



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



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 : 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 :

**Atténuation de la toxicité hépatorénale et cardiaque induite par le
cyclophosphamide : rôle de *Matricaria sp* dans la modulation du
stress oxydatif**

Présenté par : BALAT Djennat

Le : 24/06/2025

BENSOUYAD Selma

Jury d'évaluation :

Président : BOUBEKRI Nassima (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : AMRANI Amel (Pr- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): KABOUCHE Sami (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

DEHILI Nedjoua (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri)

**Année universitaire
2024 - 2025**

Remerciement

Avant tout, je rends grâce à Allah, le Tout-Puissant, pour m'avoir accordé la patience, la force et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mon encadreuse, Pr. Amrani Amel, pour sa disponibilité, ses conseils précieux, ainsi que son accompagnement constant tout au long de ce projet.

Mes remerciements les plus sincères vont également à Mme Boubekri Nassima (MCA), présidente du jury, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'évaluer ce travail.

J'adresse aussi mes remerciements à Mme Dahili pour sa présence bienveillante et sa participation à l'évaluation de ce mémoire.

Je remercie chaleureusement M. Kabouche Sami, membre du jury, pour l'intérêt qu'il a porté à mon mémoire et pour ses remarques constructives.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance à M. Bahri Elaid pour son soutien, sa bienveillance et ses conseils avisés durant mon parcours.

Enfin, j'adresse une pensée particulière à la doctorante Keltoum Boudraa pour son aide généreuse et ses conseils enrichissants qui ont grandement contribué à l'avancement de ce travail.

Dédicace

À Allah, Le Tout-Puissant, source de toute sagesse et de toute force, pour Sa miséricorde infinie, Sa lumière qui m'a guidée à chaque étape, et pour m'avoir accordé la patience et la persévérance jusqu'à l'accomplissement de ce travail.

À ma chère mère Fatiha et à mon père Mohammed, avec tout mon amour, ma reconnaissance et mon respect. Pour vos sacrifices silencieux, vos prières constantes et votre soutien inébranlable

À mes sœurs bien-aimées, Safia, Nadjat, Lamia, Ikhlass et Tawba, pour votre affection sincère, vos mots réconfortants et votre présence si précieuse dans ma vie.

À mes frères, Houssam-Eddine et Ilyass, pour votre appui moral, votre bienveillance et votre foi en moi, même dans les moments de doute.

À mes cousines chères, Tahani, Rayan et Fadya, pour votre tendresse naturelle, vos encouragements discrets et votre chaleur qui m'ont tant portée.

À mes amies fidèles, Selma, Badra, Maria, Rayhan, et Dina, pour la force de votre amitié, votre écoute attentive et votre soutien constant tout au long de ce parcours.

Je vous dédie ce travail avec tout mon cœur, en hommage à l'amour, la patience et le soutien que vous m'avez généreusement offerts.

Djennat

Dédicace

À Celui par qui tout commence et tout s'accomplit...

À Dieu, dont la miséricorde a apaisé mon cœur, guidé mes pas, et illuminé mon chemin jusqu'à l'accomplissement de ce travail.

À mon père, qui m'a appris la force et la patience,

À ma mère, dont les prières ont toujours été mon refuge et ma lumière...

Recevez toute ma gratitude, mon respect et mon amour profond.

À mes frères et sœurs : Meriem, Ikram et Tarek,

Merci d'avoir été ma force dans les moments d'épuisement, et ma voix d'encouragement quand le doute m'envahissait.

À ma sœur, à son époux, et à leurs enfants Siraj Eddine et Joud,

Vous êtes la douceur de mes jours, et la joie simple qui remplit mon cœur.

À mes chères amies, Djennat, Chaima, et toutes celles qui ont laissé une trace de bienveillance dans ma vie...

Merci d'avoir été les étoiles qui ont éclairé mes nuits d'effort et de doute.

Et à tous ceux qui ont cru en moi, même en silence...

Ce travail vous est dédié, car vous avez été une partie essentielle de mon parcours.

Selma

Résumé

Objectif(s) : Le cyclophosphamide (CPM) est un médicament chimio thérapeutique utilisé pour traiter diverses tumeurs. Il provoque une toxicité cardiaque et hépatorénale par stress oxydatif. *Matricaria sp* (MA) présente des activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Cette étude visait à évaluer les effets protecteurs du MA sur les lésions induites par le CPM.

Matériel et méthodes : Trente rats Wistar albinos ont été répartis aléatoirement en groupes témoin, MA (pendant six jours consécutifs, 400 mg/kg), CPM (injection intrapéritonéale unique de 200 mg/kg) et CPM + MA (400 mg/kg) et CPM + Vit E (300 mg/kg). Le septième jour de l'étude, les rats ont été examinés par les marqueurs de la fonction cardiaque, hépatique et rénale (ASAT, ALAT, ALP, LDH, CK, urée et créatinine), les marqueurs lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL), et les marqueurs du stress oxydatif (MDA, GPx et GSH).

Résultats : Les taux des paramètres biochimiques étudiés et du MDA ont augmenté et les taux de GSH et l'activité du GPx ont diminué significativement chez les rats traités par le CPM. L'administration de *Matricaria sp* chez les rats traités par le CPM a significativement modulé les concentrations des paramètres biochimiques et du stress oxydants, respectivement. Les résultats de l'évaluation in vitro de l'effet piègeur des radicaux DPPH ont confirmé le pouvoir antioxydant de *Matricaria sp*. Ces résultats sont strictement corrélés avec les teneurs en phénols et flavonoïdes totaux

Conclusion : Globalement, notre étude suggère que *Matricaria sp*, une plante aux propriétés antioxydantes et hypolipidique, peut être utilisée comme thérapie complémentaire pour protéger contre la toxicité du CPM.

Mots clés : Cyclophosphamide ; Stress oxydant ; Néphrotoxicité ; hepato-cardiotoxicité ; Vitamine E ; *Matricaria sp* ; Antioxydant.

Abstract

Objective(s): Cyclophosphamide (CPM) is a chemotherapeutic drug used to treat various tumors. It causes cardiac and hepatorenal toxicity by producing oxidative stress. *Matricaria sp* (MA) exhibits anti-oxidant and anti-inflammatory activities. This study aimed to investigate the protective effects of MA on CPM-induced injury.

Materials and Methods: Thirty Wistar albino rats were randomly divided into control, MA (for six consecutive days, 400 mg/kg), CPM (single intraperitoneal injection, 200 mg/kg), and CPM + MA (400 mg/kg) and CPM + Vit E (300 mg/kg). On the 7th day of the study, rats were examined by heart, hepatic and renal function markers (AST, ALT, ALP, LDH, CK, Urea and Creatinine), and oxidative stress markers (MDA, GPx, and GSH).

Results: Biochemical parameters and MDA levels increased, and GSH levels and GPx activity decreased significantly in CPM-treated rats. The administration of MA in CPM-treated rats significantly modulated serum biochemical and oxidative stress markers concentrations. The results of the in vitro evaluation of the DPPH radical scavenging effect confirmed the antioxidant power of the hydromethanolic extract of *Matricaria sp*. These results are strictly correlated with the total phenolic and flavonoid contents of this extract.

Conclusion: Overall, our study suggests that *Matricaria sp*, a plant with antioxidant and hypolipidemic properties, can be used as a complementary therapy to protect against CPM toxicity.

Keywords: Cyclophosphamide; Oxidative stress; Nephrotoxicity; Hepatocardiotoxicity; Vitamin E; *Matricaria sp*; Antioxidant.

الملخص

الهدف : يُعد السيكلوفوسفاميد (CPM) دواءً كيميائيًا يُستخدم لعلاج العديد من الأورام، إلا أنه يسبب سمية في القلب والكبد والكلية نتيجةً للإجهاد التأكسدي. تُعرف نبتة *Matricaria sp* (MA) بخصائصها المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات الوقائية لنبتة *Matricaria* ضد الأضرار التي يُسببها السيكلوفوسفاميد.

المواد والطرق : تم توزيع ثلاثين جرّدًا من نوع ويستار ألبينو عشوائيًا إلى عدة مجموعات: مجموعة الشاهد، مجموعة MA (تمت معاملتها بـ 400 ملغ/كغ من *Matricaria* لمدة ستة أيام متتالية)، مجموعة CPM (تم حقنها بجرعة واحدة داخل الصفاق مقدارها 200 ملغ/كغ من السيكلوفوسفاميد)، مجموعة CPM + MA ، ومجموعة CPM + فيتامين E (300 ملغ/كغ). في اليوم السابع من الدراسة، تم أخذ عينات من الدم والأعضاء لتقييم مؤشرات وظائف القلب والكبد والكلية (ALAT، ASAT، ALP، LDH، CK، اليوريا، والكرياتينين)، المؤشرات الدهنية (الكوليسترول، الدهون الثلاثية، HDL، LDL)، ومؤشرات الإجهاد التأكسدي (MDA، GPx و GSH).

النتائج : أظهرت النتائج ارتفاعاً في القيم البيوكيميائية المدروسة ومستوى MDA ، مع انخفاض كبير في مستويات GSH ونشاط إنزيم GPx لدى الجرذان المعالجة بالسيكلوفوسفاميد. أدى إعطاء *Matricaria sp* إلى الجرذان المعاملة بـ CPM إلى تعديل ملحوظ في تركيزات المؤشرات البيوكيميائية ومؤشرات الإجهاد التأكسدي. كما أكدت نتائج التقييم *in vitro* لاقتناص جذر DPPH النشاط المضاد للأكسدة لنبتة *Matricaria* ، والذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بمحتواها من الفينولات والفلافونويدات الكلية.

الاستنتاج : نقترح دراستنا بشكل عام أن نبتة *Matricaria sp* ، بخصائصها المضادة للأكسدة والخافضة للدهون، قد تُستخدم كعلاج تكميلي للحماية من السمية الناتجة عن السيكلوفوسفاميد.

الكلمات المفتاحية : السيكلوفوسفاميد؛ الإجهاد التأكسدي؛ السمية الكلوية؛ السمية القلبية والكبدية؛ فيتامين E ؛ *Matricaria sp*؛ مضاد أكسدة .

LISTE DES ABREVIATIONS

5-HT	: 5-Hydroxytryptamine (sérotonine)
ABTS	: Acide 2,2'-azinobis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
ACE	: Enzyme de conversion de l'angiotensine
AchE	: Acétylcholinestérase
AND	: Acide désoxyribo nucléique
ADP-ribose	: Adénosine diphosphate-ribose
ALAT	: Alanine Aminotransférase
ALDH	: Aldéhyde Déshydrogénase
ALDO	: Aldolase
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ANOVA	: Analyse de la variance
AP-1	: Activateur de protéine-1
ARE	: Élément de réponse antioxydante
ASAT	: Aspartate Aminotransférase
ATP	: Adénosine Triphosphate
Bcl-2	: Protéine B-cell lymphoma 2
BDNF	: Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
BHA	: Butylhydroxyanisole
BHT	: Butylhydroxytoluène
CARB	: Carboplatine
CAT	: Catalase
CK	: Créatine kinase
COX-2	: Cyclo-Oxygénase-2
CPM	: Cyclophosphamide
CYP	: Cytochrome P450
DO	: Densité optique
DPPH	: 2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyle (méthode d'évaluation de l'activité antioxydante)
DRO	: Dérivés Réactifs de l'Oxygène
DTNB	: Acide 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoïque) (réactif d'Ellman)
EAG	: Équivalent acide gallique
EDTA	: Acide éthylène diamine tétraacétique
eIF2	: Facteur d'initiation eucaryote 2
ERK	: Kinase Régulée par un Signal Extracellulaire
ERO	: Espèces Réactives de l'Oxygène
FAS	: Facteur d'apoptose Fas
FDA	: Food and Drug Administration
FRAP	: Pouvoir antioxydant ferrique réducteur
FSH	: Hormone Folliculo-Stimulante
GAE	: Équivalent acide gallique
GC-MS	: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GRx	: Glutathion réductase
GSH	: Glutathion réduit
GSK-3β	: Glycogen Synthase Kinase 3 bêta
GSSG	: Glutathion oxydé
GST	: Glutathion-S-Transférase
HAS	: Haute Autorité de Santé

HE	: Hématoxyline-éosine (coloration histologique)
HDL	: Lipoprotéines de haute densité
HMGB1	: High Mobility Group Box 1 (Protéine de la boîte à haute mobilité 1)
HPA	: Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
IC50	: La concentration inhibitrice médiane
ICAM-1	: Molécule d'adhésion intercellulaire de type 1
IFN-γ	: Interféron gamma
IL	: Interleukine
IL-1β	: Interleukine 1 bêta
iNOS	: NO synthase inductible
I-κB	: Inhibiteur-Kappa B
JAK2	: Janus Kinase 2
KCl	: Chlorure de potassium
KCP	: Kidney Cell Progenitor
Keap1	: Kelch-like ECH-associated protein 1
LDH	: Lactate déshydrogénase
LDL	: Lipoprotéines de basse densité
LH	: Hormone Lutéinisant
LPO	: Peroxydation lipidique
LPS	: Lipopolysaccharide
MAPK	: Protéine Kinase Activée par les Mitogènes
MDA	: Le malondialdéhyde
MeOH	: Méthanol
NAD⁺	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme oxydée)
NFAT	: Nuclear Factor of Activated T-cells (Facteur nucléaire des lymphocytes T activés)
NF-κB	: Facteur Nucléaire kappa B
NLRP3	: Protéine de type NOD-like réceptrice contenant le domaine pyrine 3
NO	: Oxyde nitrique
NOS	: NO synthase (enzyme de synthèse de l'oxyde nitrique)
Nrf2	: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OCDE	: Organisation de coopération et de développement économiques
OHC	: Oxycholestérol (ou parfois utilisé pour les composés hydroxylés du cholestérol)
ONOO⁻	: Peroxynitrite
P450	: Cytochrome P450
PAL	: Phosphatase Alcaline
PAM	: Protéine à activité mitogène
PARP	: Poly (ADP-ribose) polymérase
p53	: Protéine suppresseur de tumeur p53
p65	: Sous-unité de NF- κ B (RelA)
QE	: Équivalent quercétine
RNS	: Espèces Réactives de l'Azote
ROS	: Espèces Réactives de l'Oxygène
rpm	: Tours par minute
RT4	: Lignée cellulaire de carcinome urothélial humain différencié
SD	: Écart-type (Standard Deviation)
SIRT1	: Sirtuine 1 (enzyme déacétylase NAD ⁺ dépendante)
SOD	: Super Oxyde Dismutase

STAT3	: Signal Transducer and Activator of Transcription 3
T24	: Lignée cellulaire de carcinome urothélial humain peu différencié
TBA	: Acide thiobarbiturique
TBARS	: Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
TBS	: Tampon salin de Tris (Tris-Buffered Saline)
TCA	: Acide trichloroacétique
TCP	: Trichlorophénol (ou un composé apparenté selon le contexte)
TGF-β1	: Transforming Growth Factor bêta 1
TLR	: Récepteurs Toll-Like
TNB	: 2-nitro-5-thiobenzoate
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor- α
UV-B	: Rayonnement ultraviolet B

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : La structure du cyclophosphamide	3
Figure 2 : Métabolisme du cyclophosphamide. Les structures en gras indiquent la voie conduisant aux métabolites actifs. ALDH aldéhyde déshydrogénase, GST glutathion-S-transférase, cytochrome P450.....	5
Figure 3 : Principales voies métaboliques du cyclophosphamide.....	6
Figure 4 : Aperçu des toxicités associées au CPM.....	8
Figure 5 : Les mécanismes moléculaires impliqués dans la cardiotoxicité induite par le CPM	11
Figure 6 : Formation de ROS induite par le CPM dans le foie	12
Figure 7 : Réponses cellulaires à la toxicité hépatique induite par le CPM	13
Figure 8 : Mécanisme par lequel le CPM provoque une néphrotoxicité.....	14
Figure 9 : Néphrotoxicité du CPM par modulation du stress oxydatif, des cytokines inflammatoires et de l'apoptose	15
Figure 10 : Toxicité de l'acroléine	16
Figure 11 : Mécanismes de stress oxydatif et de lésion pulmonaire induite par le CPM.....	17
Figure 12 : Voies moléculaires de la toxicité pulmonaire liée au CPM	18
Figure 13 : Impact du CPM sur la génération de ROS et les dommages cellulaires	19
Figure 14 : Mécanismes moléculaires de la neurotoxicité induite par le CPM.....	20
Figure 15 : Effets du CPM sur la toxicité testiculaire et la spermatogenèse	21
Figure 16 : <i>Matricaria recutita</i> L.	28
Figure 17 : <i>Matricaria discoidea</i>	29
Figure 18 : <i>Matricaria aurea</i>	30
Figure 19 : Principaux composants présents dans l'huile essentielle de <i>Matricaria</i>	31
Figure 20 : Principaux flavonoïdes de <i>Matricaria</i>	34
Figure 21 : Structures chimiques des coumarines isolées de certaines espèces du genre <i>Matricaria</i>	35
Figure 22 : Structure de l'acide férulique et l'acide caféique.	36
Figure 23 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH.....	46
Figure 24 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> sur les taux sériques des transaminases (ASAT et ALAT), phosphatase alcaline (PAL) (a), lactate déshydrogénase (LDH) et créatine kinase (CK) (b).	54
Figure 25 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante	

<i>Matricaria sp</i> sur les taux sériques de cholestérol, de LDL, d'HDL et des triglycérides.	55
Figure 26 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> sur les taux sériques de la créatinine.	55
Figure 27 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> sur les taux sériques d'urée.....	56
Figure 28 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> , la vitamine E et le CPM sur le taux de l'MDA dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques.	57
Figure 29 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> , la vitamine E et le CPM sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques....	57
Figure 30 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> , la vitamine E et le CPM sur l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques.	58

LISTES DES TABLEAUX

Table 1 : Données Taxonomiques de <i>Matricaria sp.</i>	26
Table 2 : Composition chimique de la camomille allemande par rapport à la camomille romaine	36
Table 3 : Utilisation du genre <i>Matricaria</i> en médecine populaire	38
Table 4 : La teneur en polyphénols et flavonoïdes de L'extrait de la plante <i>Matricaria sp</i>	51
Table 5 : Activité antiradicalaire au DPPH de l'extrait de la plante <i>Matricaria sp</i> et des standards	52

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
---------------------------	----------

Partiel : Revue bibliographique

Chapitre I : Le cyclophosphamide

1. Définition.....	3
2. Structure	3
3. Pharmacocinétique.....	4
3.1. Absorption	4
3.2. Distribution.....	4
3.3. Transport.....	4
3.4. Métabolisme	5
3.5. Excrétion.....	6
4. Mécanismes d'actions biologiques.....	7
.5 Effets secondaires et toxicité	8
5.1. Dommages sur les cellules en réplication.....	9
5.2. Cardiotoxicité	9
.5.3 L'hépatotoxicité.....	12
5.4. Néphrotoxicité	13
5.5. Toxicité pulmonaire	17
5.6. Neurotoxicité	18
5.7. Reprotoxicité	20
6. Effets protecteurs des composés à base de plantes contre la toxicité induite par le CPM	22
6.1. Mécanismes et rôle des antioxydants dans la toxicité hépatorénale induite par le CPM	22

Chapitre II : Le genre *Matricaria*

1. Historique	24
2. Description botanique du genre <i>Matricaria</i>	25
3. Taxonomie du genre <i>Matricaria</i>	26
.4 Distribution géographique	26
.5 Les espèces du genre <i>Matricaria</i> les plus rencontrées en Algérie.....	27
5.1. <i>Matricaria chamomilla</i> L.	27
5.2. <i>Matricaria discoidea</i> . DC.....	28

5.3.	<i>Matricaria aurea</i> (Loefl.)	29
6.	Description phytochimique de <i>Matricaria</i>	30
6.1.	Les terpénoïdes	31
6.2.	Les alcaloïdes	32
6.3.	Les composés phénoliques	32
6.4.	Dérivés de l'acide cinnamique :	35
7.	Différences entre la camomille allemande et romaine :	36
8.	Apigénine comme indicateur de qualité :	37
9.	Le genre <i>Matricaria</i> en médecine traditionnelle	37
10.	La toxicité du genre <i>Matricaria</i>	40
11.	Les activités biologiques du genre <i>Matricaria</i>	40
11.1.	Activité anti-inflammatoire	40
11.2.	Activité Antioxydante.....	41
11.3.	Activité anti-allergique	42
11.4.	Activité anti-cancer.....	42
11.5.	Activité analgésique	43
11.6.	Troubles liés au système nerveux central	43
11.7.	Activité anti hypertensive.....	44
11.8.	Propriétés hépatoprotectrices.....	44

Partie II : Etude expérimentale

I.	Matériel et Méthodes	45
I.1.	Matériel végétal	45
I.2.	Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait	47
I.3.	Potentiel thérapeutique de l'extrait hydro méthanolique de la plante <i>Matricaria sp</i> contre la toxicité Cardiaque, hépatique et rénale induites par le cyclophosphamide	48
I.4.	Etude statistique.....	50
II.	Résultats	51
1.	Etude expérimentale in vitro.....	51
2.	Etude expérimentale <i>in vivo</i>	52
III.	Discussion.....	59

Références bibliographiques.....	66
---	-----------

Introduction

La chimiothérapie peut entraîner divers effets indésirables associés à une morbidité et une mortalité indépendante du cancer sous-jacent. Une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la chimiotoxicité est essentielle pour faciliter le développement de traitements efficaces améliorant les résultats et la qualité de vie des patients atteints de cancer **(Juthani et al., 2024)**.

Le cyclophosphamide (CPM) est un agent anticancéreux alkylant et immunosuppresseur principalement métabolisé par la partie microsomale du foie, produisant ainsi des composés toxiques actifs appelés acroléine et phosphoramidate. Ce médicament est associé à de nombreux effets indésirables, notamment une aplasie médullaire et des lésions hépatorénales, testiculaires, myocardiques et neurologiques **(Bokhary et al., 2022)**.

L'accumulation des métabolites actifs du CPM provoque des lésions multi-organiques dues au stress oxydatif **(Iqubal et al., 2024)** suite à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui endommagent les protéines cellulaires et les acides nucléiques, incitant ainsi à l'apoptose **(Alizadehasl et al., 2024)**. La toxicité hépatorénale et cardiaque induite par le CPM favorise également une inflammation persistante en régulant positivement le facteur de transcription nucléaire pro-inflammatoire, le facteur nucléaire κB (NF- κB). De plus, le traitement des rats par le CPM inhibe la protéine kinase activée par les mitogènes, une puissante molécule anti-inflammatoire, augmentant ainsi considérablement les taux d'interleukine-6 (IL-6), d'IL-1 β , d'IL-2 et de facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), tout en réduisant significativement les taux d'interféron- γ (IFN- γ) et d'IL-12 **(Alizadehasl et al., 2024)**. De plus, le CPM déclenche la mort cellulaire en augmentant plusieurs molécules pro-apoptotiques, dont la caspase-3 (Casp-3), et en inhibant simultanément les voies de survie cellulaire **(Iqubal et al., 2023)**.

L'association du CPM et d'un agent cytoprotecteur est une stratégie clinique utilisée pour minimiser la toxicité du CPM. Ainsi, la recherche d'agents cytoprotecteurs capables de réduire les effets toxiques du CPM, sans affecter son action thérapeutique, présente un intérêt. Les agents cytoprotecteurs présentant ces caractéristiques réduiront en même temps les effets secondaires et la toxicité du CPM sur les organes cibles et garantiront l'efficacité thérapeutique **(Pimenta et al., 2024)**.

Au cours des dernières décennies, l'intérêt pour l'utilisation des plantes médicinales comme compléments thérapeutiques aux traitements conventionnels s'est considérablement accru. Cette tendance reflète un engouement croissant pour la médecine naturelle et son rôle dans le soutien de la santé **(Wink, 2015)**.

Un exemple important de plante médicinale est le genre *Matricaria*, introduit par Linné dans *Species Plantarum* en 1753, où trois espèces principales ont été mentionnées. Plusieurs effets des extraits de cette plante ont été démontrés lors d'études *in vivo* et *in vitro*, notamment l'activité anti-inflammatoire grâce aux flavonoïdes qui représentent les composés actifs principaux ainsi que des propriétés antiallergiques, antispasmodiques, neuroprotectrices, anticonvulsivantes, antioxydantes (Petitet, 2016), hépatoprotectrice (Soltani et al., 2020 ; Alsarhan et al., 2024), néphroprotectrice (Salama, 2012) et cardioprotectrice (Jambi, 2015). Ces activités sont principalement liées à sa grande capacité à piéger les radicaux libres et à inhiber la peroxydation lipidique. Malgré ses nombreux bienfaits pour la santé, on sait peu de choses sur ses effets sur les toxiques environnementaux (Elgharieb et al., 2024) et médicamenteux.

À l'heure actuelle, aucune étude n'a exploré le potentiel des espèces de genre *Matricaria* sp pour lutter contre les lésions hépatorénales et cardiaque induites par le CPM. Cette étude évalue donc les effets protecteurs de l'extrait hydromethanolique de *Matricaria* sp dans le traitement du stress oxydatif hépatorénal et cardiaque induit par le CPM.

Cette étude est subdivisée en deux parties essentielles :

Première partie théorique composée de deux chapitres, le premier chapitre traite les caractéristiques du CPM, en abordant sa structure chimique, son métabolisme et un aperçu général des mécanismes de toxicité systémique liés à son utilisation. Le deuxième chapitre est consacré à une étude approfondie du genre *Matricaria*, incluant sa classification botanique, la composition chimique et ses propriétés pharmacologiques, notamment ses effets antioxydants et anti-inflammatoires.

Deuxième partie expérimentale consiste à une étude expérimentale *in vitro* et *in vivo* réalisée sur des rats *Wistar*, où une toxicité a été induite par l'administration du CPM. Dans cette partie, nous avons évalué l'effet protecteur de l'extrait du genre *Matricaria* comparé à celui de la vitamine E, à travers plusieurs analyses des paramètres biochimiques pour surveiller les fonctions des organes vitaux et des paramètres liés au stress oxydatif, tels que le malondialdéhyde (MDA), le GSH et l'activité des enzymes antioxydantes. Et enfin, nous discuterons l'ensemble de résultats obtenus dans ce manuscrit, et on suggère quelques perspectives à ce travail de recherche.

Partiel : Revue bibliographique

Chapitre I :

Le cyclophosphamide

1. Définition

Le cyclophosphamide (CPM) est un médicament utilisé dans le traitement des cancers tels que le myélome multiple, le sarcome et le cancer du sein, ainsi que dans l'immunosuppression pour des affections comme la sclérose en plaques sévère. Il appartient à la famille des moutardes azotées et agit par alkylation (**Ogino & Tadi, 2023**). Synthétisé dans les années 1950, il dérive du gaz moutarde utilisé pendant la Première Guerre mondiale, une substance pouvant provoquer des lésions respiratoires, digestives et cutanées graves, parfois mortelles. Il a été produit pour la première fois en 1954 par Friedman et Seligman, puis son efficacité a été démontrée en 1958 par Herbert Arnold, Friedrich Bourseaux et Norbert Brock (**Marotel, 2020**). D'après la FDA, le CPM est principalement indiqué pour le traitement des lymphomes malins aux stades III et IV, selon la classification Ann Arbor. Parmi ces affections figurent le lymphome de Hodgkin, le lymphome non hodgkinien, le lymphome lymphocytaire, le lymphome lymphocytaire de petite taille, le lymphome de Burkitt et le myélome multiple (**Korkmaz et al., 2007 ; Mills et al., 2019**).

2. Structure

Ce composé a été conçu pour être stable et inactif dans le système sanguin, afin qu'il se transforme en sa forme active une fois arrivé sur son site d'action grâce à une réaction enzymatique. Ainsi, les scientifiques ont développé cette prodrogue en liant le bis (β -chloroéthyle) amine au phosphore d'un groupement oxazaphosphorine (Figure 1). Cette structure moléculaire, grâce à sa forte attraction électronique, maintient l'azote à l'état inactif, l'empêchant ainsi de réagir (**Voelcker, 2020**).

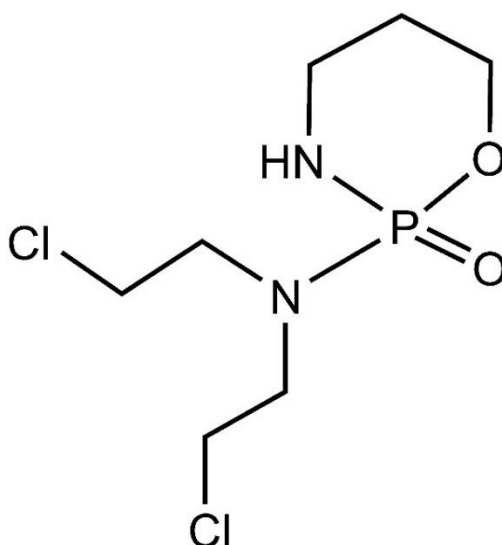


Figure 1 : La structure du cyclophosphamide.

3. Pharmacocinétique

3.1. Absorption

Le CPM, étant hydrosoluble, peut être facilement administré par voie orale. Après son administration, il est rapidement absorbé et atteint sa concentration maximale dans le sang en 1 à 3 heures. Par ailleurs, son métabolisme reste similaire, qu'il soit administré par voie orale ou intraveineuse (**Kim & Chan, 2016**).

3.2. Distribution

Une fois administré, le CPM se diffuse rapidement dans l'organisme, avec environ 20 à 30% de la substance se liant aux protéines plasmatiques. Son métabolite actif, le 4-hydroxy-CPM, possède une affinité encore plus forte pour ces protéines. Sa demi-vie d'élimination se situe entre 3 et 12 heures, mais une augmentation de la dose administrée peut entraîner un allongement de son temps d'élimination (**Moore, 1991**).

Même si le CPM est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, ses métabolites actifs ont une capacité limitée à atteindre le cerveau en raison de leur forte polarisation et de leur liaison élevée aux protéines plasmatiques. Cette propriété pourrait jouer un rôle dans la réduction de sa neurotoxicité lorsqu'il est administré par voie intraveineuse (**Zhang et al., 2006**).

