaux ont été répartis aléatoirement en cinq groupes expérimentaux, chacun hébergé dans des cages standards. Une période d'acclimatation de deux semaines a été observée avant le début des traitements expérimentaux. Durant cette période, les rats ont bénéficié d'un accès ad libitum à une alimentation standard et à l'eau potable. Les conditions d'hébergement ont été strictement contrôlées, avec une température ambiante constante et un cycle nycthéméral de 12 heures de lumière alternant avec 12 heures d'obscurité.



Figure 12 : Les lots de rats

2.2. Induction de la toxicité et traitement des rats

2.2.1. Effet préventif de la fraction n-butanolique de *Centaurea sp.* contre la toxicité aiguë induite par le cyclophosphamide (200 mg/kg)

Pour évaluer l'effet protecteur de l'extrait butanolique sur les rats durant 06 jours. Les rats sont répartis en cinq groupes de 6 rats chacun de la manière suivante :

- **Groupe témoin (T)** : les animaux ont reçu par voie orale de l'eau distillée (véhicule) pendant six jours. Une injection intrapéritonéale (i.p.) de solution saline (NaCl 0,9 %) a été administrée le quatrième jour.
- **Groupe extrait (EXT)** : les animaux ont été traités par voie orale avec une dose quotidienne de 200 mg/kg de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* pendant six jours.
- **Groupe cyclophosphamide (CP)** : les rats ont reçu une injection unique intrapéritonéale de CP à la dose de 200 mg/kg le quatrième jour.
- **Groupe prétraité à l'extrait butanolique + cyclophosphamide (EXT+CP)** : les rats ont reçu l'extrait butanolique (200 mg/kg/jour, par voie orale) du premier au sixième jour, suivi d'une injection intrapéritonéale de CP (200 mg/kg) le quatrième jour.
- **Groupe prétraité à la vitamine E + cyclophosphamide (Vit E+CP)** : les animaux ont été prétraités par voie orale avec de la vitamine E (300 mg/kg/jour) pendant six jours, et ont reçu une injection intrapéritonéale de CP (200 mg/kg) le quatrième jour.

La dose de l'extrait butanolique de la plante *Centaurea sp.* a été choisie sur la base des observations *in vivo* et des recherches menées dans notre laboratoire sur l'effet de différents extraits de plantes sur la toxicité hépatiques et rénales induite par des xénobiotiques (Amrani et al., 2019;

Zehani et al., 2022; Mecheri et al., 2024), tandis que la dose de toxine a été choisie sur la base d'études antérieures (Hasan et al., 2020; Ayza et al., 2022).



Figure 13 : Un rat reçoit l'extrait de la plante par gavage



Figure 14 : Un rat reçoit sa dose de cyclophosphamide par voie intrapéritonéale



Figure 15 : Un rat reçoit l'eau distillée par gavage

2.2.2. Dissection des rats, prélèvement du sang et des organes

À la fin de la période de traitement, les animaux ont été mis à jeun pendant la nuit. Le lendemain, ils ont été anesthésiés à l'aide de chloroforme. Le sang a été prélevé au niveau de la veine porte à l'aide de seringues stériles, puis recueilli dans des tubes appropriés. Les échantillons ont ensuite été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 10 minutes afin de séparer le plasma, lequel a été conservé à -20 °C jusqu'à son utilisation pour l'analyse des paramètres biochimiques. Les dosages ont porté notamment sur les transaminases (ALAT, ASAT), Cholesterol, les triglycerides, LDL et LDH. Une portion du foie a été fixée dans une solution de formol à 10 % en vue de la réalisation d'un examen histopathologique.



Figure 17 : Échantillons d'organes en solution physiologique



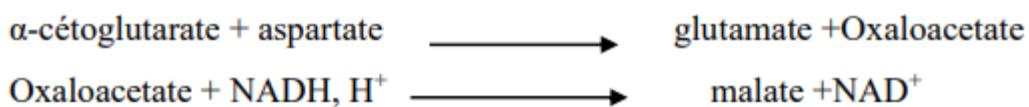
Figure 16: Un rat sur la planche de dissection

2.2.3. Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

Les activités enzymatiques : AST, ALT (biomarqueurs de la fonction hépatique), sont mesurées. Les paramètres cités précédemment sont déterminés par des méthodes colorimétriques en utilisant des Kits commerciale (Spinreact, Espagne) sur un automate multiparamétrique dans un laboratoire de biologie et d'analyses médicales.

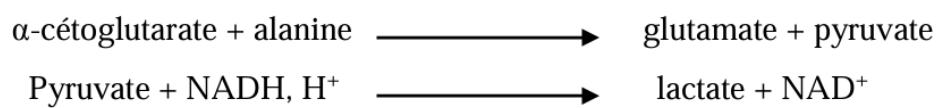
2.2.3.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi l'oxaloacétate de glutamate transaminase (TGO) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au l'alpha-cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déhydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ selon la réaction suivante :



2.2.3.2. Evaluation de l'activité enzymatique de l'ALAT

L'alanine aminotransférase (ALAT ou GPT) catalyse le transfert du groupement amine de l'alanine sur l'α-cétoglutarate formant une molécule de glutamate et pyruvate. En présence de NADH, H⁺ et de lactate déshydrogénase (LDH), le pyruvate est réduit en L-lactate selon la réaction :



2.2.3.3. Evaluation de l'activité enzymatique de LDH

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme intracellulaire catalyse la transformation réversible du pyruvate en lactate par le NADH. Le taux de la diminution de NADH est proportionnel à la concentration catalytique du LDH présent dans l'échantillon.



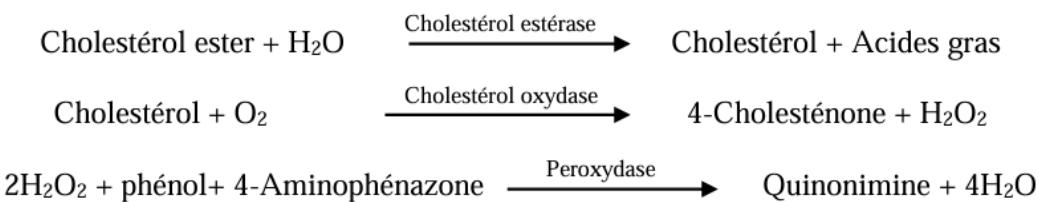
2.2.3.4. Dosage de cholestérol LDL

Les lipoprotéines de faible densité (LDL), sont synthétisées dans le foie sous l'action de différentes enzymes lipolytiques sur les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. Le taux de cholestérol-LDL a été mesuré par méthode directe avec un kit enzymatique sélectif et les valeurs sont exprimées en (mg/dl). Le taux du cholestérol-LDL est, peut aussi, calculé à partir des triglycérides (TG), du cholestérol-HDL et du cholestérol total selon la formule de Fridewald :

$$\text{LDL (en mg/dl)} = \text{Cholestérol total} - \text{HDL} - (\text{Triglycérides}/5)$$

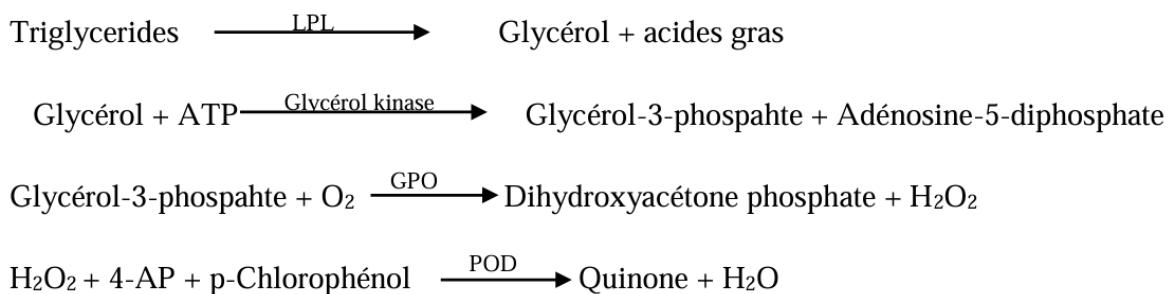
2.2.3.5. Dosage du cholestérol plasmatique

Le dosage de cholestérol plasmatique est une méthode colorimétrique utilisée pour évaluer les niveaux de cholestérol dans le sang. Le principe de la méthode est basé sur la transformation des esters de cholestérol en cholestérol libre, l'oxydation de ce produit donne la naissance de peroxyde d'hydrogène H_2O_2 qui réagit avec le phénol et 4-Aminophenazone sous l'action de la peroxydase pour donner un complexe « Quinone imine » de couleur rose mesurable par spectrophotométrie à 500 nm. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans le plasma sanguin.



2.2.3.6. Dosage des triglycérides plasmatiques

L'incubation des triglycérides contenus dans l'échantillon avec la lipoprotéinlipase (LPL) libère le glycérol et les acides gras. Le glycérol est converti en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine diphosphate (ADP) par la glycérol kinase et l'ATP. Le glycérol-3-phosphate (3GP) est en suite converti par la glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Dans la réaction finale, le peroxyde d'hydrogène réagit avec 4-aminophénazole (4-AP) et le p-chlorophénol en présence de peroxydase (POD) pour donner un composé de couleur rouge. L'intensité de cette couleur est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.



2.2.4. Examens d'anatomie-pathologiques

L'étude histologique est réalisée dans les laboratoires d'anatomie pathologique de l'hôpital EPH Houari Boumediene (Chelghoum Laid) à Mila, à l'aide d'un microscope photonique Leica ICC 50 HD. Elle repose sur une analyse sémiologique visant à comparer les tissus normaux aux tissus pathologiques, dans le but de détecter d'éventuelles altérations de l'architecture des organes après l'administration de la plante *Centaurea sp.* et l'injection de cyclophosphamide.

Après le sacrifice des animaux et leurs dissections, une perfusion aura lieu avec une solution de NaCl (0.9%) afin de drainer tout le sang restant dans les organes. Un morceau d'organe visé (foie) de chaque rat est immédiatement prélevé, coupé en petits morceaux, et conservé dans le fixateur formol (10%).

Les différentes étapes de la préparation des blocs de paraffine sont résumées ci-dessous :

- La fixation consiste à protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des enzymes contenues dans les lysosomes cellulaires. La fixation se fait par une solution du

formol tamponné (10 %) qui favorise la polymérisation des protéines et, dans certains cas les lipides présents dans l'organe.



Figure 18 : Échantillons d'organes en formol

- Les fragments des tissus sont mis en cassettes puis plonger dans un récipient fermé de formol 10%.

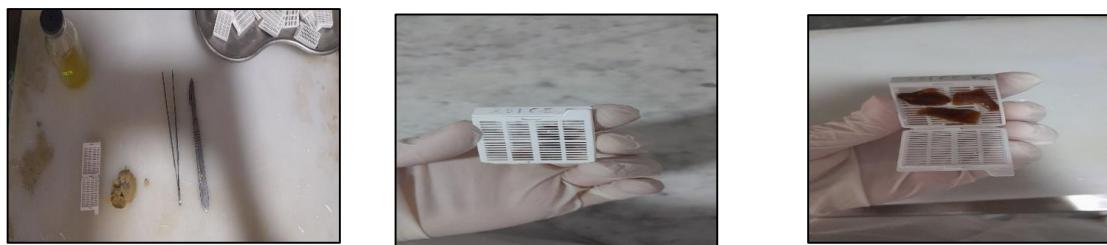


Figure 19: Préparation des cassettes des échantillons

- La déshydratation on passe les tissus dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 80°, 90°, 95°, 99°, puis enfin 100°). L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer l'eau. Juste après la déshydratation, les cassettes sont mises dans un bain de xylène (éclaircissant) ce qui permet d'apprécier le degré de pénétration par la transparence acquise par la pièce.



Figure 20 : Etape de déshydratation

- Les tissus sont inclus dans du paraffine fondu qui s'incorpore avec l'échantillon et conserve ces tissus permettant ainsi de faire des coupes histologiques fines.



Figure 21 : Préparation des blocs

- Les coupes fines ($5 \mu\text{M}$) sous forme d'un ruban sont réalisées à partir du bloc de paraffine à l'aide d'un microtome. Le ruban obtenu de la microtomie est étalé sur des lames en verre, ces lames passent sur une plaque chauffante pour assurer la fixation de la paraffine contenant la coupe histologique sur la lame.



Figure 22: préparation des coupes fines

- Pour faciliter la pénétration des colorants à l'intérieur de la coupe, on commence d'abord par une réhydratation. On passe les lames dans des bains d'alcool de degrés décroissants (de 100°, 90°, 70°C) puis dans de l'eau distillée.
- La coloration est effectuée pour reconnaître les différents composants tissulaires qui sont généralement transparents. La coloration hématoxyline éosine (HE) est la coloration bichromatique standard utilisée en premier temps, elle nous donne une vue globale sur les morphologies tissulaires et les lésions pathologiques.
- L'hématoxyline, qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux).
- L'éosine, qui colore en rose les structures acidophiles (cytoplasme).
- Pour une meilleure visualisation microscopique et une conservation à longue durée contre la décoloration, une résine synthétique est placée entre une lame portante la coupe histologique et une lamelle. Les lames sont prêtes pour la lecture microscopique qui est effectuée par un microscope photonique Leica et photographiées à l'aide d'un appareil photo numérique.