3.3. Transport

Le 4-hydroxycyclophosphamide (4-OHCP) et l'acroléine ont la capacité de traverser les membranes cellulaires par diffusion passive *in vitro*. En revanche, le CPM, en raison de son hydrophilie, ne franchit pas facilement la bicouche lipidique et nécessite un transport via un mécanisme de diffusion facilitée.

De même, la moutarde phosphoramidate, qui porte une charge négative à un PKa compris entre 4,5 et 4,8 au pH physiologique, montre une faible capacité de passage à travers les membranes cellulaires. Son entrée dans les cellules pourrait donc dépendre de transporteurs spécifiques ou de mécanismes de transport assisté pour assurer une pénétration efficace (**Qiu et al., 2004**).

3.4. Métabolisme

Les cytochromes P450 de la famille 2B, en particulier les enzymes CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A5, jouent un rôle clé dans l'activation du CPM. Parmi eux, CYP2B6 et CYP3A4 sont les isoformes les plus impliquées dans la conversion du CPM en métabolites cytotoxiques à activité antitumorale (Figures 2 et 3) (Ekhart et al., 2008).

Le CPM subit une hydroxylation en position C-4, aboutissant à la formation du 4-hydroxycyclophosphamide (4-OH-CPM), qui est en équilibre avec son tautomère à anneau ouvert, l'aldophosphamide. Ces deux métabolites diffusent aisément dans les cellules, mais ne présentent pas de cytotoxicité intrinsèque. L'aldophosphamide, par un processus de β -élimination, se transforme en moutarde phosphoramidate, responsable de l'effet antinéoplasique, et en acroléine, un métabolite toxique (Mahipal & Pawar, 2017).

La moutarde phosphoramidate génère un cation aziridinium hautement réactif, capable d'interagir avec le N-7 de la guanine et la cytidine de l'ADN. Grâce à ses deux sites réactifs, elle entraîne la formation de liaisons intra- et inter-brins, perturbant ainsi la réplication de l'ADN et induisant l'apoptose (Ahlmann & Hempel, 2016). Quant à l'acroléine, un métabolite très réactif à courte demi-vie, elle favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), contribuant à des effets cytotoxiques (Moghe et al., 2015).

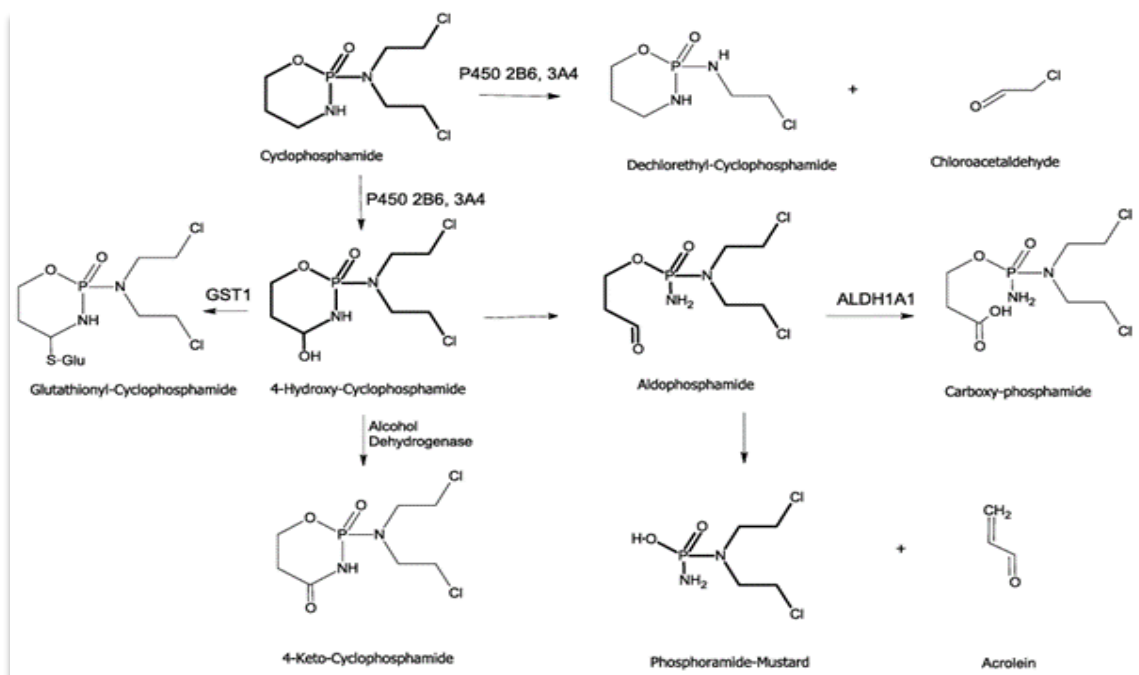


Figure 2 : Métabolisme du cyclophosphamide. Les structures en gras indiquent la voie conduisant aux métabolites actifs. ALDH aldéhyde déshydrogénase, GST glutathion-S-transférase, cytochrome P450.

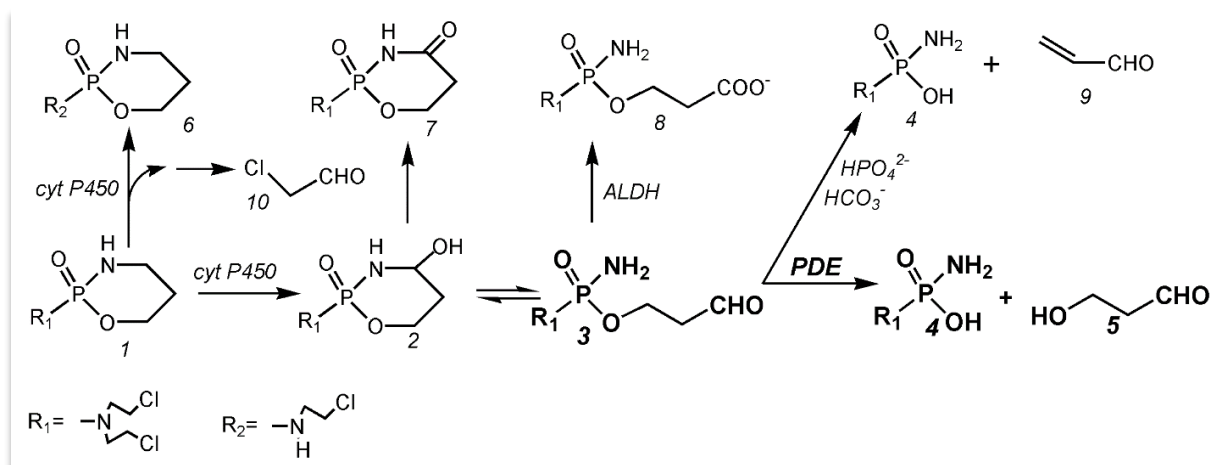


Figure 3 : Principales voies métaboliques du cyclophosphamide.

1 cyclophosphamide (CP), 2 4-hydroxycyclophosphamide (OHCP), 3 aldophosphamide (ALDO), 4 phosphoramidate moutarde (PAM), 5 hydroxypropanal (HPA), 6 déchlorocyclophosphamide, 7 4-cétocyclophosphamide (KCP), 8 carboxyphosphamide (CARB), 9 acroléines, 10 chloroacétaldéhyde .

L'aldophosphamide peut également être métabolisé et détoxifié par les enzymes ALDH1A1 et ALDH3A1 en carboxyphosphamide, un composé inactif (**Sladek, 2015**). Par ailleurs, une voie secondaire impliquant le CYP3A4 conduit à la formation de déchloroéthyl-CPM, un métabolite inactif, et de chloroacétaldéhyde, responsable d'une toxicité sur le système nerveux et les voies urinaires. Le 4-OH-CPM peut également être inactivé par l'aldéhyde déshydrogénase en carboxyphosphamide, qui ne possède aucune activité anticancéreuse. Des études sur des lignées tumorales humaines ont montré qu'une surexpression des ALDH était associée à une résistance accrue au CPM. De plus, la détoxification du 4-OH-CPM peut également se faire par l'action des Glutathione-S-Transférases (GST) (**Touati, 2013**).

3.5. Excrétion

Après administration, environ 70 % du CPM sont éliminés sous forme de métabolites dans l'urine. Une fraction comprise entre 10 et 20 % est excrétée sous forme inchangée, tandis qu'environ 4 % sont évacués par la bile (**Zhang et al., 2006**).

L'excrétion du CPM se produit principalement au cours des 24 premières heures suivant le traitement. Les principaux métabolites détectés dans l'urine incluent la carboxyphosphamide, suivie de la moutarde phosphoramide. Une faible quantité du médicament est également éliminée par les matières fécales et l'air expiré **(De Jonge et al., 2002)**.

4. Mécanismes d'actions biologiques

L'ion aziridinium est responsable des propriétés anticancéreuses du CPM en réagissant avec divers composés nucléophiles dans l'organisme. Son action cible principalement l'ADN des cellules en réplication, notamment durant la phase S, lorsque les deux brins sont séparés. Cet ion électrophile peut provoquer une alkylation sur un brin d'ADN libre, établissant ainsi une liaison covalente entre la moutarde phosphoramide et l'ADN, tout en régénérant le doublet d'électrons libres sur l'azote de la molécule. Cette réaction permet la reformation de l'ion aziridinium, qui peut ensuite interagir avec un autre brin d'ADN, conduisant à une seconde alkylation. Ces modifications se produisent principalement sur l'azote en position 7 des guanines, entraînant des liaisons inter ou intra-brins. Dans certains cas, l'ion aziridinium peut subir une hydrolyse, ce qui entraîne son inactivation (**Lenglet, 2010**).

Lorsque l'ion aziridinium ne se fixe qu'à une seule guanine, celle-ci peut initialement être réparée par les mécanismes de protection de l'ADN. Toutefois, au cours du processus de réparation, la paire de bases guanine-cytosine peut être remplacée par une paire adénine-thymine, entraînant ainsi une mutation. Dans certains cas, cette mutation peut provoquer la mort cellulaire. Si la lésion n'est pas réparée, la guanine demeure instable en raison de sa charge positive. Elle peut alors être éliminée de la chaîne d'ADN par rupture de sa liaison N-glycosidique, ce qui entraîne une cassure du brin d'ADN. Une autre possibilité est son hydrolyse, qui provoque l'ouverture du cycle imidazole et la formation d'une formamido-pyrimidine stable (**Lenglet, 2010**).

Lorsqu'un agent alkylant relie deux brins d'ADN, il forme un pont intercaténaire qui empêche leur séparation. Cela bloque la transcription et la réplication, arrêtant ainsi la cellule en phase S/G2 et conduisant à sa mort. De plus, si l'agent crée une liaison entre deux régions éloignées d'un même brin, cette partie du gène devient inaccessible aux enzymes impliquées dans la réplication. Cela entraîne des dommages cellulaires pouvant aboutir à la mort de la cellule. Les agents alkylants ciblent principalement les cellules cancéreuses, caractérisées par un taux de prolifération élevé et une division fréquente (**Weber, 2014**).

5. Effets secondaires et toxicité

Le CPM est un agent alkylant couramment utilisé dans le traitement de différents cancers (Moignet et al., 2014). Les applications thérapeutiques du CPM ont été associées à divers effets secondaires et à une toxicité organique (Figure 4) (Papaldo et al., 2005). La cytotoxicité du CPM a été attribuée aux métabolites toxiques, l'acroléine et le phosphoramidite, produits lors de son métabolisme (King & Perry, 2001).

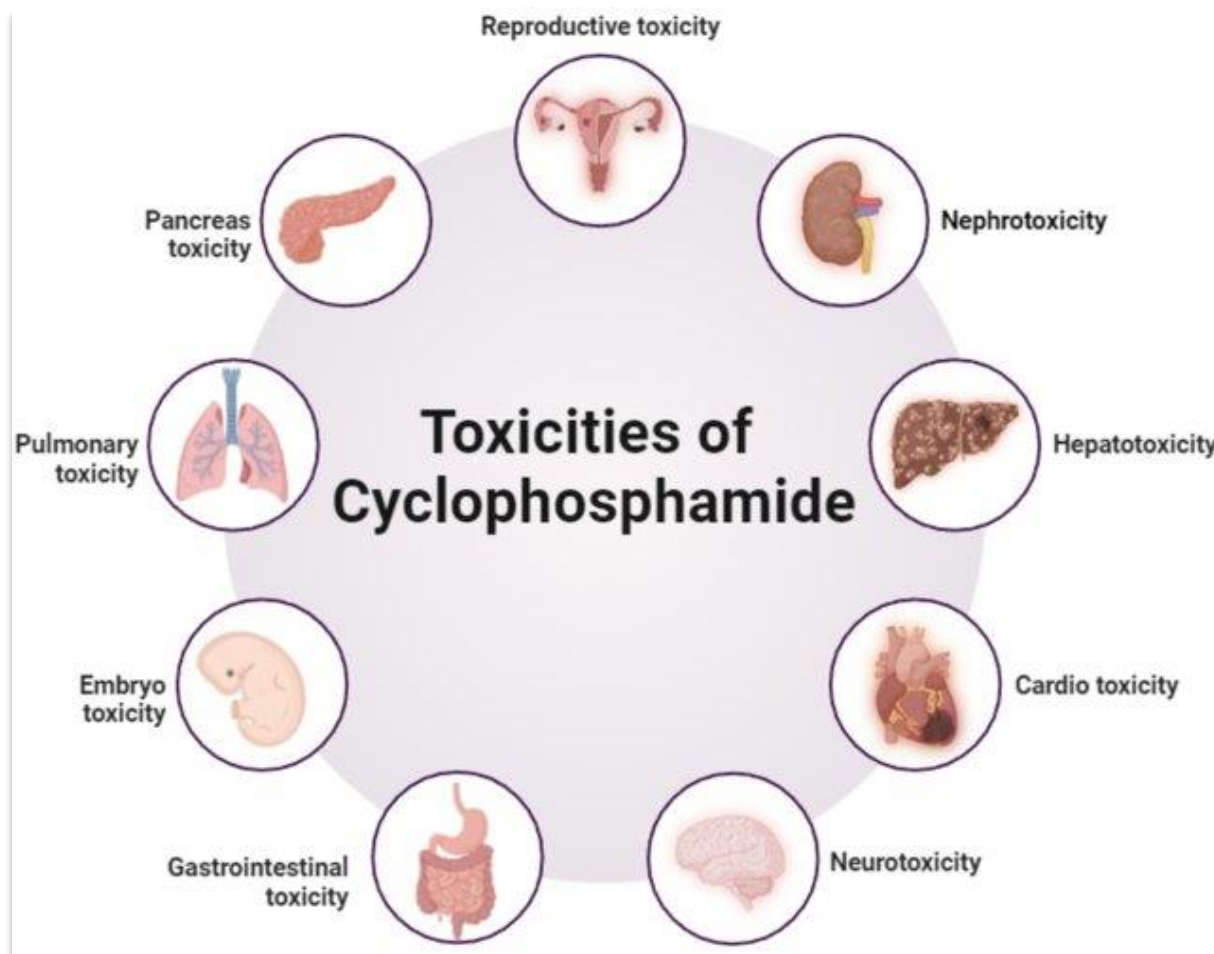


Figure 4 : Aperçu des toxicités associées au CPM .

La figure illustre divers effets toxiques spécifiques à certains organes, notamment la toxicité pour la reproduction, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, la cardiotoxicité, la neurotoxicité, la toxicité gastro-intestinale, la toxicité embryonnaire, la toxicité pulmonaire et la toxicité pancréatique. Ces effets indésirables soulignent l'impact systémique du CPM et la nécessité d'une surveillance attentive lors de son utilisation clinique.

5.1. Dommages sur les cellules en réplication

Le CPM cible principalement les cellules en phase de réplication, affectant notamment celles des follicules pileux, qui se renouvellent toutes les 12 à 24 heures. En conséquence, une fragilité capillaire et une chute des cheveux et des poils apparaissent généralement entre 15 et 20 jours après le début du traitement. Toutefois, la repousse commence environ un mois après l'arrêt de la prise de CPM (Wang et al., 2023).

Les cellules sanguines, étant à renouvellement rapide, sont également vulnérables à cet effet. Le CPM peut provoquer une myélosuppression, se manifestant par une anémie, une diminution du nombre de leucocytes et, dans une moindre mesure, une baisse des thrombocytes. Le paramètre clé à surveiller est la leucopénie, car elle présente le risque le plus élevé de gravité (Ahlmann & Hempel, 2016). Le nadir leucocytaire, c'est-à-dire le niveau le plus bas de leucocytes, est atteint entre 8 et 14 jours après l'administration du traitement. Un retour aux valeurs normales s'observe généralement entre 18 et 25 jours. Comparé à d'autres agents antinéoplasiques, l'effet du CPM sur la moelle osseuse reste relativement réversible. (Baxter, 2017).

5.2. Cardiotoxicité

La cardiotoxicité induite par le CPM est dépendante de la dose, et la dose totale d'un traitement est le meilleur indicateur de la toxicité, avec des patients recevant plus de 150 mg/kg ou 1,55 g/m²/jour étant à haut risque de cardiotoxicité (Kusumoto et al., 2013). Le facteur limitant de la dose pendant le traitement par le CPM est la cardiotoxicité, qui est irréversible (Kanda et al., 2001). Une cardiomyopathie fatale a été rapportée chez 2 à 17 % des patients prenant du CPM. Elle dépend du régime thérapeutique et des caractéristiques spécifiques de la population de patients (Ishida et al., 2016). Globalement, la cardiotoxicité induite par le CPM affecte entre 7 et 28 % des patients prenant le médicament (Iqbal et al., 2019).

La physiopathologie des lésions cardiaques induites par le CPM est mal comprise (Taniguchi, 2005), bien que ses métabolites soient censés induire un stress oxydatif et des lésions directes des capillaires endothéliaux, entraînant l'extravasation de protéines, d'érythrocytes et de métabolites toxiques. En présence de métabolites toxiques, la dégradation des cellules endothéliales contribue aux dommages directs au myocarde et aux vaisseaux capillaires, entraînant un œdème, des hémorragies interstitielles et la formation de microthromboses (Dhesi et al., 2013).

Les cellules endothéliales sont plus sensibles aux dommages induits par le CPM que d'autres cellules (**Ranchoux et al., 2015**), cela pourrait être lié à leur taux de prolifération élevé (**Mikaelian et al., 2010**) ; la génération de radicaux libres induite par le CPM peut également entraîner une réduction de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique, compromettant ainsi la fonction endothéliale (**Sandoo et al., 2014**).

L'administration du CPM affecte la capacité des mitochondries cardiaques à retenir le calcium accumulé (**Al-Nasser, 1998**). La fuite de calcium du réticulum sarcoplasmique peut entraîner une surcharge de calcium dans les mitochondries, réduisant ainsi la production d'adénosine triphosphate et augmentant la libération de radicaux libres (**Santulli et al., 2015**). Il a été rapporté que l'amélioration de la fonction mitochondriale grâce à la supplémentation en lupeol et son ester pourrait protéger le cœur contre la toxicité induite par le CPM (**Sudharsan et al., 2006**).

Le CPM favorise la production de cytokines pro-inflammatoires (**Mansour et al., 2017**). Il a augmenté la phosphorylation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B), l'expression et les niveaux sériques de la cyclooxygénase-2 (COX-2), du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'interleukine-1 bêta (IL-1 β) (**Aladaileh et al., 2019**). Le facteur nucléaire erythroïde 2 lié au facteur 2 (Nrf2) et le NF- κ B sont considérés comme des cibles moléculaires importantes pour les produits chimiques anti-inflammatoires et antioxydants pour la cytoprotection pendant le traitement par le CPM (**Gore et al., 2016**). Il a été rapporté que l'inhibition de la voie NF- κ B/TNF- α prévenait la toxicité multiple induite par le CPM, y compris au niveau du cœur, des reins et du foie (**El-Sheikh et al., 2017**).

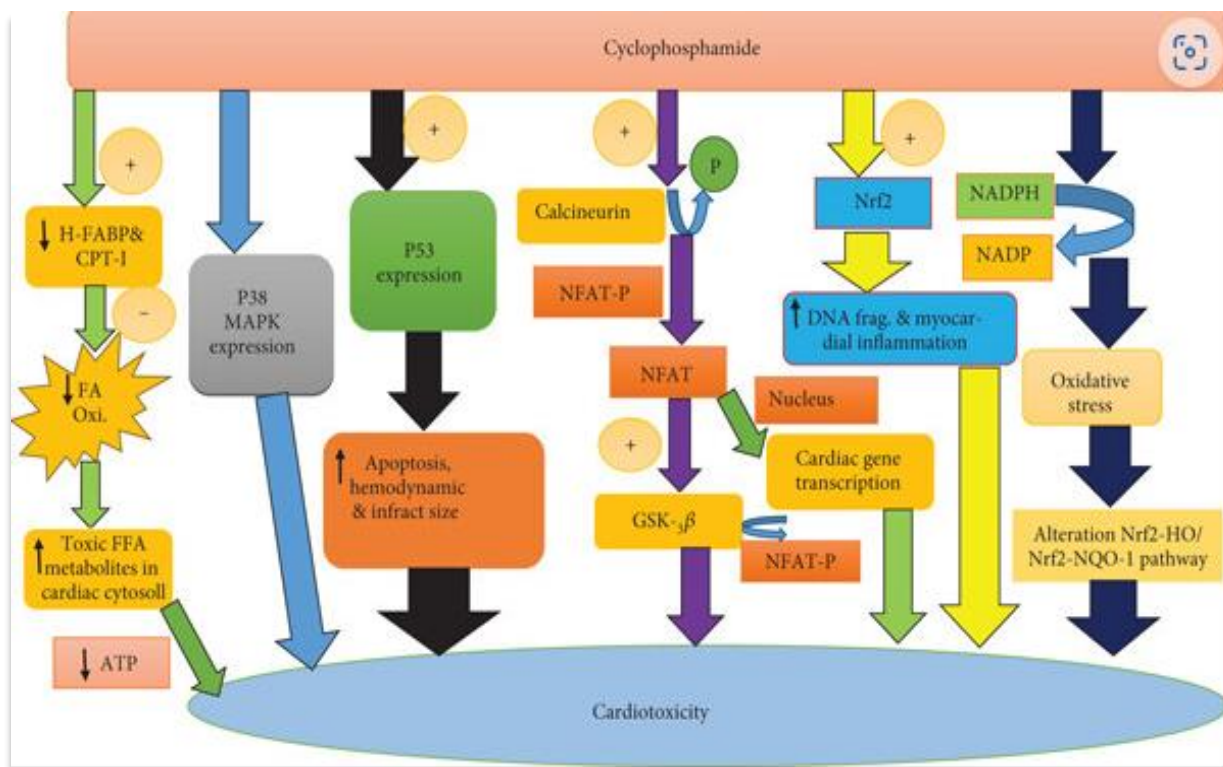


Figure 5 : Les mécanismes moléculaires impliqués dans la cardiotoxicité induite par le CPM .

Il a été rapporté que l'expression de p53 joue un rôle important dans l'apoptose (Saleme, 2019). L'activation de la protéine p53 induite par le CPM est considérée comme l'un des mécanismes possibles de la cardiomyopathie, et il a été rapporté que la supplémentation en probucol restaurait l'uprégulation de p53 induite par le CPM et inversait l'apoptose dans les cardiomyocytes (Asiri, 2010).

Le CPM induit la déphosphorylation médiée par la calcineurine du facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT) ; il appartient à la famille des facteurs de transcription régulés par le calcium. La GSK-3 β déphosphorylée/active phosphoryle eIF2, NFAT et c-jun et contribue ainsi de manière significative à l'inhibition/protection de l'hypertrophie cardiaque (Iqbal et al., 2019).

En général, les mécanismes de la cardiotoxicité induite par le CPM comprennent le stress oxydatif et nitratif, la formation d'adduits protéiques qui entraîne l'inflammation des cardiomyocytes, une altération de l'homéostasie du calcium, la mort cellulaire programmée, le gonflement des cardiomyocytes, la scission nucléaire, la vacuolisation et l'altération des voies de signalisation. Ces événements entraînent des maladies du muscle cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque, si non diagnostiquées ou non traitées, et peuvent entraîner la mort (Iqbal et al., 2019).

5.3. L'hépatotoxicité

Plusieurs études ont indiqué que les radicaux libres (Figure 6) jouent un rôle important dans la pathologie hépatique induite par le CPM (**Kocahan et al., 2017 ; Temel et al., 2020**). L'administration de CPM entraîne une lésion hépatique par l'augmentation de la peroxydation des lipides et la réduction des activités des enzymes antioxydantes (GPx, CAT et SOD), cela conduit à la fuite des marqueurs de lésions hépatiques des hépatocytes (l'ASAT, l'ALAT, et la PAL). L'administration de CPM provoque également des changements histopathologiques en produisant de l'inflammation, de la congestion, de la dégénérescence épithéliale et de la vacuolisation dans le tissu hépatique. À l'appui de cette constatation, de nombreux chercheurs ont rapporté des cas de gonflement étendu et de rétrécissement sinusoidal du tissu hépatique chez les rats traités au cyclophosphamide (**Horvath et al., 1992 ; Senthilkumar et al., 2006**).

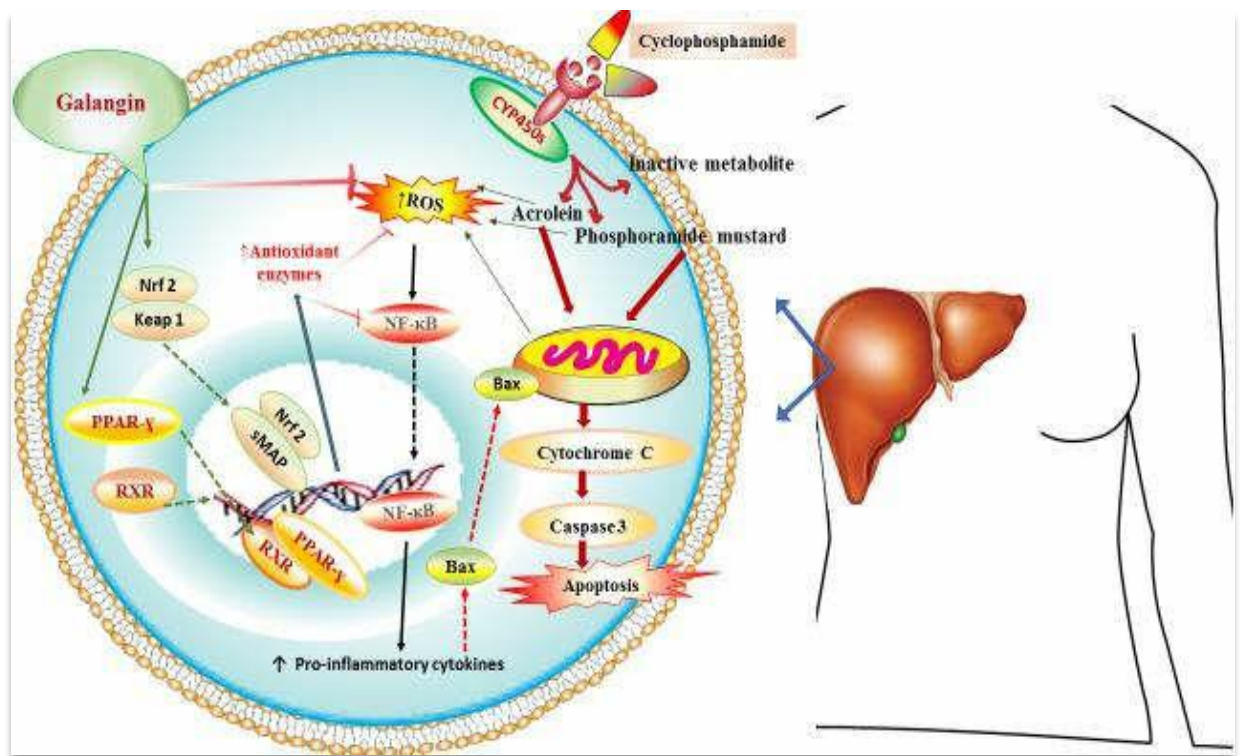


Figure 6 : Formation de ROS induite par le CPM dans le foie.

De plus, les cytokines inflammatoires jouent également un rôle important dans la compréhension du rôle vital de la pathogenèse et du mécanisme moléculaire de la toxicité hépatique induite par le CPM. Le stress oxydatif est favorablement associé à l'inflammation (Cengiz et al., 2019).

L'inflammation, l'apoptose et la fibrose sont associées à l'expression accrue, l'activation et la translocation nucléaire de NF- κ B p65. Ainsi, inhiber la sous-unité p65 pourrait être une méthode pour que le CPM libère des cytokines inflammatoires et de l'interleukine. Le CPM est bien reconnu comme un activateur de NF- κ B p65 qui conduit à la transcription des cytokines inflammatoires (TNF α), des interleukines (IL) et de la fibrose (Asiri, 2010 ; Aladaileh et al., 2019 ; ALHaithloul et al., 2019 ; Iqubal et al., 2020). NF- κ B induit la mort cellulaire apoptotique en augmentant l'expression transcriptionnelle des ligands de la synthétase des acides gras (FAS) en réponse aux radicaux libres de l'oxygène (ROS). Les ligands FAS interagissent avec FAS sur les hépatocytes voisins, provoquant l'activation de la caspase-9 et l'activation subséquente d'autres caspases, y compris la caspase-3, entraînant la mort cellulaire apoptotique des hépatocytes (Figure 7) (Alam, 2023).