Figure 23: Préparation de lames pour l'étude anatomique

3. Evaluation statistique

Les résultats des différents tests effectués *in vivo* sont exprimés en moyenne plus ou moins l'écart type (moyenne \pm SD). L'évaluation statistique des résultats est effectuée par l'analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) suivie du test post hoc de Tukey's, en utilisant le logiciel Graph Pad Prism Version 5.

Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude expérimentale *in vivo*

1.1. L'effet protecteur de l'extrait de la plante vis-à-vis de la toxicité aiguë induite par le cyclophosphamide

1.1.1. Les enzymes transaminase AST et ALT

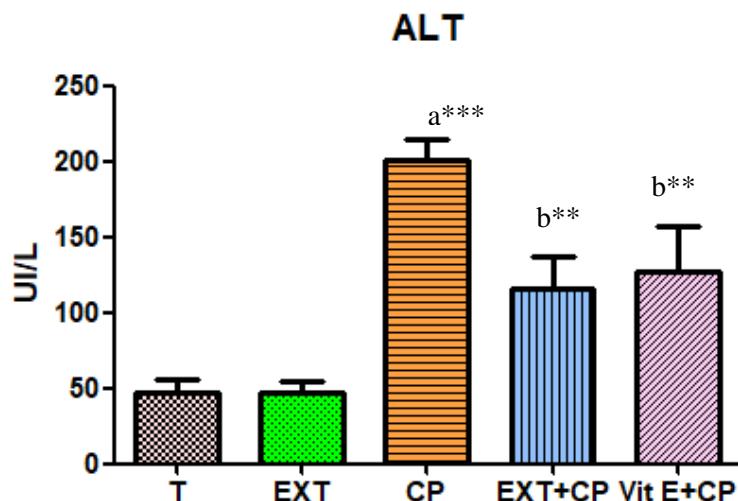


Figure 24 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases : AST. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$,**
a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe CP

Les résultats représentés dans les figures 24 et 25 montrent que l'administration unique de CP à la dose de 200 mg/kg a provoqué une augmentation hautement significative ($p < 0,001$) des concentrations plasmatiques des enzymes hépatiques AST et ALT, en comparaison avec le groupe témoin. Ces deux enzymes sont des biomarqueurs largement reconnus de l'intégrité hépatique ; leur élévation dans le plasma reflète une altération de la membrane des hépatocytes et une fuite enzymatique secondaire à des lésions tissulaires hépatiques. L'augmentation simultanée de l'AST et de l'ALT suggère un dommage hépatocellulaire aigu, probablement induit par le stress oxydatif, l'inflammation et la peroxydation lipidique générés par le CP.

En revanche, le prétraitement oral avec l'extrait butanolique de la plante à la dose (200 mg/kg), administré avant le CP, a permis de limiter de manière significative cette élévation enzymatique. En effet, dans le groupe co-traité (EXT + CP), les taux plasmatiques d'AST et d'ALT ont été significativement réduits par rapport au groupe traité par le CP ($p < 0,01$). Cette réduction indique un effet hépatoprotecteur de l'extrait, suggérant que ses composants bioactifs ont pu stabiliser les membranes cellulaires, neutraliser les espèces réactives de l'oxygène générées par le CP, et ainsi limiter les dommages cellulaires.

De manière intéressante, des effets similaires ont été observés dans le groupe prétraité avec la vitamine E, connue pour ses puissantes propriétés antioxydantes liposolubles. Cette convergence des effets entre l'extrait butanolique et la vitamine E renforce l'hypothèse selon laquelle l'activité hépatoprotectrice observée est étroitement liée à une action antioxydante. Il est probable que les polyphénols ou autres composés phénoliques présents dans l'extrait contribuent à piéger les radicaux libres, à inhiber les réactions de peroxydation lipidique dans les membranes hépatocytaires, et à moduler les voies pro-inflammatoires activées par le CP.

Ces résultats suggèrent que l'extrait butanolique de *Centaurea* sp. pourrait représenter une alternative naturelle prometteuse pour atténuer les effets hépatotoxiques des agents chimiothérapeutiques tels que le cyclophosphamide, avec une efficacité comparable à celle de la vitamine E.

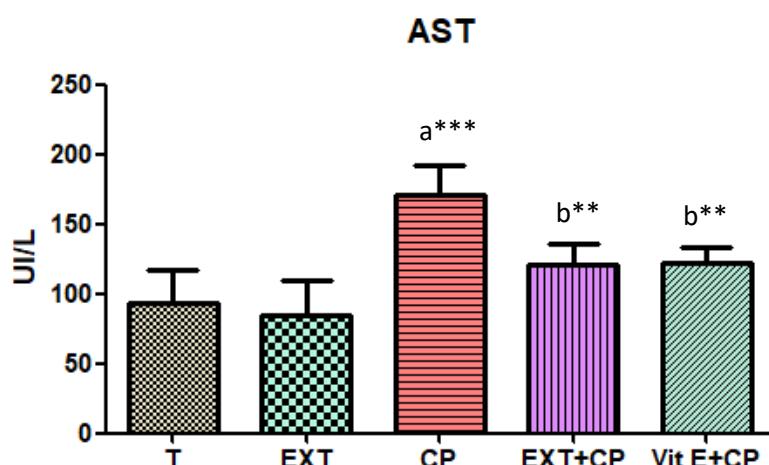


Figure 25 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration sérique des aminotransférases

: ALT. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a : Groupes comparés au groupe témoin

b : Groupes comparés au groupe CP

1.1.2. L'effet sur les taux des triglycérides et le cholestérol

Les données illustrées dans les figures 26 et 27 révèlent que l'administration de CP a induit une élévation hautement significative ($p < 0,001$) des concentrations sériques de cholestérol total et de triglycérides chez les animaux traités, en comparaison avec le témoin. Cette élévation traduit un déséquilibre lipidique probable, associé à un stress oxydatif ou à une perturbation métabolique induite par le CP. En revanche, les groupes ayant reçu une co-administration d'un extrait butanolique (EXT+CP) ou de la vitamine E (VitE+CP) ont montré une amélioration notable du profil lipidique. En effet, la concentration en cholestérol total a diminué de manière significative dans le groupe EXT+CP ($p < 0,001$) et dans le groupe VitE+CP ($p < 0,01$) par rapport au groupe CP seul, ce qui suggère un effet hypocholestérolémiant potentiel de ces co-traitements.

De plus, les niveaux de triglycérides ont également été significativement réduits dans les deux groupes co-traités (EXT+CP et VitE+CP) par rapport au groupe ayant reçu uniquement le CP. Ces résultats suggèrent que l'administration concomitante de l'extrait butanolique ou de la vitamine E pourrait atténuer les effets indésirables du CP sur le métabolisme lipidique, probablement grâce à leurs propriétés antioxydantes ou régulatrices du métabolisme des lipides.

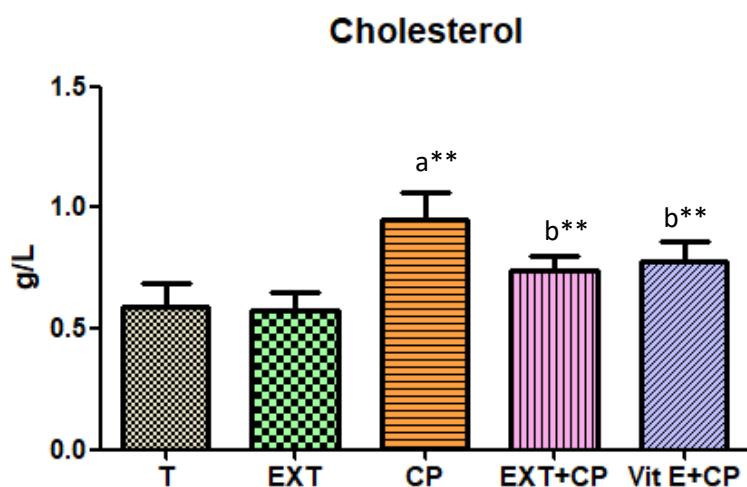


Figure 26 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration du cholestérol.

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0,01$, *** : $P < 0,001$,

a : Groupes comparés au groupe témoin

b : Groupes comparés au groupe CP

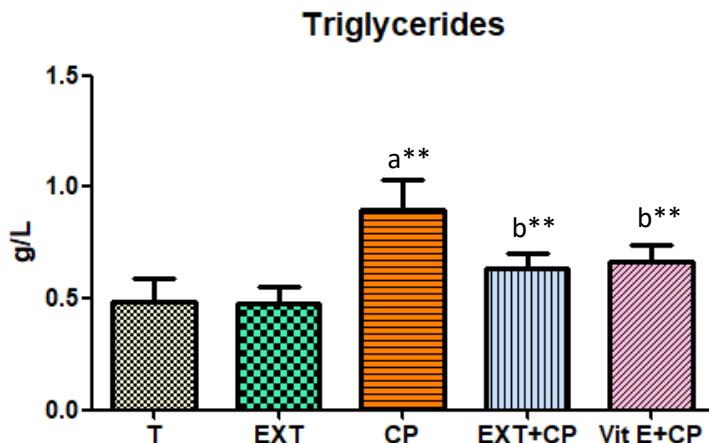


Figure 27 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur la concentration des triglycerides.

Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a : Groupes comparés au groupe témoin

b : Groupes comparés au groupe CP

1.1.2. L'effet sur les taux LDH et LDL

D'après les résultats présentés dans les figures 28 et 29, l'administration de CP a entraîné une élévation hautement significative ($p < 0,001$) des concentrations plasmatiques de lipoprotéines de basse densité (LDL) et de lactate déshydrogénase (LDH), en comparaison avec le groupe témoin. L'augmentation du taux de LDL reflète une altération du métabolisme lipidique, caractéristique d'un stress oxydatif ou d'un dysfonctionnement hépatique induit par le CP. En effet, une élévation des LDL est souvent associée à une peroxydation lipidique accrue, contribuant à la formation de dépôts lipidiques athérogènes. Par ailleurs, la hausse significative de l'activité plasmatique de la LDH indique une souffrance cellulaire généralisée, en particulier au niveau hépatique et musculaire. La LDH étant une enzyme cytoplasmique libérée dans la circulation lors de dommages tissulaires, son élévation traduit probablement une lyse cellulaire induite par la toxicité du CP.

En revanche, les groupes co-traités avec l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* ainsi qu'avec la vitamine E ont présenté une diminution significative des taux plasmatiques de LDL et de LDH par rapport au groupe CP seul. Cette diminution suggère que ces traitements ont exercé un effet protecteur contre la dyslipidémie et les lésions tissulaires induites par le CP. L'extrait de *Centaurea sp.*, riche en composés phénoliques, pourrait avoir joué un rôle antioxydant en limitant

la peroxydation lipidique et en stabilisant les membranes cellulaires. De même, la vitamine E, connue pour ses puissantes propriétés antioxydantes lipophiles, pourrait avoir contribué à prévenir les dommages oxydatifs des lipoprotéines et des tissus.

Ainsi, ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* et la vitamine E pourraient atténuer les effets toxiques du cyclophosphamide sur le métabolisme lipidique et l'intégrité cellulaire, en agissant via des mécanismes antioxydants et cytoprotecteurs.