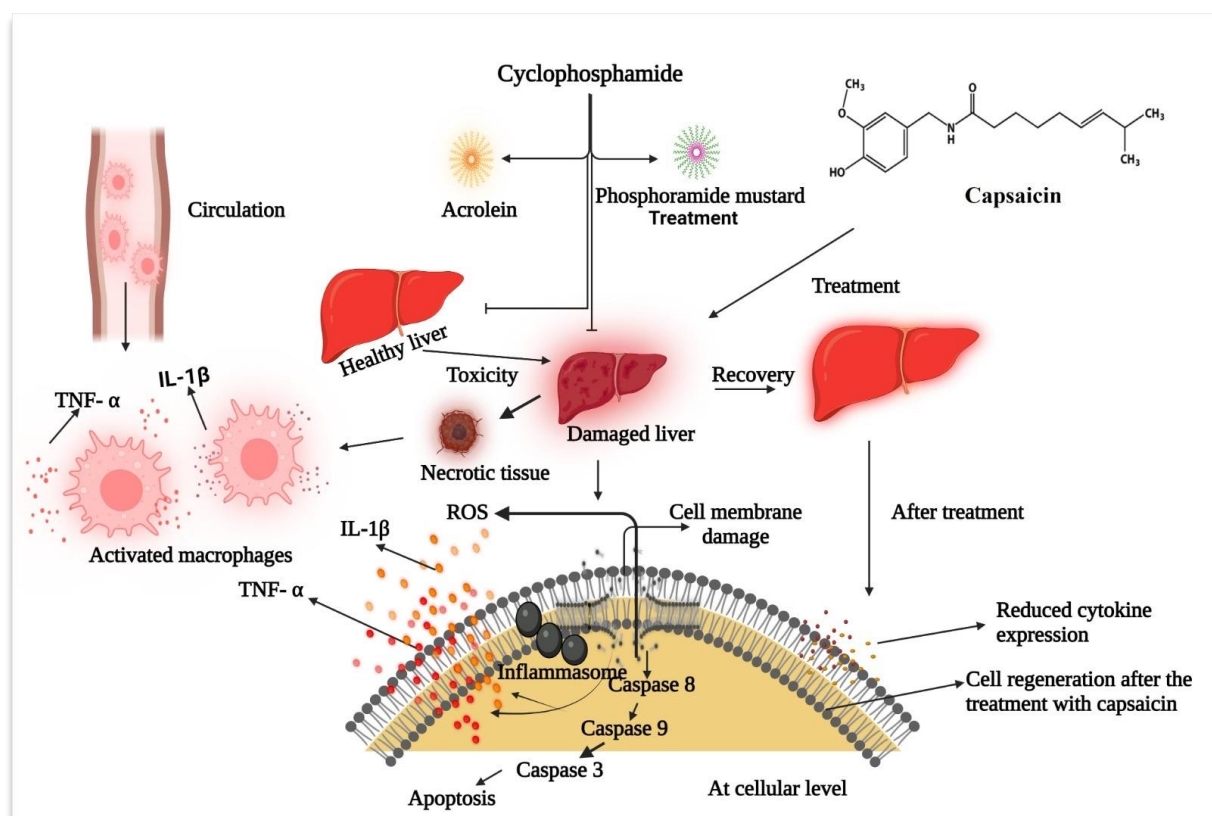


Figure 7 : Réponses cellulaires à la toxicité hépatique induite par le CPM.

5.4. Néphrotoxicité

Le CPM entraîne une toxicité des cellules rénales en raison de ses métabolites toxiques. Les deux métabolites actifs du CPM sont la moutarde phosphoramidate et l'acroléine.

La phosphoramidate produit un effet antinéoplasique, tandis que l'acroléine est capable de générer des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) tels que des radicaux libres ou des ions peroxyde, qui peuvent interagir avec de nombreux composants du corps humain, comme l'ADN, certaines enzymes, ou encore certains lipides, affectant ainsi les membranes cellulaires (**Korkmaz et al., 2007**).

La toxicité urinaire induite par l'acroléine peut être décrite en trois étapes. Premièrement, l'acroléine pénètre rapidement dans les cellules épithéliales urinaires après son excrétion par les reins. Ensuite, cette molécule génère des DRO intracellulaires, ce qui entraîne la production de monoxyde d'azote (NO), soit par action directe, soit via l'activation de facteurs de transcription tels que le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) ou l'activateur de protéine-1 (AP-1), lesquels provoquent également la production de DRO, de NO et de cytokines. Ces DRO interagissent ensuite avec le NO pour provoquer divers effets, comme la modification de certaines molécules biologiques, avec lesquelles ils forment des liaisons covalentes. Ces molécules peuvent également causer des ruptures simples de l'ADN, activant ainsi la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), une enzyme chargée de réparer l'ADN, mais qui consomme une grande quantité d'énergie. Lorsque cette enzyme est suractivée à cause des nombreux dommages sur l'ADN, elle entraîne une réduction importante des concentrations d'ATP (adénosine triphosphate) et de NAD⁺, conduisant ainsi à la nécrose de la cellule concernée (**Korkmaz et al., 2007**).

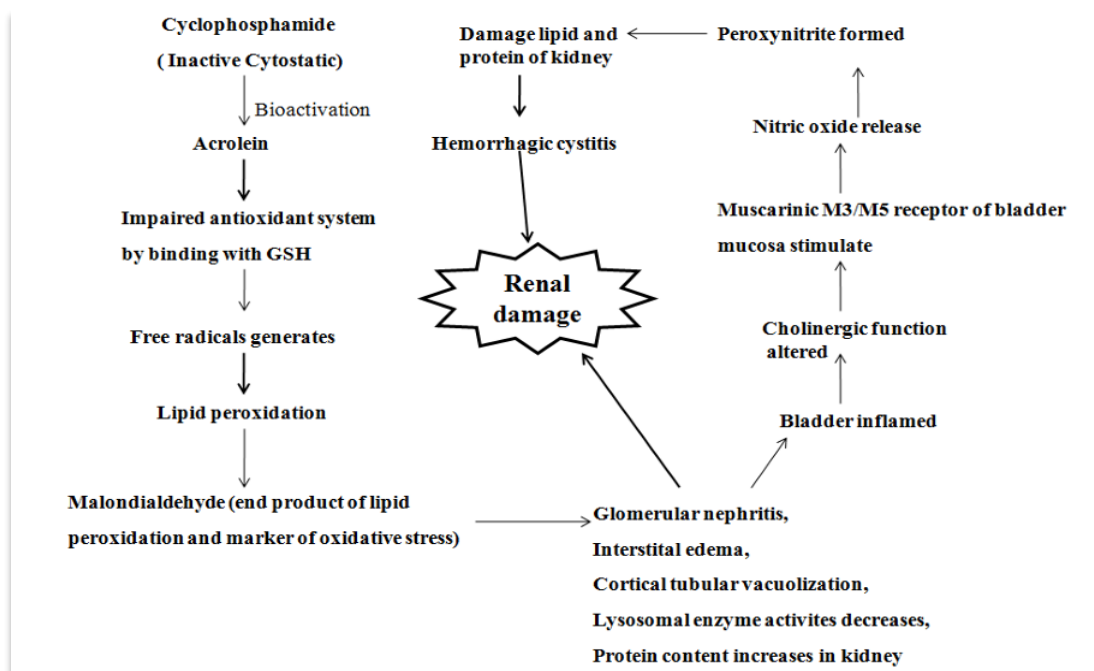


Figure 8 : Mécanisme par lequel le CPM provoque une néphrotoxicité.

Les molécules de NO sont normalement produites par les oxydes d'azote synthases (NOS) dans de nombreuses cellules. Ces enzymes peuvent également être activées par des cytokines, des protéines inflammatoires ou certains agents chimiques comme l'acroléine. Dans l'épithélium urinaire et le muscle lisse, le NO produit peut réagir avec un ion superoxyde (O_2^-), qui est normalement neutralisé par un superoxyde dismutase (SOD). Cependant, en présence de NO en excès, celui-ci entre en compétition avec la SOD, formant ainsi l'ion peroxynitrite ($ONOO^-$). Bien que ce ne soit pas un radical libre en soi, cet ion possède un fort pouvoir oxydant et peut générer des radicaux libres, endommageant les lipides, les protéines et l'ADN, ce qui conduit à une suractivation de la PARP (Korkmaz et al., 2007).

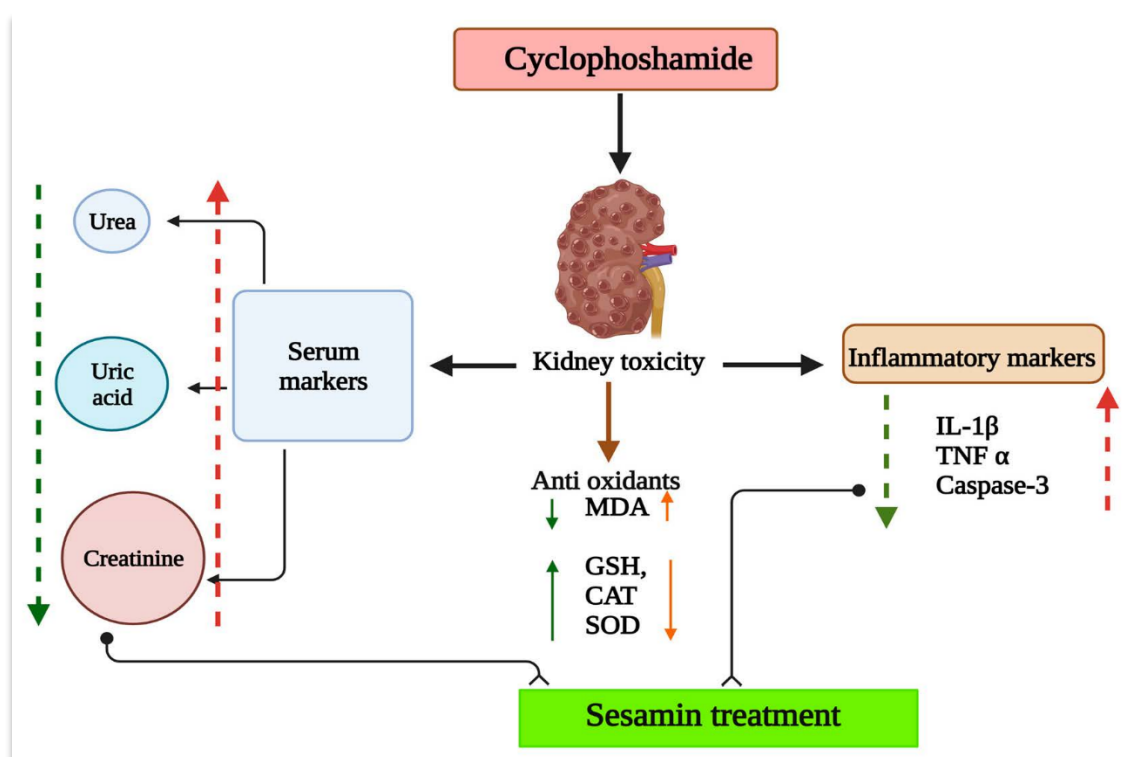


Figure 9 : Néphrotoxicité du CPM par modulation du stress oxydatif, des cytokines inflammatoires et de l'apoptose.

Un autre mécanisme toxique de l'acroléine est médié par NF- κ B, un facteur de transcription qui se trouve normalement dans le cytoplasme, lié à une protéine inhibitrice appelée I- κ B. Dans le cas des cystites hémorragiques induites par le CPM, l'exposition des cellules aux DRO, aux cytokines (comme le TNF- α ou l'IL-1) ou à l'acroléine elle-même, entraîne la dégradation de I- κ B, activant ainsi NF- κ B. Cela permet à NF- κ B de franchir la barrière nucléaire et d'agir comme un médiateur clé de la transcription, modulant les réponses au stress cellulaire.

Cette modulation entraîne la modification de l'expression des gènes et, dans certains cas, l'apoptose ou la nécrose cellulaire (**Korkmaz et al., 2007**).

Des études récentes menées *in vitro* sur des cellules de l'urothélium humain (lignées RT4 et T24) ont révélé que le chloroacétaldéhyde présente une toxicité supérieure à celle de l'acroléine, aux concentrations trouvées dans les échantillons urinaires de patients traités par le CPM (respectivement 100 nanomolaire pour l'acroléine et 10 micromolaire pour le chloroacétaldéhyde). À ces concentrations et sur ces lignées cellulaires, l'acroléine ne montre aucun effet sur la viabilité des cellules, n'entraînant ni augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), ni formation ou excrétion d'ATP, ni variation du taux d'acétylcholine ou de prostaglandine. En revanche, le chloroacétaldéhyde altère la viabilité cellulaire, induisant la production de DRO, de prostaglandines et affectant la synthèse ainsi que l'excrétion d'ATP. Ces résultats suggèrent que, outre l'acroléine, le chloroacétaldéhyde est également un métabolite majeur dans les processus délétères affectant les voies urinaires, et pourrait même jouer un rôle plus important que l'acroléine dans ces phénomènes (**Mills et al., 2019**).

Ainsi, l'acroléine induit la mort des cellules affectées, libérant leur contenu dans les tissus voisins. Cela rend les tissus sains vulnérables aux protéases intracellulaires et à d'autres molécules agressives libérées, ce qui explique le cercle vicieux des cystites hémorragiques graves, qui peuvent mettre en danger la vie du patient (**Korkmaz et al., 2007**).

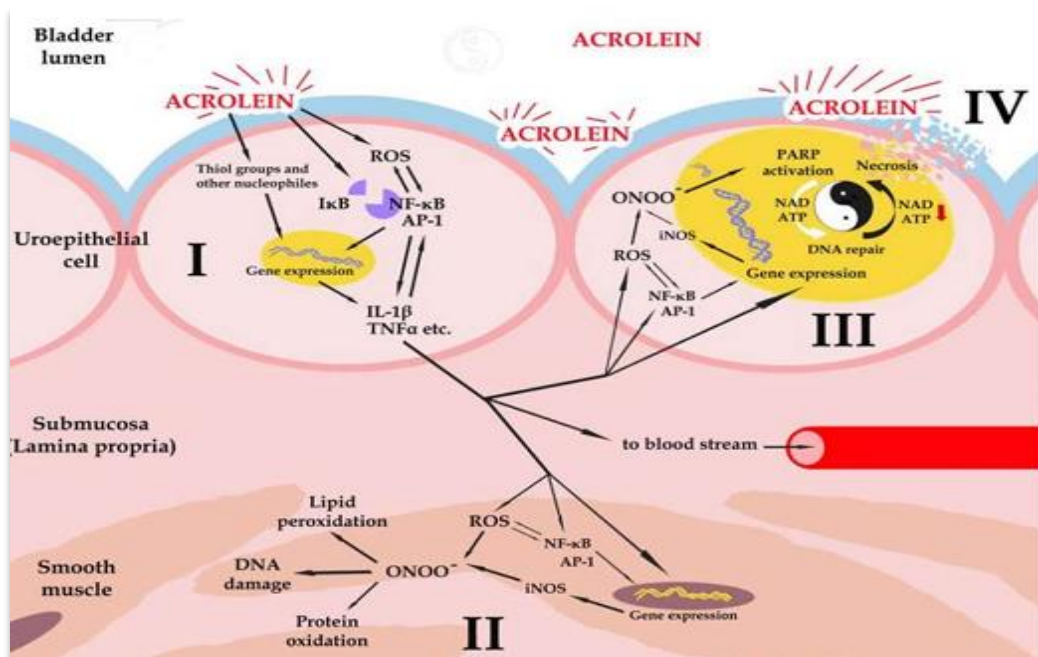


Figure 10 : Toxicité de l'acroléine .

5.5. Toxicité pulmonaire

Néanmoins, la toxicité pulmonaire induite par le CPM peut représenter un défi majeur limitant son efficacité thérapeutique (**Pugh et al., 2018**). Les mécanismes responsables de cette toxicité incluent le déséquilibre entre l'oxydation et les défenses antioxydantes, l'activation des voies inflammatoires et la modulation des signaux apoptotiques dans les tissus pulmonaires (**Alsemeh & Abdullah, 2022**). Ainsi, cibler ces mécanismes pourrait constituer une approche efficace pour atténuer les effets néfastes du CPM sur les poumons (**El-Emam, 2021**).

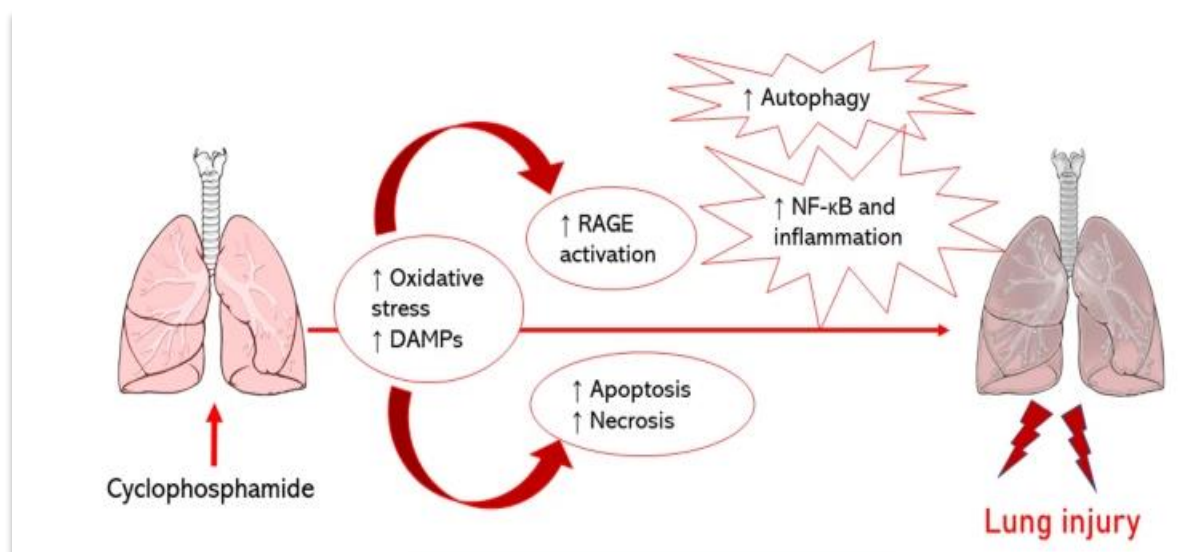


Figure 11 : Mécanismes de stress oxydatif et de lésion pulmonaire induite par le CPM.

Les preuves scientifiques indiquent que l'activité de désacétylation des histones par la sirtuine 1 (SIRT1) pourrait jouer un rôle protecteur essentiel contre de nombreuses pathologies où le stress oxydatif est un facteur clé. (**Pan et al., 2022**). Il a été démontré que l'inhibition de l'expression de SIRT1 affecte directement la voie Keap1/Nrf2/ARE, ce qui affaiblit les mécanismes de défense antioxydants et augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Balaha et al., 2023**). Dans le contexte de la toxicité pulmonaire induite par la chimiothérapie, ces modifications peuvent stimuler l'expression du facteur de croissance transformant bêta 1 (TGF- β 1), un élément clé dans l'activation des signaux inflammatoires et fibrogéniques dans les tissus pulmonaires (**Salama et al., 2020**).

Par ailleurs, des études récentes ont révélé que l'interaction entre les voies de signalisation JAK2 et STAT3 pourrait jouer un rôle fondamental dans les processus pathologiques sous-jacents à la toxicité pulmonaire induite par le CPM.

Ces altérations peuvent évoluer jusqu'à induire des réactions inflammatoires et fibrosantes étendues dans les tissus pulmonaires à la suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques (Balaha et al., 2023).

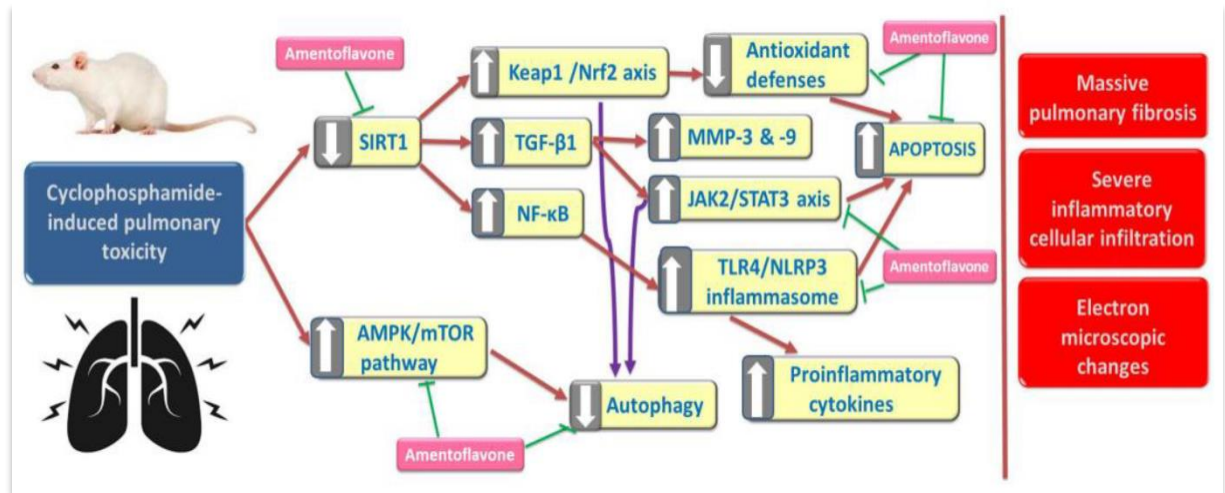


Figure 12 : Voies moléculaires de la toxicité pulmonaire liée au CPM.

5.6. Neurotoxicité

Bien que les données sur la pénétration du CPM dans le système nerveux central soient limitées, il a été rapporté que ce médicament ainsi que son premier métabolite, le 4-hydroxycyclophosphamide, sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (**Campagne et al., 2019**). Le stress oxydatif est le principal mécanisme de la neurotoxicité induite par le CPM, en raison de la faible capacité antioxydante du cerveau. Les neurones dépendent des astrocytes pour le glutathion (GSH) (**Mandal et al., 2015**). Le CPM provoque un stress oxydatif par une surproduction de ROS, une déplétion du GSH et une inhibition des enzymes antioxydantes (**Singh & Kumar, 2019**). Il active également l'enzyme de conversion de l'angiotensine, augmentant ainsi la production de ROS et les dommages cérébraux (**Akomolafe et al., 2020**). Cela entraîne une peroxydation lipidique, des lésions de l'ADN et un dysfonctionnement mitochondrial (**Ramchandani et al., 2014 ; Yadav et al., 2023**).

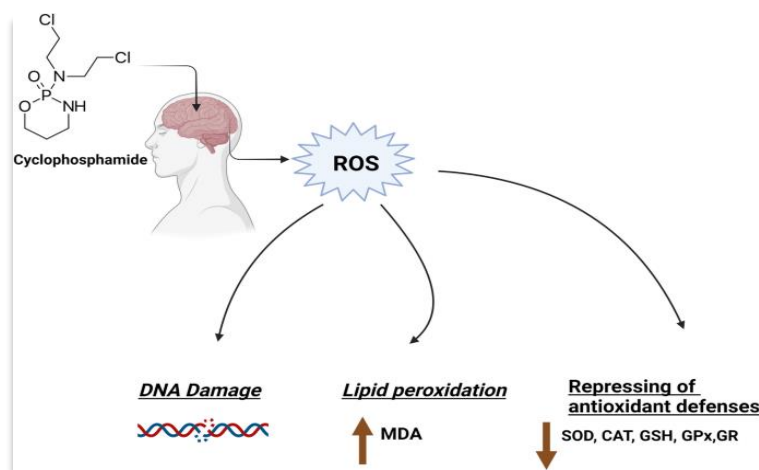


Figure 13 : Impact du CPM sur la génération de ROS et les dommages cellulaires.

Les résultats de plusieurs études expérimentales ont révélé diverses cibles moléculaires susceptibles de contribuer à la pathogenèse de la neurotoxicité du CPM. Parmi elles, le stress oxydatif est considéré comme le facteur clé : le CPM induit une production massive de ROS associée à une régulation négative des activités des enzymes antioxydantes (Figure 13) le long de la voie Nrf2 (Figure 14). De plus, la neuroinflammation a été largement confirmée comme un événement pathologique clé : le CPM provoque la libération d'une batterie de cytokines pro-inflammatoires en régulant positivement diverses cascades de signalisation inflammatoire telles que NFκB, TLR et NLRP3, tout en régulant négativement l'expression de Sirt-1. De plus, diverses études ont confirmé le rôle de la mort cellulaire apoptotique mitochondriale et de la modulation de l'expression des protéines de la famille Bcl-2 dans la médiation de cette neurotoxicité. De plus, il a été démontré que la neurotoxicité du CPM s'accompagne d'une répression de la neurotransmission cholinergique par l'activation de l'AchE et la perturbation de l'équilibre des neurotransmetteurs cérébraux tels que la dopamine et la 5-HT, ainsi que des facteurs neurotrophiques comme le BDNF (Figure 14). Diverses études expérimentales ont été menées afin de rechercher des agents neuroprotecteurs potentiels, qu'il s'agisse de médicaments de synthèse ou de composés phytochimiques, pour atténuer cette complication neurologique, et d'étudier les mécanismes possibles sous-jacents à cette neuroprotection (Ibrahim et al., 2024).

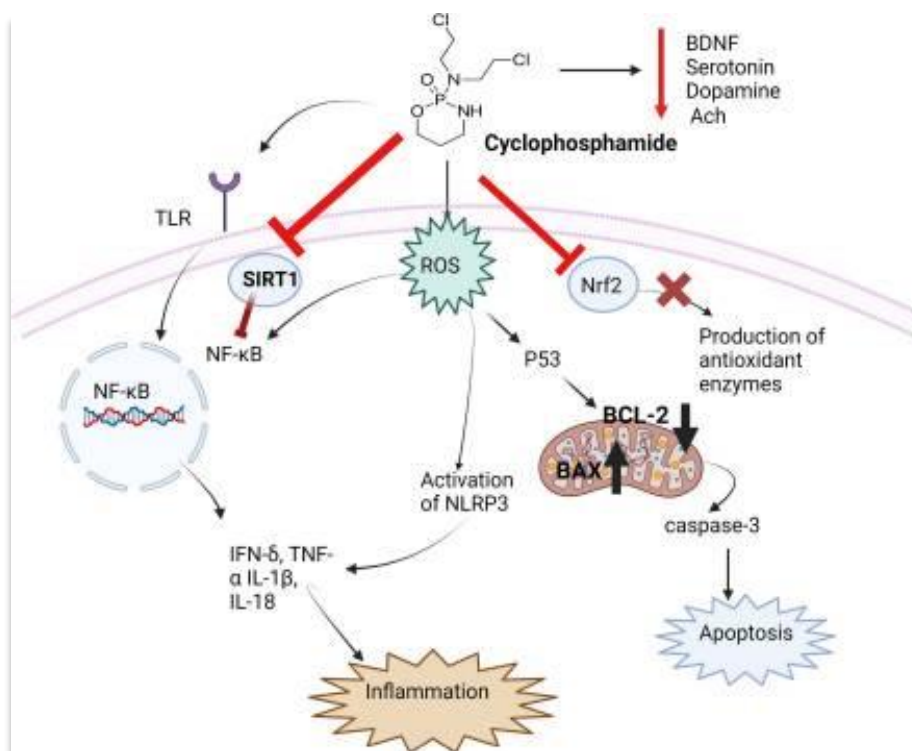


Figure 14 : Mécanismes moléculaires de la neurotoxicité induite par le CPM.

5.7. Reprotoxicité

Les effets alkylants du CPM peuvent également affecter les processus d'ovogenèse et de spermatogenèse, entraînant ainsi une stérilité chez les deux sexes. Le risque de stérilité dépend du temps et de la dose administrée et peut être irréversible chez certains patients. La stérilité peut se manifester par une aménorrhée chez les femmes et une atrophie testiculaire chez les hommes. Les patients doivent être informés de manière adéquate des risques d'infertilité avant de commencer un traitement au CPM. Les patients masculins atteints de cancer et traités par CPM présentaient une incidence accrue d'oligospermie et d'azoospermie (**Charak et al., 1990**).

Le CPM est connu pour ses effets cytotoxiques sur les fonctions gonadiques, et ses impacts sur l'organisme sont médiés par plusieurs voies biochimiques et moléculaires. L'une des principales voies par lesquelles le CPM exerce ses effets cytotoxiques est la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'espèces réactives de l'azote (RNS). Ces espèces réactives sont produites soit directement par le médicament lui-même, soit par son métabolisme enzymatique via les enzymes du cytochrome P450 dans l'organisme.

La présence de ROS et de RNS entraîne un stress oxydatif au sein des cellules, perturbant les fonctions cellulaires normales et pouvant conduire à la mort cellulaire. Ce stress oxydatif est médié par l'enzyme CYP2B, qui produit des ROS lorsque le CPM est transformé en un métabolite actif (Iqubal et al., 2019).

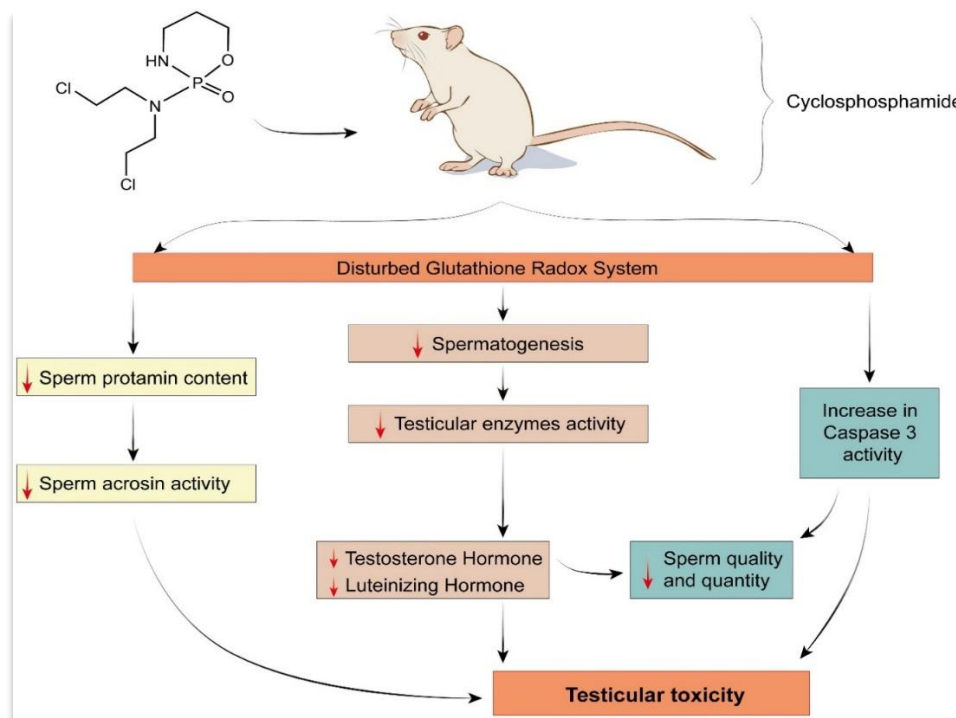


Figure 15 : Effets du CPM sur la toxicité testiculaire et la spermatogénèse.

En plus de sa cytotoxicité médiée par les ROS/RNS, le CPM peut également affecter les cellules en se liant à l'ADN et aux protéines de réparation de l'ADN (Liu et al., 2014). Cela peut entraîner l'inhibition de la réplication de l'ADN, de la transcription et d'autres processus essentiels au bon fonctionnement cellulaire. De plus, il a été démontré que le CPM induit des dommages à l'ADN dans les cellules gonadiques, possiblement en inhibant la topoisomérase II (Aguilar-Mahecha et al., 2002). Il a été démontré que le CPM provoque des perturbations du système endocrinien (Ekeleme-Egedigwe et al., 2019). Plus précisément, il a été associé à une diminution de la sécrétion de FSH et de LH chez les hommes et les femmes, ce qui peut entraîner une baisse de la fertilité et des troubles de la reproduction. Le CPM augmente également les signaux d'apoptose dans les cellules gonadiques (Chen et al., 2022). Ce processus est médié par la libération d'un facteur inducteur de l'apoptose à partir des mitochondries, déclenchant ainsi la mort cellulaire programmée.

Enfin, une autre voie qui pourrait être affectée par le CPM est la voie MAPK. Cette voie joue un rôle crucial dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires, qui sont toutes deux essentielles aux fonctions gonadiques (Abdelzaher et al., 2022).

6. Effets protecteurs des composés à base de plantes contre la toxicité induite par le CPM

Le CPM est associé à des effets indésirables importants sur les reins, le foie, le cœur, les poumons et les intestins. Les mécanismes moléculaires sous-jacents à ces toxicités sont la dérégulation des principales voies de signalisation, notamment Nrf2, NF- κ B, et MAPK/ERK. Pour relever ces défis, des études récentes ont identifié divers médicaments à base de plantes et composés phytochimiques capables d'atténuer la toxicité induite par le CPM. Des composés notables tels que le cinnamaldéhyde, la baicaline, la quercétine et la curcumine ont démontré des effets protecteurs. L'intégration de ces formulations à base de plantes au traitement par CPM est proposée afin d'améliorer la sécurité des patients et l'efficacité du traitement. L'influence du CPM sur les voies d'apoptose et d'inflammation, entraînent des altérations des biomarqueurs spécifiques d'organes. Les composés phytochimiques pourraient exercer des effets protecteurs en restaurant les voies de signalisation perturbées et en normalisant les biomarqueurs altérés. Une lacune importante dans la littérature actuelle est le manque d'essais cliniques évaluant les composés phytochimiques atténuant la toxicité du CPM in vivo. Des études cliniques rigoureuses sont nécessaires pour établir l'efficacité et l'innocuité des formulations à base de plantes dans le traitement du cancer. Ces recherches clarifieront le rôle des remèdes naturels en complément des thérapies conventionnelles, améliorant ainsi les résultats pour les patients (Srirangan & Sabina, 2025).

6.1. Mécanismes et rôle des antioxydants dans la toxicité hépatorenale induite par le CPM

L'un des mécanismes possibles de la toxicité hépatorenale induite par le CPM est le stress oxydatif (Stankiewicz & Skrzydlewska, 2003). Le stress oxydatif survient lorsqu'un excès de radicaux oxygénés est produit dans les cellules, ce qui pourrait perturber la capacité antioxydante normale (Gagné, 2014). Lors du métabolisme du CPM et de la dégradation de ses métabolites, des espèces réactives de l'oxygène comprenant des anions superoxydes, des radicaux hydroxyles et du peroxyde d'hydrogène sont générées (Stankiewicz & Skrzydlewska, 2003). La production de radicaux libres entraîne à son tour une perturbation de plusieurs voies de signalisation, notamment celles de l'inflammation, ce qui peut entraîner une fibrose organique.

En réponse au stress oxydatif, la voie de la kinase N-terminale c-Jun est activée, ce qui phosphoryle à son tour c-Jun. Ensuite, c-Jun induit la transcription de gènes médiateurs de la réponse inflammatoire, comme le facteur de nécrose tumorale alpha. L'activation de la voie JNK/c-Jun par exposition à des agents/médicaments toxiques ou à des stress cellulaires a entraîné une fibrose rénale (Salama et al., 2020) et hépatique par stimulation de l'inflammation et de l'apoptose.

De plus, l'activité des enzymes antioxydantes, notamment la SOD, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion réductase, est diminuée après administration de CPM chez le rat. Le traitement par l'amifostine, un thiophosphate organique, a significativement protégé les paramètres antioxydants rénaux des modifications induites par le CPM et, par conséquent, a prévenu le stress oxydatif et les lésions peroxydatives (Stankiewicz & Skrzydlewska, 2003). Ayhanci et al. (2010) ont rapporté qu'un prétraitement par la séléno-L-méthionine, un composé antioxydant, a significativement prévenu la peroxydation lipidique induite par le CPM dans les tissus rénaux. De plus, le traitement par l'acide gallique a restauré les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques et a également atténué la toxicité hépatorénale induite par le CPM grâce à son activité anti-radicalaire, anti-inflammatoire et à améliorer le système de défense antioxydant (Omolola et al., 2017 ; Oyagbemi et al., 2016). D'autres composés/extraits ont également prévenu les lésions hépatorénales induites par le CPM, notamment l'extrait hydroalcoolique de *Capparis spinosa* (Goudarzi et al., 2016), l'extrait méthanolique de *Curcuma caesia* (Devi & Mazumder, 2016), le sulfure de diallyle (Galal et al., 2020), l'huile de *Nigella sativa* et la thymoquinone (Alenzi et al., 2010), le zofenopril et thymoquinone (Mahmood et al., 2025), *Lepidium draba* L (Yu-Lai et al., 2025), *Sesamum indicum* (Ukpabi-Ugo et al., 2025), *Cucumeropsis mannii* (Agbara et al., 2025), et *Brassica nigra* Sprout (Barakat et al., 2024)

Chapitre II :

Le genre *Matricaria*

1. Historique

Historiquement, les deux espèces de camomille, la camomille romaine (*Chamaemelum nobile*) et la camomille allemande (*M. recutita*) ont été souvent utilisées de manière interchangeable, voire confondues. Le mot « camomille » dérive du grec ancien, signifiant « pomme de terre » en référence à son odeur semblable à celle de certaines variétés de pomme. Cette étymologie se retrouve également dans le nom espagnol manzanilla, dérivé de manzana (pomme). Le nom *Matricaria* provient du mot latin *matrix*, signifiant « utérus », ce qui reflète son usage traditionnel dans la phytothérapie pour traiter les troubles menstruels et les avortements.

La première mention écrite de la camomille remonte à l'Égypte ancienne, où elle est citée dans le Papyrus Ebers, l'un des plus anciens traités médicaux connus, qui contient plus de 800 prescriptions et daterait d'environ 1500 av. J.-C., bien que son contenu provienne probablement de sources encore plus anciennes. Dans ce manuscrit, *Matricaria* est mentionnée comme un ingrédient important. Les fleurs de camomille étaient broyées et utilisées pour apaiser la peau et prévenir les inflammations, ainsi que dans les cosmétiques. Les anciens Égyptiens l'utilisaient non seulement pour soigner les malades, mais aussi pour honorer les dieux et embaumer les morts.

Les connaissances médicinales des Égyptiens ont fortement influencé la pharmacopée grecque et romaine. Hippocrate recommandait l'usage de la camomille pour diverses indications, notamment pour la purification, la prévention et le traitement du rhume. Asclépiade de Bithynie fut l'un des premiers à introduire la médecine botanique grecque à Rome, où la camomille était l'une de ses plantes préférées. Dioscoride, médecin militaire sous Néron, décrit dans son ouvrage *De materia medica* de nombreuses utilisations de la camomille sauvage (*Anthemis arvensis*), notamment pour tonifier le corps, nettoyer les yeux, les oreilles, le nez et la bouche, traiter les calculs, les troubles digestifs et hépatiques, ainsi que pour les applications externes contre les plaies, brûlures et fièvres récurrentes (Sharifi-Rad et al., 2018).

Cet héritage médical fut repris par les cultures islamiques, où Avicenne décrit dans son *Canon de la médecine* l'usage de la camomille pour soigner les céphalées, œdèmes, conjonctivites, fièvres chroniques, jaunisses, douleurs menstruelles, ulcères, et autres pathologies (Mahdizadeh et al., 2015).

Au Moyen Âge, la camomille conserva sa place dans la médecine, notamment monastique, où elle servait à traiter les douleurs gastriques et menstruelles, les inflammations cutanées et buccales. L'empereur Charlemagne en recommanda même la culture dans ses domaines royaux (Srivastava & Gupta, 2011).

Bien que la camomille soit absente des systèmes médicaux traditionnels chinois et ayurvédiques, elle fut plus tard intégrée aux pratiques de médecine alternative. Des études récentes ont confirmé ses effets pharmacologiques, notamment ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires (Shoara et al., 2015).

La Camomille fait actuellement partie intégrante de la pharmacopée de 26 pays. Elle entre dans la composition d'une multitude de préparations pharmaceutiques populaires, surtout en Europe. En Allemagne, par exemple, des préparations à base de Camomille sont utilisées en médecine pédiatrique pour traiter l'érythème fessier et les croûtes de lait (chapeau) des nourrissons. On estime qu'il se boit chaque jour dans le monde plus d'un million de tasses de Camomille (Penso, 1986).

2. Description botanique du genre *Matricaria*

Le genre *Matricaria*, appartenant à la famille des *Asteraceae*, comprend des plantes herbacées annuelles à bisannuelles largement réparties dans les régions tempérées d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord. Ces plantes se développent généralement dans des habitats perturbés tels que les champs, les bords de routes et les prairies ouvertes. Morphologiquement, les espèces de *Matricaria* présentent des tiges dressées, ramifiées, souvent striées, avec des feuilles alternes, sessiles, finement divisées en segments filiformes, ce qui leur confère une texture légère et plumeuse (Singh et al., 2011). L'inflorescence est typique des *Asteraceae*, constituée de capitules solitaires ou groupés, entourés de bractées involucreales. Ces capitules comprennent des fleurs périphériques ligulées, généralement stériles, et des fleurs centrales tubulaires fertiles disposées sur un réceptacle creux.

Le genre *Matricaria* est particulièrement apprécié en pharmacognosie et en phytothérapie pour la richesse chimique de ses composés secondaires. Les huiles essentielles extraites des inflorescences renferment une grande variété de molécules bioactives, notamment des sesquiterpènes comme le chamazulène (responsable de la coloration bleue caractéristique de l'huile) et l' α -bisabolol, connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antioxydantes et spasmolytiques (de Oliveira et al., 2013 ; Wang et al., 2023). Ces composés sont largement étudiés pour leur activité pharmacologique, notamment contre les troubles digestifs, les infections microbiennes et les inflammations cutanées.

Par ailleurs, les extraits de *Matricaria* contiennent aussi des flavonoïdes (apigénine, lutéoline), des coumarines, et des acides phénoliques qui renforcent ses effets thérapeutiques.

Ces métabolites secondaires agissent en synergie, ce qui explique la large gamme d'effets biologiques observés, comme l'effet calmant sur le système nerveux central, l'effet carminatif sur le système digestif, ou encore les actions antifongiques et antibactériennes (**Kumar et al., 2011 ; Seyyednejad et al., 2022**). La composition chimique peut cependant varier en fonction de plusieurs facteurs : conditions climatiques, type de sol, stade de croissance, et méthode d'extraction (**Singh et al., 2011 ; Wang et al., 2023**).

Sur le plan écologique, les plantes du genre *Matricaria* sont résistantes et colonisent rapidement les sols perturbés. Elles jouent également un rôle dans les écosystèmes en attirant les insectes pollinisateurs grâce à leurs inflorescences riches en nectar et pollen (**Singh et al., 2011**). L'intérêt médicinal et industriel de ce genre a conduit à de nombreuses recherches visant à standardiser la culture et la récolte afin d'assurer la constance des profils chimiques et de la qualité des extraits utilisés en médecine et en cosmétologie.

3. Taxonomie du genre *Matricaria*

Matricaria, également connu sous le nom de camomille, est un genre de plantes appartenant à la famille des *Asteraceae*. Toutes les espèces végétales du genre *Matricaria* appartiennent à la famille des *Asteraceae*, à l'ordre des *Asterales* et à la classe des *Magnoliopsida*

Table 1 : Données Taxonomiques de *Matricaria* sp (inpn.mnhn.fr).

Règne	Plantae
Sous-règne	<i>Tracheobionta</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Ordre	<i>Asterales</i>
Famille	<i>Asteraceae</i>
Genre	<i>Matricaria</i>

4. Distribution géographique

Le genre *Matricaria* appartient à la famille des *Asteraceae* et comprend plusieurs espèces annuelles ou vivaces largement réparties dans l'hémisphère nord.

Les espèces de ce genre sont originaires principalement des régions tempérées de l'Eurasie et de l'Afrique du Nord, mais elles se sont naturalisées dans de nombreuses autres régions du monde, notamment en Amérique du Nord, en Océanie et dans certaines parties de l'Amérique du Sud (Hnatiuk et al., 2021 ; Al-Snafi, 2023).

Les espèces du genre *Matricaria* colonisent une grande diversité d'habitats : terrains vagues, champs cultivés, friches, sols sablonneux, et bords de routes. Leur développement est favorisé par les sols riches en azote et les environnements perturbés, ce qui leur confère un caractère rudéral. Cette plasticité écologique permet au genre de s'adapter à différents types de stress environnementaux (Chauhan et al., 2022).

Bien que certaines espèces soient cultivées pour des usages médicinaux, la majorité pousse à l'état spontané. Le genre est particulièrement bien représenté dans les zones méditerranéennes et subcontinentales. Dans certaines régions d'Europe orientale, la disparition progressive d'habitats semi-naturels met en péril certaines populations sauvages de *Matricaria*, bien que globalement le genre ne soit pas considéré comme menacé (Al-Snafi, 2023).

5. Les espèces du genre *Matricaria* les plus rencontrées en Algérie

5.1. *Matricaria chamomilla* L.

Matricaria chamomilla L., aussi connue sous le nom de camomille allemande, est l'une des espèces les plus répandues du genre *Matricaria* en Algérie et en Méditerranée. C'est une plante herbacée annuelle atteignant généralement entre 20 et 60 cm de hauteur, avec une tige dressée, très ramifiée, glabre ou légèrement pubescente. Les feuilles sont alternes, profondément divisées et finement segmentées. Les fleurs sont organisées en capitules terminaux avec des fleurs ligulées blanches et un disque central jaune, caractéristiques des *Asteraceae*. La floraison a lieu généralement d'avril à juin dans les régions tempérées d'Algérie (Al-Snafi, 2023).

Matricaria chamomilla préfère les sols bien drainés, sableux ou limoneux, et colonise facilement les terrains cultivés, les bords de routes et les prairies ouvertes. Elle est largement utilisée pour ses propriétés médicinales, notamment comme anti-inflammatoire, antispasmodique et sédatif léger, ce qui en fait une plante très récoltée, parfois même surexploitée dans certaines régions du nord algérien (Boussahel et al., 2021).

Nom scientifique : *Matricaria chamomilla* L., 1753

Nom en français : Camomille allemande, Camomille vraie, Petite camomille

Nom en anglais : German chamomile, Wild chamomile, Hungarian chamomile

Sous-espèce : Aucune officiellement reconnue mais de nombreuses variétés horticoles sont cultivées.

Synonyme(s) du nom scientifique :

- *Matricaria recutita* L.
- *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert.



Figure 16 : *Matricaria recutita* L.

5.2. *Matricaria discoidea*. DC

Matricaria discoidea DC., communément appelée « Pineapple Weed » en anglais et parfois désignée en français comme « camomille sauvage », est une espèce annuelle de petite taille appartenant au genre *Matricaria*. D'une hauteur généralement comprise entre 10 et 30 cm, cette plante se caractérise par des tiges fines et fragiles et par des feuilles étroites, finement découpées, qui dégagent une odeur caractéristique due aux huiles essentielles. Les inflorescences se présentent sous forme de capitules compacts, composés de fleurs discrètes de couleur jaune qui apparaissent généralement de mai à juillet (Smith et al., 2019).

Adaptée aux milieux perturbés, *Matricaria discoidea* colonise principalement les terrains vagues, les friches, les bords de routes ainsi que les zones agricoles où la fertilité du sol est relativement faible. Son aire d'origine est principalement nord-américaine, mais l'espèce s'est naturalisée dans plusieurs régions tempérées, y compris dans certaines zones du bassin méditerranéen, comme en Algérie, en raison notamment des échanges commerciaux et de la mobilité humaine (Smith et al., 2019).

Nom scientifique : *Matricaria discoidea* DC.

Nom en français : Pineapple Weed, Camomille sauvage

Nom en anglais : Pineapple Weed

Synonyme(s) du nom scientifique :

Certains auteurs mentionnent *Matricaria recutita* var. *discoidea* pour certains exemplaires, néanmoins la nomenclature officielle reste *Matricaria discoidea* DC.



Figure 17 : *Matricaria discoidea*

5.3. *Matricaria aurea* (Loefl.)

Matricaria aurea, communément appelée camomille dorée, est une espèce annuelle herbacée appartenant à la famille des *Asteraceae*. Elle se distingue par ses tiges flexueuses, ses feuilles finement divisées et ses capitules discoïdes de couleur jaune doré, dépourvus de fleurs ligulées. Les inflorescences mesurent généralement entre 4 et 5 mm de diamètre, et la floraison s'étend de mars à juin, selon les conditions climatiques locales (Kheder et al., 2014).

Cette espèce est largement répandue dans les régions méditerranéennes, s'étendant du bassin méditerranéen jusqu'au nord-ouest de l'Inde et à la péninsule Arabique. Elle est présente dans des pays tels que l'Algérie, la Tunisie, l'Égypte, l'Arabie Saoudite, l'Iran, l'Irak, la Turquie, l'Inde et le Pakistan (Soubra et al., 2018). *Matricaria aurea* colonise principalement les sols sablonneux et limoneux des zones semi-désertiques, des champs cultivés et des terrains en friche, démontrant une grande adaptabilité aux environnements perturbés (Kheder et al., 2014).

Sur le plan phytothérapeutique, *Matricaria aurea* est utilisée traditionnellement pour ses propriétés sédatives, antispasmodiques, analgésiques et galactagogues. Les extraits de cette plante ont montré des activités antioxydantes et antimicrobiennes significatives, notamment contre des bactéries telles que *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis*. Des études récentes ont identifié des composés phénoliques tels que l'acide chlorogénique, l'acide férulique et la lutéoline-7-O-glucoside, contribuant à ses effets biologiques (Al-Snafi & Hasham, 2023).

Nom scientifique : *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch.Bip.

Nom français : Camomille dorée

Nom anglais : Golden chamomile

Synonymes scientifiques : *Cotula aurea* Loefl., *Chamomilla aurea* (Loefl.) J.Gay ex Coss. & Kralik. *Anthemis aurea* (Loefl.) Webb ex Nyman.



Figure 18 : *Matricaria aurea*

6. Description phytochimique de *Matricaria*

Dans le règne végétal, les composés naturels se divisent en deux grandes catégories : les métabolites primaires et les métabolites secondaires. Les premiers, tels que les acides nucléiques, les acides aminés, les glucides et les lipides, sont indispensables à la croissance et à la reproduction (Yang et al., 2018). Les seconds, bien que non essentiels à la survie immédiate, sont impliqués dans la défense, la communication interspèce, et l'adaptation aux stress environnementaux. Ils sont regroupés principalement en trois classes : les polyphénols, les terpènes et les alcaloïdes (Yang et al., 2018).

Le genre *Matricaria* est une source riche de métabolites secondaires aux propriétés thérapeutiques.

On y retrouve une diversité de composés tels que des huiles essentielles, des flavonoïdes, des coumarines, des acides phénoliques, des lactones sesquiterpéniques, des mucilages, ainsi que des tanins et des polysaccharides (McKay & Blumberg, 2006 ; Srivastava et al., 2010).

6.1. Les terpénoïdes

Les terpénoïdes, également appelés terpènes, sont des composants courants des cellules végétales. Ils jouent un rôle important dans divers processus métaboliques essentiels chez les plantes. Ces composés sont responsables des arômes caractéristiques de nombreuses espèces végétales, en raison de la présence de molécules volatiles contenant typiquement 10, 15 ou 20 atomes de carbone.

Les terpénoïdes englobent une grande variété de composés structuraux, incluant plusieurs sous-classes selon le nombre d'unités isopréniques : les monoterpènes (C10), les sesquiterpènes (C15), les diterpènes (C20), les triterpènes (C30) et les tétraterpènes (C40). Les stéroïdes et les lactones sesquiterpéniques en font également partie en tant que dérivés fonctionnalisés (Ashour et al., 2010).

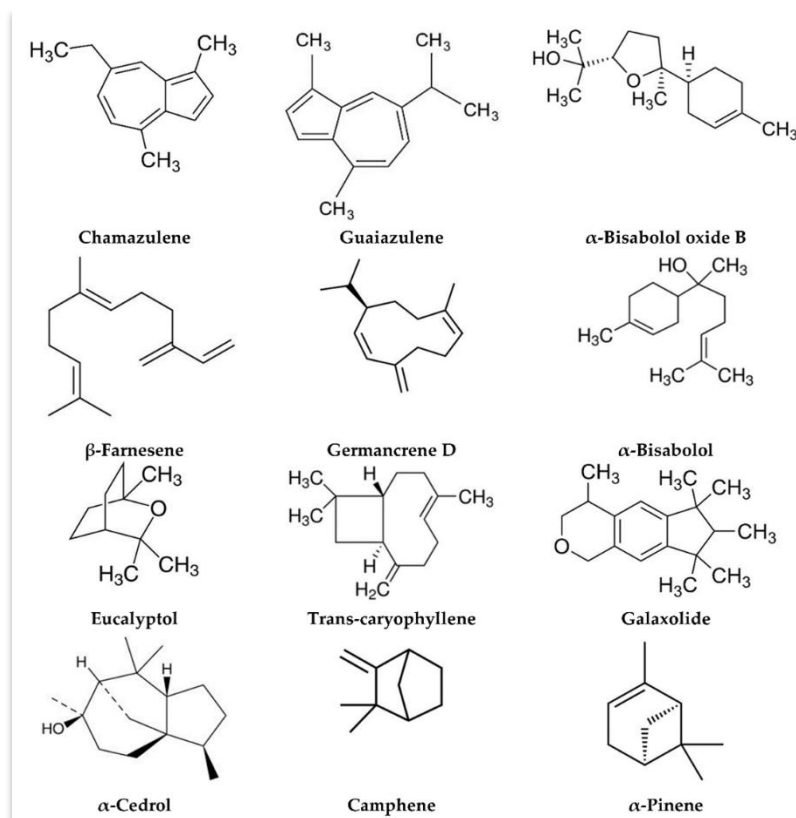


Figure 19 : Principaux composants présents dans l'huile essentielle de *Matricaria*.

La fleur produit jusqu'à 2 % d'huile essentielle, contenant plus de 120 composés. Les principaux constituants de cette huile sont des terpénoïdes, en particulier les sesquiterpènes et l' α -bisabolol (Pino et al., 2002).

Les composants présents dans l'huile essentielle incluent le chamazulène, l' α -bisabolol, et le cis- β -farnésène (Figure 19), qui sont des substances hydrophobes. Le chamazulène n'existe pas naturellement, mais il est formé par dégradation du proazulène et de la matricine présents dans les capitules de camomille lors de la distillation à la vapeur.

6.2. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés d'origine végétale, caractérisés par une nature basique et une structure chimique complexe, comprenant généralement un ou plusieurs noyaux hétérocycliques. Ils sont présents dans de nombreuses familles botaniques.

La majorité des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et dans l'alcool, et se distinguent par leur goût amer. Certains d'entre eux présentent une toxicité élevée, ce qui leur confère des effets pharmacologiques puissants, utilisés à la fois en médecine et parfois en tant que substances toxiques (Wink, 2015).

6.3. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires d'origine végétale, considérés comme indirectement essentiels au bon fonctionnement physiologique des plantes. Leur caractéristique structurale commune est la présence d'un ou plusieurs cycles benzéniques substitués par une ou plusieurs fonctions hydroxyles.

La diversité structurale des composés phénoliques naturels est remarquable, allant de molécules simples comme les acides phénoliques (ex. : acide caféique, acide hydroxycinnamique, acide chlorogénique), jusqu'à des polymères complexes tels que les tanins condensés (Wink, 2015).

Ces composés forment le groupe le plus vaste et le plus largement réparti dans le règne végétal, avec plus de 8000 structures phénoliques identifiées à ce jour. Parmi les principales classes figurent :

- Les acides phénoliques.
- Les flavonoïdes, représentant plus de la moitié des polyphénols.
- Les tanins.

- Les coumarines.

Les polyphénols sont omniprésents dans les plantes supérieures, se retrouvant dans divers organes : racines, tiges, feuilles, fleurs et fruits.

5.13.1.1 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal, appartenant à la famille des polyphénols. Ce sont des pigments quasiment universels des végétaux qui sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles.

Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre ou sous forme de glycosides. On les trouve, d'une manière très générale, dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits, et aussi dans le miel. Les flavonoïdes jouent un rôle très important dans la défense contre les maladies et les microorganismes. Ils ont également un rôle très important pour la santé humaine. A titre d'exemple, ils sont efficaces pour l'inflammation chronique, les maladies allergiques, les maladies coronariennes et le cancer (Panche et al., 2016).

La structure chimique des flavonoïdes est basée principalement sur un squelette de 15 atomes de carbone constitué de deux noyaux benzéniques C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3. Le pont à 3 carbones entre les deux phényles forme généralement un troisième cycle pyrone. La distinction des sous-classes se fait sur la conformation de cette structure centrale (Liu et al., 2021).

Les principaux flavonoïdes présents dans le genre *Matricaria* sont : Apigénine (16,8 %), Quercétine (9,9 %), Patuletine (6,5 %) et lutéoline (1,9 %). Selon l'espèce et les conditions de culture. Environ 28 terpénoïdes et 36 flavonoïdes ont été isolés à partir de différentes variétés de camomille (Sah et al., 2022).

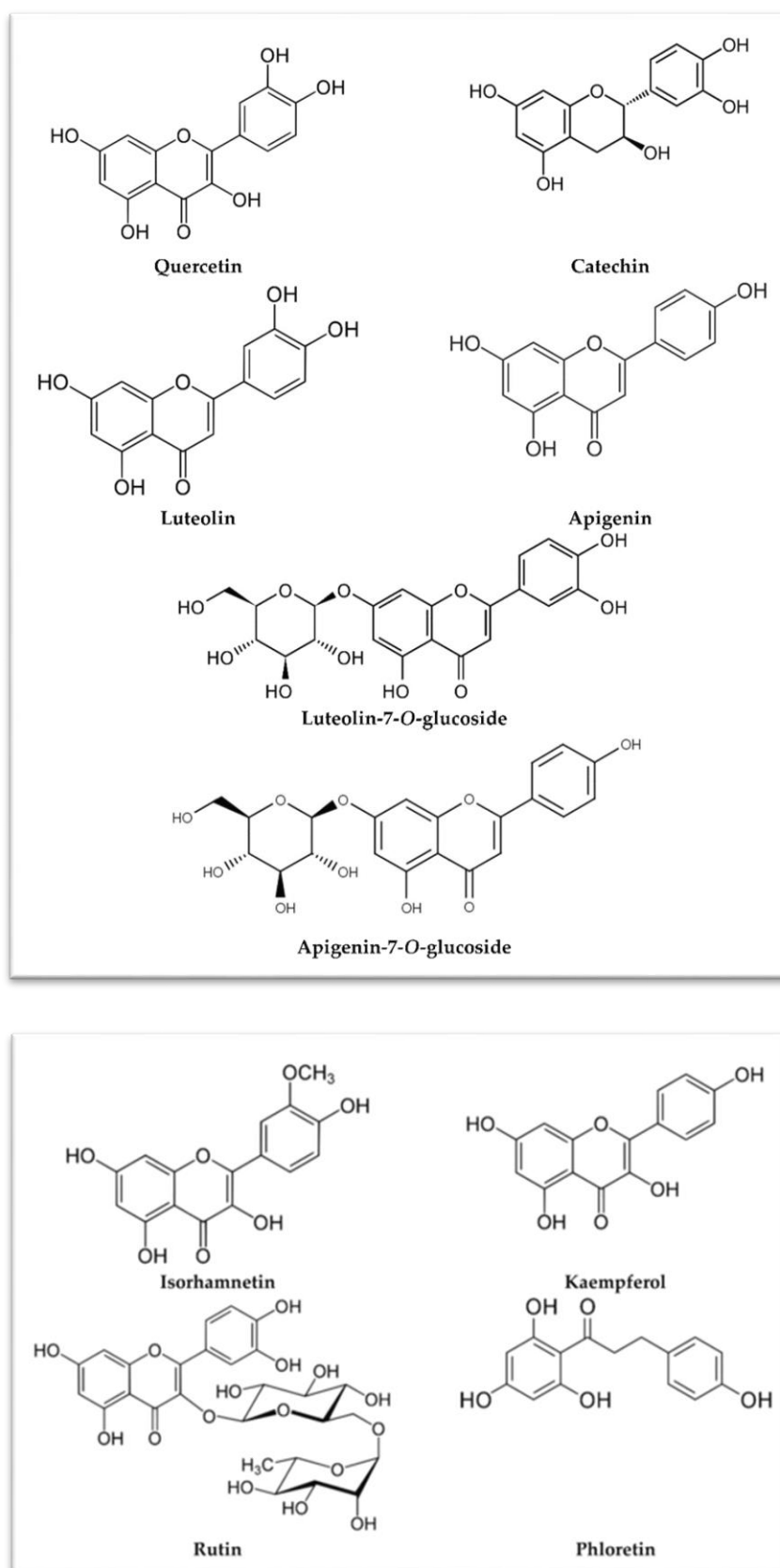


Figure 20 : Principaux flavonoïdes de *Matricaria*.