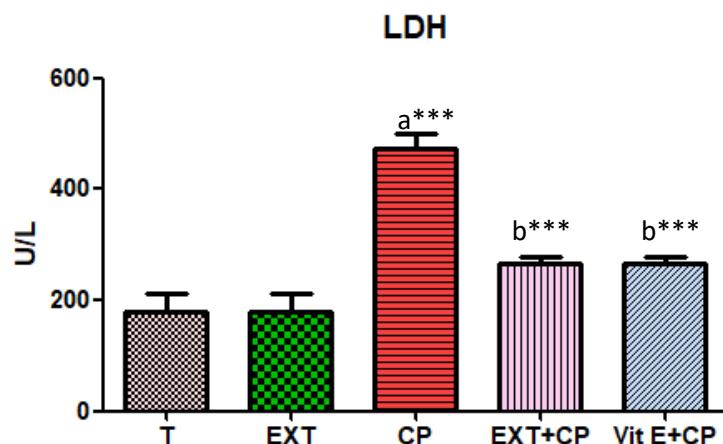


Figure 28 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur le taux d'LDH chez les différents groupes.
Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe CP

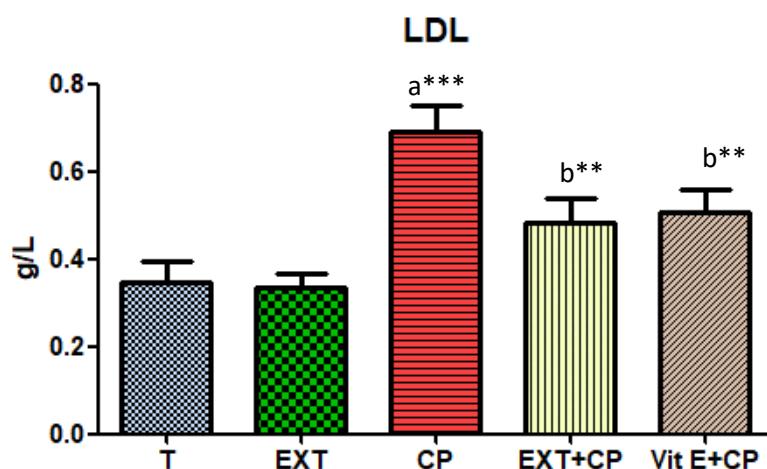


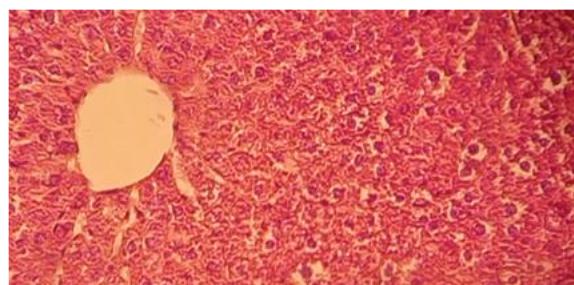
Figure 29 : Effet de la cyclophosphamide et l'extrait sur le taux d'LDL chez les différents groupes.
Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$,

a : Groupes comparés au groupe témoin
b : Groupes comparés au groupe CP

1.2. Etude Histopathologique

➤ Au niveau du foie

Les coupes histologiques du foie des rats du groupe témoin révèlent une architecture hépatique normale. Les hépatocytes, sont disposés en cordons radiaires organisés autour de la veine centrolobulaire, formant des lobules hépatiques bien structurés. Chaque lobule hépatique présente une organisation typique avec, à sa périphérie, des triades portales bien individualisées, composées d'une branche de la veine porte, d'une branche de l'artère hépatique et d'un canal biliaire. Les espaces sinusoïdaux, situés entre les cordons d'hépatocytes, sont bien délimités et apparaissent normaux, permettant une bonne communication entre le sang et les cellules hépatiques via les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales. Aucun signe de dégénérescence cellulaire, d'infiltration inflammatoire ni de congestion vasculaire n'a été observé, ce qui confirme l'intégrité histologique du tissu hépatique chez les rats témoins (figure 30).



*Figure 30 : Histologie des foies des rats témoins
(×100)*

Tableau 1: Effets de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* et de la vitamine E sur les altérations histopathologiques induites par le cyclophosphamide au niveau hépatique

	Congestion vasculaire	Nécrose	Inflammation	Sinusoïdes dilaté
Temoin	-/+	-	-	-
EXT	-	-	-	-
CP	+++	+++	+++	+++
EXT+CP	-/+	-/+	-/+	-
VitE+CP	-	-/+	-/+	-

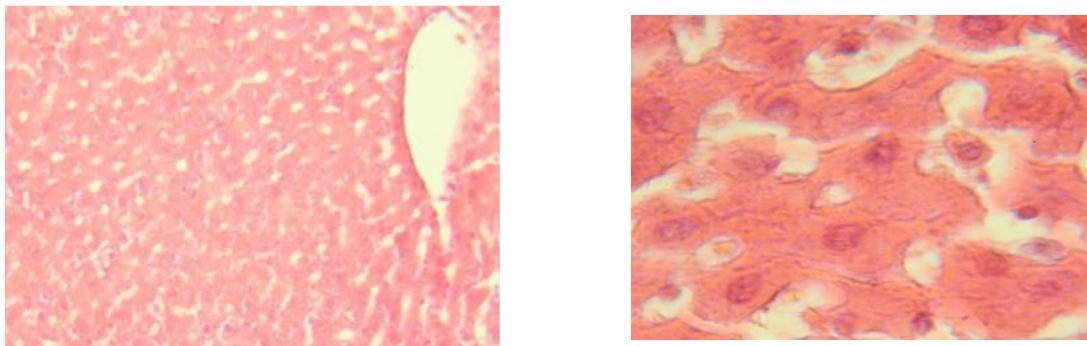
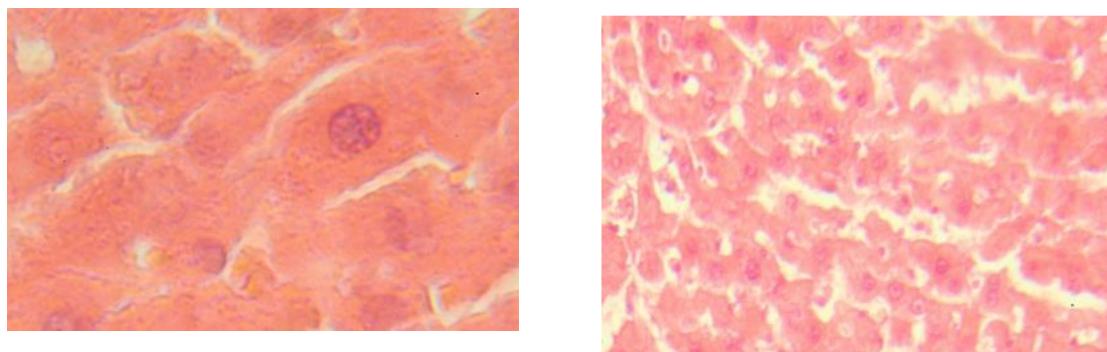


Figure 31 : Histologie des foies des rats traités avec l'extrait de la plante (200 mg / kg) (100x)

Par ailleurs, les coupes histologiques des foies des rats ayant reçu un traitement avec l'extrait de *Centaurea sp.* à la dose de 200 mg/kg révèlent une architecture hépatique largement préservée, présentant un aspect identique à celui observé chez les animaux du groupe témoin sain (figure 31). Les hépatocytes conservent leur morphologie polygonale normale, avec des noyaux centraux bien définis, un cytoplasme homogène, et une absence de vacuolisation ou de dégénérescence cellulaire. Les cordons hépatocytaires sont correctement organisés autour des veines centrales, et les triades portales sont bien visibles, sans signes de congestion ni d'inflammation. Les sinusoïdes hépatiques apparaissent modérément dilatés, mais conservent une structure normale, sans infiltration inflammatoire ni hémorragie.



A

B

Figure 32 : Histologie du foie des rats du groupe toxique (groupe traité par cyclophosphamide (200 mg/kg)

L'examen histologique des coupes hépatiques issues du groupe traité par cyclophosphamide seul révèle une altération marquée de l'architecture hépatique normale. Les lésions observées incluent une congestion vasculaire importante, une dilatation notable des sinusoïdes, ainsi que des zones de nécrose hépatocytaire accompagnées d'un infiltrat inflammatoire périlobulaire et portale, indiquant une hépatotoxicité aiguë induite par le CP (tableau 1, figure 32).

En revanche, le prétraitement avec la vitamine E à une dose de 300 mg/kg a permis une préservation significative de la structure histologique hépatique. Les hépatocytes présentent un aspect quasi normal avec une organisation lobulaire maintenue, une réduction de la congestion et de la nécrose, et une diminution nette de l'infiltrat inflammatoire, ce qui confirme l'effet hépatoprotecteur reconnu de la vitamine E, attribué à ses propriétés antioxydantes (figure 34).

De manière similaire à la vitamine E, l'administration de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* à la dose de 200 mg/kg a montré un effet hépatoprotecteur significatif chez les rats traités par le CP. L'analyse histologique des tissus hépatiques a révélé une atténuation marquée des altérations morphologiques induites par l'agent chimiothérapeutique. On observe notamment une réduction significative de la nécrose hépatocytaire, une atténuation de la dilatation des sinusoïdes, ainsi qu'un net affaiblissement de l'infiltration inflammatoire, en particulier au niveau des espaces portaux et péricentrolobulaires. La congestion vasculaire est également moins prononcée, et la disposition lobulaire des hépatocytes tend à se rétablir partiellement, indiquant une amélioration de l'intégrité architecturale du parenchyme hépatique (figure 33).

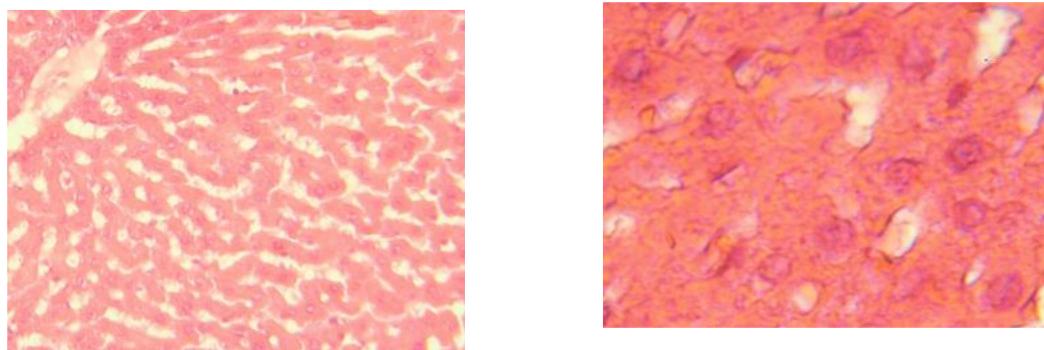


Figure 33: Histologie du foie des rats traités par CP (200 mg/kg) et l'extrait de la plante Centaurea sp. (200 mg / kg) montré un tableau histologique comparable à celui du groupe témoin avec un dommage minimal des hépatocytes (100 x)

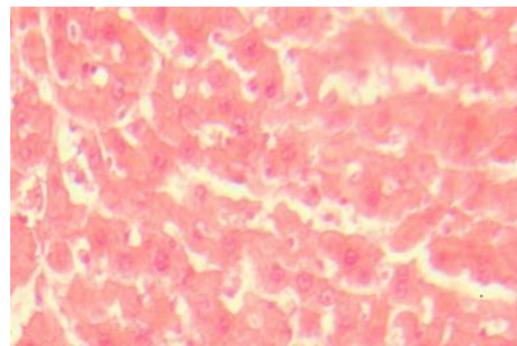


Figure 34: Histologie du foie des rats traités par CP (200 mg/kg) et la vitamine E (300 mg / kg) montré un tableau histologique comparable à celui du groupe témoin avec un dommage minimal des hépatocytes. (1) Congestion hépatique, (2) Binucléation des hépatocytes (100 x)

2. Discussion

La chimiothérapie, bien qu'efficace dans le traitement de nombreux cancers, est souvent associée à des effets secondaires sévères, notamment une toxicité systémique affectant le foie, les reins, le système gastro-intestinal, et l'immunité. Ces effets indésirables limitent fréquemment la tolérance des patients au traitement et compromettent son efficacité à long terme (Rouvet & Lambotte, 2023; Bai et al., 2024). Dans ce contexte, l'utilisation des plantes médicinales en complément de la chimiothérapie a suscité un intérêt croissant. Les extraits végétaux riches en composés bioactifs, tels que les flavonoïdes, les phénols, et les terpénoïdes, sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et même anticancéreuses (Mahdaoui, 2021a; Saha et al., 2024). Ces molécules naturelles peuvent atténuer la toxicité des agents chimiothérapeutiques en réduisant le stress oxydatif et les dommages tissulaires induits par les radicaux libres, sans interférer négativement avec l'action anticancéreuse des médicaments (Mahdaoui, 2021b; Rechek, 2022).

A la lumière de ces données, nous sommes intéressés à évaluer l'effet protecteur et antioxydant de l'extrait butanolique de la plante *Centaurea sp.* contre la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide chez des rats males de souche *Wistar Albino*.

Le CP est un agent chimiothérapeutique appartenant à la classe des agents alkylants. Il est utilisé dans le traitement de divers cancers ainsi que de certaines maladies auto-immunes. Il s'agit d'un promédicament inactif qui nécessite une activation hépatique par les enzymes du cytochrome P450, notamment le CYP2B6. Cette activation génère des métabolites actifs, principalement la phosphoramide moutarde, qui forme des liaisons covalentes entre les brins d'ADN, inhibant ainsi la réplication cellulaire et induisant l'apoptose des cellules tumorales (Ogino & Tadi, 2025).

Le CP, bien qu'efficace comme agent chimiothérapeutique et immunosupresseur, est associé à une toxicité importante qui limite parfois son usage clinique. Sa toxicité urothéliale est l'un des effets indésirables les plus connus, principalement causée par l'un de ses métabolites, l'acroléine, responsable de cystites hémorragiques. Pour prévenir cette complication, l'administration conjointe de mésna et une hydratation abondante sont généralement recommandées (Olowe et al., 2024). Par ailleurs, le CP induit une myélosuppression dose-dépendante, entraînant une réduction de la production des cellules sanguines et augmentant le risque d'infections, d'anémie et de thrombopénie. Il exerce également une gonadotoxicité, altérant la fertilité chez les hommes (azoospermie, oligospermie) comme chez les femmes (aménorrhée, insuffisance ovarienne). À fortes doses, une cardiotoxicité peut survenir, se manifestant par une cardiomyopathie, des arythmies ou des péricardites. Enfin, une hépatotoxicité a également été

rapportée, incluant une élévation des enzymes hépatiques et des dommages structurels au niveau hépatique. Ces effets secondaires justifient une surveillance clinique rigoureuse et l'adoption de mesures préventives lors de l'administration du cyclophosphamide (Dhesi et al., 2013; Alfwuaires, 2024).

Les animaux traités avec le CP (200mg/kg), le 4^{ème} jour par voie intra-péritonéale, ont développé une lésion hépatique qui s'est manifestée par une augmentation significative du taux sérique d'enzymes hépatiques AST et ALT par rapport aux animaux normaux non traités. Ces résultats ont corroboré d'autres études (Althunibat et al., 2023; Maleki et al., 2024). Ces deux enzymes sont des marqueurs sensibles et spécifiques de la cytolysé hépatique. Sous conditions physiologiques, elles sont localisées principalement dans le cytoplasme des hépatocytes. Cependant, leur présence accrue dans le plasma traduit une altération de la membrane cellulaire hépatique et une libération enzymatique consécutive à des dommages structuraux, comme la nécrose ou l'inflammation hépatique (Hamzeh et al., 2018).

Plusieurs études ont montré que l'administration concomitante de plantes médicinales avec des agents comme le cyclophosphamide, le cisplatine ou la doxorubicine peut améliorer le statut antioxydant de l'organisme, protéger les organes cibles (notamment le foie et les reins) et améliorer la qualité de vie des patients (Wu et al., 2024; Alshehri et al., 2025). Par exemple, l'extrait de *Curcuma longa* (curcumine) a démontré une capacité à moduler les voies de signalisation du stress cellulaire, à réduire la peroxydation lipidique, et à restaurer les niveaux d'enzymes antioxydantes comme la SOD, la catalase et le glutathion peroxydase (Al-Rubaei et al., 2014; Hussain et al., 2023). Cette approche intégrative, combinant chimiothérapie et phytothérapie, s'inscrit dans la tendance actuelle de l'oncologie personnalisée, qui vise à maximiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant la toxicité.

L'administration préventive de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* (200 mg/kg) a permis une réduction significative des taux d'AST et d'ALT chez les rats co-traités, comparativement au groupe CP seul. Cette diminution suggère une protection fonctionnelle des hépatocytes contre les effets délétères du CP. Ce potentiel hépatoprotecteur peut être attribué à la richesse de l'extrait en flavonoïdes et lactones sesquiterpéniques, des composés phytochimiques largement documentés pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et stabilisatrices membranaires (Zarei & Shivanandappa, 2013; Mansour et al., 2017).

Les flavonoïdes, notamment, sont capables de piéger les radicaux libres, d'inhiber l'expression des cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α , IL-6) et de protéger les lipides membranaires de l'oxydation. Ces mécanismes expliquent la restauration des taux enzymatiques

à des niveaux proches de la normale chez les animaux prétraités. Il est également probable que l'extrait favorise l'activation des défenses antioxydantes endogènes, telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, qui jouent un rôle crucial dans la neutralisation des espèces réactives générées par les métabolites du CP (Deib et al., 2011; Olayinka et al., 2015).

De façon parallèle, le groupe prétraité à la vitamine E a montré des résultats biochimiques similaires, confirmant une efficacité comparable. Des études récentes ont confirmé que la vitamine E, en tant qu'antioxydant liposoluble majeur, joue un rôle crucial dans la protection des membranes cellulaires contre l'oxydation en interrompant la chaîne de peroxydation lipidique. Cette propriété est particulièrement pertinente dans le contexte de l'hépatoprotection, où la vitamine E est souvent utilisée comme standard de référence (Amrani et al., 2014; Rouaki & Kanane, 2019). La similarité des effets entre l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* et la vitamine E renforce l'hypothèse selon laquelle l'activité hépatoprotectrice de l'extrait est principalement liée à ses propriétés antioxydantes naturelles.

Les résultats observés soulignent l'impact délétère du CP sur le métabolisme lipidique, comme en témoigne l'élévation significative du cholestérol total et des triglycérides. Ce déséquilibre lipidique interprété comme une conséquence du stress oxydatif et de la perturbation des voies métaboliques hépatiques induits par le CP, un agent chimiothérapeutique bien connu pour générer des espèces réactives de l'oxygène et compromettre la fonction des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides (Deepshikha & Aman, 2022; Jali et al., 2023). L'accumulation de lipides plasmatiques pourrait résulter de la peroxydation des membranes, de la diminution de l'activité des récepteurs hépatiques aux lipoprotéines ou encore d'une perturbation de la β -oxydation mitochondriale (Sun et al., 2019; Alam et al., 2023).

Cependant, la co-administration de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* ou de la vitamine E a permis de corriger significativement ces anomalies lipidiques. La réduction du cholestérol total et des triglycérides dans les groupes EXT+CP et VitE+CP témoigne d'un effet hypolipémiant et protecteur contre les dommages oxydatifs. Ces effets pourraient être attribués à la richesse en composés phénoliques et autres antioxydants naturels présents dans l'extrait butanolique, capables de neutraliser les ROS, de réguler l'expression des enzymes hépatiques impliquées dans la synthèse des lipides, et de préserver l'intégrité des membranes cellulaires (Mythili et al., 2006; Sherif, 2018; Ebokaiwe et al., 2021). De même, la vitamine E, en tant qu'antioxydant liposoluble, joue un rôle important dans la stabilisation des membranes biologiques et la prévention de l'oxydation des lipides plasmatiques, ce qui explique son efficacité dans la normalisation du profil lipidique (Kilicarslan You et al., 2024a; Niki, 2021).

Les résultats obtenus montrent clairement que l'administration de CP entraîne des altérations profondes du métabolisme lipidique et une cytotoxicité systémique, comme en témoignent les augmentations significatives des taux plasmatiques de LDL et LDH (Ahmed et al., 2023). L'élévation du taux de LDL suggère un déséquilibre lipidique d'origine hépatique, souvent associé à une peroxydation lipidique exacerbée par la génération excessive des ROS. Cette élévation est préoccupante, car le LDL oxydé joue un rôle clé dans l'athérogenèse et le développement de pathologies cardiovasculaires, en plus de refléter une atteinte hépatique sous-jacente (Selvakumar et al., 2005; Ayza et al., 2022). Parallèlement, l'augmentation marquée de la LDH indique une lyse cellulaire non spécifique, puisque cette enzyme est libérée lors de lésions membranaires au niveau hépatique, musculaire ou cardiaque. Ce marqueur, souvent utilisé comme indicateur de toxicité cellulaire générale, souligne la gravité du stress cellulaire induit par le CP (Ayza et al., 2020).

Cependant, les résultats démontrent que la co-administration de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* ou de la vitamine E a permis de réduire significativement les niveaux de LDL et de LDH, indiquant une atténuation de la peroxydation lipidique et de la lyse cellulaire. Cette activité protectrice pourrait être attribuée aux composés bioactifs présents dans l'extrait qui sont capables de piéger les radicaux libres, de moduler les enzymes du métabolisme lipidique, et de renforcer la stabilité des membranes cellulaires (Ray et al., 2011; Akamo et al., 2021). La vitamine E, de son côté, est largement reconnue pour son rôle dans la protection des lipides membranaires contre l'oxydation grâce à son caractère lipophile, limitant ainsi la cascade des réactions oxydatives induites par le CP (Attia et al., 2023; Kilicarslan You et al., 2024b).

Ces observations soutiennent l'hypothèse selon laquelle l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* pourrait agir comme un agent cytoprotecteur et hypolipémiant naturel, comparable à la vitamine E, avec un effet préventif contre la toxicité métabolique et cellulaire du cyclophosphamide. Ces données expérimentales confirment la pertinence de l'utilisation de phytocomposés antioxydants dans l'accompagnement des traitements chimiothérapeutiques pour en limiter les effets secondaires délétères (Raeeszadeh et al., 2022).

L'étude histopathologique menée sur les tissus hépatiques de rats expérimentaux a permis de mettre en évidence l'effet hépatotoxique majeur du cyclophosphamide, ainsi que l'effet protecteur significatif de la vitamine E et de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.*.

Les résultats obtenus chez les rats du groupe témoin montrent une architecture hépatique normale, caractérisée par des lobules hépatiques bien organisés autour des veines centrales, des triades portales individualisées et des sinusoides bien délimités, sans signes de dégénérescence,

d'inflammation ou de congestion, ce qui confirme l'état physiologique intact du foie dans des conditions normales.

En revanche, l'administration de CP a entraîné une altération sévère de l'architecture hépatique, avec des signes typiques de dommages oxydatifs et inflammatoires, tels qu'une congestion vasculaire prononcée, une dilatation des sinusoïdes, des foyers de nécrose hépatocytaire et une infiltration inflammatoire dans les régions périportales et péricentrolobulaires. Ces lésions sont cohérentes avec les effets bien documentés du CP, qui, via ses métabolites actifs comme l'acroléine et la phosphoramide, génère des ROS responsables de dommages cellulaires par peroxydation lipidique, activation de la cascade inflammatoire et apoptose.

Le prétraitement avec la vitamine E (300 mg/kg) a permis une atténuation notable de ces lésions, avec une préservation partielle de la structure lobulaire, une réduction significative de la congestion, de la nécrose et de l'inflammation. Ces résultats corroborent les effets antioxydants bien établis de la vitamine E, notamment par sa capacité à interrompre la chaîne de peroxydation lipidique, à stabiliser les membranes cellulaires et à réduire l'activation des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-6 (Zhang et al., 2023; Nu et al., 2024).

De façon similaire, l'administration de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* à la dose de 200 mg/kg a montré une activité hépatoprotectrice comparable, ce qui suggère la présence dans l'extrait de composés bioactifs capables de mimer l'action antioxydante de la vitamine E. L'examen histologique révèle une atténuation significative de la nécrose hépatocytaire, une réduction de la dilatation sinusoïdale et une amélioration de l'organisation lobulaire. Ces effets peuvent être attribués à la richesse de *Centaurea sp.* en flavonoïdes (comme la lutéoline, la quercétine), phénols et lactones sesquiterpéniques, molécules reconnues pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et hépatostabilisatrices (Gajender et al., 2023; Hechaichi et al., 2023).

Des études antérieures ont rapporté que des extraits de plantes riches en ces composés sont capables d'inhiber la formation de radicaux libres, d'augmenter les niveaux d'enzymes antioxydantes endogènes (SOD, catalase et GPx) et de réduire l'expression des marqueurs inflammatoires (Ghorani et al., 2023). L'effet protecteur observé pourrait aussi être dû à une régulation positive des mécanismes de réparation cellulaire et de régénération hépatocytaire, soutenant ainsi la restauration de l'intégrité histologique du foie (Senosy et al., 2018; Bensaad et al., 2021; Agada et al., 2024).

En somme, les données obtenues suggèrent que l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* constitue une alternative naturelle prometteuse pour prévenir les dommages hépatiques induits par

des agents chimiothérapeutiques, avec une efficacité comparable à celle de la vitamine E. Cela ouvre des perspectives intéressantes pour le développement de thérapies adjuvantes à base de plantes dans le contexte de la protection hépatique.

Conclusion

Conclusion et perspective

L'objectif principal de la présente étude était d'explorer un nouvel agent thérapeutique efficace pour inverser les lésions hépatiques induites par les médicaments anticancéreuses. En induisant une toxicité par le cyclophosphamide dans des animaux en tant que modèle déjà établi.

Les résultats de cette étude mettent en évidence le potentiel hépatoprotecteur remarquable de l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* dans un modèle animal de toxicité induite par le CP. Ce traitement phytothérapeutique a démontré une efficacité comparable à celle de la vitamine E en réduisant significativement les marqueurs biochimiques hépatique (AST, ALT), les désordres du métabolisme lipidique (cholestérol, triglycérides, LDL), ainsi que les indicateurs de lyse cellulaire non spécifique (LDH). À cela s'ajoute une amélioration notable de l'architecture hépatique observée à l'examen histopathologique, traduisant une réelle restauration de l'intégrité hépatique.