5.13.1.2 Les coumarines

La coumarine est un composé organique aromatique d'origine naturelle. Elle appartient à une famille de substances caractérisées par la présence de groupements hydroxyles phénoliques, qui peuvent être méthylés ou liés sous forme d'hétérosides. Les coumarines présentes dans la camomille comprennent : herniarine et umbelliférone, avec une concentration d'environ 0,1 % (Sah et al., 2022).

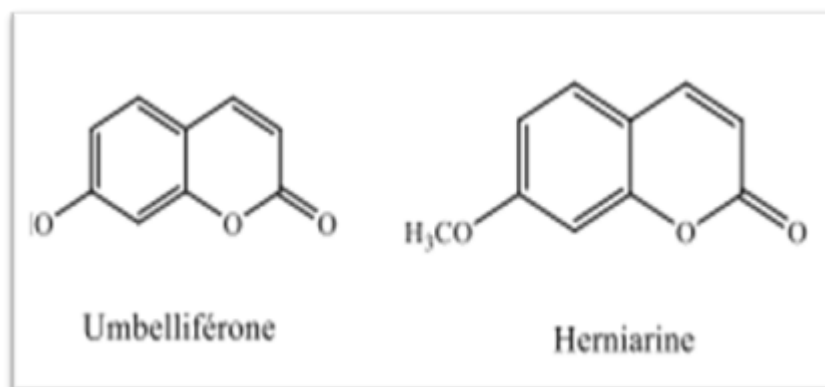


Figure 21 : Structures chimiques des coumarines isolées de certaines espèces du genre *Matricaria*.

5.13.1.3 Les tanins

Les tanins sont des composés polyphénoliques caractérisés par une structure chimique variée et une saveur astringente distincte. Leur propriété principale réside dans leur capacité à se lier aux protéines, ce qui leur confère l'aptitude à tanner les peaux d'où leur utilisation traditionnelle dans le traitement du cuir.

Ces substances sont largement répandues dans le règne végétal et peuvent être localisées dans plusieurs organes des plantes, notamment : l'écorce, les feuilles, les fruits, les racines et les graines.

6.4. Dérivés de l'acide cinnamique :

Mulinacci et collaborateurs ont étudié la présence de 39 % de dérivés de l'acide cinnamique, tels que l'acide férulique et l'acide caféique (Mulinacci et al., 2000).

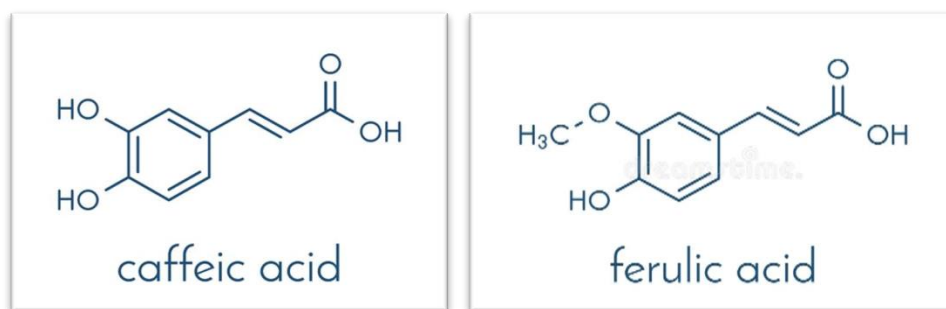


Figure 22 : Structure de l'acide férulique et l'acide caféique.

Composés présents dans les feuilles :

Les feuilles contiennent également des composants chimiques tels que des terpénoïdes, des composés phénoliques, des flavonoïdes, des tanins et des phytostérols (**Chauhan, 2021**).

7. Différences entre la camomille allemande et romaine :

Il existe une différence notable dans la composition chimique entre les deux types de camomille : allemande et romaine (voir tableau 2). Les principaux composants de la camomille allemande sont les terpènes, l' α -bisabolol et ses oxydes, ainsi que les azulènes tels que le chamazulène (1–15 %) et l'apigénine (**Pino, 2002 ; Matos, 2011**). En revanche, la camomille romaine contient principalement des esters de l'acide angélique et de l'acide tiglique (**Tai et al., 2020**).

Table 2 : Composition chimique de la camomille allemande par rapport à la camomille romaine (**Sah et al., 2022**).

Chemical Component	German Chamomile (% w/w)	Roman Chamomile (% w/w)
Esters	0.28	75
Aliphatic aldehydes	0.25	2
Ketones	0.5	3
Sesquiterpenes	35	3
Lactones et coumarins	9	2
Monoterpenes	1	5
Alcools	20	5
Apigenine et ses dériver	0.39	0.12
Flavonoïdes totaux	0.82	0.16

L'huile essentielle de camomille allemande est de couleur bleu foncé en raison des niveaux élevés de chamazulène, tandis que l'huile de camomille romaine est bleu clair et vire au jaune avec l'oxydation pendant le stockage. Le taux de chamazulène dans l'huile de camomille romaine atteint 5 %, contre 50 % dans l'huile de camomille allemande (Sah et al., 2022).

8. Apigénine comme indicateur de qualité :

L'apigénine est le principal composé bioactif, ce qui en fait un indicateur de qualité de la camomille.

La Pharmacopée Européenne recommande que les fleurs de camomille contiennent au moins 0,25 % d'apigénine-7-glucoside pour être utilisées à des fins thérapeutiques.

De même, la Pharmacopée Américaine exige que les fleurs séchées contiennent au minimum 0,3 % d'apigénine-7-glucoside et 0,15 % de dérivés du bisabolane.

Selon le tableau 2, la camomille allemande présente des concentrations plus élevées d'apigénine et de sesquiterpènes, ce qui en fait la variété généralement utilisée dans les applications biologique (Sah et al., 2022).

9. Le genre *Matricaria* en médecine traditionnelle

Les espèces de *Matricaria* sont largement utilisées dans la médecine populaire en Europe, en Amérique latine, en Asie et en Afrique pour traiter les symptômes liés aux infections bactériennes (Tableau 3). On emploie généralement les parties aériennes de la plante, en particulier les fleurs, bien que certaines sources indiquent l'usage de la plante entière (Miraj & Alesaeidi, 2016). Ces plantes sont administrées par voie orale, sous forme de tisane obtenue par décoction ou infusion, principalement pour traiter les troubles des systèmes digestif et urinaire. En cas d'infections respiratoires, elles sont également utilisées par inhalation, tandis que les maladies de la peau sont traitées par application topique. Bien que les usages médicaux soient nombreux, l'indication la plus répandue concerne les troubles digestifs. Selon les études ethnopharmacologiques, les espèces les plus couramment utilisées sont *M. recutita* et *M. occidentalis*, suivies de *M. discoidea*, *M. aurea* (Tableau 3) et *M. frigidum*, cette dernière n'ayant été signalée qu'au Pérou (Bussmann et al., 2007).

Table 3 : Utilisation du genre *Matricaria* en médecine populaire (Sharifi-Rad et al., 2018).

Espèces	Indication	Partie utiliser	Préparation	Méthode d'administration	Pays
<i>Matricaria aurea</i> (Loefl.) Sch. Bip	Troubles du système digestif (spasmes, gaz intestinaux, diarrhée, douleurs d'estomac et abdominales), troubles respiratoires (toux, maux de gorge), infections, affections cutanées.	Parties aériennes ; plante entière	Infusion, décoction, thé	Usage interne et externe – oral, trempé, bouilli, vaporisation.	Iran, Liban, Jordanie, Palestine,
<i>Matricaria chamomilla</i> L.	Maladies gastro-intestinales (astralgie, troubles digestifs, dysenterie et diarrhée, douleurs abdominales, flatulences, constipation, coliques intestinales, maux d'estomac, dyspepsie, spasmes), maladies des voies respiratoires (sinusite, pharyngite, maux de gorge, bronchite, toux), infection génitale, urolithiase et infections des voies urinaires, infection oculaire (conjonctivite), fièvre, bactéricide, otalgie, plaies et ulcères de la peau, infection cutanée, désinfection du visage	Parties aériennes ; plante entière	Infusion, décoction, thé, macération.	Usage oral : deux cuillères à café de fleurs séchées par tasse de thé, infusées pendant 10 à 15 minutes à couvert pour éviter l'évaporation des huiles volatiles ; Boire une tasse de thé (parties aériennes) 2 à 3 fois par jour pendant 2 à 3 jours ; boire une à deux tasses de thé en cas de besoin/avant d'aller au lit (antispasmodique) Usage interne/inhalation (décoction). Usage topique : mettre le mélange sur un linge et insérer dans l'oreille (mal d'oreille) ; applications externes directes, ou dans du thé ou dans de l'oléolite (plaies et ulcères cutanés), pansement.	Italie, Espagne, Kosovo, Pakistan, Slovénie, Iran, Turquie, Bulgarie, Roumanie, Jordanie, Algérie, Serbie, Bolivie, Brésil, Roumanie, Colombie, Palestine.
<i>Matricaria discoidea</i> DC.	Troubles du système gastro-intestinal (flatulences, maux d'estomac), plaies, ulcères, inflammations de la gorge	Fleurs	Baume, thé	Usage oral ; usage externe	Bosnie-Herzégovine

<i>Matricaria frigidum</i> (HBK) Kunth	Coliques, maux d'estomac, bronchite	Pas informé	Pas informé	Pas informé	Pérou
<i>Matricaria pubescens</i> - synonyme de <i>Matricaria</i> <i>occidentalis</i> Greene	Maladies digestives (ulcère gastrique, maux d'estomac, douleurs abdominales, constipation), problèmes du système respiratoire (toux), rhumatismes, fièvre.	Plante entière	Macérati on Décoctio n, Infusion, poudre	Usage oral Inhalation	Algérie
<i>Matricaria recutita</i> L. - synonyme de <i>Matricaria</i> <i>occidentalis</i> Greene	Affections du système gastro- intestinal (gastro-entérite aiguë, spasmes, maladies de l'estomac, gastrite du tractus gastro-intestinal, ulcère gastroduodéal, douleurs abdominales, indigestion, constipation intestinale, coliques du côlon, diarrhée, nausées/vomissements, flatulences), affections du système respiratoire (toux, maux de gorge, maladies bronchiques), infections des voies urinaires, affections cutanées (plaies, acné), conjonctivite, maux de dents, contrôle du biofilm buccal, infection, fièvre.	Plante entière Parties aérienne s	Thé, décoction , infusion, poudre	Voie orale : 2 tasses d'eau bouillante et 2 à 3 cuillères à soupe de fleurs en infusion (dans un thermos), à prendre 3 fois par jour. Faire bouillir environ une tasse d'eau et ajouter une poignée de fleurs de manzanilla. S'utilise en infusions très chaudes. Usage topique : nettoyage des plaies, gargarismes.	Allemagne, Égypte, Brésil, République tchèque, Équateur, Bosnie- Herzégovine, Mexique, Croatie, Argentine, Équateur, Bolivie, Italie, Croatie, Serbie, Portugal, Azerbaïdjan, Suisse, Allemagne, Mexique/États- Unis d'Amérique, Navarre, Espagne, Bolivie, Pérou

10. La toxicité du genre *Matricaria*

En ce qui concerne la toxicité, les plantes du genre *Matricaria* sont généralement considérées comme sûres lorsqu'elles sont utilisées de manière appropriée. Des études ont montré que, lorsqu'administrées à des doses normales par voie orale, elles ne présentent pas de signes de toxicité aiguë. Par exemple, **El Mihyaoui et al. (2022)** ont constaté qu'aucune toxicité aiguë ni mortalité n'ont été observées chez les animaux ayant reçu jusqu'à 2000 mg/kg de poids corporel. Cependant, des recherches ont montré que des doses plus élevées, surtout par voie intrapéritonéale, peuvent entraîner des effets toxiques. Dans ce cas, des tests de toxicité aiguë ont révélé un taux de mortalité progressif avec l'augmentation de la dose, atteignant 50 % de mortalité à 15 g/kg (**Kumar & Singh., 2023**).

Concernant l'administration à long terme, des études subchroniques ont indiqué que l'administration quotidienne de doses relativement élevées de plantes de ce genre (jusqu'à 1200 mg/kg pendant 90 jours) n'a entraîné aucune altération significative des paramètres biochimiques des animaux de laboratoire, y compris la créatinine, l'urée, la bilirubine, et les enzymes hépatiques. Cela suggère que, lorsqu'elles sont utilisées correctement, ces plantes ne présentent pas de risques importants pour la santé. Cependant, des effets secondaires peuvent apparaître chez des individus sensibles, en particulier ceux ayant des antécédents d'allergies aux plantes de la famille des Astéracées, avec des symptômes allant de réactions cutanées (démangeaisons, éruptions) à des troubles respiratoires dans des cas plus graves.

11. Les activités biologiques du genre *Matricaria*

11.1. Activité anti-inflammatoire

Le corps humain est constamment exposé à des stress internes et externes, tels que les blessures et les infections, ce qui entraîne des dommages aux membranes biologiques et déclenche une réponse inflammatoire visant à soutenir les processus de réparation. Dans une étude menée par **Lee et al. (2010)** les effets de l'application topique de l'huile fixée extraite de la camomille allemande ont été étudiés sur un modèle animal de dermatite atopique. Les résultats ont montré une réduction significative des niveaux sériques d'IgE et d'IgG1 après quatre semaines de traitement.

L'oxyde nitrique (NO) joue également un rôle dans l'inflammation. Les macrophages activés induisent l'expression du gène de la NO synthase inductible (iNOS).

Une autre étude (**Bhaskaran et al., 2010**) a examiné les effets de l'extrait aqueux de camomille sur la production de NO après stimulation des macrophages par le LPS. Sans extrait, la production de NO a augmenté de 30 fois, alors qu'avec des doses de 5 à 40 µg/mL d'extrait, les niveaux ont diminué de 53 à 83 %.

Dans l'étude de **Fleming et al. (2015)**. Les effets du matricine et du chamazulène ont été étudiés sur l'inflammation. Des cellules endothéliales humaines ont été traitées par LPS pour induire l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1, associée aux réponses inflammatoires au TNF- α et à l'IFN- γ . Après traitement, une réduction dépendante de la dose de l'ICAM-1 a été observée, avec un effet maximal de $52,7 \pm 3,3$ % à une concentration de 75 µM de matricine, tandis que le chamazulène a montré un effet minime.

D'autres auteurs ont également rapporté des effets anti-inflammatoires de certains composants de l'huile essentielle, tels que l' α -bisabolol, le bisabolonoxide (**Maurya, et al., 2014**), et les polykétides (**Tomić et al., 2014**).

11.2. Activité Antioxydante

Plusieurs études ont examiné l'activité antioxydante des huiles essentielles et des extraits et des de *M. chamomilla*. Ces recherches ont été réalisées à l'aide de plusieurs tests, notamment le DPPH, l'ABTS, le FRAP, le blanchiment du β -carotène, la chélation des ions ferreux et l'inhibition de la peroxydation lipidique. Les activités enzymatiques ont également été évaluées pour la catalase, l'acétylcholine estérase, le glutathion, la peroxydase, l'ascorbate peroxydase et la superoxyde dismutase (**El Mihyaoui et al., 2022**).

Dans une autre étude portant sur *M. chamomilla* cultivées, les HE et les extraits méthanoliques ont montré une activité antioxydante intéressante lors des tests DPPH et FRAP. Cette activité variait en fonction des facteurs environnementaux et de la composition chimique. En effet, l'activité la plus élevée a été obtenue par les huiles essentielles riches en composés oxygénés et les extraits à forte teneur en phénols. En comparant les huiles essentielles et les extraits, les auteurs ont rapporté une activité DPPH plus élevée pour les extraits, tandis que les deux présentaient une activité similaire lors du test FRAP. De plus, le test ABTS a été utilisé pour étudier l'activité antioxydante de deux extraits (extrait à l'acétate d'éthyle et extrait aqueux) de différentes parties de la plante (fleur, feuille, tige et racine). Les résultats ont montré que l'activité antioxydante hydrophile était significativement supérieure à l'activité antioxydante lipophile (**El Mihyaoui et al., 2021**).

Abdoul-Latif et al. (2011) utilisant le test DPPH, ont constaté que l'extrait méthanolique présentait une activité supérieure à celle des huiles essentielles, tandis que les huiles essentielles présentaient une activité antioxydante relative plus élevée lors du test β -carotène-acide linoléique. De plus, l'activité variait selon l'organe/tissu végétal utilisé, les parties séparées présentant parfois une activité supérieure à celle de la plante entière (**Elmastaş et al., 2015**). D'autre part, **Munir et al. (2014)** ont rapporté une activité antioxydante plus élevée avec l'extrait méthanolique qu'avec l'extrait éthanolique en utilisant le dosage du DPPH, démontrant le rôle du solvant d'extraction dans l'activité antioxydante.

En utilisant du tissu de foie de poulet, **Singh et al. (2018)** ont constaté que l'extrait de thé de *M. chamomilla* présentait une grande activité antioxydante lors de tests de peroxydation lipidique.

11.3. Activité anti-allergique

Les maladies allergiques augmentent à l'échelle mondiale, et les mastocytes sont présents dans la plupart des tissus et organes. Leur activation déclenche la libération d'histamine, de médiateurs inflammatoires tels que les leucotriènes, les prostaglandines, les protéases, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires. Dans une étude menée par **Chandrashekhar et al. (2011)**, l'allergie a été induite par le composé 48/80, un stimulateur des mastocytes, et traitée avec le médicament standard, le cromoglycate de disodium, et un extrait méthanolique de camomille. Les extraits de camomille à une dose de 300 mg/kg ont inhibé la dégranulation des mastocytes de 73,3%, contre 67,75% pour le cromoglycate de disodium. De plus, des réductions significatives des niveaux d'histamine ont été observées dans les groupes traités par rapport au groupe témoin.

11.4. Activité anti-cancer

Il a été rapporté pour la première fois par **Srivastava & Gupta (2007)**. Que les extraits de camomille possédaient des propriétés anticancéreuses. Ces chercheurs ont testé leurs effets sur les cellules du cancer de la prostate humaine. Les extraits aqueux et méthanoliques ont montré un effet dose-dépendant réduisant la viabilité cellulaire de 6 à 37 %, les réponses étant plus marquées pour les extraits méthanoliques. De plus, le mécanisme d'action a été étudié, montrant une augmentation triple de l'apoptose avec les extraits méthanoliques. L'effet antiprolifératif a également été examiné, avec des valeurs d'IC₅₀ variant de 1650 à 4000 µg/mL pour les extraits aqueux et de 165 à 300 µg/mL pour les extraits méthanoliques (**Srivastava & Gupta, 2007**).

Un autre auteur a testé l'effet de l'extrait éthanolique pour l'activité antiproliférative contre la lignée cellulaire du cancer du foie humain. La valeur IC_{50} a été de 300 $\mu\text{g} / \text{mL}$. L'analyse des composants chimiques a révélé une forte concentration de polyphénols et de flavonoïdes (**Sah et al., 2022**).

Une large gamme de modèles cliniques de cancer a été utilisée pour étudier l'activité anticancéreuse de la camomille, montrant une activité contre le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la peau induit par les rayons UV-B, la carcinogenèse orale et le cancer colorectal (**Sah et al., 2022**).

11.5. Activité analgésique

Dans une étude menée par **Chaves et al. (2020)**, les effets de la partie brute de la camomille sur l'activité analgésique ont été testés à l'aide d'un test au formaldéhyde. Les résultats ont montré que l'administration d'une dose de 30 mg/kg de camomille a entraîné une réduction de la réponse à la douleur de 96 % par rapport au groupe témoin, qui a reçu 10 ml/kg de solution saline, mettant en évidence ses propriétés analgésiques efficaces.

11.6. Troubles liés au système nerveux central

La camomille est utilisée depuis longtemps pour apaiser les nerfs et traiter les troubles du sommeil. Son effet calmant serait dû à un flavonoïde appelé apigénine (Apigenin), présent dans la camomille, qui se lie aux récepteurs des benzodiazépines dans le cerveau (**Viola et al., 1995**). Des expériences menées sur des souris ont montré que l'extrait de camomille réduisait l'activité motrice et présentait un effet anxiolytique, avec une diminution notable du nombre de boules enterrées à une dose de 30 mg/kg (**Chaves et al., 2020**). Les analyses GC-MS des composants principaux de la camomille ont révélé la présence de composés tels que : pentadécyl-3-méthyl-2-buténoate, hexadécyl-3-méthyl-2-buténoate, 1-pipéridinol et trans-1-éthyl-3-méthyl-cyclopentane (**Silveira et al., 2022**).

Des recherches ont suggéré que les flavonoïdes dans la camomille modifient l'activité des neurotransmetteurs centraux, tels que la réduction de l'activité de la sérotonine et de la dopamine, tout en augmentant l'activité de la noradrénaline (**Amsterdam et al., 2020**).

11.7. Activité anti hypertensive

Les extraits de camomille sont connus pour leurs propriétés antihypertensives. Lorsqu'un extrait de camomille a été administré par voie orale à une dose de 200 mg/kg à des rats normaux, une réduction significative de la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que du rythme cardiaque a été observée. La même dose a ensuite été administrée à des rats hypertendus induits par un régime alimentaire riche en sel et en sucre, et a également montré une réduction significative de la pression artérielle et du rythme cardiaque. Les investigations mécanistiques ont révélé que cet effet était dû à une réduction de 38 % de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). De plus, les résultats ont été comparés à ceux d'un agent antihypertenseur standard, le captopril, et la camomille a montré une efficacité supérieure (Awaad et al., 2018).

11.8. Propriétés hépatoprotectrices

Pour prouver les effets hépatoprotecteurs de la camomille, de la 1,2-diméthylhydrazine a été administrée aux rats pour induire une toxicité hépatique, en surveillant les niveaux des enzymes hépatiques, notamment l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT). Les résultats ont révélé que le traitement par des extraits aqueux de camomille réduisait les niveaux d'ASAT et d'ALAT de 33 à 37 %. Un traitement préalable avec la camomille avant d'induire la toxicité avait également un effet protecteur. Une étude détaillée a suggéré que la camomille agissait en modulant les enzymes pro-inflammatoires COX-2 et iNOS (Shebbo et al., 2020).

La décoction de fleur de *M. chamomilla* a protégé les rats des lésions hépatiques et des modifications histologiques induites de manière dose-dépendante par une intoxication alcoolique aiguë. Un prétraitement à l'extrait a significativement inversé la peroxydation lipidique, la déplétion enzymatique antioxydante et atténué le taux de GSH hépatique. Le traitement à l'alcool a augmenté les taux de calcium, de fer libre et de H₂O₂ dans le plasma et le foie, tandis qu'un prétraitement à la décoction de fleur de camomille a montré une protection dose-dépendante contre les perturbations des médiateurs intracellulaires induites par l'éthanol (Sebai et al., 2015). Chez le rat, un régime riche en graisses augmente les activités de l'ALAT et de l'ASAT, qui sont atténuées par l'administration de la décoction de fleur de camomille (Jabri et al., 2017).

Partie II :

Etude expérimentale

I. Matériel et Méthodes

I.1. Matériel végétal

Les parties aériennes (les fleurs et les feuilles) de la plante *Matricaria sp* sont séchées dans un endroit sec et aéré et à l'abri de la lumière. Elles sont ensuite broyées à l'aide d'un broyeur électrique, la poudre obtenue est prête à la préparation de l'extrait hydro méthanolique.

I.1.1. Préparation de l'extrait hydro méthanolique

Une quantité de 100 grammes du matériel végétale broyée a été macérée dans 800 ml d'un solvant hydro-méthanolique (MeOH/H₂O, 80/20, v/v), il a été bien agité et laissé à température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 72 h. Ce processus est répété 3 fois avec un renouvellement du solvant chaque 24 h. Ce mélange est filtré sur papier filtre Whatman, le filtrat obtenu est évaporé et concentré sous basse pression à 35 - 40 °C à l'aide d'un évaporateur rotatif, afin d'obtenir un extrait hydro méthanolique brut. Ce dernier est finalement pesé et conservé à 4°C dans un flacon stérile.

I.1.2. Dosage des métabolites secondaires

I.1.2.1. Dosage des composés phénoliques totaux (TCP)

Le dosage des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été effectué par le réactif de Folin-Ciocalteu (Singleton et Rossi, 1965). Ce dernier est un acide jaune, formé d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique qui sont réduits pendant l'oxydation des phénols pour donner un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène.

La teneur totale en phénols dans l'extrait de la plante a été déterminée par spectrophotométrie en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu, selon la méthode décrite par Singleton et al. 1999. L'extrait est solubilisé dans le méthanol (MeOH) à une concentration de 1 mg/ml. A chaque 20 µl de la solution de l'extrait préparé, 100 µl de Folin-Ciocalteu et 1580 µl d'eau distillée ont été ajoutés successivement. 3 minutes plus tard, on ajoute 300 µL d'une solution de carbonate de sodium 20 %. Après agitation et incubation de cinq minutes, 100 µ L du réactif de Folin-Ciocalteu 1 N sont additionnés ; après 30 minutes d'incubation à 40°C, la lecture des densités optiques (DO) est mesurée à 765 nm. La concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été déterminée en µg d'équivalents d'acide gallique (GAE) par mg d'extrait en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Absorbance} = 0.001 \times [\text{acide gallique}]$$

I.1.2.2. Dosage des flavonoïdes

La teneur totale en flavonoïdes a été estimée selon la méthode décrite par Wang et al. 2008. A chaque 0,5 ml de l'extrait préparé dans le méthanol, 0,5 ml d' AlCl_3 à 2% a été ajouté. Après 1 h d'incubation à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 420 nm. La concentration totale des flavonoïdes a été calculée en μg d'équivalents de quercétine (QE) pour 1 mg de l'extrait à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Absorbance} = 0.034 \times [\text{quercétine}(\mu\text{g})] + 0.015$$

I.1.3. Activité antioxydante *in vitro*

I.1.3.1. Activité de piégeage du radical DPPH•

Le test DPPH mesure l'activité de donneur d'un atome d'hydrogène (ou électron) et fournit donc une évaluation de l'activité antioxydante due à la réduction des radicaux libres. Le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH), un radical libre stable de couleur violette, est réduit en diphénylpicrylhydrazine non-radicalaire de couleur jaune (Figure 23).

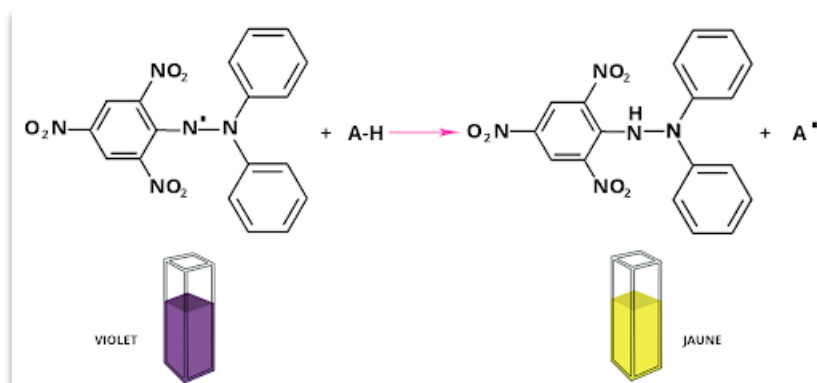


Figure 23 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH.

La capacité de l'extrait de la plante à piéger le radical DPPH a été évaluée par une procédure décrite par Braca et al. 2001. Un volume de différentes concentrations de l'extrait est ajouté à 3 ml de la solution méthanolique du DPPH (0,004 %) fraîchement préparée. Les essais ont été effectués en triple et les tubes ont été incubés à l'obscurité et à température ambiante pendant 30 minutes. L'absorbance a été ensuite mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Les absorbances mesurées servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir antiradicalaire de l'extrait (Bentabet et al., 2014).

Le pourcentage d'activité de piégeage de DPPH (I%) a été calculé selon l'équation suivante :

$$I\% = \left[\frac{A1 - A2}{A1} \right] \times 100$$

A1 : absorbance du contrôle (solution du DPPH sans extrait).

A2 : absorbance en présence d'extrait.

Les concentrations inhibitrices médianes IC₅₀ permettent de calculer la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % des radicaux DPPH. Les IC₅₀ ont été calculées graphiquement à partir des équations des courbes de tendances linéaires basées sur la variation du pourcentage de l'inhibition du radical DPPH (I%) en fonction des concentrations croissantes des extraits et des standards.

I.2. Evaluation de la toxicité aiguë de l'extrait

Nous n'avons utilisé des souris femelles adultes de souche *Swiss albinos* pesant entre 25 et 30g. Les animaux ont été fournis par l'Animalerie de faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Constantine 1. Les souris sont soumises pendant 1 jours à une période d'adaptation avant chaque expérimentation, où elles ont un accès libre à l'eau et à l'aliment. L'expérimentation animale a été réalisée en stricte conformité avec les normes éthiques des lignes directrices internationales pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des plantes médicinales (Organisation de coopération et de développement économiques) (OCDE 2008).

Les animaux ont été mis à jeun avec accès libre à l'eau pendant 3 h avant l'administration des doses. Ils sont pesés et marqués juste avant l'administration de l'extrait. La sélection de la dose a été effectuée sur la base d'une étude de toxicité orale aiguë (2000 et 5000 mg/kg de poids corporel) conformément aux lignes directrices 425 de l'OCDE.

Les animaux ont reparti par en 02 lots. Chaque lot contenait 05 animaux : deux lots tests (gavage aux différentes concentrations de l'extrait hydro méthanolique).