Ces effets bénéfiques peuvent être attribués à la richesse de l'extrait en composés antioxydants naturels tels que les polyphénols, connus pour leur capacité à piéger les radicaux libres, réduire la peroxydation lipidique, moduler les réponses inflammatoires, et stabiliser les membranes cellulaires. L'ensemble des données soutient donc l'hypothèse selon laquelle l'extrait butanolique de *Centaurea sp.* pourrait constituer un adjuvant naturel efficace à la chimiothérapie, en permettant d'atténuer les effets secondaires hépatiques du CP sans compromettre son action anticancéreuse.

Des recherches futures seront nécessaires pour isoler, identifier et caractériser les principes actifs responsables de cet effet protecteur, et pour évaluer leur innocuité, biodisponibilité et mécanismes d'action précis. À plus long terme, des essais cliniques pourraient permettre de confirmer ces effets chez l'homme, ouvrant ainsi la voie à l'intégration de cette plante dans des stratégies de chimiothérapie adjuvante fondées sur des approches intégratives et personnalisées.

Références Bibliographiques

A

- Allen, T., Fudala, R., Nash, S., Kurdowska, A., Alvira, C., Abate, A., Yang, G., & Dennery, P. (2007).** Bibliography Current World Literature Vol 14 No. Lab Med, 131, 452–456.
- Ait Ben Haddou, E., Benomar, A., Ahid, S., Chatri, H., Slimani, C., Hassani, M., El Alaoui Taoussi, K., Abouqal, R., & Yahyaoui, M. (2009).** Efficacité et tolérance du cyclophosphamide dans le traitement de fond des formes progressives de la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 165(12), 1086–1091.
- Ayad, R., Ababsa, Z., Belfadel, F. Z., Akkal, S., León, F., Brouard, I., & Medjroubi, K. (2012).** Phytochemical and biological activity of Algerian *Centaurea melitensis*.
- Amrani, A., Benaissa, O., Nassima, B., Kenza, B., Beroal, N., Benayache, F., Samir, B., & Bettuzzi, S. (2014).** Effet hépatoprotecteur et antiradicalaire d'un extrait butanolique de *Rhantherium suaveolens*. *Phytothérapie*, 12, 386–392.
- Al-Rubaei, Z., Mohammad, T. U., & Ali, L. K. (2014).** Effects of local curcumin on oxidative stress and total antioxidant capacity in vivo study. *Pak J Biol Sci*, 17(12), 1237–1241.
- Akyol, S., Gulec, M., Erdemli, H. K., & Akyol, O. (2016).** Can propolis and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) be promising agents against cyclophosphamide toxicity? *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5, 1.
- Aladaileh, S. H., Abukhalil, M. H., Saghir, S. A. M., Hanieh, H., Alfwuaires, M. A., Almainan, A. A., Bin-Jumah, M., & Mahmoud, A. M. (2019).** Galangin Activates Nrf2 Signaling and Attenuates Oxidative Damage, Inflammation, and Apoptosis in a Rat Model of Cyclophosphamide-Induced Hepatotoxicity. *Biomolecules*, 9(8), 346.
- Amrani, A., Mecheri, A., Bensouici, C., Boubekri, N., Benaissa, O., Benayache, F., & Benayache, S. (2019).** Evaluation of antidiabetic, dermatoprotective, neuroprotective and antioxidant activities of *Chrysanthemum fontanesii* flowers and leaves extracts. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 20, 101209.
- Ayad, R., & Akkal, S. (2019a).** Phytochemistry and biological activities of Algerian *Centaurea* and related genera. In Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 63, pp. 357–414). Elsevier.
- Ayad, R., & Akkal, S. (2019b).** Phytochemistry and biological activities of algerian *Centaurea* and related genera. In Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 63, pp. 357–414). Elsevier.
- Ayza, M. A., Zewdie, K. A., Tesfaye, B. A., Wondafrash, D. Z., & Berhe, A. H. (2020).** The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), 4965171.
- Akamo, A. J., Rotimi, S. O., Akinloye, D. I., Ugbaja, R. N., Adeleye, O. O., Dosumu, O. A., Eteng, O. E., Amah, G., Obijeku, A., & Cole, O. E. (2021).** Naringin prevents cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats by attenuating oxidative stress, fibrosis, and inflammation. *Food and Chemical Toxicology*, 153, 112266.

- Ayza, M. A., Zewdie, K. A., Yigzaw, E. F., Ayele, S. G., Tesfaye, B. A., Tafere, G. G., & Abrha, M. G. (2022).** Potential Protective Effects of Antioxidants against Cyclophosphamide-Induced Nephrotoxicity. *International Journal of Nephrology*, 2022(1), 5096825.
- Alshahrani, S., Ali Thubab, H. M., Ali Zaeri, A. M., Anwer, T., Ahmed, R. A., Jali, A. M., Qadri, M., Nomier, Y., Moni, S. S., & Alam, M. F. (2022).** The Protective Effects of Sesamin against Cyclophosphamide-Induced Nephrotoxicity through Modulation of Oxidative Stress, Inflammatory-Cytokines and Apoptosis in Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), Article 19.
- Alrefaei, A., Alzahrani, M., & Alsuhaim, S. (2022).** Cyclophosphamide related toxicity; a systematic review. *International Journal of Medicine in Developing Countries*, 740–747.
- Althunibat, O. Y., Abukhalil, M. H., Jghef, M. M., Alfwuaires, M. A., Algefare, A. I., Alsuwayt, B., Alazragi, R., S Abourehab, M. A., Almuqati, A. F., Karimulla, S., & H Aladaileh, S. (2023).** Hepatoprotective effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling. *Biomolecules and Biomedicine*, 23(4), 649–660.
- Alaqeel, N. K., & Al-Hariri, M. T. (2023).** Naringenin ameliorates Cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in experimental model. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 30(6), 103674..
- Ahmed, R. A., Alam, M. F., Alshahrani, S., Jali, A. M., Qahl, A. M., Khalid, M., Muzafar, H. M. A., Alhamami, H. N., & Anwer, T. (2023).** Capsaicin Ameliorates the Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity by Inhibiting Free Radicals Generation, Inflammatory Cytokines, and Apoptotic Pathway in Rats. *Life*, 13(3), Article 3.
- Attia, A. A., Sorour, J. M., Mohamed, N. A., Mansour, T. T., Al-Eisa, R. A., & El-Shenawy, N. S. (2023).** Biochemical, Histological, and Ultrastructural Studies of the Protective Role of Vitamin E on Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity in Male Rats. *Biomedicines*, 11(2), 390.
- Althunibat, O. Y., Abukhalil, M. H., Jghef, M. M., Alfwuaires, M. A., Algefare, A. I., Alsuwayt, B., Alazragi, R., S Abourehab, M. A., Almuqati, A. F., Karimulla, S., & H Aladaileh, S. (2023).** Hepatoprotective effect of taxifolin on cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in mice: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling. *Biomolecules and Biomedicine*, 23(4), 649–660.
- Alam, M. F., Ajeibi, A. O., Safhi, M. H., Alabdly, A. J. A., Alshahrani, S., Rashid, H., Qadri, M., Jali, A. M., Alqahtani, S., Nomier, Y., Moni, S. S., Khalid, M., & Anwer, T. (2023).** Therapeutic Potential of Capsaicin against Cyclophosphamide-Induced Liver Damage. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 911.
- Alfwuaires, M. A. (2024).** Rosmarinic acid protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis and upregulation of Nrf2 in mice. *Journal of Molecular Histology*, 56(1), 49.
- Abdi, M., Fadaee, M., Jourabchi, A., Karimzadeh, H., & Kazemi, T. (2024).** Cyclophosphamide-Induced Infertility and the Impact of Antioxidants. *American Journal of Reproductive Immunology*, 92(6), e70014.
- Agada, S. A., Odama, R. I., Kenechukwu, C. O., Aondoaseer, K., Ezeh, C. O., Utu, D. E., & Alum, E. U. (2024).** Antioxidant and hepatoprotective effects of methanolic seed extract of

Telfairia occidentalis on carbon tetrachloride induced hepatic damage in wistar rats. Discover Medicine, 1(1), 75.

Alizadehasl, A., Shahrami, B., Rahbarghazi, R., Yalameh Aliabadi, A., Hosseini Jebelli, S. F., Afsari Zonooz, Y., Hakimian, H., Fathi, F., Forati, S., & Rezabakhsh, A. (2024). Post-transplant cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: A comprehensive review. Journal of Cardiovascular and Thoracic Research, 16(4), 211–221 .

Azzouzi, S., Lefahal, M., Louaar, S., Makhloifi, E. H., Kamel, M., & Akkal, S. (2024). Centaurea dimorpha Viv. (Asteraceae) growing in Algeria extracts as a promising natural cosmetic active ingredient: Broad-spectrum photoprotection and antioxidant efficacy. Journal of Agriculture and Applied Biology, 6, 1–12.

Alshehri, M. A., Alissa, M., & Alghamdi, A. (2025). Resveratrol attenuates cyclophosphamide-induced hepatic apoptosis in association with the inhibition of oxidative stress and inflammation in a rat model of acute liver injury. Tissue & Cell, 93, 102728.

B

Ben Abid, F., Gazzah, A., Ousbane, A., Gutierrez, M., & Brain, E. (2007). Les alkylants. Oncologie, 9(11), 751–757.

Barekati, Z., Gourabi, H., & Yazdi, P. E. (2008). Previous maternal chemotherapy by cyclophosphamide (Cp) causes numerical chromosome abnormalities in preimplantation mouse embryos. Reproductive Toxicology, 26(3–4), 278–281.

BENHASSINE, A., BOURAIOU, A., & BELFAITAHA, S. B. A. (2015). SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 2-FUNCTIONAL IMIDAZOLE DERIVATIVES TRANSITION METAL COMPLEXES. IX EMES JOURNEES INTERNATIONALES DE CHIMIE 8-9 NOVEMBRE 2015, 15

Belhouala, K., & Benarba, B. (2021). Medicinal Plants Used by Traditional Healers in Algeria: A Multiregional Ethnobotanical Study. Frontiers in Pharmacology, 12, 760492.

Bensaad, M. S., Dassamiour, S., Hambaba, L., Saidi, A., Melakhsou, M. A., Nouicer, F., Baghiani, A., Khennouf, S., Kahoul, M. A., & Kadrine, N. (2021). In vivo investigation of antidiabetic, hepatoprotective, anti-inflammatory and antipyretic activities of Centaurea tougourensis Boiss. & Reut. Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society, 72(3).

Bambara, A. T., Ndounga, E., & Touré, M. (2022). Influence de la toxicité hématologique chimio-induite sur l'observance de la chimiothérapie anticancéreuse à Ouagadougou Influence of haematological toxicity on the observance of cancer chemotherapy in Ouagadougou.

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. Molecular Cancer Research, 21(11), 1142–1147.

Bai, B., Ma, Y., Liu, D., Zhang, Y., Zhang, W., Shi, R., & Zhou, Q. (2024). DNA damage caused by chemotherapy has duality, and traditional Chinese medicine may be a better choice to reduce its toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1483160.

Bo-Subait, S., Logan, B., Olson, J., Leckrone, E., Wu, J., Stefanski, H. E., Auletta, J. J., Spellman, S. R., Malmberg, C., Shaffer, B. C., Modi, D., Khimani, F., Gooptu, M., Hamadani, M., Broglie, L., Shaw, B. E., Devine, S. M., & Jimenez, A. M. J. (2024). Post-transplant cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis following mismatched unrelated donor peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation. *Journal of Clinical Oncology*.

BOUALEM, A., & KHATIR, A. (2024). Etude de quelques activités biologiques d'une plante médicinale "Cistus clusii".

BENSAID, S. O., BICHA, S., BENMEKHBI, L., BENTAMENE, A., BENSOUICI, C., DEMIRTAS, I., & AKKAL, S. (2024). Chemical composition and potential pharmacological applications of *Centaurea acaulis* L. *Notulae Scientia Biologicae*, 16(3), 11909–11909.

Bibi, H., Iqbal, J., Abbasi, B. A., Kanwal, S., Tavafoghi, M., Ahmed, M. Z., & Mahmood, T. (2024). Evaluation and chemical profiling of different *Centaurea iberica* extracts and investigation of different in vitro biological activities. *Journal of King Saud University- Science*, 36(1), 102992.

Bai, B., Ma, Y., Liu, D., Zhang, Y., Zhang, W., Shi, R., & Zhou, Q. (2024). DNA damage caused by chemotherapy has duality, and traditional Chinese medicine may be a better choice to reduce its toxicity. *Frontiers in Pharmacology*, 15.

C

Catley, M. C., Coote, J., Bari, M., & Tomlinson, K. L. (2011). Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacology & Therapeutics*, 132(3), 333–351.

Chinnaswamy, G., Errington, J., Foot, A., Boddy, A. V., Veal, G. J., & Cole, M. (2011). Pharmacokinetics of cyclophosphamide and its metabolites in paediatric patients receiving high-dose myeloablative therapy. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 47(10), 1556–1563.

Clere, N., & Faure, S. (2018). Les cytotoxiques par voie orale. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(578, Supplement), 1–6.

Caglayan, C., Temel, Y., Kandemir, F. M., Yildirim, S., & Kucukler, S. (2018). Naringin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity through modulation of oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and DNA damage. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25(21), 20968–20984.

Chatelain, C., Medjahdi, B., & Benhouhou, S. S. (2018). eFlore du Maghreb, une flore électronique basée sur la Nouvelle flore d'Algérie de P. Quézel et S. Santa / eFlore of Magreb, an electronic flora based on the new flora of P. Quézel & S. Santa. *Ecologia Mediterranea*, 44(2), 131–136.

Caron, C. (2019). Ligands macrocycliques de sites abasiques en tant qu'inhibiteurs de la réparation de l'ADN: Synthèse, études biochimiques et biologiques.

- Cengiz, M., Sahinturk, V., Yildiz, S. C., Şahin, İ. K., Bilici, N., Yaman, S. O., Altuner, Y., Appak-Baskoy, S., & Ayhancı, A. (2020).** Cyclophosphamide induced oxidative stress, lipid per oxidation, apoptosis and histopathological changes in rats: Protective role of boron. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126574.
- Cristofano M, D., A, F., Giacomo M, D., C, F., F, B., D, L., Rotondi Aufiero, V., F, M., E, C., G, M., V, Z., M, R., & P, B. (2021).** Mechanisms underlying the hormetic effect of conjugated linoleic acid: Focus on Nrf2, mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 167, 276–286.
- Chalopin, A. (2022).** Caractérisation des cellules tumorales circulantes de sarcomes osseux: Identification de nouveaux marqueurs de la pathologie récidivante
- Costa, B. A., Mouhieddine, T. H., Ortiz, R. J., & Richter, J. (2023).** Revisiting the role of alkylating agents in multiple myeloma: Up-to-date evidence and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 187, 104040.
- CHEMISTRY, B.-S.-5-M. (2024, December 24).** *Cyclophosphamide: Structure / Mode of Action / Uses /*. Firsthope. <https://www.firsthope.co.in/cyclophosphamide>.
- Chen, H., Nie, P., Li, J., Wu, Y., Yao, B., Yang, Y., Lash, G. E., & Li, P. (2024).** Cyclophosphamide induces ovarian granulosa cell ferroptosis via a mechanism associated with HO-1 and ROS-mediated mitochondrial dysfunction. *Journal of Ovarian Research*, 17(1), 107.
- Çetik-yıldız, S., Demir, C., Cengiz, M., Irmak, H., Cengiz, B. P., & Ayhancı, A. (2024).** Immunotherapeutic and Cell-Protective Effects of Probiotic Kefir on Cyclophosphamide-induced Nephrotoxicity and Urotoxicity in Rats. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 24(6), 1275–1284.
- Chabalier, V. D. (2024).** Les anticancéreux injectables en un coup d'oeil: Les molécules de chimiothérapie de A à Z. Elsevier Health Sciences.
- Chen, G., Zhou, H., Wang, C., Qin, R., Yang, Q., Hou, Y., Zhang, M., Zhang, C., Wang, N., & Feng, Y. (2025).** Chemotherapy cardiotoxicity research in cancer patients: A bibliometric and visual analysis (1994–2024). *Frontiers in Oncology*, 15.

D

- De Leonardi, W., Piccione, V., & Zizza, A. (1984).** Première contribution à l'étude taxonomique du genre «Centaurea» de la Sicile sur la base des données polliniques, traitées par l'analyse informatique. *Webbia*, 38(1), 185–208.
- De Jonge, M., Mathôt, R., Van Dam, S., Beijnen, J., & Rodenhuis, S. (2002).** Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 50(3), 251–255.
- Desmeules, P. (2006).** Caractérisation de la toxicité ovarienne de métabolites du cyclophosphamide in vitro. Institut National de la Recherche Scientifique (Canada).

- Djeddi, S., Sokovic ,M., & and Skaltsa, H. (2011).** Analysis of the Essential Oils of Some Centaurea Species (Asteraceae) Growing Wild in Algeria and Greece and Investigation of their Antimicrobial Activities. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14(6), 658–666.
- Deib, K. E., Ahmed, M. M., & Ahmed, N. Z. (2011).** Biochemical evaluation of the protective impact of silymarin against cyclophosphamide induced hepatotoxicity in rats. *Egyptian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 29(2), Article 2.
- Doherty, A. T., Hayes, J. E., Molloy, J., Wood, C., & O'Donovan, M. R. (2013).** Bone marrow micronucleus frequencies in the rat after oral administration of cyclophosphamide, hexamethylphosphoramide or gemifloxacin for 2 and 28 days. *Toxicology Research*, 2(5), 321–327.
- Dhesi, S., Chu, M. P., Blevins, G., Paterson, I., Larratt, L., Oudit, G. Y., & Kim, D. H. (2013).** Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 1(1), 2324709613480346 .
- Deepshikha, S., & Aman, K. (2022).** Toxic Effects of Treatment with Cyclophosphamide on Serum Biochemical Markers of Hepatic Function in Albino Rats. *International Journal of Zoological Investigations*, 08(02), 64–72.
- Dabbish, E., Scoditti, S., Shehata, M. N. I., Ritacco, I., Ibrahim, M. A. A., Shoeib, T., & Sicilia, E. (2024a).** Insights on cyclophosphamide metabolism and anticancer mechanism of action: A computational study. *Journal of Computational Chemistry*, 45(10), 663–670.
- Dabbish, E., Scoditti, S., Shehata, M. N. I., Ritacco, I., Ibrahim, M. A. A., Shoeib, T., & Sicilia, E. (2024b).** Insights on cyclophosphamide metabolism and anticancer mechanism of action: A computational study. *Journal of Computational Chemistry*, 45(10), 663–670.
- E**
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009).** Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 6(11), 638–647.
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009a).** Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 6(11), 638–647.
- Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009b).** Cyclophosphamide and cancer: Golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 6(11), 638–647
- Ebokaiwe, A. P., Obasi, D. O., Njoku, R. C. C., Osawe, S., Olusanya, O., & Kalu, W. O. (2021).** Cyclophosphamide instigated hepatic-renal oxidative/inflammatory stress aggravates immunosuppressive indoleamine 2,3-dioxygenase in male rats: Abatement by quercetin. *Toxicology*, 464, 153027.
- El-Serafi, I., & Steele, S. (2024).** Cyclophosphamide Pharmacogenomic Variation in Cancer Treatment and Its Effect on Bioactivation and Pharmacokinetics. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2024(1), 4862706.

F

- Fortuna, A. M., de Riscal, E. C., Catalan, C. A., Gedris, T. E., & Herz, W. (2001).** Sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29(9), 967–971.
- Feriani, H., Agrebi, I., Kammoun, K., Kharrat, M., Makni, S., Charfi, A., Yaich, S., Jarraya, F., Chaabouni, Y., Masmoudi, H., Boudawwara, T., & Hachicha, J. (2014).** Effet d'un protocole cyclophosphamide à intervalle court au cours de la néphropathie lupique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 10(5), 340.

Fatullayev, H., Paşayeva, L., Celik, I., İnce, U., & Tugay, O. (2023). Phytochemical Composition, In Vitro Antimicrobial, Antioxidant, and Enzyme Inhibition Activities, and In Silico Molecular Docking and Dynamics Simulations of *Centaurea lycaonica*: A Computational and Experimental Approach. *ACS Omega*, 8(25), 22854–22865.

G

- Gottesman, M. M. (2002).** Mechanisms of cancer drug resistance. *Annual Review of Medicine*, 53(1), 615–627.
- Grisebachii, G., Grisebachii, S., Djeddi, Dr. S., Argyropoulou, C., & Chatter, R. (2011).** Analgesic properties of secondary metabolites from Algerian *Centaurea pullata*. 8, 2876–2880.
- Gouin, J.-B., Dhalluin, T., Perrichot, R., Vigneau, C., & Michel, A. (2020).** Vascularites associées aux ANCA avec atteinte rénale recevant un traitement d'induction par cyclophosphamide oral versus intraveineux: Étude rétrospective multicentrique de la survie sans rechute (VaReCyS). *Néphrologie & Thérapeutique*, 16(4), 201–210.
- Guillevin, L. (2020).** Maintien de la rémission des vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Quel traitement d'entretien? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(1), 48–52.
- Gordo, B., Hadjadj-Aoul, S., & Gherib, M. (2021).** Redécouverte de *Crepis arenaria* (Pomel) Pomel subsp. *Arenaria* (Asteraceae) en Algérie (Monts des Ksour, Aïn Sefra). *Bulletin de La Société Royale Des Sciences de Liège*.
- Gajender, Mazumder, A., Sharma, A., & Azad, Md. A. K. (2023).** A Comprehensive Review of the Pharmacological Importance of Dietary Flavonoids as Hepatoprotective Agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* : eCAM, 2023, 4139117.
- Gözcü, S., Akşit, Z., Aydin, A., Yılmaz, M. A., & Şimşek, S. (2024).** Comprehensive phenolic profiling and biological evaluation of *Centaurea glastifolia* L. (Asteraceae). *Natural Product Research*, 1–12.

H

- Hellwig, F. (2004).** *Centaureinae* (Asteraceae) in the Mediterranean—history of ecogeographical radiation. *Plant Systematics and Evolution*, 246(3), 137–162.

- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011).** Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646–674.
- Harambat, J., Godron, A., & Llanas, B. (2012).** Place actuelle du cyclophosphamide dans le syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*, 19(6), H190–H191.
- Hamzeh, M., HosseiniMehr, S. J., Khalatbary, A. R., Mohammadi, H. R., Dashti, A., & Amiri, F. T. (2018).** Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 13(5), 440–449.
- Hasan, H. F., Abdel-Hamid, G. R., & Ebrahim, S. I. (2020).** Antioxidant and anti-inflammatory effects of diallyl disulfide on hepatotoxicity induced by cyclophosphamide in rats. *Natural Product Communications*, 15(10), 1934578X20969083.
- Hechaichi, F. Z., Bendif, H., Bensouici, C., Alsalamah, S. A., Zaidi, B., Bouhenna, M. M., Souilah, N., Alghonaim, M. I., Benslama, A., Medjekal, S., Qurtam, A. A., Miara, M. D., & Boufahja, F. (2023).** Phytochemicals, Antioxidant and Antimicrobial Potentials and LC-MS Analysis of *Centaurea parviflora* Desf. Extracts. *Molecules* (Basel, Switzerland), 28(5), 2263.
- Hussain, S., AshFAQ, M., Alshahrani, S., Bokar, I. A., Siddiqui, R., Alam, M. I., Taha, M. M. E., Almoshari, Y., Alqahtani, S. S., & Ahmed, R. A. (2023).** Hepatoprotective effect of curcumin nano-lipid carrier against cypermethrin toxicity by countering the oxidative, inflammatory, and apoptotic changes in wistar rats. *Molecules*, 28(2), 881.
- Hong, K. T., Bae, S., Sunwoo, Y., Lee, J., Park, H. J., Kim, B. K., Choi, J. Y., Cho, J.-Y., Yu, K.-S., Oh, J., & Kang, H. J. (2025).** Pharmacokinetics of post-transplant cyclophosphamide and its associations with clinical outcomes in pediatric haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biomarker Research*, 13(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s40364-025-00749-3>
- J**
- Jordan, M. A., & Wilson, L. (2004).** Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 253–265.
- Jafari, M., Ghavami, B., & Naeini, V. S. (2023).** A Decision Making Approach for Chemotherapy Planning based on Evolutionary Processing (No. arXiv:2303.10535). arXiv.
- Jali, A. M., Alam, M. F., Hanbashi, A., Mawkili, W., Abdlasaed, B. M., Alshahrani, S., Qahl, A. M., Alrashah, A. S. S., & Shahi, H. A. (2023).** Sesamin's Therapeutic Actions on Cyclophosphamide-Induced Hepatotoxicity, Molecular Mechanisms, and Histopathological Characteristics. *Biomedicines*, 11(12), 3238.
- K**
- Kelland, L. (2007).** The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573–584.