Après administration des différentes doses de l'extrait, l'observation comportementale a été faite après 30 mn, 02h et 04h. L'observation s'est poursuivie pendant 14 jours. Les paramètres suivants ont été observés afin d'évaluer la toxicité sur le plan physique : la modification de la couleur de la peau, de l'aspect des poils, de la couleur des yeux, les tremblements, les convulsions, la salivation, la diarrhée, le sommeil et le décès. Les animaux ont été pesés tous les jours à la même heure durant l'expérience.

I.3. Potentiel thérapeutique de l'extrait hydro méthanolique de la plante

Matricaria sp contre la toxicité Cardiaque, hépatique et rénale induites par le cyclophosphamide

I.3.1. Modèles animaux et conception expérimentale

Les rats males de souche *Wistar albinos* (200–250 g) ont été divisés en cinq groupes :

Un groupe témoin a reçu uniquement le véhicule (Léau Distller) pendant six jours avec injection intra-péritonéale du NaCl 0.9% le quatrième Jour ;

Un groupe cyclophosphamide a reçu une injection unique intrapéritonéale (i.p.) de cyclophosphamide (200 mg/kg) au quatrième jour ;

Un groupe de l'extrait de la plante *Matricaria sp* a reçu une dose orale quotidienne (400 mg/kg) de l'extrait hydro méthanolique pendant six jours ;

Un groupe a été prétraité avec l'extrait de la plante *Matricaria sp* (400 mg/kg par jour du premier au sixième jour) suivi d'une injection i.p. de cyclophosphamide (200 mg/kg) le quatrième jour.

Un groupe a été prétraité avec la vitamine E (300 mg/kg par jour du premier au sixième jour) suivi d'une injection i.p. de cyclophosphamide (200 mg/kg) le quatrième jour.

Après une période de traitement de six jours, plus précisément le septième jour, les rats ont été soumis à une période de jeûne d'au moins 12 heures. Chaque groupe de rats a reçu une anesthésie à chloroforme, après quoi des échantillons de sang ont été rapidement prélevés via la veine porte. Le sang est immédiatement recueilli dans des tubes étiquetés contenant l'anticoagulant EDTA ou de l'héparine.

Par la suite, le rat a subi des procédures sacrificielles au cours desquelles le foie extrait de chaque rat a été pesé puis divisé en deux portions distinctes. Les composants initiaux ont été homogénéisés, centrifugé à 3000 tr/min pendant 15 min à 4 °C. La couche supérieure résultante a été utilisée dans le but d'estimer les paramètres du stress oxydatif.

Les échantillons de sang héparinés ont été centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours par minute (rpm). Le plasma obtenu a ensuite été extrait et conservé à -20 ° C dans le but de réaliser les paramètres biochimiques.

I.3.2. Test biochimique pour les fonctions cardiaques, hépatiques et rénales

L'évaluation des paramètres biochimiques (ALAT, ASAT, PAL, LDH, créatinine, urée, cholestérol, triglycérides, LDL et HDL) est réalisée par des méthodes enzymatiques ou colorimétriques au niveau du laboratoire biochimie de l'hôpital CHU-Constantine, en utilisant des kits commerciaux avec un automate multiparamétrique (automate Cobas pro).

I.3.3. Évaluation biochimique et mesure des paramètres de stress oxydatif

I.3.3.1. Préparation de l'homogénats

Nous avons coupé les foies, reins et cœurs en petits morceaux, ensuite nous avons les homogénéisés avec du KCl (1.15%) puis centrifugés. Le surnageant ainsi obtenu est utilisé pour réaliser les mesures des paramètres du stress oxydant.

I.3.3.2. Dosage du MDA au niveau de l'homogénat hépatiques

Le malondialdéhyde (MDA) est un marqueur fiable de la peroxydation lipidique, il a été mesuré à partir d'homogénats du foie, rein et cœur par la méthode de TBARS. Le dosage des TBARS (Thiobarbituricacidreactive substances) est basé sur la réaction du MDA avec le TBA (acide thiobarbiturique), sous conditions de haute température et d'acidité. Le complexe de couleur rose MDA-TBA formé a été mesuré par colorimétrie.

Les homogénats du cœur, foies et reins ont été ajoutés à la solution contenant le TBA (0.67%) et l'acide phosphorique (1%). Le mélange réactionnel a été incubé pendant 45 min à 100 °C. Après l'incubation, les échantillons et les standards ont été refroidis pendant 10 min afin d'arrêter la réaction, et 4 ml de n-butanol ont été ajoutés. Puis, une centrifugation a été effectuée à 3000 rpm pendant 20 min. Ensuite, l'absorbance du surnageant soit mesurée à 532 nm et le niveau de MDA exprimé en nmol/g tissue (Uchiyama & Mihara, 1978).

I.3.3.3. Dosage de glutathion réduit

Le dosage du glutathion du cœur, foies et reins (GSH) est déterminé par la méthode colorimétrique d'Ellman, 1959. Son principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB).

Pour ce dosage, le foie, rein et cœur sont homogénéisés dans cinq volumes de TCA 5% puis centrifugé à 2000 rpm. 200 µl de surnageant sont dilués dans 1,8 ml de tampon phosphate (0.1 M, pH 8). À 2 ml du mélange de dilution, 100µl de DTNB (0.01M) sont additionnés. L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 5 %. Les concentrations sont exprimées en n mol/gr de tissu.

I.3.3.4. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohé et Günzler (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GPx. 0.4 ml de GSH (0,1 mM) est ajouté à 0,2 ml de l'homogénat, puis nous avons additionné 0,2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), après 5min d'incubation 0,2 ml de H_2O_2 (1,3 mM) sont ajouté pour initier la réaction, après 120 min, 1 ml de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 minutes, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000 rpm. 2,2 ml de solution tampon TBS sont additionné à 0,48 ml de surnageant et 0,32 ml de DTNB (1 mM), après avoir mélangé 5 min la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm. La détermination de l'activité enzymatique de la GPx a été calculée à l'aide de la formule suivante :

- GPx (µmol GSH/ mg protéine) = $X / []$ de protéine
- $X = [(DO \text{ Echantillon} - DO \text{ Blanc}) \times 0.04] / DO \text{ Blanc}$
- $X =$ Quantité de GSH disparue (oxydée)

I.4. Etude statistique

Les résultats des différents tests effectués *in vitro* et *in vivo* sont exprimés en moyenne plus ou moins l'écart type (moyenne \pm SD). Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées par la méthode de régression linéaire à partir de la courbe [% inhibition = f (concentrations)].

L'évaluation statistique des résultats est effectuée par l'analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) suivie du test post-hoc de Tukey ou le test *t* de Student, en utilisant le logiciel Graph Pad Prism Version 5. Les valeurs de $P < 0.05$ sont considérées statistiquement comme significatives.

II. Résultats

1. Etude expérimentale in vitro

1.1. Etude phytochimique

1.1.1. Dosage des polyphénols, des flavonoides et des flavonols

Pour la détermination quantitative des polyphénols totaux de l'extrait de la plante *Matricaria sp*, nous avons utilisé la courbe d'étalonnage de l'acide gallique ($y=0,0034x + 0,1044$, $R^2 = 0,9972$). La quantité des polyphénols est exprimée en microgramme équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait ($\mu\text{g EAG/mg Extrait}$). Pour les flavonoïdes, on a utilisé la courbe d'étalonnage de la quercétine ($y = 0,0048x$, $R^2 = 0,997$) et les résultats sont exprimés en μg équivalent de quercétine par mg d'extrait ($\mu\text{g EQ/mg d'extrait}$).

Les résultats enregistrés dans le tableau 4 ont montré que l'extrait de la plante *Matricaria sp* contient une grande quantité des polyphénols et des flavonoides avec une teneur de $49,78 \pm 1,05$ $\mu\text{g EAG/mg Extrait}$ et $24,98 \pm 2,02$ respectivement.

Table 4 : La teneur en polyphénols et flavonoïdes de L'extrait de la plante *Matricaria sp*

	Polyphénols totaux ($\mu\text{g EAG/mg extrait}$)	Flavonoïdes totaux ($\mu\text{g EQ/mg extrait}$)
Extrait hydro-methanolique	$49,78 \pm 1,05$	$24,98 \pm 2,02$

1.2. Evaluation de l'activité antioxydant

L'activité antioxydante de l'extrait de la plante *Matricaria sp* a été étudiée *in vitro* par le test : piégeage du radical libre DPPH.

1.2.1. Activité antiradicalaire au DPPH

L'activité antioxydante de L'extrait de la plante *Matricaria sp* vis-à-vis le radical DPPH est évaluée en suivant la réduction de ce radical. Les résultats sont représentés par les pourcentages d'inhibition pour chaque concentration, ainsi que les valeurs de la concentration d'inhibition de 50% (CI_{50}) (Tableau 5).

Table 5 : Activité antiradicalaire au DPPH de l'extrait de la plante *Matricaria sp* et des standards

	Inhibition du DPPH (%)					
	6,25 µg	12,5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	IC ₅₀ µg/mL
Extrait	1,40±1,10	4,19±2,49	13,18±2,66	33,65±0,61	50,35±0,28	98,91±1,79^c
BHT	22,21±1,30	37,12±1,80	52,63±2,70	56,02±0,53	83,60±0,23	22,22±1,29^b
BHA	54,33±1,59	76,76±1,65	84,09±0,35	87,53±0,82	87,73±0,15	5,73±0,31^a

Les valeurs exprimées sont des moyennes \pm SD des trois mesures parallèles ; les valeurs avec des lettres en exposant différentes dans la même colonne sont significativement ($P < 0.05$) différentes.

D'après les résultats mentionnés dans le tableau 5, on remarque que le pourcentage d'inhibition du radical DPPH augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour les standards BHA et BHT ou pour l'extrait.

L'extrait hydromethanolique a montré une activité antioxydante modérée contre le radical DPPH avec une $CI_{50} = 98.91 \pm 0,79$ µg/mL en comparaison avec le standard BHT ($CI_{50} = 22,22 \pm 1,29$ µg/mL), cette activité antiradicalaire est inférieure à celle du BHA ($CI_{50} = 5,73 \pm 0,31$ µg/mL),

2. Etude expérimentale *in vivo*

2.1. Toxicité aiguë de la Plante *Matricaria sp*

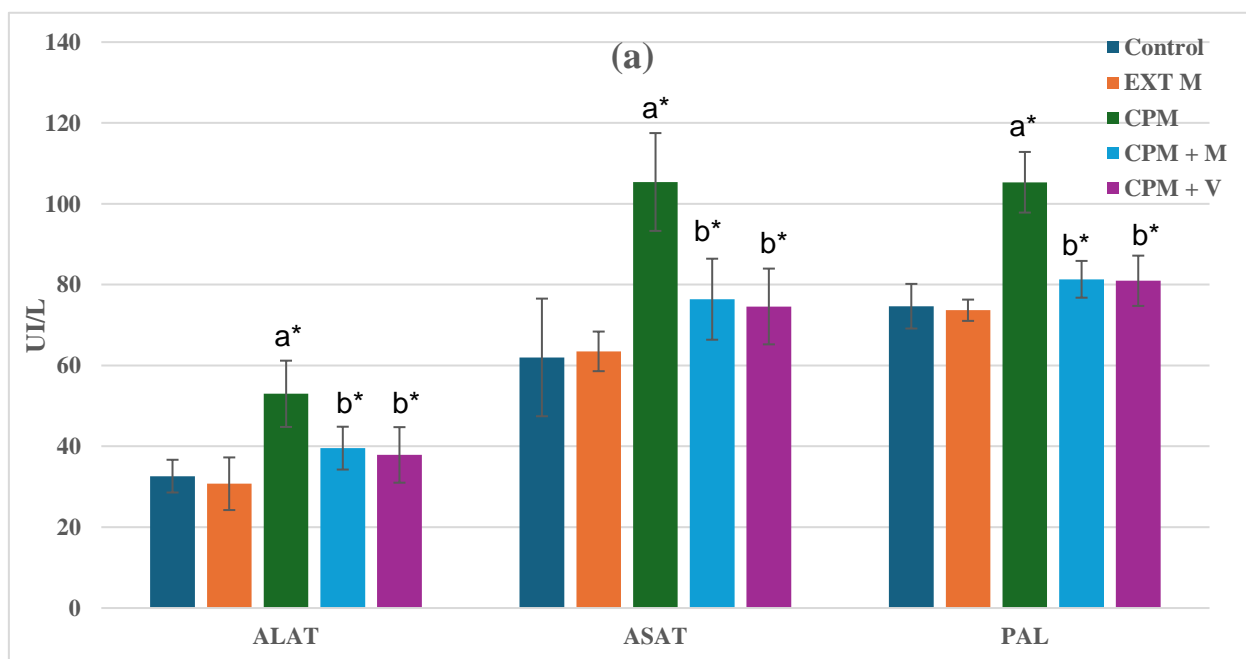
L'administration orale de l'extrait hydro methanolique de la plante *Matricaria sp* à des doses de 2000 et 5000 mg/kg n'a montré aucun effet nocif marqué sur les animaux testés. Aucun décès n'a été enregistré. La dose létale médiane (DL_{50}) a été déterminée comme étant supérieure à 5000 mg/kg de poids corporel. Dans l'ensemble, il n'y avait aucune indication marquée de toxicité ou de changements physiologiques.

2.2. Evaluation de l'effet préventif de l'extrait de la plante *Matricaria sp* contre la toxicité et induite par le CPM

2.2.1. L'effet du traitement sur les marqueurs biochimiques

2.2.1.1. Effet sur les taux sériques des enzymes ASAT et ALAT, ALP, LDH et CK

Les résultats présentés dans la figure 24 indiquent que l'injection intrapéritonéale des rats par le CPM à la dose de 200 mg/kg induit une augmentation significative ($P<0.05$) de la teneur plasmatique de l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), la phosphatase alcaline (PAL), le lactate déshydrogénase (LDH) ($P<0.01$) et la créatine kinase (CK) ($P<0.01$), par rapport aux rats du groupe témoin. Par ailleurs, nous avons enregistré une diminution significative ($P<0.05$) du taux sérique de ces enzymes chez les rats traités par la vitamine E et le CPM comparés aux rats du groupe traité par le CPM, Le prétraitement des rats par l'extrait hydromethanolique (400 mg/kg) a montré le même effet protecteur que la vitamine E contre l'hépto-cardiotoxicité du CPM (Figure 24).



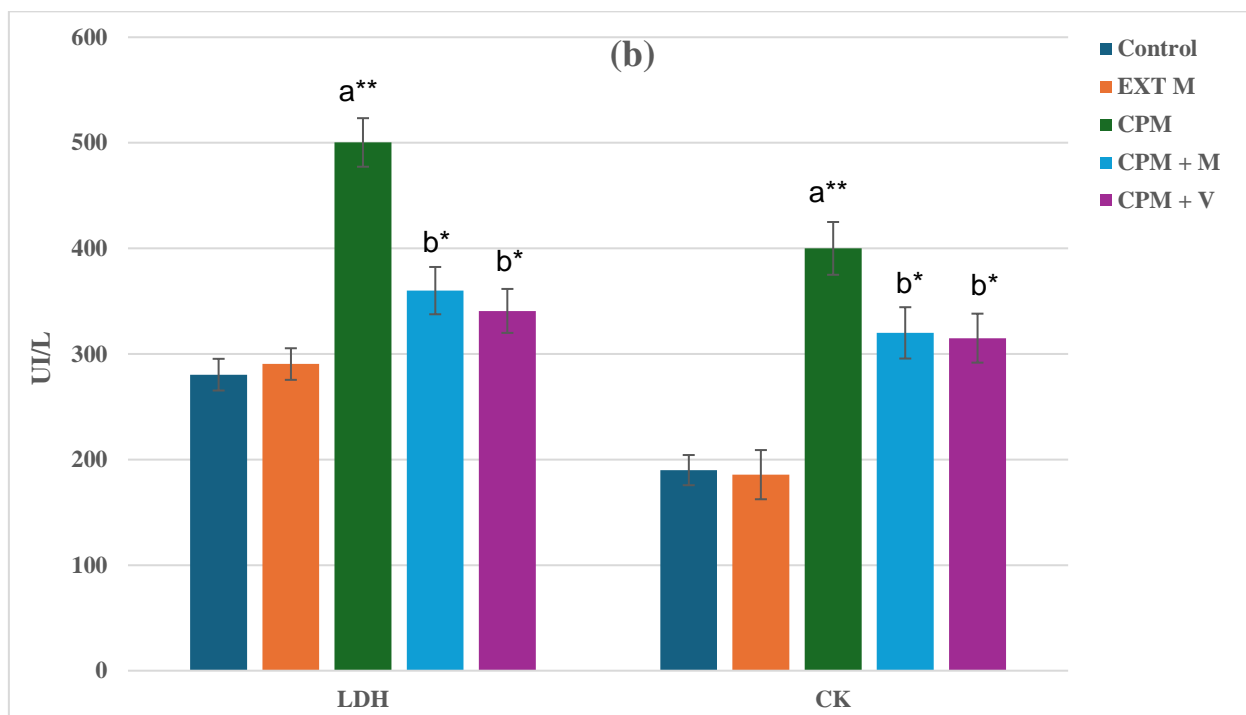


Figure 24 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* sur les taux sériques des transaminases (ASAT et ALAT), phosphatase alcaline (PAL) (a), lactate déshydrogénase (LDH) et créatine kinase (CK) (b).

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$).

2.2.1.2. Effet du traitement sur le profil lipidique

Les résultats montrent que le traitement par le CPM induit des changements sur le taux du profil lipidique chez les rats (Figure 25). En effet, chez le groupe traité par le CPM, on observe une augmentation significative ($P < 0.05$) du niveau de cholestérol, des triglycérides et de LDL et une diminution significative du niveau de HDL par rapport aux rats du groupe témoin. Tandis que, chez le groupe traité par la vitamine E associé avec le CPM, le taux du cholestérol, des triglycérides et LDL est diminué de manière significative ($P < 0.05$) par rapport au groupe traité par le CPM. L'extrait de la plante *Matricaria sp* a montré un effet protecteur similaire à celui de la vitamine E contre les altérations des paramètres lipidiques induite par le CPM (Figure 25).

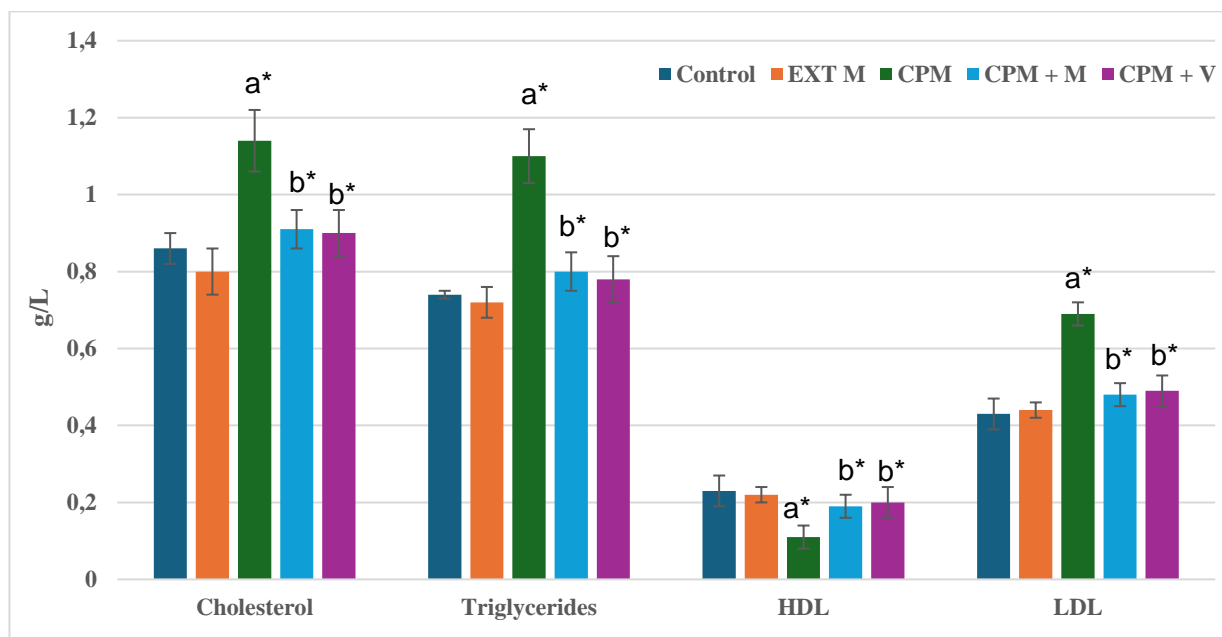


Figure 25 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* sur les taux sériques de cholestérol, de LDL, d'HDL et des triglycérides.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$).

2.2.1.3. Effet du traitement sur la fonction rénale (créatinine et l'acide urique)

Les résultats illustrent une augmentation significative de l'urée et de la créatinine ($p < 0,05$) chez les rats traités par le CPM seule. L'association du CPM à 200 mg/kg du poids corporel avec l'extrait ou la vitamine E n'a montré aucune différence significative des taux d'urée et de créatinine par rapport au lot témoin (Figure 26, 27).

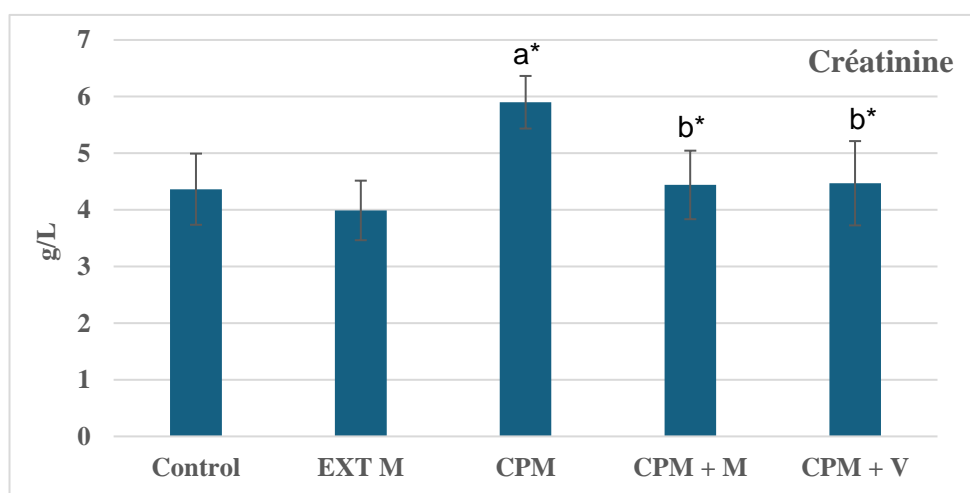


Figure 26 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* sur les taux sériques de la créatinine.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$).

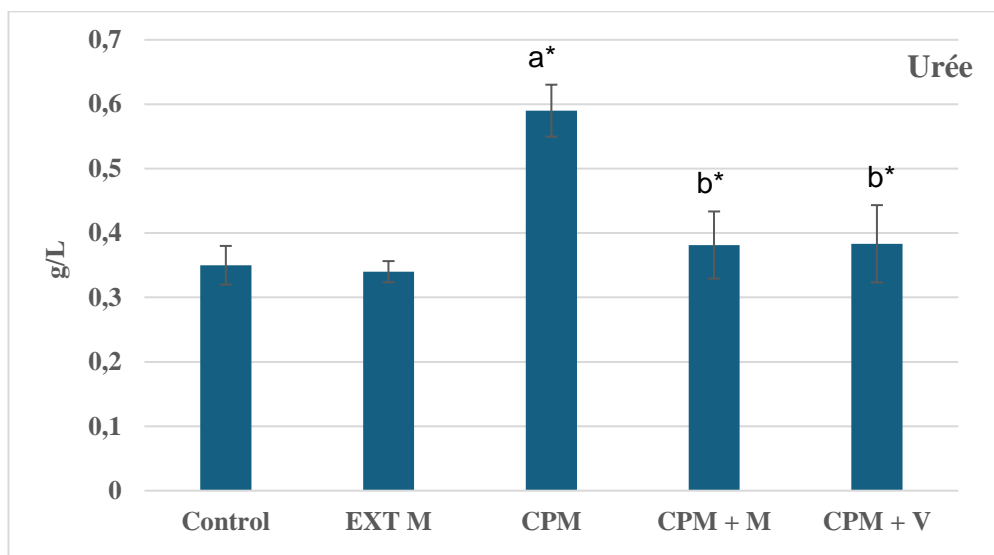


Figure 27 : Effets du CPM, de la vitamine E et de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* sur les taux sériques d'urée.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b: comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$).

2.3. Effet du traitement sur les paramètres du stress oxydant

L'effet des différents traitements (CPM, l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* et la vitamine E) sur le malondialdéhyde (MDA), le glutathion réduit (GSH) et la GPx a été évalué au niveau du foie, rein et cœur des rats.

2.3.1. Effet sur le malondialdéhyde (MDA)

La figure 28 a montré que l'injection intrapéritonéale du CPM (à une seule dose 200 mg/kg) induit une élévation significative ($P < 0.01$) de la concentration du malondialdéhyde au niveau du foie, des reins et de cœur par rapport au groupe témoin. Cependant, le prétraitement des rats avec l'extrait de la plante *Matricaria sp* (400 mg/kg) a réduit significativement ($P < 0.05$) le niveau de peroxydation lipidique (taux de l'MDA) dans les tissus hépatiques, rénales et cardiaques respectivement. Par ailleurs, la vitamine E a montré le même effet protecteur que l'extrait contre la peroxydation lipidique induite par le CPM.

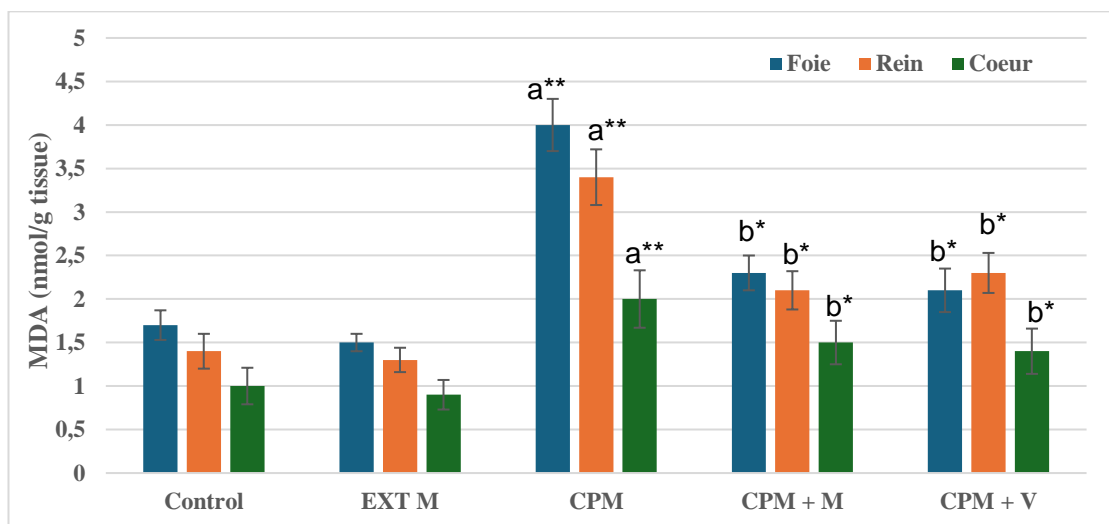


Figure 28 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp*, la vitamine E et le CPM sur le taux de l'MDA dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM ; Test t de Student : (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$).

2.3.2. Effet sur le glutathion réduit (GSH)

Les résultats illustrés dans la figure 29 montrent que le traitement des rats par le CPM (200 mg/kg) entraîne une diminution significative ($P < 0.01$) de la teneur cellulaire en glutathion réduit au niveau du foie, des reins et de cœur en comparaison avec les rats du groupe témoin. Cependant, l'administration de l'extrait et la vitamine E associés avec le CPM a augmenté significativement ($P < 0.05$) le taux de glutathion par rapport aux rats traités par le CPM.

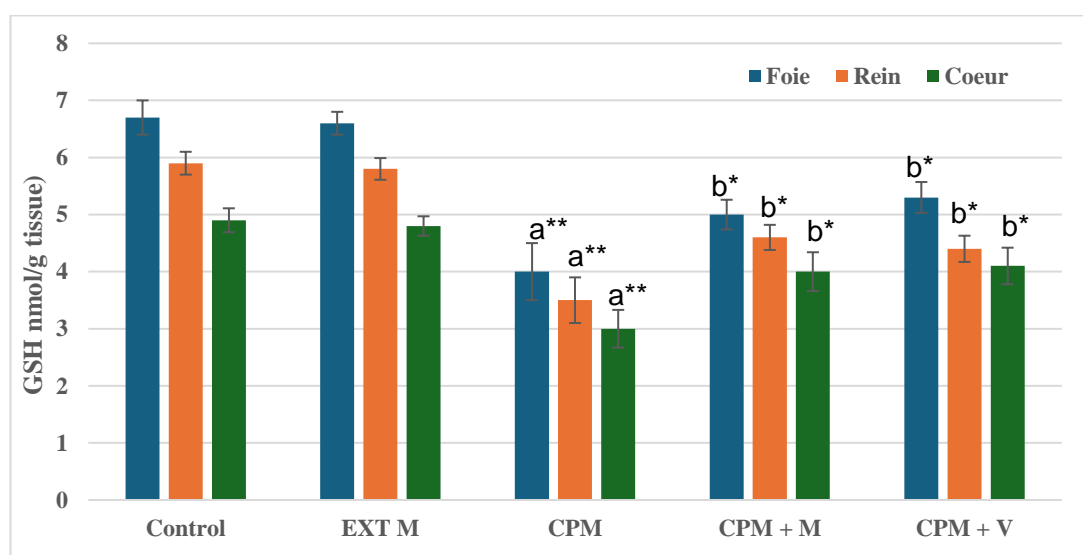


Figure 29 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp*, la vitamine E et le CPM sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques.

Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$).

2.3.3. Effet sur l'activité de la GPx

La figure 30 illustre l'effet de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp* sur l'activité enzymatique de la GPx au niveau du foie, des reins et du cœur chez les rats recevant le CPM, prétraités ou non par l'extrait et la vitamine E.