- Khammar, A., & Djeddi, S. (2012).** Pharmacological and biological properties of some *Centaurea* species. *Eur J Sci Res*, 84(3), 398–416.
- Kurauchi, K., Nishikawa, T., Miyahara, E., Okamoto, Y., & Kawano, Y. (2017).** Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Research Notes*, 10(1), 406.
- Kamel, S., Abdelbaky, N., Sayed-Ahmed, M., Karkeet, R., Osman, A.-M., & Fouad, M. (2022).** Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Azhar International Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences*, 0(0), 0–0.
- Kadour-Mouhabeddine, F. (2023).** Etude de la cardiotoxicité de la chimiothérapie par échodoppler cardiaque au CHU de Sétif.
- Kara, O. (2024).** Protective effect of coenzyme Q10 in cyclophosphamide-induced kidney damage in rats. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 70, e20230990.
- Kilicarslan You, D., Fuwad, A., Lee, K. H., Kim, H. K., Kang, L., Kim, S. M., & Jeon, T.-J. (2024a).** Evaluation of the Protective Role of Vitamin E against ROS-Driven Lipid Oxidation in Model Cell Membranes. *Antioxidants*, 13(9), 1135.
- Kilicarslan You, D., Fuwad, A., Lee, K. H., Kim, H. K., Kang, L., Kim, S. M., & Jeon, T.-J. (2024b).** Evaluation of the Protective Role of Vitamin E against ROS-Driven Lipid Oxidation in Model Cell Membranes. *Antioxidants*, 13(9), Article 9.

L

- Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003).** 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330–338.
- Louaar, S., Achouri, A., Lefahal, M., Laouer, H., Medjroubi, K., Duddeck, H., & Akkal, S. (2011a).** Flavonoids from Algerian Endemic *Centaurea microcarpa* and their Chemotaxonomical Significance. *Natural Product Communications*, 6(11), 1934578X1100601113.
- Louaar, S., Achouri, A., Lefahal, M., Laouer, H., Medjroubi, K., Duddeck, H., & Akkal, S. (2011b).** Flavonoids from Algerian endemic *Centaurea microcarpa* and their chemotaxonomical significance. *Natural Product Communications*, 6(11), 1934578X1100601113.
- Louaar, S., Achouri, A., Lefahal, M., Laouer, H., Medjroubi, K., Duddeck, H., & Akkal, S. (2011c).** Flavonoids from Algerian endemic *Centaurea microcarpa* and their chemotaxonomical significance. *Natural Product Communications*, 6(11), 1934578X1100601113.
- Lu, C.-L., Li, X., Zhou, H.-M., Zhang, C., Yang, Y.-Y., Feng, R.-L., Long, C.-J., Deng, F.-Y., Li, J.-C., & Cao, Z.-M. (2021).** Traditional Chinese medicine in cancer care: An overview of 5834 randomized controlled trials published in Chinese. *Integrative Cancer Therapies*, 20, 15347354211031650.

M

- Mabberley, D. (1987).** The plant book.– Cambridge.

- Middleton, E., Kandaswami, C., & Theoharides, T. C. (2000).** The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological Reviews*, 52(4), 673–751.
- McDonald, G. B., Slattery, J. T., Bouvier, M. E., Ren, S., Batchelder, A. L., Kalhorn, T. F., Schoch, H. G., Anasetti, C., & Gooley, T. (2003).** Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 101(5), 2043–2048.
- Mendelsohn, J., & Baselga, J. (2003).** Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), 2787–2799.
- Mythili, Y., Sudharsan, P. T., Sudhahar, V., & Varalakshmi, P. (2006).** Protective effect of dl- α -lipoic acid on cyclophosphamide induced hyperlipidemic cardiomyopathy. *European Journal of Pharmacology*, 543(1), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.007>.
- Mansour, D. F., Saleh, D. O., & Mostafa, R. E. (2017).** Genistein Ameliorates Cyclophosphamide—Induced Hepatotoxicity by Modulation of Oxidative Stress and Inflammatory Mediators. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(7), 836–843.
- Makanga, D. R., Guillaume, T., Willem, C., Legrand, N., Gagne, K., Cesbron, A., Gendzekhadze, K., Peterlin, P., Garnier, A., & Le Bourgeois, A. (2020).** Posttransplant cyclophosphamide and antithymocyte globulin versus posttransplant cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis for peripheral blood stem cell haploidentical transplants: Comparison of T cell and NK effector reconstitution. *The Journal of Immunology*, 205(5), 1441–1448.
- Mota, F., Pell, V. R., Singh, N., Baark, F., Waters, E., Sadasivam, P., Southworth, R., & Yan, R. (2021).** A reactivity-based 18F-labeled probe for PET imaging of oxidative stress in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Molecular Pharmaceutics*, 19(1), 18–25.
- Mahdaoui, Y. (2021a).** Composition et activités antioxydantes et anticancéreuses des extraits d'une Brassicacée endémique du sud algérien et marocain: Foleyola billotii Maire.
- Mahdaoui, Y. (2021b).** Composition et activités antioxydantes et anticancéreuses des extraits d'une Brassicacée endémique du sud algérien et marocain: Foleyola billotii Maire.
- Morelli, M. B., Bongiovanni, C., Da Pra, S., Miano, C., Sacchi, F., Lauriola, M., & D'Uva, G. (2022).** Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 847012.
- Mangó, K., Fekete, F., Kiss, Á. F., Erdős, R., Fekete, J. T., Búdi, T., Bruckner, E., Garami, M., Micsik, T., & Monostory, K. (2023).** Association between CYP2B6 genetic variability and cyclophosphamide therapy in pediatric patients with neuroblastoma. *Scientific Reports*, 13(1), 11770.
- Mir, M. A. (2024).** Novel Approaches in Metronomic Chemotherapy for Breast Cancer Treatment. CRC Press.
- Manavi, M. A., Fathian Nasab, M. H., Mohammad Jafari, R., & Dehpour, A. R. (2024).** Mechanisms underlying dose-limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents. *Journal of Chemotherapy*, 36(8), 623–653.

- Maleki, R., Noorbakhsh, M. F., Kazemipour, N., Masudian, M., Namazi, F., & Nazifi, S. (2024).** The hepatoprotective effects of sitagliptin against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rat. *Molecular Biology Research Communications*, Online First.
- Mecheri, A., Hammoud, L., Belahcene, S., Boubekri, N., Kout, M., Benayache, F., & Amrani, A. (2024).** In Vitro Antioxidant Activity of Asteriscus Graveolens (Forsk.) and Its Protective Effect on Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity and Testicular Oxidative Damage in Rats. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 57(12), 1956–1966. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03102-4>
- N**
- Niki, E. (2021).** Lipid oxidation that is, and is not, inhibited by vitamin E: Consideration about physiological functions of vitamin E. *Free Radical Biology and Medicine*, 176, 1–15.
- Naccache, J.-M., Jouneau, S., Didier, M., Borie, R., Cachanado, M., Bourdin, A., Reynaud-Gaubert, M., Bonniaud, P., Israël-Biet, D., & Prévot, G. (2022).** Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(1), 26–34.
- Nacef, H. S., Ferdjioui, S., Chaibi, S., & Ramla, K. (2022).** Activité antimicrobienne des champignons endophytes et de l'huile essentielle de la plante médicinale Lavandula officinalis: Étude comparative. *Agrobiologia*, 12(2), 3192–3203.
- Ninot, G., Guerdoux, E., Carbonnel, F., Faravel, K., Ismael, L., Leenhardt, F., Lognos, B., Perrier, C., Philibert, L., Tronc, B., & Viala, M. (2022).** Impact of Complementary Medicines on Survival in Patients with Cancer Treated with Oral Chemotherapy in an Oncology Hospital in France: Exploratory StudyImpact des Thérapies Complémentaires sur la Survie de Patients Atteints d'un Cancer Traités par Chimiothérapie Orale dans un Établissement Hospitalier Français Spécialisé en Oncologie : Étude Exploratoire. *Oncologie*, 24(4), 605–612.
- Nu, W., T, K., U, K., S, H., Smt, S., M, H., S, H., & F, D. (2024).** Unveiling the Therapeutic Potential of Vitamin-E in Preventing Inflammation and Stromal Congestion in Alcoholic Liver Injury. *Cureus*, 16(2).
- Nagy, A., Börzsei, D., Hoffmann, A., Török, S., Veszelka, M., Almási, N., Varga, C., & Szabó, R. (2024).** A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovascular Drugs and Therapy*.
- O**
- Ozenda, P. (1991).** Flore et végétation du Sahara.
- Ozenda, P. (1992).** Flore et végétation du Sahara. *Geobios*, 25(2), 305–305.
- Olayinka, E. T., Ore, A., Ola, O. S., & Adeyemo, O. A. (2015).** Ameliorative Effect of Gallic Acid on Cyclophosphamide-Induced Oxidative Injury and Hepatic Dysfunction in Rats. *Medical Sciences*, 3(3), Article 3.

- Ostad, S. N., Rajabi, A., Khademi, R., Farjadmand, F., Eftekhari, M., Hadjiakhoondi, A., & Khanavi, M. (2016).** Cytotoxic potential of *Centaurea bruguierana* ssp. *Belangerana*: The MTT assay. *Acta Medica Iranica*, 583–589.
- Omole, J. G., Ayoka, O. A., Alabi, Q. K., Adefisayo, M. A., Asafa, M. A., Olubunmi, B. O., & Fadeyi, B. A. (2018).** Protective Effect of Kolaviron on Cyclophosphamide-Induced Cardiac Toxicity in Rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2156587218757649.
- Ouedraogo, W. J., Yerbanga, R. S., Meda, R., Ouedraogo, J. B., & Ouedraogo, G. A. (2024).** Revue des Plantes Médicinales à Potentiel Aromatique du Burkina Faso: Medicinal Plants of Aromatic Potential from Burkina Faso: A Review. *HEALTH RESEARCH IN AFRICA*, 2(8).
- Olowe, T. G., Oyovwi, M. O., Nwangwa, K. E., Ohwin, E. P., & Oghenetega, O. B. (2024).** Cytotoxic Properties of Cyclophosphamide: A Focus on Its Mechanistic Impacts on Male Gonadal Functions. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 9(2), 106–115.
- Olowe, T. G., Oyovwi, M. O., Nwangwa, K. E., Ohwin, E. P., & Oghenetega, O. B. (2024a).** Cytotoxic Properties of Cyclophosphamide: A Focus on Its Mechanistic Impacts on Male Gonadal Functions. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 9(2), 106–115.
- Olowe, T. G., Oyovwi, M. O., Nwangwa, K. E., Ohwin, E. P., & Oghenetega, O. B. (2024b).** Cytotoxic Properties of Cyclophosphamide: A Focus on Its Mechanistic Impacts on Male Gonadal Functions. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 9(2), 106–115.
- Ogino, M. H., & Tadi, P. (2025).** Cyclophosphamide. In StatPearls. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/>
- Ogino, M. H., & Tadi, P. (2025a).** Cyclophosphamide. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Ogino, M. H., & Tadi, P. (2025b).** Cyclophosphamide. In StatPearls. StatPearls Publishing.

P

- Pietta, P.-G. (2000).** Flavonoids as Antioxidants. *Journal of Natural Products*, 63(7), 1035–1042.
- Pass, G. J., Carrie, D., Boylan, M., Lorimore, S., Wright, E., Houston, B., Henderson, C. J., & Wolf, C. R. (2005).** Role of hepatic cytochrome p450s in the pharmacokinetics and toxicity of cyclophosphamide: Studies with the hepatic cytochrome p450 reductase null mouse. *Cancer Research*, 65(10), 4211–4217.
- Pommier, Y., Leo, E., Zhang, H., & Marchand, C. (2010).** DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. *Chemistry & Biology*, 17(5), 421–433.
- Pourquier, P. (2011).** Agents alkylants. *Bulletin Du Cancer*, 98(11), 1237–1251.
- Pirvu, L., Dragomir, C., Schiopu, S., & Mihul, S. C. (2012).** Vegetal extracts with gastroprotective activity. Part. I. Extracts obtained from *Centaurea cyanus* L. raw material. *Romanian Biotechnological Letters*, 17(2), 7169–7176.