Les résultats ci-dessus montrent clairement que le traitement des rats par le CPM seule (200 mg/kg i.p) a causé une déplétion hautement significative ($P < 0.05$) de l'activité enzymatique de la GPx dans le foie, les reins et le cœur par rapport aux rats témoins. Tandis que, les rats prétraités avec l'extrait et la vitamine E ont restauré l'activité de GPx dans les organes étudiés à sa valeur normale (aucune différence significative entre le groupe témoin et les rats prétraités avec l'extrait et la vitamine E).

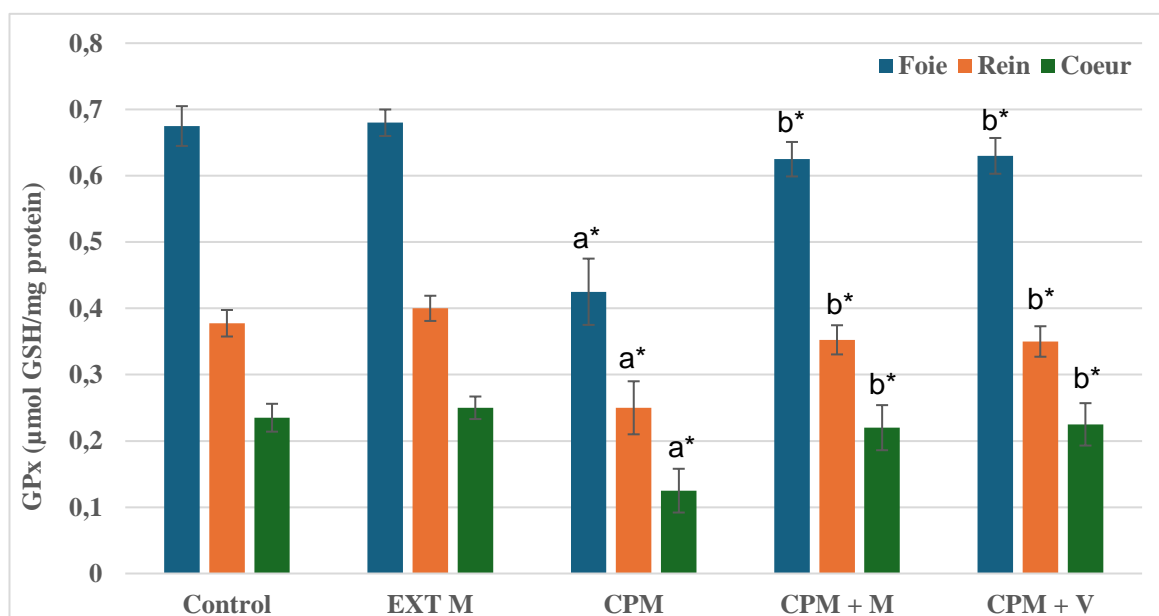


Figure 30 : Effet de l'extrait hydromethanolique de la plante *Matricaria sp*, la vitamine E et le CPM sur l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) dans les cellules hépatiques, rénales et cardiaques. Les valeurs sont données en moyenne \pm écart-type. a : comparativement au groupe témoin ; b : comparativement au groupe traité par le CPM. Test t de Student : (* $P < 0.05$)

III. Discussion

Le cyclophosphamide (CPM), un antinéoplasique alkylant, est l'un des médicaments les plus efficaces, avec une large gamme d'efficacité thérapeutique. Il a été utilisé comme immunosuppresseur pour le traitement des maladies auto-immunes et à médiation immunitaire, ainsi que pour divers traitements contre le cancer. En raison de toxicités multiples, son application clinique est désormais restreinte, en partie à cause de l'induction d'un stress oxydatif dans divers tissus (Abd El Salam et al., 2023 ; Srirangan & Sabina, 2025). Il a été rapporté que l'administration de fortes doses de PCM augmente la peroxydation lipidique et entraîne une réduction des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques endogènes. Des études antérieures ont décrit les utilisations bénéfiques des substances antioxydantes en association avec la chimiothérapie pour prévenir les effets secondaires des médicaments sur les tissus corporels. Ainsi, l'association de l'agent antioxydant avec les médicaments de chimiothérapie pourrait constituer une approche thérapeutique potentielle pour prévenir ou stopper le développement cytotoxique du CPM (Alabi et al., 2021). La vitamine E et *Matricaria* sp sont des antioxydants naturels dotés de fortes propriétés antioxydantes. La présente étude vise donc à déterminer le rôle protecteur potentiel de la vitamine E et de l'extrait hydro méthanolique de la plante *Matricaria* sp contre la toxicité du CPM.

Tout d'abord, les analyses phytochimiques de l'extrait hydro méthanolique de la plante *Matricaria* sp ont révélé une teneur élevée en composés bioactifs dans l'extrait, avec une teneur en polyphénols de $49,78 \pm 1,05$ µg équivalent acide gallique/mg d'extrait et une teneur en flavonoïdes de $24,98 \pm 2,02$ µg équivalent quercétine/mg d'extrait. Cette richesse explique en partie l'activité antioxydante observée, comme l'a révélé la capacité de l'extrait à piéger le DPPH. Cela a prouvé l'effet antioxydant *in vitro*. Conformément à nos conclusions, les flavones (apigénine, lutéoline et leurs glycones) (Catani et al., 2021), le trihydrate de rutine, l'acide férulique, l'acide chlorogénique (Sotiropoulou et al., 2020) ont été documentés comme principaux constituants antioxydants de l'extrait de *Matricaria chamomilla* L.

L'extrait de *Matricaria* sp a montré une activité antioxydante contre le radical libre DPPH de manière dose-dépendante, avec un pourcentage d'inhibition passant de 1,40 % à la concentration de 6,25 µg/mL à 50,35 % à 100 µg/mL.

Bien que l'activité de l'extrait soit modérée ($CI_{50} = 98,91 \pm 1,79 \mu\text{g/mL}$), elle demeure biologiquement significative, notamment lorsqu'on la compare aux standards de référence tels que le BHT ($CI_{50} = 22,22 \mu\text{g/mL}$) et le BHA ($CI_{50} = 5,73 \mu\text{g/mL}$). Ces résultats corroborent ceux de **Park et al. (2017)** et **Mohamed Hussein et al. (2012)**, qui ont démontré la capacité de l'extrait de *Matricaria camomilla* L. à piéger les radicaux libres DPPH \cdot . L'accumulation composée phénoliques dans l'extrait renforce l'hypothèse selon laquelle *Matricaria* sp constitue une source importante d'agents antioxydants, ce qui explique en partie l'activité biologique observée dans la partie expérimentale de l'étude, notamment dans la lutte contre le stress oxydatif induit par le CPM. Les effets observés pourraient être attribués aux flavonoides (apigénine, lutéoline et leurs glycones) (**Catani et al., 2021**), et acides phénoliques (l'acide férulique et l'acide chlorogénique) (**Sotiropoulou et al., 2020**).

Il est bien établi que la toxicité induite par le CPM est fortement liée au stress oxydatif provoqué par une surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Fadillo et al., 2003**). En conditions physiologiques normales, un équilibre est maintenu entre la production des ROS et leur élimination par les systèmes antioxydants. Toutefois, un déséquilibre en faveur des ROS entraîne des lésions cellulaires importantes (**Ilbey et al., 2009**).

Dans notre étude, l'administration de CPM (200 mg/kg) chez les rats a provoqué une production excessive de ROS, induisant ainsi un stress oxydatif marqué. Ce dernier a entraîné des dommages au niveau des organes vitaux, notamment le foie et le cœur, comme en témoignent les augmentations significatives ($P < 0,05$) des marqueurs biochimiques de cytolysé hépatique et cardiaque (ASAT, ALAT, PAL, LDH, CK), ainsi que les perturbations du profil lipidique : élévation du cholestérol total, des triglycérides, du LDL et diminution du HDL.

Dans la présente étude, les indices de l'hépatocardiotoxicité sérique, tels que la LDH, l'ASAT, l'ALAT, la PAL et la CK, se sont révélés être des indicateurs prédominants de nécrose myocardique et hépatique (**Mecheri, 2024**). L'augmentation observée de l'activité des enzymes biomarqueurs sensibles (LDH et CK) chez les rats traités par le CPM a été décrite précédemment par **Senthilkumar et al. (2006)**. L'élévation de ces enzymes est associée à des lésions cardiaques telles que l'infarctus du myocarde, la myocardite et l'insuffisance cardiaque (**Ayza et al., 2020**). Ces enzymes, piégées dans les cellules myocardiques, sont libérées dans la circulation sanguine en raison de lésions de l'endothélium.

L'élévation des taux de LDH et de CK dans les tissus cardiaques des rats traités par CPM pourrait être due à la surproduction de ROS, qui provoque des lésions membranaires en déclenchant la production de LPO et la perte de la fonction et de l'intégrité des membranes myocardiques (Elsayed et al., 2022, Adeyemi et al., 2024).

Nos résultats concordent avec les données présentées par Viswanatha et al. (2013) et Famurewa et al. (2022), qui ont démontré une élévation marquée des taux de CK, LDH, ALAT et ASAT après l'administration d'une dose unique de 200 mg/kg de CPM. D'autres recherches ont montré que lorsque le cœur ou le foie est endommagé, il libère de l'ALAT et de l'ASAT dans la circulation sanguine (Abdelfattah-Hassan et al., 2019 ; Attia et al., 2023). En présence d'une lésion myocardique, le stress oxydatif lié aux mitochondries peut provoquer des lésions des mitochondries, une nécrose cellulaire et une désintégration mitochondriale ; ensuite, l'AST et l'ALT sont libérés dans le sang. De plus, Omole et al. (2018). Ont indiqué que l'administration de CPM augmentait significativement les activités des LDH et CK du tissu cardiaque par rapport au groupe témoin en raison d'une dégénérescence des fibres myocardiques, de vacuolisation des cardiomyocytes, d'infiltration de cellules inflammatoires, de perte myofibrillaire et d'hypertrophie des fibres myocardiques avec inflammation.

L'étude existante a démontré une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie causées par la CPM, facteurs de risque bien connus des maladies cardiovasculaires. Ces modifications pourraient s'expliquer par le fait que la CPM peut modifier le profil cholestérol par différents mécanismes impliquant l'oxydation, la glycation, l'homocystéinylation ou la dégradation enzymatique. Chez les patients souffrant d'hyperlipidémie, on observe une augmentation des niveaux de peroxydes lipidiques et de l'oxydation du LDL, ce qui accroît le besoin en antioxydants (Clarke & Armitage, 2002). Ces derniers jouent un rôle crucial dans la prévention des lésions cardiaques, de l'infarctus du myocarde et des troubles du rythme cardiaque, en limitant l'effet des radicaux libres et la thrombose coronaire (Singh et al., 1996). L'extrait de la plante *Matricaria* sp a montré un effet comparable à celui de la vitamine E dans l'amélioration du profil lipidique, en réduisant le cholestérol, les triglycérides, le LDL et en augmentant le HDL. Nos résultats concordent les travaux de Najla et al. (2012) et Nargesi et al. (2018) qui ont montré l'effet antioxydant et hypolipidémiant de la plante *Matricaria chamomilla* chez les rats.

Cette étude démontre que l'extrait de la plante *Matricaria* sp a la capacité de réguler le profil lipidique chez les rats traités par le CPM, ce qui indique une potentielle protection du cœur.

C'est particulièrement important car l'hyperlipidémie joue un rôle majeur dans le développement de nombreuses maladies cardiovasculaires. Ces résultats concordent avec les recherches menées par **Ramachandran & Adhikari, (2019)** et **Attia et al. (2023)** qui ont montré la capacité de la plante *Matricaria camomilla* et de la vitamine E dans la régulation du profil lipidique chez les rats traités par l'isoproterenole et le CPM, respectivement. Cela suggère que la camomille peut être utile comme adjuvant pour le traitement et la prévention de la toxicité cardiaque (**Abosharaf et al., 2025**).

Les résultats ont révélé que le CPM a provoqué une augmentation significative des concentrations de créatinine et d'urée dans le sérum, ce qui indique une altération de la fonction rénale, résultant probablement de lésions tissulaires ou d'une réduction de la capacité des reins à éliminer les déchets azotés. Par ailleurs, l'augmentation des niveaux plasmatiques d'urée et de créatinine reflète une diminution du taux de filtration glomérulaire, tandis qu'une réduction de la clairance de la créatinine suggère une atteinte rénale aiguë ou une maladie rénale chronique (**Gounden et al., 2020**). Ces résultats sont en accord avec les études antérieures de **Rehman et al. (2012)** et **Jiang et al. (2020)** qui ont montré que le traitement des rats par le CPM provoque une augmentation significative des concentrations de l'urée et la créatinine dans le sérum qui sont deux indicateurs souvent utilisés pour évaluer les lésions rénales.

L'extrait de la plante *Matricaria* sp a permis d'éviter l'élévation des niveaux d'urée et de créatinine induite par le CPM, reflétant une protection des fonctions rénales et le maintien du taux de filtration glomérulaire (**Senthikumar et al., 2006**). Ces résultats sont en accord avec de nombreuses publications antérieures, qui ont examiné les effets néphroprotecteur et antioxydant de la plante *Matricaria* contre la toxicité induite par le cisplatine (**Salama, 2011 ; 2012**).

L'un des effets délétères majeurs des radicaux libres est le déclenchement de la peroxydation lipidique, qui endommage les membranes cellulaires. Cette peroxydation provoque des altérations dans la fluidité membranaire et l'activité de diverses enzymes et protéines membranaires, ce qui favorise la toxicité cellulaire, notamment par la libération de radicaux hydroperoxydes et alkylperoxydes. Les enzymes piégeant les radicaux libres, telles que la SOD, la CAT, la GPx et la GST, constituent la première ligne de défense cellulaire contre les effets toxiques des ROS et sont largement utilisées comme biomarqueurs du stress oxydatif (**Valgimigli et al., 2023**).

Par ailleurs, les niveaux de MDA (marqueur de la peroxydation lipidique) ont considérablement augmenté dans le foie, les reins et le cœur, ce qui reflète une intensification de la peroxydation des lipides (**Senthikumar et al., 2006**).

Simultanément, les niveaux de glutathion réduit (GSH) et l'activité de GPx ont diminué ($P < 0,01$), indiquant un appauvrissement du système de défense antioxydant (Uchida et al., 1998 ; Cao et al., 2003).

Le prétraitement des rats par l'extrait de *Matricaria* sp. (400 mg/kg) a montré un effet protecteur notable ; l'extrait a réduit les niveaux de MDA ($P < 0,05$) dans les trois organes et a restauré l'activité de GPx et les niveaux de GSH à des valeurs proches du témoin (Senthikumar et al., 2006). Cet effet est attribué à la teneur élevée de l'extrait en polyphénols et flavonoïdes, capables de donner des atomes d'hydrogène et de piéger les radicaux libres (Lu & Foo, 2001 ; Miraj & Alesaeidi, 2016).

Il convient de souligner que l'acroléine (métabolite toxique du CPM) se lie rapidement et irréversiblement aux groupes thiols, entraînant l'épuisement du GSH et l'oxydation des protéines (Uchida et al., 1998 ; Cao et al., 2003). L'extrait végétal pourrait jouer un rôle important en réduisant les réactions de l'acroléine grâce au maintien des niveaux de GSH.

D'autres études ont montré que la diminution de l'activité de la GPx est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique (Nitharwal et al., 2013), et que l'extrait de *Matricaria* sp a contribué à restaurer cette activité. Il est bien connu que la GPx joue un rôle essentiel dans l'élimination des ROS (Pillai et al., 2005), ce que confirment nos résultats après traitement par l'extrait de *Matricaria* sp.

Dans l'ensemble, ces résultats ne soutiennent que l'extrait hydro-méthanolique de *Matricaria* sp. Possède des effets antioxydants et protecteurs significatifs contre les lésions hépatiques, cardiaques et rénales induites par le cyclophosphamide. Ces effets sont principalement liés à sa richesse en composés phénoliques et flavonoïdes bioactifs. Ces résultats sont en accord avec ceux de nombreuses autres études (Salama, 2012 ; Jambi et al., 2015 ; Soltani et al., 2020). Salama, (2012) ont rapporté que *M. chamomilla* a normalisé la fonction rénale, amélioré les marqueurs de l'apoptose, réduit les marqueurs du stress oxydatif et corrigé l'hypocalcémie résultant de la néphrotoxicité du cisplatine. *M. chamomilla* est un composé néphroprotecteur prometteur, réduisant la néphrotoxicité du cisplatine, probablement grâce à ses activités antioxydantes et à l'inhibition de l'activité de la gamma-glutamyltransférase. Tandis que Jambi et al. (2015). Qui ont rapporté que le traitement par l'extrait éthanolique de fleurs de *Matricaria chamomilla* L. (400 mg/kg) pendant 7 jours a amélioré la cardiotoxicité induite par la doxorubicine, ce qui pourrait être attribué à l'inhibition de la formation de MDA et à la protection contre la déplétion des antioxydants grâce à son potentiel antioxydant et anti-inflammatoire.

De plus **Soltani et al. (2020)** ont prouvé l'effet hépatoprotecteur de l'extrait hydroethanolique de la camomille. La dose 300 mg/kg a amélioré les modifications histopathologiques et biochimiques hépatiques induites par le méthotrexate. L'extrait a renforcé le système de défense antioxydant et diminué les dommages oxydatifs induits par le méthotrexate.

Conclusion

La présente étude visait à évaluer les propriétés phytochimiques et l'activité biologique de l'extrait hydro-méthanolique des parties aériennes de *Matricaria* sp, en mettant particulièrement l'accent sur son activité antioxydante, son innocuité toxicologique ainsi que son potentiel thérapeutique contre la toxicité cardiaque, hépatique et rénale induite par le cyclophosphamide.

Les analyses phytochimiques ont révélé que l'extrait est riche en composés phénoliques et flavonoïdiques, reconnus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes, ce qui justifie l'activité piégeante significative des radicaux libres observée dans le test au DPPH.

Par ailleurs, l'évaluation de la toxicité aiguë a démontré que l'extrait possède une marge de sécurité importante, aucune mortalité ni signes cliniques de toxicité n'ayant été observés, même à la dose maximale administrée (5000 mg/kg), ce qui conforte son potentiel d'utilisation thérapeutique.

Sur le plan expérimental *in vivo*, l'administration de l'extrait a permis une amélioration significative des paramètres biochimiques altérés par le CPM. On a noté une diminution des paramètres lipidiques et des enzymes hépatiques et cardiaques, ainsi qu'une réduction des taux de créatinine et d'urée, parallèlement à une baisse significative du malondialdéhyde (MDA) et une augmentation des niveaux de glutathion réduit (GSH) et de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx), témoignant d'un rééquilibrage du stress oxydatif au niveau des tissus ciblés. De plus, l'effet protecteur de l'extrait s'est avéré comparable à celui de la vitamine E.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que l'extrait hydro-méthanolique de *Matricaria* sp. Constitue un candidat prometteur en tant qu'agent antioxydant naturel et protecteur contre la toxicité induite par certains agents chimiothérapeutiques.

Toutefois, ces conclusions nécessitent d'être consolidées par des études complémentaires, incluant des expérimentations chroniques, l'élucidation des mécanismes moléculaires impliqués ainsi que des essais cliniques afin de valider l'utilisation de cet extrait dans un contexte pharmaceutique ou thérapeutique.

Références bibliographiques

- Abd El Salam, A. S. G., Samaha, M. M., & Abd Elrazik, N. A. (2023). Cytoprotective effects of cinnamaldehyde and adipoRon against cyclophosphamide-induced cardio-renal toxicity in rats: Insights into oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *International Immunopharmacology*, 124(Part B), 111044.
- Abdelfattah-Hassan, A., Shalaby, S. I., Khater, S. I., et al. (2019). *Panax ginseng* is superior to vitamin E as a hepatoprotector against cyclophosphamide-induced liver damage. *Complementary Therapies in Medicine*, 46, 95–102.
- Abdelzaher, W. Y., Bahaa, H. A., Elkhateeb, R., et al. (2022). Role of JNK, ERK, and p38 MAPK signaling pathway in protective effect of sildenafil in cyclophosphamide-induced placental injury in rats. *Life Sciences*, 293, 120354.
- Abdoul-Latif, F. M., Mohamed, N., Edou, P., et al. (2011). Antimicrobial and antioxidant activities of essential oil and methanol extract of *Matricaria chamomilla* L. from Djibouti. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 1512–1517.
- Abosharaf, H. A., Farag, A. M., Abdel Allem, A. A. H., et al. (2025). Chamomile extract reduces cardiac toxicity in female mice with Ehrlich solid carcinoma. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 83, 455–465.
- Adeyemi, D. H., Hamed, M. A., Oluwole, D. T., et al. (2024). Acetate attenuates cyclophosphamide-induced cardiac injury via inhibition of NF- κ B signaling and suppression of caspase 3-dependent apoptosis in Wistar rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 116019.
- Agbara, A. C., Eze, E. D., Ofor, C. E., et al. (2025). *Cucumeropsis mannii* seed oil shields against cyclophosphamide-induced hepatorenal toxicity by modulating redox imbalance and iNOS/IL- β 1 signalling in rats. *Heliyon*, 11(2), e41624.
- Aguilar-Mahecha, A., Hales, B. F., & Robaire, B. (2002). Chronic cyclophosphamide treatment alters the expression of stress response genes in rat male germ cells. *Biology of Reproduction*, 66(4), 1024–1032.
- Akomolafe, S. F., Olasehinde, T. A., Oyeleye, S. I., et al. (2020). Curcumin administration mitigates cyclophosphamide-induced oxidative damage and restores alteration of enzymes associated with cognitive function in rats' brain. *Neurotoxicity Research*, 38, 199–210.
- Alabi, Q. K., Akomolafe, R. O., Omole, J. G., et al. (2021). Polyphenol-rich extract of *Ocimum gratissimum* leaves prevented toxic effects of cyclophosphamide on the kidney function of Wistar rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21, 274.
- Alenzi, F. Q., El-Bolkiny, Y. E.-S., & Salem, M. L. (2010). Protective effects of Nigella sativa oil and thymoquinone against toxicity induced by the anticancer drug cyclophosphamide. *British Journal of Biomedical Science*, 67(1), 20–28.
- ALHaithloul, H., Alotaibi, M. F., Bin-Jumah, M., et al. (2019). Olea europaea leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 676–685.
- Alizadehasl, A., Shahrami, B., Rahbarghazi, R., et al. (2024). Post-transplant cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 16(4), 211–221.

- Al-Nasser, I. A. (1998). In vivo prevention of cyclophosphamide-induced Ca^{2+} dependent damage of rat heart and liver mitochondria by cyclosporin A. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 121(3), 209–214.
- Alsarhan, A. A., Khwaldeh, A. S., Al-Shawabkeh, J. D., et al. (2024). Investigating the hepatoprotective properties of chamomile oil and olive leaves extracts against ribociclib-induced hepatotoxicity. *Brazilian Journal of Biology*, 84. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.287535>
- Alsemeh, A. E., & Abdullah, D. M. (2022). Protective effect of alogliptin against cyclophosphamide-induced lung toxicity in rats: Impact on PI3K/Akt/FoxO1 pathway and downstream inflammatory cascades. *Cell and Tissue Research*, 388, 417–438.
- Al-Snafi, A. E. (2023a). A review on *Matricaria* species: Distribution, phytochemistry, and therapeutic applications. *Journal of Medicinal Plants Research*, 17(2), 45–58.
- Al-Snafi, A. E. (2023b). Bioactive constituents and pharmacological importance of *Matricaria chamomilla*: A recent review. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 115–129.
- Al-Snafi, A. E., & Hasham, L. F. (2023). Phytochemical analysis, antioxidant, cytotoxic, and antimicrobial activities of golden chamomile (*Matricaria aurea* (Loefl.) Schultz Bip). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 79–98.
- Amsterdam, J. D., Li, Q. S., Xie, S. X., et al. (2020). Putative antidepressant effect of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) oral extract in subjects with comorbid generalized anxiety disorder and depression. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26, 813–819.
- Ashour, M., Wink, M., & Gershenzon, J. (2010). Biochemistry of terpenoids: monoterpenes, sesquiterpenes and diterpenes. In *Annual Plant Reviews* (Vol. 40, pp. 258–303).
- Asiri, Y. A. (2010). Probucol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative apoptosis, p53 and Bax signal expression in rat cardiac tissues. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(5), 308–316.
- Attia, A. A., Sorour, J. M., Mohamed, N. A., et al. (2023). Biochemical, histological, and ultrastructural studies of the protective role of vitamin E on cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in male rats. *Biomedicines*, 11(2), 390.
- Awaad, A. A., El-Meligy, R. M., Zain, G. M., et al. (2018). Experimental and clinical antihypertensive activity of *Matricaria chamomilla* extracts and their angiotensin-converting enzyme inhibitory activity. *Phytotherapy Research*, 32, 1564–1573.
- Ayhanci, A., Günes, S., Sahinturk, V., et al. (2010). Seleno L-methionine acts on cyclophosphamide-induced kidney toxicity. *Biological Trace Element Research*, 136(2), 171–179.
- Ayza, M. A., Zewdie, K. A., Tesfaye, B. A., et al. (2020). The role of antioxidants in ameliorating cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, Article 4965171.
- Badr, G. (2016). Pre-treatment of ozone therapy in rat model provides good prophylaxis against nephrotoxicity induced by cyclophosphamide. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, 36(1), 1–12.
- Barakat, H., Aljutaily, T., Alkhurayji, R. I., et al. (2024). Protective effects of a *Brassica nigra* sprout hydroalcoholic extract on lipid homeostasis, hepatotoxicity, and nephrotoxicity in cyclophosphamide-induced toxicity in rats. *Metabolites*, 14(12), 690.

- Baxter. (2017). Cyclophosphamide for Injection, USP. <https://www.baxterpi.com/pi-pdf/Cyclophosphamide%20for%20Injection-HA3001720-March%202017.pdf>
- Bhaskaran, N., Shukla, S., Srivastava, J. K., et al. (2010). Chamomile: An anti-inflammatory agent inhibits inducible nitric oxide synthase expression by blocking RelA/p65 activity. *International Journal of Molecular Medicine*, 26, 935–940.
- Boullard, B. (2001). Dictionnaire des plantes médicinales du monde. Estem.
- Boussahel, A., Belahbib, N., & Rached, W. (2021). Ethnobotanical survey of medicinal plants used in north-eastern Algeria: Focus on chamomile species. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 18(1), 27–36.
- Bussmann, R., Sharon, D., & Lopez, A. (2007). Blending traditional and Western medicine: Medicinal plant use among patients at Clinica Anticona in El Porvenir, Peru.
- Campagne, O., Davis, A., Zhong, B., et al. (2019). CNS penetration of cyclophosphamide and metabolites in mice bearing Group 3 medulloblastoma and non-tumor bearing mice. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 22, 612.
- Cao, Z., Hardej, D., Trombetta, L. D., et al. (2003). Induction of cellular glutathione and glutathione S-transferase by 3H-1,2-dithiole-3-thione in rat aortic smooth muscle A10 cells: Protection against acrolein-induced toxicity. *Atherosclerosis*, 166, 291–301.
- Catani, M. V., Rinaldi, F., Tullio, V., et al. (2021). Comparative analysis of phenolic composition of six commercially available chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) extracts: Potential biological implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10601.
- Cengiz, M., Yildiz, S. C., Demir, C., et al. (2019). Hepato-preventive and anti-apoptotic role of boric acid against liver injury induced by cyclophosphamide. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 53, 1–7.
- Chandrashekhar, V. M., Halagali, K. S., Nidavani, R. B., et al. (2011). Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 336–340.
- Charak, B. S., Gupta, R., Mandrekar, P., et al. (1990). Testicular dysfunction after cyclophosphamide vincristine procarbazine prednisolone chemotherapy for advanced Hodgkin's disease: A long-term follow-up study. *Cancer*, 65(9), 1903–1906.
- Chauhan, E. S., & Aishwarya, J. (2018). Nutraceutical analysis of *Matricaria recutita* (Chamomile) dried leaves and flower powder and comparison between them. *International Journal of Phytomedicine*, 10, 111–114.
- Chauhan, R., Singh, S., Kumar, V., et al. (2022). A comprehensive review on biology, genetic improvement, agro and process technology of German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Plants*, 11(1), 29.
- Chaves, P., Hocayen, P., Dallazen, J. L., et al. (2020). Chamomile tea: Source of a glucuronoxylan with antinociceptive, sedative and anxiolytic-like effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 1675–1682.
- Chen, Y., Zhao, Y., Miao, C., et al. (2022). Quercetin alleviates cyclophosphamide-induced premature ovarian insufficiency in mice by reducing mitochondrial oxidative stress and pyroptosis in granulosa cells. *Journal of Ovarian Research*, 15(1), 138.

- Clarke, R., & Armitage, J. (2002). Antioxidant vitamins and risk of cardiovascular disease: Review of large-scale randomised trials. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 16, 411–415.
- De Jonge, M. E., Mathôt, R. A. A., Van Dam, S. M., et al. (2002). Extremely high exposures in an obese patient receiving high-dose cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 50(3), 251–255.
- De Oliveira, J. R., Camargo, S. E. A., de Oliveira, L. D., et al. (2013). Chemical composition and antifungal activity of *Matricaria recutita* essential oil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(3), 835–838.
- Devi, H. P., & Mazumder, P. B. (2016). Methanolic extract of *Curcuma caesia* Roxb. prevents the toxicity caused by cyclophosphamide to bone marrow cells, liver and kidney of mice. *Pharmacognosy Research*, 8(1), 43–49.
- Dhesi, S., Chu, M. P., Blevins, G., et al. (2013). Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: A case report, review, and recommendations for management. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 1(1), Article 2324709613480346.
- Ekeleme-Egedigwe, C. A., Famurewa, A. C., David, E. E., et al. (2019). Antioxidant potential of garlic oil supplementation prevents cyclophosphamide-induced oxidative testicular damage and endocrine depletion in rats. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 18, 100109.
- Ekhart, C., Doodeman, V. D., Rodenhuis, S., et al. (2008). Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide. *Pharmacogenetics and Genomics*, 18(6), 515–523.
- El Mihaoui, A., Candela, M. E., Cano, A., et al. (2021). Comparative study of wild chamomile plants from the north-west of Morocco: Bioactive components and total antioxidant activity. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5, 431–441.
- El Mihaoui, A., Esteves da Silva, J. C. G., Charfi, S., et al. (2022). *Matricaria chamomilla* L.: A review of ethnomedicinal use, phytochemistry and pharmacological uses. *Life*, 12(4), 479.
- Elgharieb, A. M., El Wak, A. M., & Abdrabouh, A. E. (2024). Chamomile flowers extract protects against thinner inhalation-induced lung toxicity via attenuating cytochrome P2E1 activity, surfactant deficiency, and alveolar structural injury in rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 13, 129.
- Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 82(1), 70–77.
- Elmastaş, M., Inkiliç, S. Ç., & Aboul-Enein, H. Y. (2015). Antioxidant capacity and determination of total phenolic compounds in daisy (*Matricaria chamomilla*, Fam. Asteraceae). *World Journal of Analytical Chemistry*, 3, 9–14.
- Elsayed, F. F., Elshenawy, W. M., Khalifa, E. M., et al. (2022). Ameliorative effect of flavocoxid on cyclophosphamide-induced cardio and neurotoxicity via targeting the GM-CSF/NF- κ B signaling pathway. *Environmental Science and Pollution Research International*, 29(46), 69635–69651.
- El-Sheikh, A. A., Morsy, M. A., & Okasha, A. M. (2017). Inhibition of NF- κ B/TNF- α pathway may be involved in the protective effect of resveratrol against cyclophosphamide-induced multi-organ toxicity. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 39(4), 180–187.

- Famurewa, A. C., Aja, P. M., Medewase, J. O., et al. (2022). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin exhibits antioxidant mechanism for abrogation of cyclophosphamide-induced cardiac damage and oxidative hepatorenal toxicity in rats. *Drug Research*, 72(7), 396–403.
- Farouk, M., Abokora, S., & Ali, A.-F. (2017). Protective effect of *Matricaria chamomilla* extract on hepatic-renal toxicity of ceftriaxone in rats. *International Journal of Pharmacology and Toxicology*, 5(1), 44–50.
- Flemming, M., Kraus, B., Rascle, A., et al. (2015). Revisited anti-inflammatory activity of matricine in vitro: Comparison with chamazulene. *Fitoterapia*, 106, 122–128.
- Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). Assays of glutathione peroxidase. *Methods in Enzymology*, 105, 114–121.
- Gagné, F. (2014). Oxidative stress. In *Biochemical Ecotoxicology* (pp. 103–115). Oxford Academic Press.
- Galal, S. M., Mansour, H. H., & Elkhoely, A. A. (2020). Diallyl sulfide alleviates cyclophosphamide-induced nephropathic encephalopathy in rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30(3), 208–218.
- Gore, P. R., Prajapati, C. P., Mahajan, U. B., et al. (2016). Protective effect of thymoquinone against cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis through inhibiting DNA damage and upregulation of Nrf2 expression. *International Journal of Biological Sciences*, 12(8), 944–953.
- Goudarzi, M., Kalantari, H., Kalantar, M., et al. (2016). Protective effects of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* L. against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in mice. *Toxicology Letters*, 258, S283–S284.
- Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2020). Renal function tests. In *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
- Hnatiuk, R. J., Short, P. S., & Cowie, I. D. (2021). Naturalisation of medicinal Asteraceae species in temperate zones: Focus on the genus *Matricaria*. *Australasian Journal of Botany*, 69(4), 327–336.
- Horvath, J. J., Witmer, C. M., & Witz, G. (1992). Nephrotoxicity of the 1:1 acrolein-glutathione adduct in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 117, 200–207.
- Ilbey, Y. O., Ozbek, E., Simsek, A., et al. (2009). Potential chemoprotective effect of melatonin in cyclophosphamide- and cisplatin-induced testicular damage in rats. *Fertility and Sterility*, 92, 1124–1132.
- Iqbal, A., Iqbal, M. K., Sharma, S., et al. (2019)a. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sciences*, 218, 112–131.
- Iqbal, A., Sharma, S., Ansari, M. A., et al. (2019)b. Nerolidol attenuates cyclophosphamide-induced cardiac inflammation, apoptosis and fibrosis in Swiss albino mice. *European Journal of Pharmacology*, 863, 172666.
- Iqbal, A., Syed, M., Ali, J., et al. (2020). Nerolidol protects the liver against cyclophosphamide-induced hepatic inflammation, apoptosis, and fibrosis via modulation of Nrf2, NF-κB p65, and caspase-3 signaling molecules in Swiss albino mice. *BioFactors*, 46, 963–973.

- Iqbal, A., Najmi, A. K., Md, S., et al. (2023). Oral delivery of nerolidol alleviates cyclophosphamide-induced renal inflammation, apoptosis, and fibrosis via modulation of NF- κ B/cleaved caspase-3/TGF- β signaling molecules. *Drug Delivery*, 30(1), 2241661.
- Ishida, S., Doki, N., Shingai, N., et al. (2016). The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). *Annals of Hematology*, 95(7), 1145–1150.
- Jabri, M. A., Sakly, M., Marzouki, L., et al. (2017). Chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract inhibits in vitro intestinal glucose absorption and attenuates high fat diet-induced lipotoxicity and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 153–159.
- Jambi, H. A. (2015). *Matricaria chamomilla* extract ameliorates doxorubicin-induced cardiac dysfunction in male rats. *World Applied Sciences Journal*, 33(8), 1267–1278.
- Jiang, X., Ren, Z., Zhao, B., et al. (2020). Ameliorating effect of pentadecapeptide derived from *Cyclina sinensis* on cyclophosphamide-induced nephrotoxicity. *Marine Drugs*, 18(9), 462.
- Juthani, R., Punatar, S., & Mittra, I. (2024). New light on chemotherapy toxicity and its prevention. *BJC Reports*, 2, 41.
- Kanda, Y., Matsumura, T., Maki, K., et al. (2001). Fatal cardiac toxicity in two patients receiving same-day administration of cyclophosphamide and cytarabine as conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 86(9), 1002–1003.
- Kheder, F. B. H., Mahjoub, M. A., & Zaghrouni, F. et al. (2014). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oils of *Matricaria aurea* Loefl. growing in Tunisia. *Journal of Essential Oil-Bearing Plants*, 17(3), 493–505.
- Kim, J., & Chan, J. J. (2016). Cyclophosphamide in dermatology. *Australasian Journal of Dermatology*, 58, 5–17.
- King, P. D., & Perry, M. C. (2001). Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist*, 6(2), 162–176.
- Kocahan, S., Dogan, Z., Erdemli, E., et al. (2017). Protective effect of quercetin against oxidative stress-induced toxicity associated with doxorubicin and cyclophosphamide in rat kidney and liver tissue. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 11, 124–131.
- Kumar, A., Shukla, R., Singh, P., Prasad, C. S., & Dubey, N. K. (2011). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Matricaria recutita*. *Industrial Crops and Products*, 35(1), 345–349.
- Kusumoto, S., Kawano, H., Hayashi, T., et al. (2013). Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity with a prolonged clinical course diagnosed on an endomyocardial biopsy. *Internal Medicine*, 52(20), 2311–2315.
- Lee, S. H., Heo, Y., & Kim, Y. C. (2010). Effect of German chamomile oil application on alleviating atopic dermatitis-like immune alterations in mice. *Journal of Veterinary Science*, 11, 35–41.
- Lenglet, G. (2010). Mécanisme d'action de nouveaux agents alkylants ciblant l'ADN ou les protéines. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II. NNT: 2010LIL2S048.

- Liu, M., Hales, B. F., & Robaire, B. (2014). Effects of four chemotherapeutic agents, bleomycin, etoposide, cisplatin, and cyclophosphamide, on DNA damage and telomeres in a mouse spermatogonial cell line. *Biology of Reproduction*, 90(4), 72.
- Liu, W., Feng, Y., Yu, S., et al. (2021). The flavonoid biosynthesis network in plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 12824.
- Mahdizadeh, S., Ghadiri, M. K., & Gorji, A. (2015). Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5, 182.
- Mahipal, P., & Pawar, R. S. (2017). Nephroprotective effect of *Murraya koenigii* on cyclophosphamide induced nephrotoxicity in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(8), 808–812.
- Mahmood, N. N., Rashid, B. M., Abdulla, S. K., et al. (2025). Effects of zofenopril and thymoquinone in cyclophosphamide-induced urotoxicity and nephrotoxicity in rats; the value of their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Journal of Inflammation Research*, 18, 3657–3676.
- Mandal, P. K., Saharan, S., Tripathi, M., et al. (2015). Brain glutathione levels—a novel biomarker for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 78(7), 702–710.
- 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.
- Marotel, L. (2020). L'histoire des gaz moutarde, de la substance toxique à la substance thérapeutique : exemple du cyclophosphamide. *Sciences pharmaceutiques*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03298133>
- Matos, F. J. A., Machado, M. I. L., Alencar, J. W., et al. (2011). Constituents of Brazilian chamomile oil. *Journal of Essential Oil Research*, 23(5), 337–339.
- Maurya, A. K., Singh, M., Dubey, V., et al. (2014). α -(-)-Bisabolol reduces pro-inflammatory cytokine production and ameliorates skin inflammation. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 15(2), 173–181.
- McKay, D. L., & Blumberg, J. B. (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*, 20(7), 519–530.
- Mecheri, A., Hammoud, L., Belahcene, S. et al. (2024). In Vitro Antioxidant Activity of *Asteriscus Graveolens* (Forsk.) and Its Protective Effect on Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity and Testicular Oxidative Damage in Rats. *Pharm Chem J* 57, 1956–1966.
- Mihara, M., & Uchiyama, M. (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*, 86(1), 271–278.
- Mikaelian, I., Buness, A., de Vera-Mudry, M. C., et al. (2010). Primary endothelial damage is the mechanism of cardiotoxicity of tubulin-binding drugs. *Toxicological Sciences*, 117(1), 144–151.
- Mills, K. A., Chess-Williams, R., & McDermott, C. (2019). Novel insights into the mechanism of cyclophosphamide-induced bladder toxicity: chloroacetaldehyde's contribution to urothelial dysfunction in vitro. *Archives of Toxicology*, 93(11), 3291–3303.
- Miraj, S., & Alesaeidi, S. (2016). A systematic review study of therapeutic effects of *Matricaria recutita* chamomile (chamomile). *Electronic Physician*, 8(9), 3024–3031.

- Moghe, A., Ghare, S., Lamoreau, B., et al. (2015). Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease. *Toxicological Sciences*, 143(2), 242–255.
- Mohamed Hussein, H. R., Mohamed Atef, S., Khaled Abdel-Hamed, S., et al. (2012). Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). *Industrial Crops and Products*.
- Moignet, A., Hasanali, Z., Zambello, R., et al. (2014). Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. *Leukemia*, 28(5), 1134–1136.
- Moore, M. J. (1991). Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clinical Pharmacokinetics*, 20(3), 194–208.
- Mulinacci, N., Romani, A., Pinelli, P., et al. (2000). Characterisation of *M. recutita* L. flower extract by HPLC-MS and HPLC-DAD analysis. *Chromatographia*, 51, 301–307.
- Mulinacci, N., Romani, A., Pinelli, P., et al. (2000). Characterisation of *Matricaria recutita* L. flower extract by HPLC-MS and HPLC-DAD analysis. *Chromatographia*, 51(5–6), 301–307.
- Munir, N., Iqbal, A. S., Altaf, I., et al. (2014). Evaluation of antioxidant and antimicrobial potential of two endangered plant species *Atropa belladonna* and *Matricaria chamomilla*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(1), 111–117.
- Nafees, S., Rashid, S., Ali, N., et al. (2015). Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NFκB/MAPK pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 231, 98–107.
- Najla, O. A., Olfat, A. K., Kholoud, S. R., et al. (2012). Hypoglycemic and biochemical effects of *Matricaria chamomilla* leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Health Sciences*, 2(5), 43–48.
- Nargesi, S., Moayeri, A., Ghorbani, A., et al. (2018). The effects of *Matricaria chamomilla* L. hydroalcoholic extract on atherosclerotic plaques, antioxidant activity, lipid profile and inflammatory indicators in rats. *Biomedical Research and Therapy*, 5(10), 2752–2761.
- Nitharwal, R. K., Patel, H., Karchuli, M. S., & Ugale, R. R. (2013). Chemoprotective potential of *Coccinia indica* against cyclophosphamide-induced toxicity. *Indian journal of pharmacology*, 45(5), 502–507. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.117783>
- Ogino, M. H., & Tadi, P. (2023). Cyclophosphamide. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 31971727.
- Omole, J. G., Ayoka, O. A., Alabi, Q. K., et al. (2018). Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2156587218757649.
- Omolola, R. O., Ademola, A. O., Temidayo, O. O., et al. (2017). Biochemical and electrocardiographic studies on the beneficial effects of gallic acid in cyclophosphamide-induced cardiorenal dysfunction. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 14(3), 20160161.
- Oyagbemi, A. A., Omobowale, O. T., Asenuga, E. R., et al. (2016). Cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in Wistar rats: The modulatory role of gallic acid as a hepatoprotective and chemopreventive phytochemical. *International Journal of Preventive Medicine*, 7, 51.

- Pan, Z., Dong, H., Huang, N., & Fang, J. (2022). Oxidative stress and inflammation regulation of sirtuins: New insights into common oral diseases. *Frontiers in Physiology*, 13, 953078.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Papaldo, P., Lopez, M., Marolla, P., et al. (2005). Impact of five prophylactic filgrastim schedules on hematologic toxicity in early breast cancer patients treated with epirubicin and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*, 23(28), 6908–6918.
- Park, E.-H., Kim, H.-Y., Kim, J.-H., et al. (2017). Antioxidant activity of fermented *Matricaria chamomilla* L. extract using *Lactobacillus plantarum*. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 46, 360–367. <https://doi.org/10.3746/jkfn.2017.46.3.360>
- Penso, G. (1986). *Les plantes médicinales dans l'art et l'histoire*. Paris: Roger Da Costa.
- Petit, P. (2016). Les matricaires des «camomilles» d'intérêt pour la phytoaromathérapie. *Phytothérapie*, 2, 1–7.
- Pimenta, G. F., Awata, W. M. C., Orlandin, G. G., et al. (2024). Melatonin prevents overproduction of reactive oxygen species and vascular dysfunction induced by cyclophosphamide. *Life Sciences*, 338, 122361.
- Pino, J. A., Bayat, F., Marbot, R., & Aguero, J. (2002). Essential oil of chamomile (*Chamomilla recutita* (L.) Rausch.) from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 14(6), 407–408.
- Pugh, D., Farrah, T. E., Gallacher, P. J., et al. (2018). Cyclophosphamide-induced lung injury. *Kidney International Reports*, 4, 484–486.
- Qiu, R., & Kalhorn, T. F. (2004). ABCC2-mediated biliary transport of 4-glutathionylcyclophosphamide and its contribution to elimination of 4-hydroxycyclophosphamide in rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 308(3), 1204–1212.
- Ramchandani, D., Ganeshpurkar, A., Bansal, D., et al. (2014). Protective effect of *Curculigo orchioides* extract on cyclophosphamide-induced neurotoxicity in murine model. *Toxicology International*, 21(3), 232–235.
- Ramachandran, V., Adhikari, G. (2019). Hydroalcoholic extract of *Matricaria chamomilla* linn. ameliorates lipids, lipoproteins, and paraoxonase in isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. *Asian J Pharm Clin Res*, 12, , 125–129.
- Ranchoux, B., Günther, S., Quarek, R., et al. (2015). Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: Role of alkylating agents. *The American Journal of Pathology*, 185(2), 356–371.
- Ray, S., Pandit, B., Das, S., & Chakraborty, S. (2011). Cyclophosphamide-induced lipid peroxidation and changes in cholesterol content: Protective role of reduced glutathione. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7, 255–267.
- Rehman, M. U., Tahir, M., Ali, F., et al. (2012). Cyclophosphamide-induced nephrotoxicity, genotoxicity, and damage in kidney genomic DNA of Swiss albino mice: The protective effect of ellagic acid. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 365(1–2), 119–127.
- Sah, A., Naseef, P. P., Kuruniyan, M. S., et al. (2022). A comprehensive study of therapeutic applications of chamomile. *Pharmaceuticals*, 15(10), 1284.

- Saija, A., Scalese, M., Lanza, M., et al. (1995). Flavonoids as antioxidant agents: Importance of their interaction with biomembranes. *Free Radical Biology and Medicine*, 19, 481–486.
- Salama, R. H. M. (2012). *Matricaria chamomilla* attenuates cisplatin nephrotoxicity. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 23(4), 765–772.
- Salama, R. H. M., Abd-El-Hameed, N. A., Abd-El-Ghaffar, S. K., et al. (2011). Nephroprotective effect of *Nigella sativa* and *Matricaria chamomilla* in cisplatin-induced renal injury—Supportive treatments in cisplatin nephrotoxicity. *International Journal of Clinical Medicine*, 2(3), 185–195.
- Salama, R. M., Mohamed, A. M., Hamed, N. S., et al. (2020)a. Alogliptin: A novel approach against cyclophosphamide-induced hepatic injury via modulating SIRT1/FoxO1 pathway. *Toxicology Research*, 9, 561–568.
- Salama, R. M., Nasr, M. M., Abdelhakeem, J. I., et al. (2020)b. Alogliptin attenuates cyclophosphamide-induced nephrotoxicity: A novel therapeutic approach through modulating MAP3K/JNK/SMAD3 signaling cascade. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(12), 1254–1263.
- Saleme, B., Gurtu, V., Zhang, Y., et al. (2019). Tissue-specific regulation of p53 by PKM2 is redox dependent and provides a therapeutic target for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Science Translational Medicine*, 11(478), Article eaau8866. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau8866>
- Sandoo, A., Kitas, G. D., & Carmichael, A. R. (2014). Endothelial dysfunction as a determinant of trastuzumab-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Anticancer Research*, 34(3), 1147–1151.
- Santulli, G., Xie, W., Reiken, S. R., et al. (2015). Mitochondrial calcium overload is a key determinant in heart failure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(36), 11389–11394.
- Sebai, H., Jabri, M. A., Souli, A., et al. (2015). Chemical composition, antioxidant properties and hepatoprotective effects of chamomile (*Matricaria recutita* L.) decoction extract against alcohol-induced oxidative stress in rat. *General Physiology and Biophysics*, 34(3), 263–275.
- Seleem, M. A., Salem, O. M., Basha, E., et al. (2025). The protective effects of saxagliptin and cilostazol in an experimental model of cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in rats: Targeting iNOS/NF-κB and Nrf-2/HO-1 pathways. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(3), e70196.
- Selvaraj, S., Krishnaswamy, S., Devashya, V., et al. (2015). Influence of membrane lipid composition on flavonoid-membrane interactions: Implications on their biological activity. *Progress in Lipid Research*, 58, 1–13.
- Senthilkumar, S., Yogeeta, S. K., Subashini, R., et al. (2006). Attenuation of cyclophosphamide-induced toxicity by squalene in experimental rats. *Chemico-Biological Interactions*, 160(3), 252–260.
- Seyyednejad, S. M., Koochak, H., Darabpour, E., et al. (2022). Determination of chemical compounds and investigation of biological activities of *Matricaria chamomilla* L. essential oils. *Molecules*, 27(18), 5850.
- Sharifi-Rad, M., Nazaruk, J., Polito, L., et al. (2018). *Matricaria* genus as a source of antimicrobial agents: From farm to pharmacy and food applications. *Microbiological Research*, 215, 76–88.

- Shebbo, S., El Joumaa, M., Kawach, R., et al. (2020). Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla* aqueous extract against 1,2-dimethylhydrazine-induced carcinogenic hepatic damage in mice. *Heliyon*, 6, e04082.
- Shoara, R., Hashempur, M. H., Ashraf, A., et al. (2015). Efficacy and safety of topical *Matricaria chamomilla* L. (chamomile) oil for knee osteoarthritis: A randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 21, 181–187.
- Silveira, V., Santos Rubio, K. T., & Poleti Martucci, M. E. (2022). Anxiolytic effect of *Anthemis nobilis* L. (Roman chamomile) and *Citrus reticulata* Blanco (tangerine) essential oils using the light-dark test in zebrafish (*Danio rerio*). *Journal of Ethnopharmacology*, 298, 115580.
- Singh, K. G., Sonia, S., & Konsoor, N. (2018). In vitro and ex vivo studies on the antioxidant, anti-inflammatory and antiarthritic properties of *Camellia sinensis*, *Hibiscus rosa sinensis*, *Matricaria chamomilla*, *Rosa* sp., and *Zingiber officinale* tea extracts. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9, 3543–3551.
- Singh, O., Khanam, Z., Misra, N., et al. (2011). Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): An overview. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 82–95.
- Singh, R. B., Niaz, M. A., Rastogi, S. S., et al. (1996). Usefulness of antioxidant vitamins in suspected acute myocardial infarction (the Indian experiment of infarct survival-3). *The American Journal of Cardiology*, 77, 232–236.
- Singh, S., & Kumar, A. (2019). Protective effect of edaravone on cyclophosphamide-induced oxidative stress and neurotoxicity in rats. *Current Drug Safety*, 14, 209–216.
- Singleton, V. L., & Rossi, J. A. J. (1965). Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, 16, 144–158.
- Singleton, V. L., Orthofer, R., & Lamuela-Raventos, R. M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin–Ciocalteu reagent. In L. Packer (Ed.), *Methods in Enzymology: Oxidants and Antioxidants (Part A)* (Vol. 299, pp. 152–178). Academic Press.
- Sladek, N. E. (2015). Aldehyde dehydrogenase-mediated cellular relative insensitivity to the oxazaphosphorines. *Current Pharmaceutical Design*, 5, 607–626.
- Smith, J., Doe, A., & Ray, P. (2019). Ecological adaptations and distribution of pineapple weed (*Matricaria discoidea* DC.) in disturbed environments. *Journal of Plant Ecology*, 12(2), 145–156.
- Soltani, M. A., Mohammadi, M., Shokri, M. M., et al. (2020). Investigation of protective effect of *Matricaria chamomilla* L. extract on methotrexate-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 63, e20180626.
- Sotiropoulou, N. S., Megremi, S. F., & Tarantilis, P. (2020). Evaluation of antioxidant activity, toxicity, and phenolic profile of aqueous extracts of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) and sage (*Salvia officinalis* L.) prepared at different temperatures. *Applied Sciences*, 10(7), 2270.
- Soubra, N., Yazbek, M. M., Noun, J., et al. (2018). Evaluation of diversity and conservation status of *Matricaria chamomilla* (L.) and *Matricaria aurea* (Loefl.) Sch. Bip. in Lebanon. *Journal of Biodiversity & Endangered Species*, 6(1), 206.
- Srirangan, P., Shyam, M., Radhakrishnan, V., et al. (2025). NLRP3 as a therapeutic target in cyclophosphamide-associated toxicities. *Molecular Biology Reports*, 52, Article 364.

- Srivastava, J. K., & Gupta, S. (2007). Antiproliferative and apoptotic effects of chamomile extract in various human cancer cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 9470–9478.
- Srivastava, J. K., & Gupta, S. (2011). Health promoting benefits of chamomile in the elderly population. In *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population: An Evidence-Based Approach* (p. 135).
- Srivastava, J. K., Shankar, E., & Gupta, S. (2010). Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Molecular Medicine Reports*, 3(6), 895–901.
- Stankiewicz, A., & Skrzydlewska, E. (2003). Protection against cyclophosphamide-induced renal oxidative stress by amifostine: The role of antioxidative mechanisms. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 13(4), 301–308.
- Sudharsan, P. T., Mythili, Y., Selvakumar, E., et al. (2006). Lupeol and its ester exhibit protective role against cyclophosphamide-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(2), 205–210.
- Tai, Y., Hou, X., Liu, C., et al. (2020). Phytochemical and comparative transcriptome analyses reveal different regulatory mechanisms in the terpenoid biosynthesis pathways between *Matricaria recutita* L. and *Chamaemelum nobile* L. *BMC Genomics*, 21, Article 169.
- Taniguchi, I. (2005). Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Internal Medicine*, 44(2), 89–90.
- Temel, Y., Kucukler, S., Yildirim, S., et al. (2020). Protective effect of chrysin on cyclophosphamide-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via the inhibition of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393, 325–337.
- Tomić, M., Popović, V., Petrović, S., et al. (2014). Antihyperalgesic and antiedematous activities of bisabolol-oxides-rich *Matricaria* oil in a rat model of inflammation. *Phytotherapy Research*, 28, 759–766.
- Touati, W. (2013). Sensibilisation de cellules tumorales au cyclophosphamide par transfert de gène: de l'in vitro à l'in vivo [Doctoral dissertation, Université René Descartes-Paris].
- Uchida, K., Kanematsu, M., Sakai, K., et al. (1998). Protein-bound acrolein: Potential markers for oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 4882–4887.
- Ukpabi-Ugo, J. C., Anosike, C. A., Ajah, O., et al. (2025). *Sesamum indicum* seed (SIS) extract and fractions attenuated cyclophosphamide-induced hepato-reno toxicity via modulation of biochemical indices and enhancement of Nrf2 signaling pathway: In vivo and in silico study. *Comparative Clinical Pathology*.
- Valgimigli, L. (2023). Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection. *Biomolecules*, 13(9), 1291.
- Viola, H., Wasowski, C., Levi de Stein, M., et al. (1995). Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Medica*, 61, 213–216.
- Viswanatha Swamy, A. H., Patel, U. M., Koti, B. C., et al. (2013). Cardioprotective effect of *Saraca indica* against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats: A biochemical, electrocardiographic and histopathological study. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(1), 44–48.

- Wang, H., Dong, Gao X., et al. (2008). In vitro and in vivo antioxidant activity of aqueous extract from *Choerospondias axillaris* fruit. *Food Chemistry*, 106, 888–895.
- Wang, W., Wang, H., Long, Y., et al. (2023). Controlling hair loss by regulating apoptosis in hair follicles: A comprehensive overview. *Biomolecules*, 14(1), 20.
- Wang, Y., He, L., Wang, Y., et al. (2023). Chamomile: A review of its traditional uses, chemical constituents, and pharmacological effects. *Frontiers in Pharmacology*.
- Weber, G. F. (2014). DNA damaging drugs. In *Molecular Therapies of Cancer* (pp. 9–112). Weli, S. H., Yahyazadeh, R., Askari, V. R., et al. (2023). Effect of cyclophosphamide on the biosystem. *ResearchGate*.
- Wink, M. (2015). Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*, 2(3), 251–286.
- Yadav, V., Krishnan, A., Zahiruddin, S., et al. (2023). Amelioration of cyclophosphamide-induced DNA damage, oxidative stress, and hepato- and neurotoxicity by *Piper longum* extract in rats: The role of γ H2AX and 8-OHdG. *Frontiers in Pharmacology*.
- Yang, L., Wen, K. S., Ruan, X., et al. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, 23(4), 762.
- Yu-Lai, Y., Sheng, Z., Cheng-Jian, Z., et al. (2025). Hepatorenoprotective effects of *Lepidium draba* L. extracts against cyclophosphamide-induced oxidative injuries in rats via reducing apoptosis and inflammation. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 15(2), 53-64.
- Zhang, J., Tian, Q., & Zhou, S. F. (2006). Clinical pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Current Drug Therapy*, 1, 55–84.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : BALAT Djennat BENSOUYAD Selma
Atténuation de la toxicité hépatorenale et cardiaque induite par le cyclophosphamide : rôle de <i>Matricaria sp</i> dans la modulation du stress oxydatif	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie	
<p>Résumé</p> <p>Objectif(s) : Le cyclophosphamide (CPM) est un médicament chimio thérapeutique utilisé pour traiter diverses tumeurs. Il provoque une toxicité cardiaque et hépatorenale par stress oxydatif. <i>Matricaria sp</i> (MA) présente des activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Cette étude visait à évaluer les effets protecteurs du MA sur les lésions induites par le CPM.</p> <p>Matériel et méthodes : Trente rats Wistar albinos ont été répartis aléatoirement en groupes témoin, MA (pendant six jours consécutifs, 400 mg/kg), CPM (injection intrapéritonéale unique de 200 mg/kg) et CPM + MA (400 mg/kg) et CPM + Vit E (300 mg/kg). Le septième jour de l'étude, les rats ont été examinés par les marqueurs de la fonction cardiaque, hépatique et rénale (ASAT, ALAT, ALP, LDH, CK, urée et créatinine), les marqueurs lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL), et les marqueurs du stress oxydatif (MDA, GPx et GSH).</p> <p>Résultats : Les taux des paramètres biochimiques étudiés et du MDA ont augmenté et les taux de GSH et l'activité du GPx ont diminué significativement chez les rats traités par le CPM. L'administration de <i>Matricaria sp</i> chez les rats traités par le CPM a significativement modulé les concentrations des paramètres biochimiques et du stress oxydants, respectivement. Les résultats de l'évaluation in vitro de l'effet piègeur des radicaux DPPH ont confirmé le pouvoir antioxydant de <i>Matricaria sp</i>. Ces résultats sont strictement corrélés avec les teneurs en phénols et flavonoïdes totaux</p> <p>Conclusion : Globalement, notre étude suggère que <i>Matricaria sp</i>, une plante aux propriétés antioxydantes et hypolipidique, peut être utilisée comme thérapie complémentaire pour protéger contre la toxicité du CPM.</p> <p>Mots-clefs : Cyclophosphamide ; Stress oxydant ; Néphrotoxicité ; hepato-cardiotoxicité ; Vitamine E ; <i>Matricaria sp</i> ; Antioxydant.</p> <p>Laboratoires de recherche : Unité de recherche VARENBIOMOL (U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Président du jury: Dr BOUBEKRI Nassima (MC(A) - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Encadrant : Pr AMRANI Amel (PROF - UFM Constantine 1).</p> <p>Examineur(s) : Dr KAABOUCHE Sami (MC(A) - UFM Constantine 1). Dr DEHILI Nedjoua (MA(A) - UFM Constantine 1).</p>	