- Peer, D., Karp, J. M., Hong, S., Farokhzad, O. C., Margalit, R., & Langer, R. (2020).** Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nano-Enabled Medical Applications*, 61–91.
- Payette, S. (2023).** Asteraceae. In Flore nordique du Québec et du Labrador. Volume 4 (pp. 17–186). Presses de l'Université Laval
- Photos of Cornflower (*Centaurea cyanus*) · iNaturalist. (n.d.). iNaturalist. Retrieved 17 May 2025, from https://www.inaturalist.org/taxa/933404-Centaurea-cyanus/browse_photos?utm_source=chatgpt.com**
- Q**
- Quezel, P., & Santa, S. (1963a).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Eds. du Centre Nat. de la Recherche Scientifique.
- Quezel, P., & Santa, S. (1963b).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques .
- Qin, X., Zhao, Y., Zhang, T., Yin, C., Qiao, J., Guo, W., & Lu, B. (2022).** TrkB agonist antibody ameliorates fertility deficits in aged and cyclophosphamide-induced premature ovarian failure model mice. *Nature Communications*, 13(1), 914.
- R**
- Ross, J. A., & Kasum, C. M. (2002).** DIETARY FLAVONOIDS: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. *Annual Review of Nutrition*, 22(Volume 22, 2002), 19–34.
- Ray, S., Chakraborty, S., Pandit, B., & Das, S. (2011).** Cyclophosphamide-Induced Lipid Peroxidation and Changes in Cholesterol Content: Protective Role of Reduced Glutathione: Cyclophosphamide induced lipid peroxidation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(4), Article 4.
- Rouaki, F., & Kanane, A. (2019).** MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES ET HISTOLOGIQUES DU FOIE DE RAT SOUMIS A UN RÉGIME CONTENANT UNE HUILE OXYDÉE ET SUPPLÉMENTÉE EN VITAMINE E. *AGROBIOLOGIA*, 9(1), 1188–1199. <https://asjp.cerist.dz/en/article/120226>
- Revannasiddaiah, S., Devadas, S. K., Palassery, R., Pant, N. K., & Maka, V. V. (2020).** A potential role for cyclophosphamide in the mitigation of acute respiratory distress syndrome among patients with SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses*, 144, 109850.
- REBBAS, K., MIARA, M. D., BENDIF, H., REBBAS, N., & HAMMOU, M. A. (2021).** Note sur la découverte de nouvelles stations de *Centaurea hyalolepis* Boiss. En Algérie. *Geo-Eco-Trop*, 45(4), 635–640.
- Raeeszadeh, M., Saleh Hosseini, S. M., & Amiri, A. A. (2022).** Impact of Co-Administration of N-Acetylcysteine and Vitamin E on Cyclophosphamide-Induced Ovarian Toxicity in Female Rats. *Journal of Toxicology*, 2022(1), 9073405 .

Rechek, H. (2022). Etude phytochimique et évaluation des activités biologiques de quelques espèces de plantes médicinales de l’Est et du Sud Algérien.

Rathod, N. B., Elabed, N., Punia, S., Ozogul, F., Kim, S.-K., & Rocha, J. M. (2023). Recent developments in polyphenol applications on human health: A review with current knowledge. *Plants*, 12(6), 1217.

Rouvet, G., & Lambotte, O. (2023). Toxicité des immunothérapies anti-cancéreuses. *médecine/sciences*, 39(5), 445–451

S

Sonis, S. T. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, 4(4), 277–284.

Selvakumar, E., Prahalathan, C., Mythili, Y., & Varalakshmi, P. (2005). Mitigation of oxidative stress in cyclophosphamide-challenged hepatic tissue by DL-alpha-lipoic acid. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 272(1–2), 179–185

Singh, M., Kumar, N., Shuaib, M., Garg, V. K., & Sharma, A. (2014a). A review on renal protective agents for cyclophosphamide induced nephrotoxicity. *World J Pharm Pharmaceut Sci*, 3, 737–747.

Singh, M., Kumar, N., Shuaib, M., Garg, V. K., & Sharma, A. (2014b). A review on renal protective agents for cyclophosphamide induced nephrotoxicity. *World J Pharm Pharmaceut Sci*, 3, 737–747.

Staff, N. P., Grisold, A., Grisold, W., & Windebank, A. J. (2017). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Annals of Neurology*, 81(6), 772–781.

Sokovic, M., Cacic, A., Glamoclija, J., & Skaltsa, H. (2017). Biological activities of sesquiterpene lactones isolated from the genus *Centaurea* L.(Asteraceae). *Current Pharmaceutical Design*, 23(19), 2767–2786.

Senosy, W., Kamal, A., El-Toumy, S., & El.Gendy, El. H. (2018). Phenolic Compounds and Hepatoprotective Activity of *Centaurea aegyptiaca* L. on Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 2(2), 123–132.

Sherif, I. O. (2018). The effect of natural antioxidants in cyclophosphamide-induced hepatotoxicity: Role of Nrf2/HO-1 pathway. *International Immunopharmacology*, 61, 29–36.

Sun, Y., Zhang, N., Ding, Y.-L., Yu, L.-J., Cai, J., Ma, D., Yang, W., Lu, W.-K., & Niu, J.-L. (2019). Effect of lipid metabolism disorder on liver function in patients with malignant tumors after chemotherapy: A case-control study. *Lipids in Health and Disease*, 18, 108.

Siham KHAMADJ, W. D. (2019). Evaluation de l’activité antioxydante *Thapsia garganica* L.

Souchet, L., Masouridi, S., Marçais, A., Ibrahim, A., Chauvel, C., Turquet, E., Derail, M., Yakoub-Agha, I., & Crocchiolo, R. (2023). Diagnostic, prophylaxie et prise en charge thérapeutique de la GVH aiguë: Recommandations de la SFGM-TC. *Bulletin Du Cancer*, 110(2), S79–S87.

Soulabaille, A., Taieb, J., & Gallois, C. (2023). Quels critères de choix et quel schéma de chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer colique ? Hépato-Gastro & Oncologie Digestive, 30(3), 305–313.

Saha, A., Desai, B. M. A., & Biswas, P. (2024). Multi-Ligand Simultaneous Docking Analysis of Moringa Oleifera Phytochemicals Reveals Enhanced BCL-2 Inhibition via Synergistic Action. 2024 5th International Conference on Biomedical Engineering (IBIOMED), 51–56.

T

Topalian, S. L., Drake, C. G., & Pardoll, D. M. (2015). Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*, 27(4), 450–461.

Tremblay, A., Beaud, H., & Delbès, G. (2017). Effets transgénérationnels des chimiothérapies: L'exposition du père influence-t-elle la santé des générations futures ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(11), 609–618.

Temel, Y., Kucukler, S., Yıldırım, S., Caglayan, C., & Kandemir, F. M. (2020). Protective effect of chrysins on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(3), 325–337.

Trabsa, H., Abderrahmana, B., Naouela, B., Imanea, K., & Lekhmicia, A. (2020). In vivo and in vitro antioxidant and anti-hemolytic effect of Algerian *Centaurea calcitrapa* L. extracts. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 10(5), 202–207.

Tüfekçi, A. R., Demirtaş, İ., Akşit, H., Arslan, Ş., Kocabıyık, K., Zeybek, S., Ozen, T., & Köksal, E. (2024). Two new compounds from endemic *Centaurea paphlagonica* (Bornm.) Wagenitz and their cytotoxic activities. *Chemical Biology & Drug Design*, 103(1), e14409.

Teneva, O., Petkova, Z., Antova, G., Angelova-Romova, M., Stoyanov, P., Todorov, K., Mladenova, T., Radoukova, T., Mladenov, R., & Petkov, V. (2024). Chemical Composition and Lipid Bioactive Components of *Centaurea thracica* Dwelling in Bulgaria. *Molecules*, 29(14).

V

Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C., & Spencer, J. P. E. (2008). The neuroprotective potential of flavonoids: A multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*, 3(3), 115–126.

Viswanatha Swamy, A. H. M., Patel, U., Koti, B., Gadad, P., Patel, N., & Thippeswamy, A. H. M. (2013). Cardioprotective effect of *Saraca indica* against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats: A biochemical, electrocardiographic and histopathological study. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(1), 44.

Veal, G. J., Cole, M., Chinnaswamy, G., Sludden, J., Jamieson, D., Errington, J., Malik, G., Hill, C. R., Chamberlain, T., & Boddy, A. V. (2016). Cyclophosphamide pharmacokinetics

and pharmacogenetics in children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. European Journal of Cancer, 55, 56–64.

Voelcker, G. (2023). Mechanism-of-Action-Based Development of New Cyclophosphamides. SynBio, 1(2), Article 2.

W

Wu, J., Tang, G., Cheng, C.-S., Yeerken, R., Chan, Y.-T., Fu, Z., Zheng, Y.-C., Feng, Y., & Wang, N. (2024). Traditional Chinese medicine for the treatment of cancers of hepatobiliary system: From clinical evidence to drug discovery. Molecular Cancer, 23(1), 218.

X

Xiao, X.-H., Luo, F.-M., Wang, E.-L., Fu, M.-Y., Li, T., Jiang, Y.-P., Liu, S., Peng, J., & Liu, B. (2022). Magnolol alleviates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling through inhibition of phenotypic transformation in pulmonary arterial smooth muscle cells. Biomedicine & Pharmacotherapy, 150, 113060 .

Y

Yang, W., Ma, Y., Jin, J., Ren, P., Zhou, H., Xu, S., Zhang, Y., Hu, Z., Rong, Y., Dai, Y., Zhang, Y., & Zhang, S. (2021). Cyclophosphamide Exposure Causes Long-Term Detrimental Effect of Oocytes Developmental Competence Through Affecting the Epigenetic Modification and Maternal Factors' Transcription During Oocyte Growth. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 9.

Yebouk, C. (2025). Plantes médicinales de Mauritanie. Remèdes traditionnels et guérisseurs du Sahara au fleuve Sénégal-a book review. Ethnobotany Research and Applications, 30, 1–2 .

Z

Zarei, M., & Shivanandappa, T. (2013). Amelioration of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by the root extract of Decalepis hamiltonii in mice. Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 57, 179–184.

Zater, H., Huet, J., Fontaine, V., Benayache, S., Stévigny, C., Duez, P., & Benayache, F. (2016). Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of Centaurea diluta Ait. Subsp. Algeriensis (Coss. & Dur.) Maire. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 9(6), 554–561.

Zhang, W.-N., Gong, L.-L., Liu, Y., Zhou, Z.-B., Wan, C.-X., Xu, J.-J., Wu, Q.-X., Chen, L., Lu, Y.-M., & Chen, Y. (2020). Immunoenhancement effect of crude polysaccharides of *Helvella leucopus* on cyclophosphamide-induced immunosuppressive mice. Journal of Functional Foods, 69, 103942.

- Zehani, L., Kerkatou, W., Hamdouche, S., Lassed, S., Boumaza, O., Benayache, F., Benayache, S. (2022).** Protective Effect of Algerian *Genista vepres Pomel* Plant Against Isoniazid and Rifampicin Induced Liver Injury in Wistar Albino Rats. *Current Bioactive Compounds*, 18(4), 72–80.
- Zéphir, H. (2023).** Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques en neurologie inflammatoire. *Pratique Neurologique - FMC*, 14(1), 65–70
- Zhang, C.-Y., Liu, S., & Yang, M. (2023).** Antioxidant and anti-inflammatory agents in chronic liver diseases: Molecular mechanisms and therapy. *World Journal of Hepatology*, 15(2), 180–200.

Effet protecteur de l'extrait phénolique de la plante *Centaurea sp.* sur la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide chez des rats mâles de souche *Wistar albinos***Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie****Résumé**

Les anticancéreux sont des médicaments utilisées dans le traitement des tumeurs malignes. Leur usage est souvent limité par des effets secondaires importants liés à leur toxicité sur les cellules saines.

Ce travail de recherche a porté sur l'investigation de l'effet protecteur de l'extrait *n*-butanolique de *Centaurea sp.* (200 mg/kg, par gavage pendant 6 jours) contre la toxicité hépatique induite par le cyclophosphamide (200 mg/kg, le 4^{ème} jour par voie intrapéritonéale) chez des rats mâles de souche *Wistar Albinos*. Les transaminases (AST, ALT), cholestérol, triglycérides, LDL et LDH ont été estimés. Une étude histopathologique a été déterminée.

L'administration de CP a entraîné une augmentation très significative des enzymes hépatiques (AST, ALT), des marqueurs lipidiques (cholestérol total, triglycérides, LDL) et de la LDH, témoignant d'une atteinte hépatique sévère accompagnée d'un déséquilibre métabolique et d'un stress oxydatif. Ce dysfonctionnement a été accompagné par des altérations et des changements de l'architecture hépatique.

Le prétraitement par l'extrait *n*-butanolique ou la vitamine E a significativement atténué les altérations biochimiques induites, mettant en évidence un effet hépatoprotecteur potentiel. Ces résultats ont été corroborés par l'analyse histologique, laquelle a révélé que, contrairement au groupe traité par le CP seul (présentant une nécrose hépatocytaire, une congestion vasculaire et une infiltration inflammatoire), les groupes co-traités ont conservé une architecture hépatique relativement intacte, accompagnée d'une réduction marquée des lésions histopathologiques.

Ces résultats indiquent que l'extrait *n*-butanolique de *Centaurea sp.* exerce une activité hépatoprotectrice comparable à celle de la vitamine E, probablement via ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et stabilisatrices des membranes. Cette plante pourrait constituer une approche naturelle prometteuse pour limiter les effets secondaires hépatotoxiques du cyclophosphamide en chimiothérapie.

Mots clés : Cyclophosphamide, *Centaurea sp.*, Hépatotoxicité, Activité antioxydante, Polyphénols.

Laboratoires de recherche : laboratoire de VARENBIOMOL (U Constantine 1 Frères Mentouri)

Présidente du jury : Pr. Amrani Amel (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadrant : Dr. Boubekri Nassima (MC(A) - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examinateur : Dr. Kabouche Sami (MC(A) - U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examinateuse : M^{me} Dehili Nedjoua (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri)